



Pediatría

<http://www.revistapediatria.org/>
DOI: <https://doi.org/10.14295/rp.v54i4.335>



Originales

Apego infantil: implicaciones clínicas, neurobiológicas y genéticas

Jhon Camacho-Cruz^{a,b}, Luz Dary Gutiérrez-Castañeda^a, Antonio José Serna-Ramírez^a, Ana María Garavito-Acuña^a, Natalia Alexandra Gordillo-Guerrero^a, Karla Valentina Rodríguez-Muñoz^a, Daniela Lucia Espitia-Esquivel^a, Angie Lizeth Cedano-Nova^a, Santiago Martínez-Valero^a, Laura Alejandra Méndez-Benítez^a, Jaime Nicolás Nieto-Aldana^a, Melissa Alejandra Rodríguez-Martínez^a, Natalia Castillo^c.

a Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS

b Sociedad de Cirugía de Bogotá - Hospital de San José

c Psicóloga con enfoque Perinatal, educadora de padres en disciplina positiva, Profundización y formación continua en Apego y buenos tratos.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 06 de junio de 2021

Aceptado: 14 de marzo de 2022

Editor invitado

Alvaro León Jácome Orozco

Palabras clave:

Apego a Objetos

Impactos en la Salud

Corteza prefrontal

Genes

Pediatría

R E S U M E N

Introducción: El término apego en la comunidad médica es poco conocido, sin embargo, cumple un papel de gran importancia dentro del desarrollo humano ya que está involucrado en la determinación de las características psicológicas y emocionales de los infantes respecto a su personalidad y la consolidación de sus relaciones interpersonales. **Objetivo:** realizar una revisión narrativa de los tipos de apego, asociaciones clínicas, bases genéticas y neurobiológicas de la formación de un apego seguro e inseguro. **Métodos:** se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en bases de datos y revistas académicas donde se abarcaron los genes COMT, SLC6A4 - 5 HTTLPR, DRD4, DRD2, OXTR. **Resultados:** Se encontró que el apego inseguro es un factor de riesgo para el desarrollo de síntomas depresivos, trastornos del espectro de la psicosis, pensamientos e intentos suicidas, mayor proporción de déficit de atención y uso de sustancias psicoactivas a largo plazo. **Conclusiones:** la presencia de las variaciones genéticas documentadas no permite establecer una relación directa con el tipo de apego desarrollado y sus consecuencias. Todas las variaciones genéticas guardan un mayor grado de influencia si se acompañan de la presencia de factores ambientales negativos como lo es la exposición a madres poco sensibles y otros factores medioambientales como las experiencias adversas de la niñez.

*Autor para correspondencia. Jhon Camacho Cruz

Correo electrónico: jhcamacho@fucsalud.edu.co

Attachment: clinical, neurobiological, and genetic implications

A B S T R A C T

Keywords:

Object Attachment
Impacts on Health
Prefrontal cortex
Genes
Pediatrics

Introduction: The term attachment in the medical community is little known; however, it plays a critical role in human development since it determines the psychological and emotional characteristics of infants regarding their personality and the consolidation of their interpersonal relationships. **Objective:** To carry out a narrative review of the types of attachment, clinical associations, and genetic and neurobiological bases of forming a secure and insecure attachment. **Methods:** A systematic literature search was conducted in databases and academic journals covering the COMT, SLC6A4 - 5 HTTLPR, DRD4, DRD2, and OXTR genes. **Results:** Insecure attachment was found to be a risk factor for the development of depressive symptoms, psychosis spectrum disorders, suicidal thoughts and attempts, a higher proportion of attention deficit, and long-term use of psychoactive substances. **Conclusions:** documented genetic variations do not allow establishing a direct relationship with the type of attachment developed and its consequences. All genetic variations have a more significant influence if accompanied by adverse environmental factors, such as exposure to insensitive mothers, and other environmental factors, such as adverse childhood experiences.

Introducción

Los seres vivos tienden a buscar refugio cuando se sienten amenazados por condiciones ambientales, sociales, culturales o demográficas. Esta búsqueda surge de la necesidad de protección e instinto inherente al ser para la conservación de la vida propia. Además, es necesaria la búsqueda de un refugio que regule emocionalmente y sirva como soporte frente a situaciones adversas (1,2). El presente artículo revisa narrativamente los tipos de apego, sus componentes neurobiológicos, asociaciones clínicas, consecuencias y algunos de sus componentes genéticos.

Métodos

Se realizó un artículo de revisión narrativa y se planteó una estrategia de búsqueda sistemática de la literatura de los genes implicados en el apego, con los siguientes términos MeSH: «Object Attachment», «Serotonin Plasma Membrane Transport Proteins», «Catechol O-Methyltransferase». Como términos adicionales de búsqueda libre se abarcaron: «DRD2 protein, human», «5HTTLPR», «OXTR protein, human», «DRD4», «SNV», «SNP», «Polymorphism», «COMT protein, human»; «Meta-analysis», «Personality disorders», «Mental disorders», «Substance use».

Se incluyeron estudios escritos en inglés, francés y español, no se limitó la búsqueda por fecha de publicación, ni por tipo de diseño epidemiológico. La búsqueda fue realizada en la base de datos *PubMed* y *Science Direct*. Se realizó búsqueda manual en revistas de psicología, psiquiatría y neurología. La extracción de los datos se realizó teniendo en cuenta los artículos elegidos (Ver figura 1).

Estos fueron revisados por diferentes autores con el objetivo de llegar a un consenso sobre la definición de apego de acuerdo con la literatura. Posteriormente, se establecieron los parámetros para el desarrollo de la narrativa en tres aspectos:

tipos de apego e implicaciones y consecuencias del apego, los aspectos neurobiológicos y los genes asociados al apego y su función.

Definición de apego

John Bowlby, médico psiquiatra y psicoanalista y Mary Ainsworth, psicóloga, establecieron las bases teóricas del apego (1). El término «apego» se define como la necesidad inherente de los individuos de construir vínculos afectivos confiables y seguros con personas determinadas a lo largo de la vida (2). La creación de estos lazos emocionales entre el niño (menos dotado) y su adulto cuidador (más dotado) surgen para que el adulto al cuidado supla la necesidad biológica y emocional que naturalmente tiene la cría humana de ser protegida y regulada frente a los peligros o situaciones de estrés (1,2).

La búsqueda de proximidad con una persona definida (competente), guía los comportamientos individuales y orienta las elecciones y decisiones dentro del entorno social. Si el niño se mantiene cerca de la figura de apego se sentirá protegido en el marco de cualquier situación que perciba como amenazante o estresante, y de esta manera aumentará sus posibilidades de realizar ajustes sociales que le impliquen supervivencia (3). Aunque el principal modelo donde se vislumbra el forjamiento del vínculo es en la relación entre la madre y su hijo, también es posible que los niños establezcan este condicionamiento con padres, cuidadores o familiares que proporcionan seguridad y que dan una respuesta de calidad a las necesidades del infante. En este orden de ideas, la aparición de este vínculo implica la aparición de una sensación permanente de disponibilidad que sustenta la base segura desde la cual el niño va a explorar el mundo (4).

La teoría del apego propuesta por Bowlby se fundamenta en tres postulados básicos: 1) Desarrollo de sentimientos según sea el vínculo establecido. Cuando un individuo cuenta con una

Figura 1. Diagrama PRISMA

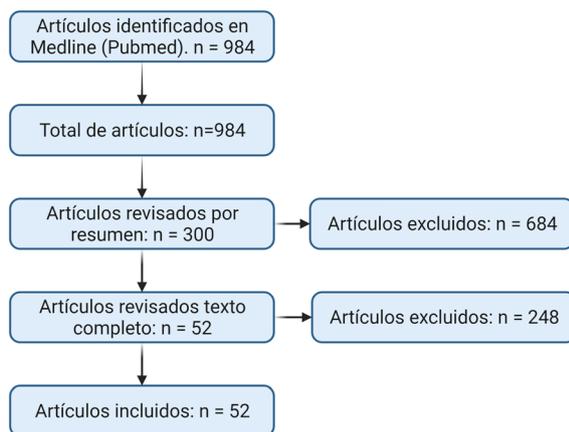


figura de apego estable, predominan los sentimientos de confianza, seguridad y afecto, mientras que, si el sujeto no logra establecer una relación adecuada con su figura cuidadora, sobresalen los sentimientos de miedo, inseguridad y abandono (5). 2) Desarrollo de la confianza de los niños, la cual es dependiente del grado de sensibilidad de los padres y de la calidad de su respuesta, reconociendo así un proceso en permanente construcción que va a mantenerse por el resto de la vida (6) y 3) Accesibilidad y capacidad de respuesta de las figuras de apego, que le permitirán al niño la configuración de esquemas cognitivos y emocionales que se irán reforzando con la experiencia (7).

El sistema de guía que utiliza el individuo para dirigir acciones, comportamientos y procesamiento de emociones y su regulación se conoce como modelo operativo interno (MOI). Este le permite al niño moldear su conducta, formar su autoconcepto y su autoestima, definir la calidad y tipo de relaciones afectivas que entablará en el futuro, por lo tanto, una parte del desarrollo posterior del ser humano es el reflejo del patrón de apego establecido en la infancia (8).

Tipos de apego

Los tipos de apego surgieron de la aplicación de un modelo experimental reconocido como la «situación del extraño» (el rango de edad en que se realiza este modelo es inferior a los 12 meses). Este tenía como objetivo determinar la reacción de los niños en un ambiente controlado (habitación) ante la ausencia de la madre y la presencia de un extraño, para así poder evaluar cómo se modificaban las conductas de exploración (9). (Ver figura 2).

Apego seguro

El apego seguro se desarrolla gracias a la sensibilidad y disponibilidad de la madre ante la presencia de peligro revelando calidez, confianza y seguridad. Estos niños mantienen una interdependencia en sus relaciones, son capaces de usar a sus figuras de apego como una base segura

desde la cual pueden explorar su entorno y volver a estar en momentos de angustia teniendo certeza de su disponibilidad total, así como permitir el desarrollo de su autonomía progresiva y un modelo mental interno de confianza (10). La principal característica de estos niños es la disminución de la conducta exploratoria ante la ausencia de la madre, mostrando actitudes de molestia y angustia que se resuelven al reencuentro.

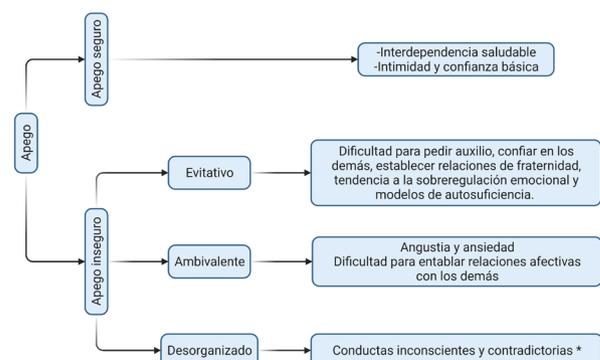
Esto deja en evidencia que la madre cumple el rol de una base segura, desde la cual el niño puede volver a explorar su entorno. Las madres sensibles y que responden a las señales de sus hijos se encargan de propiciar y resolver la necesidad de proximidad e interdependencia establecida (7). En la vida adulta impacta en el afecto positivo, alto grado de concentración y disminución de los estados de tristeza o apatía. Adicionalmente, estos casos expresan su enojo de manera controlada y tienden a buscar soluciones ante la adversidad (1).

Apego inseguro evitativo

Este tipo de apego se caracteriza por la falta de confianza por parte del niño respecto a su madre o cuidador, respuesta de baja calidad debido a una sensación de escasa disponibilidad por parte del adulto cuidador y a la presencia de acontecimientos pasados donde fue rechazado ante la búsqueda de protección en eventos estresantes. Estos individuos en su etapa adulta exponen hostilidad, dificultad para confiar en los demás, para establecer relaciones emocionales y tendencia a la autosuficiencia. La autosuficiencia es un rasgo que se va desarrollando en la medida que las necesidades auténticas del bebe y/o niño son atendidas de manera adecuada y el niño va adquiriendo habilidades (11).

Estos niños se muestran independientes de forma prematura llegando al punto de no requerir a su madre o cuidador como base segura. En ausencia de ellos, se puede evidenciar ansiedad e irritabilidad, sin embargo, al regreso de la madre, no presentan angustia ni preocupación, pero sí muestran necesidad del adulto, pero renuncian a su presencia. Estos niños evitan el contacto físico y adoptan posturas de indiferencia al saber que su madre podría no estar disponible (12).

Figura 2. Tipos de apego y consecuencias a largo plazo



Se muestran los tipos y subtipos de apego y las conductas generadas en cada uno por el niño. *Conductas no esclarecidas para este subtipo de apego (1, 4, 5,12).

Apego inseguro ambivalente

Este patrón de apego se caracteriza por una actitud variable, dependencia excesiva en donde la figura del cuidador está disponible sólo en ciertas ocasiones. Estos niños denotan preocupación ante la ausencia de la madre, pero al momento de su regreso, adoptan conductas como irritación, resistencia al contacto y al acercamiento (ambivalencia). Este relacionamiento se explica a partir de una disponibilidad variable de la madre que péndula entre momentos cálidos y sensibles y otros fría y seca. Esto genera mayor grado de dependencia, falta de autonomía del niño y un pensamiento contradictorio frente a su figura de apego (1). Así mismo, predispone a que no se establezca una base segura desde la cual el niño pueda explorar el entorno y es usual que tiendan a presentar alto grado de ansiedad ante la separación. En términos generales, el niño suele presentarse angustiado y ansioso, y con dificultad para entablar relaciones afectivas con los demás. Sus modelos operativos internos se centran en emociones que son reflejo de la preocupación que manifiestan por las situaciones adversas de su vida (4,5).

Apego inseguro desorganizado

Este estilo de apego presenta una conducta ambigua de los niños respecto a su madre. Se produce una vinculación utilitaria en la cual la cría humana busca protegerse de la frustración y la vulnerabilidad en el experimento de la situación extraña. Las características que presentan estos niños son: expresión triste ante el encuentro con la madre, llanto inesperado después de mostrarse tranquilo, adopción de posturas rígidas o movimientos estereotipados, alto grado de inseguridad, depresión, enojo y pueden llegar a ser completamente pasivos o directamente no responden caracterizando sus conductas impredecibles (1,5). Lo cual los deja en riesgo por la necesidad de dependencia por sus adultos de acuerdo con la edad y tiempo madurativo.

Implicaciones del apego en el desarrollo del individuo

La consolidación y desarrollo de cualquier tipo de apego es multifactorial. Los factores que intervienen son de tipo ambiental, cultural y genéticos, los cuales están asociados al niño, la madre, su padre, su familia y sus cuidadores. Se puede afirmar que las personas con apego seguro suelen responder de forma neutral ante los problemas, fomentando la búsqueda de soluciones. Según lo anterior, los patrones de apego que se consolidan durante la niñez están íntimamente relacionados con la capacidad de los sujetos para formar relaciones sociales durante la vida.

Específicamente, el apego seguro se correlaciona de manera positiva con la capacidad de los individuos para establecerse socialmente (5). Por otro lado, aquellos casos de apego desorganizado presentan dificultad para formar y mantener vínculos con otros y, sobre todo, para consolidar habilidades sociales (5). De la misma forma, la carencia de empatía no permite que los seres humanos desarrollen relaciones sanas y duraderas con su ambiente y en un escenario prospectivo predispone al individuo a desarrollar problemas de salud mental (13).

Dentro de los factores ambientales relacionados con el apego se destaca la sensibilidad materna, esta se caracteriza por ser una capacidad innata de la madre y permite la percepción de las señales de estrés o satisfacción que el bebe emite para poder ofrecer una respuesta ajustada. Este sistema de reconocimiento de patrones resulta especialmente importante ya que hay evidencia que postula que madres con patologías como depresión y/o ansiedad, tienden a exponer una baja sensibilidad e identificación de necesidades del niño, con lo cual se ve limitada la calidad de la respuesta que le ofrecen a sus hijos y se presta cómo punto desencadenante de condiciones que comprometen el apego seguro. La calidad de la respuesta tiene componentes como la contingencia, la cercanía en el tiempo, la sensibilidad, la amabilidad y la eficacia de la resolución que se traducen en disponibilidad. En un metaanálisis realizado por Barnes y Theule en 2019, se encontró asociación entre depresión materna y riesgo de aparición de apego inseguro en los niños, en comparación con aquellos menores que contaban con madres sin depresión (OR de 1.8, IC-95 % [1.42 – 2.29]) (14).

Consecuencias del apego inseguro

Los individuos con un apego de tipo inseguro muestran un mayor grado de asociación con alteraciones en los procesos sociales y a trastornos internalizantes como la depresión. A menor disponibilidad de una figura de cuidador, los niños desarrollan sentimientos negativos, rabia o falta de confianza, lo cual se relaciona con baja autoestima y deterioro de la autoimagen.

Las personas que tienen un tipo de apego ansioso tienden a buscar la aprobación en los demás y no en ellos mismos. Bravo y Tapia, demostraron que los adolescentes que puntuaron como seguros en el cuestionario de relaciones interpersonales (RQ) tienen mayores puntajes de autoestima respecto a los de apego inseguro (15). Dagan y cols. demostraron en su metaanálisis que los individuos con apego inseguro presentaban un aumento en los niveles de depresión en comparación con aquellos que tenían un apego seguro ($d = 0.21$, IC-95 % [0.08 – 0.33]), el tipo inseguro-preocupado manifestó más síntomas depresivos ($d = 0.48$, IC del 95 % [0.30 – 0.65]), comparado con aquellos que presentaban apego inseguro evitativo ($d = 0.09$, IC-95 % [-0.03 – 0.22]).

En ese mismo estudio se encontró que aquellos sujetos que tenían un apego inseguro presentaban más síntomas depresivos que aquellos con apego seguro y organizado ($d = 0.29$, IC-95 % [0.14 ± 0.44]) (16).

Miniati M., sugiere que la presentación de ideas y conductas suicidas pueden depender de la interacción entre factores relacionados con emergencias psiquiátricas y la presencia de patrones de apego inadecuados, sin embargo, es necesario aclarar esta relación. Al comparar diferentes estudios donde se buscaba la relación del apego inseguro como predictor de riesgo suicida, se encontró que los estudiantes con antecedentes de pensamientos suicidas o intentos de suicidio tenían un apego menos seguro que los controles ($p < 0.05$), esto a su vez se asoció con inestabilidad familiar (padres que estuvieron emocionalmente ausentes durante su infancia). Por otro lado, los pacientes que presentan ideas suicidas e historia

de comportamiento suicida tenían una mayor prevalencia de apego inseguro y en el 86 % de los casos habían experimentado un trauma relacionado al apego. Finalmente, los adultos con depresión bipolar o unipolar con intentos de suicidio exhibían un estilo de apego ansioso (OR de 1.33, IC-95 % [1.01 – 1.72], $p=0.038$) en comparación con pacientes sin antecedentes de intentos suicidas (17).

Algunos autores han descrito una mayor capacidad de atención en niños con un patrón de apego seguro en comparación con aquellos que presentan apego de tipo inseguro. Estos últimos se caracterizan porque determinados procesos de atención pueden tornarse rígidos o resistentes a su moldeamiento a expensas de la poca confianza que exponen en su cuidador, lo que implica una alteración de su atención y seguridad. Con respecto a los menores con un estilo de apego evitativo, estos prefieren desviar su atención de las emociones que perciben, mientras que, en el marco del tipo de apego desorganizado, los infantes se caracterizan por el colapso de su atención y por un incremento en el grado de desorientación.

Estos postulados han sido soportados con los hallazgos obtenidos en un metaanálisis conducido por Pallini y cols. quienes determinaron que los niños con apego inseguro desarrollaron una mayor proporción de problemas asociados con déficit de atención comparado con los casos de menores que presentaban apego seguro ($r=0.21$)(18). Fairbairn y cols. encontraron una asociación entre el apego que desarrolla el individuo y el uso de sustancias psicoactivas. A medida que incrementa la edad, la correlación negativa entre uso de sustancias psicoactivas y el apego disminuye. Por ejemplo, participantes a la edad 11 años, la asociación encontrada fue $r = -0.16$, IC-95 % [-0.19 - -0.12]), mientras que a la edad de 20 años el valor estimado fue ($r = -0.08$, IC-95%[- 0.12 - -0.05]).

Adicionalmente, encontraron que el apego en la infancia actúa como un predictor en el uso posterior de sustancias psicoactivas a largo plazo ($rY1 = -0.11$, IC-95 %=-0.14 - -0.08).

Estos resultados pueden ser utilizados como estrategias tempranas para prevención del consumo de sustancias psicoactivas (19).

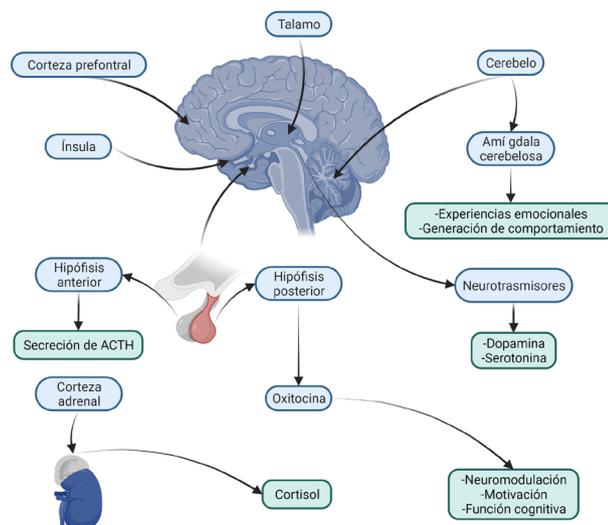
Aspectos neurobiológicos: estructuras, neurotransmisores y hormonas implicadas en el apego

Desde el aspecto neurobiológico, el apego se desarrolla de manera temprana en el útero y continúa su formación varios años después del nacimiento (20). Este proceso implica múltiples estructuras cerebrales, neurotransmisores y hormonas, las cuales están involucradas principalmente en el afecto y el sistema emocional (Figura 3).

La corteza prefrontal medial inicia su desarrollo temprano durante la fase neonatal y sigue su curso hasta casi la tercera década de vida, momento en el cual abarca su cúspide madurativa. Se correlaciona con la capacidad de regular emociones. Un ejemplo de esta capacidad es la de inhibir la activación de la amígdala y por ende reducir la expresión del miedo (20,21). La amígdala cerebelosa termina su maduración hacia en sexto o séptimo mes de vida (20). Sobre las áreas cerebrales vinculadas al apego, Naveed y cols. describieron interacciones entre las estructuras corticales y subcorticales cerebrales, que influyen sobre la asimilación, la identificación de la información externa, la presentación de experiencias emocionalmente relevantes y el tomar una conducta reactiva, inhibitoria o modulada frente a los estímulos (20).

En los individuos con apego inseguro, denotan un deterioro en el funcionamiento de esta corteza, lo que marca una tendencia a afectar el juicio de manera que se debilita la capacidad de discernimiento en su cotidianidad. En el contexto infantil también falla la expresión de emociones que, junto con el fallo en la comprensión de las reglas sociales, derivan en la adopción de respuestas inapropiadas (22).

Figura 3. Estructuras, neurotransmisores y hormonas implicadas en el apego.



Aspectos neurobiológicos de glándulas, estructuras y hormonas y su relación con las conductas de apego (20, 26). *ACTH: hormona adrenocorticotropa.

Por otro lado, por Emde RN y cols. usando resonancia magnética nuclear funcional (RMNf) observaron el efecto del impacto físico o emocional sobre las neuronas en espejo, encontrando que afecta la generación de empatía e intersubjetividad, procesos de imitación, y reconocimiento de acciones al predecir o atribuir las intenciones de los demás (23). El cerebro social se desarrolla principalmente después del nacimiento y surge de la interacción con los cuidadores primarios debido a un contacto emocional estrecho. Además, facilita la regulación emocional y potencia la integración neuronal. Esta integración consta de redes que tienen la posibilidad de reorganizarse al experimentar experiencias tempranas negativas (24).

A nivel de neurotransmisores, la dopamina, se sintetiza en el sistema nervioso central (SNC) y en el sistema nervioso periférico (SNP) en induce una vía de señalización cuando esta se une a receptores acoplados a proteínas G (D1, D2, D3, D4 y D5). El sistema dopaminérgico está involucrado en la neuromodulación, el control motor, la motivación, funciones cognitivas y se ha encontrado asociación con los comportamientos maternos y reproductivos (25). Además, actúa como moderador del comportamiento de los padres y la seguridad del apego de los niños (26). La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT), la cual es sintetizada por las células enterocromafines intestinales y el SNC ha sido relacionada con el apego. Los efectos de este neurotransmisor están mediados por múltiples receptores (familias de receptores 5-HT1,5-HT2,5-HT3,5-HT4,5-HT5,5-HT6 y 5-HT7).

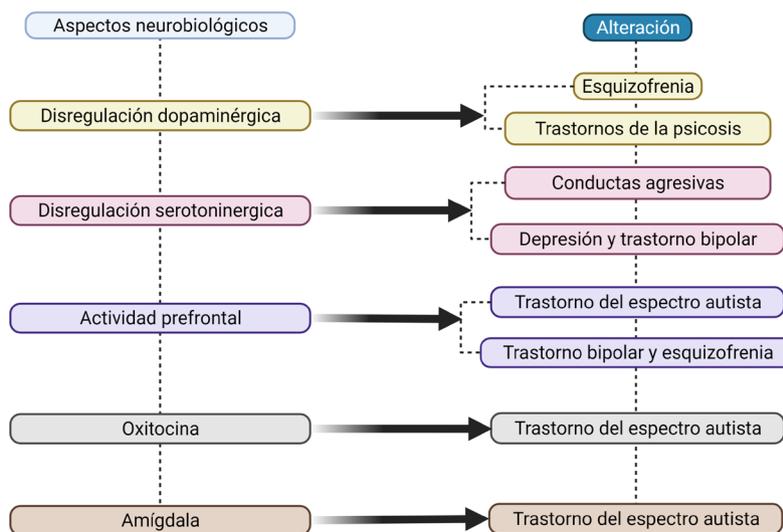
Las funciones fisiológicas que cumple la 5-HT son la regulación del estado de ánimo, procesamiento del miedo y modulación de la motilidad gastrointestinal (27, 28). La 5-HT afecta la activación de la amígdala en respuesta a estímulos emocionales. Un aumento en la secreción de estos neurotransmisores, específicamente en el SNC se asocian con una figura de un apego seguro, el cual ha demostrado ser un factor protector en el desarrollo del lóbulo frontal entre otras estructuras encefálicas relacionadas con procesos psicopatológicos. Factores como como la crianza negativa

(conductas coercitivas, gritos, maltrato, negligencia, aislamiento afectivo) y las experiencias traumáticas generan una disregulación dopaminérgica cortical y subcortical asociada a conductas agresivas y otras patologías afectivas, como la depresión y trastorno bipolar por una disregulación serotoninérgica cortical (26). De modo que, factores como la crianza negativa (conductas coercitivas, gritos, maltrato, negligencia, aislamiento afectivo), las experiencias traumáticas o los comportamientos en edades tempranas alteran la salud mental del individuo expresándose como trastornos afectivos, depresión y trastorno bipolar (26). Los pacientes con maltrato podrían tener disregulación dopaminérgica y serotoninérgica, pero esto no es constante (Figura 4).

El desarrollo del hipotálamo en el feto depende de la adecuada funcionalidad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal de la madre y de la adecuada función de la placenta. Esto permite que al momento del nacimiento se eleve el cortisol (20). Entre las funciones del cortisol se encuentra el mantenimiento de la respuesta al estrés, estimulando la gluconeogénesis y el metabolismo de grasas, proteínas e hidratos de carbono. El cortisol es captado por receptores, principalmente del hipocampo y otras zonas del prosencéfalo. Cuando aumenta la concentración de cortisol el hipocampo inhibe el factor de liberación de corticotropina (CRF) se genera una retroalimentación negativa que disminuye la respuesta al estrés (29).

En situaciones traumáticas se produce un aumento disregulado de los niveles de cortisol sanguíneos, sensaciones de miedo que conducen a un proceso inflamatorio sistémico. Ehrlich describió que la respuesta inflamatoria es alterada por las experiencias traumáticas vividas durante la infancia y la adolescencia (30). Así mismo, se ha descrito que individuos adultos con patrón de apego inseguro presentan incremento en la secreción de cortisol dado por la hiperactividad del eje hipotálamo hipofisario adrenal (20, 21). Por otro lado, disminución de cortisol plasmáticos es asociado con la concentración de oxitocina y el relacionamiento social. Esto muestra que durante el desarrollo temprano del individuo el

Figura 4. Correlación neurobiológica y enfermedades mentales



Correlación neurobiológica y enfermedades mentales. Alteraciones de los aspectos neurobiológicos cerebrales y neurotransmisores (26).

relacionamiento madre-hijo impacta en el desarrollo cerebral y en la liberación y el paso de oxitocina desde la madre hacia el feto (29, 31).

La formación de vínculos afectivos se logra a través del neocórtex frontal, en el que por medio de la interacción entre todos los neurotransmisores mencionados anteriormente dopamina, la oxitocina y la serotonina permiten la sincronía bioconductual típica de los mamíferos. Esta sincronía funcional y estructural es afectada cuando se genera un apego inseguro (32). Debido a los efectos orgánicos que pueden generarse a partir de un apego inseguro se han encontrado consecuencias neuronales (Ver Tabla 1), mediante el uso de resonancia nuclear magnética (RNM) estructural, funcional y ultrasonido.

Genética del apego

Los estudios iniciales en este campo fueron realizados en gemelos, los cuales pudieron permitir mostrar la relación de apego entre hermanos de edad similar y bajo condiciones de crianza similares. Un estudio realizado en 1998 encontró un 62

% de concordancia de apego seguro analizando 138 pares de gemelos de 12 a 14 meses. (35, 36). La concordancia entre hermanos del mismo sexo fue comparable a la concordancia encontrada para gemelos monocigóticos. Así que los factores genéticos podrían desempeñar un papel en el desarrollo del apego. En general, la evidencia es controversial, los estudios en gemelos mono o dicigóticos no han mostrado una relación clara entre el aporte genético. Posteriormente se han realizado estudios centrados en identificar las frecuencias en las variantes de nucleótido sencillo o SNP (*single nucleotide polymorphism*) genes involucrados en el sistema dopaminérgico, serotoninérgico y el oxitocinérgico (Ver figura 5, Figura 6 y tabla 2).

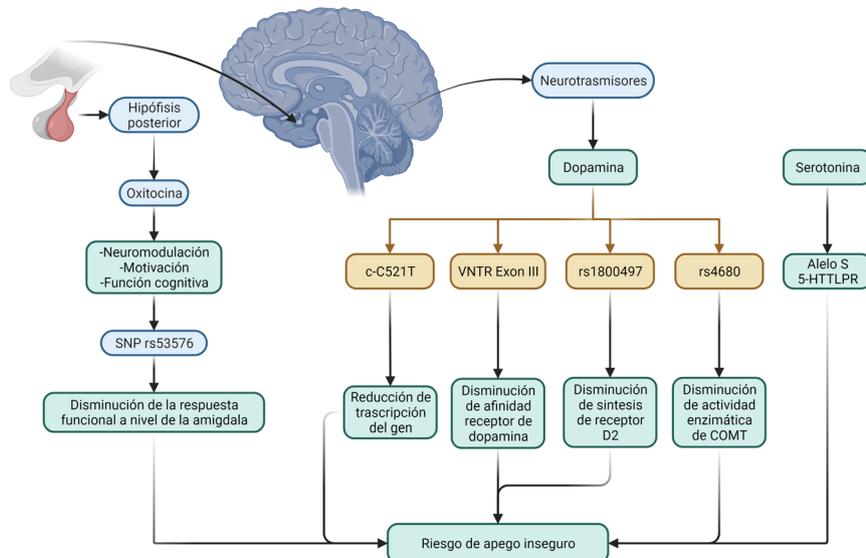
Sistema dopaminérgico

Para el caso del sistema dopaminérgico, los genes que pueden destacarse son principalmente tres (3), el gen del receptor de dopamina D4 (DRD4), el gen del receptor de dopamina D2

Tabla 1. Hallazgos cerebrales en apegos inseguros.

Autor	Hallazgos
Antonucci y cols. (26)	Mediante RMN con morfometría basada en vóxel, muestra que individuos con apego ansioso y evitativo tienen una reducción de la materia gris del hipocampo.
Ein dor y cols. (31).	Con el uso de RMN se encontró reducción bilateral de las células del hipocampo en individuos con apego evitativo.
Perlini y cols. (33).	Mediante RMNf se demostró que los estilos de apego evitativo activan la corteza prefrontal y la corteza cingulada anterior en respuesta a escenas sociales negativas. Además, el apego inseguro y ansioso está asociado a volúmenes más altos de materia gris en la amígdala y disminución del volumen del lóbulo parietal, lóbulo temporal y áreas frontales bilaterales.
Tharner y cols. (34).	Los lactantes con ovoide gangliotalámico (ganglios basales y el tálamo) más grande a las 6 semanas de vida presentaban un menor riesgo de apego desorganizado a los 14 meses, medido por ultrasonido. (OR = 0.73 por aumento del diámetro de la desviación estándar IC-95 % [0.57- 0.93], p < .05).

Figura 5. Principales aspectos genéticos del apego



Se muestra la glándula hipófisis, las variantes en el gen que codifica para el receptor de la dopamina y la oxitocina y su relación con el desenlace de apego seguro e inseguro (41-52.)

Tabla 2. Revisión de la literatura de genes candidatos a intervenir por sobre el apego.

Autor	Año	n	Origen de la población	Gen	Variante	Desenlace
Van Ijzendoorn MH y cols**	2006	85	-	DRD4	c. C521T	Sin asociación entre la variante y apego inseguro
Van Ijzendoorn MH y cols**	2006	85	-	DRD4	VNTR en el exón III	Presencia del alelo acompañado de trauma materno deriva en apego inseguro desorganizado
Gervai J y cols	2007	138	Hungría y EE. UU.	DRD4	VNTR en el exón III	Sin asociación entre la variante y apego inseguro desorganizado
Lakatos K	2000	90	Hungría	DRD4	VNTR en el exón III	Presencia del alelo acompañada de riesgo social se asocia a apego desorganizado
Spangler G	2009	106	Alemania	DRD4	c. C521T, VNTR en el exón III	Sin asociación entre genes y apego inseguro
Spangler G	2009	106	Alemania	SLC6A4	5-HTTLPR: alelo S	Presencia del alelo se asoció a apego desorganizado solo para bebés de madres que exhibían baja capacidad de respuesta
Lakatos K	2003	90	Hungría	DRD4	VNTR en el exón III	Polimorfismo DRD4 se asoció a apego inseguro desorganizado. Portadores de DRD4 y el alelo L de la variante 5HTTLPR fueron menos ansiosos. Portadores de polimorfismo DRD4 y homocigotos para el alelo S de la variante 5-HTTLPR presentaban características de apego inseguro
Wazana A	2015	650	Canadá	DRD4	VNTR en el exón III	Presencia del alelo se asoció como factor protector para un apego desorganizado. Niños que no tienen el alelo tienen más probabilidades de ser clasificados como apego desorganizado
Lakatos K	2002	90	Hungría	DRD4	VNTR en el exón III, c. C521T	El genotipo c.-521T en sí no tiene ningún efecto sobre el estado del apego. Presencia de c.-521T sumado a polimorfismo DRD4 aumenta en 10 veces el OR para apego desorganizado
Bakermans-Kranenburg MJ	2004	132	Países bajos	DRD4	VNTR en el exón III c. C521T	Sin asociación entre el alelo 7 repeticiones de DRD4 y el gen promotor c.-521C/T en el apego desorganizado
Leerkes EM	2016	259	EE. UU.	DRD2	Alelo A1 (T) o (rs1800497)	Sin asociación entre la presencia de la variante y el resultado de apego asociado a la sensibilidad materna
Leerkes EM	2016	259	EE. UU.	COMT	rs4680 G/G	Homocigotos (G/G) tienen asociación entre comportamiento materno negativo y menor seguridad del apego. Sin embargo, el alelo G no fue estadísticamente significativo en población Afroamericana y Americanos con ancestría europea
Hygen BW	2014	704	Noruega	COMT	rs4680 G/A	Homocigotos o heterocigotos para el alelo G (G/A, G/G) presentaron mayor asociación con apego desorganizado
Luijk MP	2012		EE. UU. y Países bajos	COMT	rs4680 (G/A, G/G, A/A)	Portadores del genotipo Val/Met mostraron más apego inseguro desorganizado que los homocigotos Val/Val y Met/Met.
Cicchetti D	2011	153		DRD4	VNTR en el exón III, c. C521T	Entre los bebés maltratados, la variación genética tuvo un efecto mínimo en la organización del apego. Entre los bebés no maltratados, los polimorfismos 5-HTTLPR y en el gen DRD4 influyeron para formación apego desorganizado
Raby KL	2012	155	EE. UU.	SLC6A4	5-HTTLPR: Alelo S	Presencia del alelo S se asoció con apego desorganizado
Viddal KR	2017		Noruega	SLC6A4	5-HTTLPR: Alelo S	Niños con genotipo SS se encontró disminución en la seguridad del apego
Barry RA	2008	88	EE. UU.	SLC6A4	5-HTTLPR: Alelo S y Alelo L	Niños con genotipo S/S o S/L acompañado con adecuada capacidad de respuesta de las madres se asoció con apego seguro. Para los niños homocigotos L/L, no hubo asociación entre capacidad de respuesta y organización del apego
Leerkes EM	2016	259	EE. UU.	OXTR	rs53576 A/G, A/A	Heterocigotos (A/G) presentaron mayor tendencia a apego desorganizado. Homocigotos no se presentó correlación (r=0)

(DRD2) y el gen que codifica a la enzima Catecol-O-Metiltransferasa (COMT).

El gen DRD4 codifica para el subtipo 4 del receptor de dopamina. Este receptor es acoplado a proteína G e inhibe la actividad postraduccional de la enzima adenilato ciclasa. Esta proteína se asocia con la cognición o emoción determinadas en la corteza prefrontal. Adicionalmente, está relacionada con el sistema de recompensa social en el apego madre-hijo (37).

El gen DRD4 presenta polimorfismos del tipo, número variable de repeticiones en tándem (VNTR- *variable number of tandem repeats*) en el exón 3, los cuales se han asociado con disminución en la expresión del receptor (38). De este polimorfismo se han descritos dos alelos; el «alelo largo» (siete repeticiones) y el «alelo corto» (seis repeticiones). El alelo largo hace el receptor tenga menos avidez por la dopamina comparado con el «alelo corto» (39). Por lo cual, la presencia del alelo largo se asocia con apego desorganizado (40).

La variante C-521T o -521C/T (rs1800955¹) en el promotor del gen DRD4 ha sido asociada con variación en la expresión del gen. Individuos con una o dos copias del alelo T(CT o TT) son asociados con reducción hasta el 40 % en la transcripción del gen comparado con los que tienen solo el alelo C (3).

El gen DRD2 (Receptor de Dopamina D2), codifica el subtipo 2 del receptor de dopamina (42). El alelo A1(T) o Taq1A (rs1800497) del gen DRD2 se ha asociado con disminución en la síntesis de receptores D2 de dopamina (43, 44) lo que impacta en la concentración de dopamina. Incremento en la ansiedad ha sido asociado con la presencia del alelo A1 homocigoto (41, 45).

El gen COMT codifica para la enzima Catecol-O-metiltransferasa (COMT) (46). La enzima COMT cataliza la transferencia de grupos metilo de la S-adenosilmetionina hacia las catecolaminas (epinefrina - norepinefrina) y al neurotransmisor dopamina. Esta O-metilación tiene como función la degradación de dopamina a nivel de la corteza prefrontal. El polimorfismo más común surge de la sustitución G>A (rs4680), el cual genera un cambio de valina por metionina (Val158Met) en el codón 108(S-COMT) y 158(MB-COMT). La presencia de la valina o el alelo G ha sido referido como «alelo de alta actividad» el cual está asociado a disminución de las concentraciones de dopamina a nivel prefrontal.

Sistema serotoninérgico

El gen SLC6A4 codifica el transportador de serotonina (5-HTT) (47). La serotonina es considerada una molécula importante en el contexto de interacción social de los humanos. Se ha visto que un incremento en la actividad del sistema serotoninérgico guarda una asociación positiva con el relacionamiento social. El apego seguro se ha asociado con alta actividad del sistema serotoninérgico y el apego desorganizado con baja actividad de este (41). La variante más estudiada es la ubicada en la región promotora de este gen y la cual es denominada *serotonin-transporter-linked polymorphic region* (5-HTTLPR), la cual es una inserción o delección de 43 pares de bases. (47). La variante 5-HTTLPR presenta 2 alelos, uno corto

(S o *short*: 14 repeticiones) y uno largo (L o *long*: 16 o más repeticiones) (47). El miedo y la ansiedad generado por la inestabilidad materna se ha asociado con la presencia del alelo S (48). En un estudio llevado a cabo por Spangler y cols. se identificó que la presencia de la variante S entre los bebés con madres poco sensibles les denotaba una mayor tendencia a desarrollar apego desorganizado frente a aquellos portadores del alelo L (49).

Sistema de la oxitocina

En los humanos, el gen del receptor de oxitocina (OXTR) se ubica en el cromosoma 3 y codifica para el receptor de la oxitocina, una proteína transmembranal asociada a proteína G inhibitoria. Polimorfismos en OXTR han sido investigados por su probable influencia en el establecimiento del estilo de apego seguro. El alelo «A» del OXTR (rs53576) ha sido asociado a disminución en la respuesta funcional a nivel de la amígdala, lo cual altera la generación de un apego seguro. Así mismos individuos que desarrollan mayor empatía, y mayor capacidad social son portadores de los «GG» (rs2254298) (48, 50, 51). En el estudio de Raby y cols. se describen las variantes genéticas en el OXTR y su relación con el cambio de la seguridad del apego durante el crecimiento. En este estudio encontraron que el apego seguro solo se presentaba en individuos portadores del genotipo «GG», mientras los individuos que portaban el alelo «A» presentaban mayor tendencia a variaciones en el desarrollo del tipo de apego (52). En la tabla 2 se presentan los genes encontrados que guardan relación con el tipo de apego (Ver figura 5).

Influencias del medio ambiente

Un genotipo específico puede ser un factor de riesgo y de predisposición para que los individuos respondan de manera pobre cuando se exponen a un ambiente negativo. Sin embargo, se ha mostrado que estas personas puedan desarrollar o ejercer funciones de manera eficaz al someterse a circunstancias positivas. Esto indica que las condiciones del entorno (ambiente) influyen en la resolución final. Un estudio que incluyó 85 niños entre los 14 a 15 meses, mostró que la exposición de niños con variantes en el gen DRD4 en presencia de madres con pérdidas no resueltas o traumatizadas se asociaba con mayor tendencia de desarrollar un patrón de apego desorganizado. Contrario a lo que se obtuvo cuando esta población infantil estuvo en contacto con madres que no presentaban estas características.

Como resultado se evidenció una menor posibilidad de aparición de alguna característica de apego inseguro, independientemente de contar con la variante en el gen DRD4 (41). Por otro lado, un estilo de apego inseguro es desarrollado en niños que están en contacto con madres con baja respuesta a sus necesidades y que además presentan una baja actividad del sistema serotoninérgico. Por el contrario, si el niño tiene una baja actividad serotoninérgico, pero se desarrolla en presencia de madres con una adecuada respuesta a sus necesidades, genera un apego seguro (41). Lo anterior muestra

1. La número de clasificación de los SNP es un número de acceso del locus específico, rs significa RefSNP o referencia del SNP.

el papel de la influencia del contexto ambiental en el desarrollo del individuo

Conclusión

La consolidación de un apego inseguro es un factor predictor para el desarrollo de consecuencias intrapersonales como los síntomas depresivos, trastornos del espectro de la psicosis, pensamientos e intentos suicidas, mayor proporción de déficit de atención y uso de sustancias psicoactivas a largo plazo.

Dentro de los aspectos neurobiológicos implica múltiples estructuras cerebrales, como amígdala y la corteza prefrontal, las cuales están involucradas en el desarrollo del apego inseguro y en especial esta primera pues sus variaciones están influenciadas por aspectos genéticos; algunos de los neurotransmisores que están involucrados son la dopamina, serotonina y finalmente la parte hormonal, como la oxitocina y el cortisol. Por otro lado, la presencia de las variaciones genéticas documentadas no permite establecer una relación directa con el tipo de apego desarrollado, pues los análisis genéticos reportan resultados controvertidos.

No se han realizado suficientes estudios acerca de genes como OXTR y COMT que permitan establecer una asociación directa entre el apego y sus consecuencias; sin embargo, los pocos estudios realizados proponen que el ser heterocigotos para la variación respectiva de cada uno de estos genes representa un factor que puede influir en la formación de apego inseguro (desorganizado). También debe rescatarse que todas las variaciones genéticas guardan un mayor grado de influencia si se acompañan de la presencia de factores ambientales negativos cómo lo sería la exposición a madres poco sensibles.

REFERENCIAS

- Fernández-Galindo M. Teoría del apego y psicoanálisis. Hacia una convergencia clínica. Cuadernos de psiquiatría y psicoterapia del niño y del adolescente, 2002; 33/34: 5-34.
- Levy KN, Kivity Y, Johnson BN, Gooch CV. Adult attachment as a predictor and moderator of psychotherapy outcome: A meta-analysis. *J Clin Psychol*. 2018; 74(11):1996-2013.
- Karaka NM, Da li F. The importance of attachment in infant and influencing factors. *Turk Pediatri Ars*. 2019;54(2):76-81.
- Garrido- Rojas L. Apego, emoción y regulación emocional. Implicaciones para la salud. *Rev.latinoam.psicol*. 2006;38(3):493-507.
- Lorenzo H. La teoría del apego. En: *El Mundo de la Salud Mental en la Práctica Clínica*. 1ra ed. Akadia Editorial; 2018. Capítulo 13. p 157-177.
- Chamorro-Noceda LA. El apego. Su importancia para el pediatra. *Pediatr*. (Asunción) 2012;39(3):199-206.
- Gago J. Teoría del apego. El vínculo. 2016. Disponible en: <https://www.avntf-evntf.com/wp-content/uploads/2016/06/Teor%C3%ADa-del-apego.-El-v%C3%ADnculo.-J.-Gago-2014.pdf>. Consultado el 6 de marzo del 2022.
- Marrone M. La teoría del apego y el psicodrama. *Revista Clínica Contemporánea* 2018; 9, e11, 1-9.
- Lecannelier F, Kimelman M, González L, Núñez C, Hoffmann M. Evaluación de Patrones de Apego en Infantes Durante su Segundo Año en Dos Centros de Atención de Santiago de Chile. *Revista argentina de psicología clínica*. 2008;XVII(3):197-205.
- Benoit D. Infant-parent attachment: Definition, types, antecedents, measurement, and outcome. *Paediatrics & Child Health*. 2004;9(8):541-544.
- Mikulincer M. Adult attachment style and individual differences in functional versus dysfunctional experiences of anger. *J Pers Soc Psychol* 1998;74(2):513-24.
- Mikulincer M, Shaver P, Pereg, D. Attachment theory and affect regulation: The dynamics, development, and cognitive consequences of attachment-related strategies. *Motivation and Emotion*. 2003;27:77-102.
- Hornor G. Attachment Disorders. *Journal of Pediatric Health Care*. 2019;33(5):612-622.
- Barnes J, Theule J. Maternal depression and infant attachment security: A meta-analysis. *Infant Ment Health J*. 2019;40(6):817-834.
- Bravo LG, Tapia L. Relación entre autoestima, depresión y apego en adolescentes urbanos de la comuna de Concepción, Chile. *Terapia psicológica*. 2006; 24(1): 5-14.
- Dagan O, Facompré CR, Bernard K. Adult attachment representations and depressive symptoms: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2018;236:274-290.
- Miniati M, Callari A, Pini S. Adult Attachment Style and Suicidality. *Psychiatr Danub*. 2017;29(3):250-259.
- Pallini S, Morelli M, Chirumbolo A, Baiocco R, Laghi F, Eisenberg N. Attachment and attention problems: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2019;74:101772.
- Fairbairn CE, Briley DA, Kang D, Fraley RC, Hankin BL, Ariss T. A meta-analysis of longitudinal associations between substance use and interpersonal attachment security. *Psychol Bull*. 2018; 144(5):532-555.
- Naveed S, Saboor S, Zeshan M. An Overview of Attachment Patterns: Psychology, Neurobiology, and Clinical Implications. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2020; 58(8):18-22.
- Bosmans G, Bakermans-Kranenburg MJ, Vervliet B, Verhees MWFT, van IJzendoorn MH. A learning theory of attachment: Unraveling the black box of attachment development. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;113:287-298.
- Cassidy J, Shaver P. Internal Working Models in Attachment Relationships .En: Bretherton I. Munholland K. *Handbook of Attachment*. New York: Guilford Press; 2008.p. 102-122
- Emde RN. Engaging imagination and the future: frontiers for clinical work. *Attach Hum Dev*. 2007;9(3):295-302.
- Gantt S, Cox P. Introduction to the special issue: neurobiology and building interpersonal systems: groups, couples, and beyond. *Int J Group Psychother*. 2010;60(4):455-60.
- Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2019;39(1):31-59.
- Antonucci LA, Taurisano P, Coppola G, Cassibba R. Attachment style: The neurobiological substrate, interaction with genetics and role in neurodevelopmental disorders risk pathways. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018; 95:515-527.
- David DJ, Gardier AM. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique: application à la réponse antidépressive [The pharmacological basis of the serotonin system: Application to antidepressant response]. *Encephale*. 2016;42(3):255-63.
- Jones LA, Sun EW, Martin AM, Keating DJ. The ever-changing roles of serotonin. *Int J Biochem Cell Biol*. 2020;125:105776.
- Barg, Beltrame Gabriel. Bases neurobiológicas del apego: revisión temática. *Cienc. Psicol*. 2011; 5(1):69-81.

30. Ehrlich KB. Attachment and psychoneuroimmunology. *Curr Opin Psychol.* 2019; 25:96-100.
31. Ein-Dor T, Verbeke WJMI, Mokry M, Vrti ka P. Epigenetic modification of the oxytocin and glucocorticoid receptor genes is linked to attachment avoidance in young adults. *Attach Hum Dev.* 2018;(4):439-454.
32. Feldman R. The Neurobiology of Human Attachments. *Trends Cogn Sci.* 2017;21(2):80-99.
33. Perlini C, Bellani M, Rossetti MG, Zovetti N, Rossin G, Bressi C, Brambilla P Disentangle the neural correlates of attachment style in healthy individuals. *Epidemiology and Psychiatric Sciences.* 2019;28(4):371-375.
34. Tharner A, Herba CM, Luijk MP, van Ijzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ, Govaert PP, Roza SJ, Jaddoe VW, Hofman A, Verhulst FC, Tiemeier H. Subcortical structures and the neurobiology of infant attachment disorganization: a longitudinal ultrasound imaging study. *Soc Neurosci.* 2011;6(4):336-47.
35. Ward MJ, Vaughn BE, Robb MD. Social-emotional adaptation and infant-mother attachment in siblings: role of the mother in cross-sibling consistency. *Child Dev.* 1988;59(3):643-51
36. Van Ijzendoorn MH, Moran G, Belsky J, Pederson D, Bakermans-Kranenburg MJ, Kneppers K. The similarity of siblings' attachments to their mother. *Child Dev.* 2000;71(4):1086-98.
37. Insel TR. Is social attachment an addictive disorder? *Physiol Behav.* 2003; 79(3):351-7.
38. Van Tol HH, Wu CM, Guan HC, Ohara K, Bunzow JR, Civelli O, Kennedy J, Seeman P, Niznik HB, Jovanovic V. Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature.* 358(6382):149-52.
39. Munafò MR, Yalcin B, Willis-Owen SA, Flint J. Association of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene and approach-related personality traits: meta-analysis and new data. *Biol Psychiatry.* 2008; 63(2):197-206.
40. Lakatos K, Toth I, Nemoda Z, Ney K, Sasvari-Szekely M, Gervai J. Dopamine D4 receptor (DRD4) gene polymorphism is associated with attachment disorganization in infants. *Mol Psychiatry.* 2000; 5(6):633-7.
41. Picardi A, Giuliani E, Gigantesco A. Genes and environment in attachment. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020; 112:254-269.
42. Marino C, Vanzin L, Giorda R, Frigerio A, Lorusso M, Nobile M y cols. An Assessment of Transmission Disequilibrium Between Quantitative Measures of Childhood Problem Behaviors and DRD2/TaqI and DRD4/48bp-Repeat Polymorphisms. *Behavior Genetics.* 2004;34(5):495-502.
43. Noble EP, Blum K, Ritchie T, Montgomery A, Sheridan PJ. Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry.* 1991; 48(7):648-54.
44. Jönsson EG, Nöthen MM, Grünhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, Sedvall GC. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry.* 1999; 4(3):290-6.
45. Lawford BR, Young R, Noble EP, Kann B, Ritchie T. The D2 dopamine receptor (DRD2) gene is associated with co-morbid depression, anxiety and social dysfunction in untreated veterans with post-traumatic stress disorder. *Eur Psychiatry.* 2006; 21(3):180-5.
46. Craddock N, Owen MJ, O'Donovan MC. The catechol-O-methyl transferase (COMT) gene as a candidate for psychiatric phenotypes: evidence and lessons. *Mol Psychiatry.* 2006; 11(5):446-58.
47. Hernández-Muñoz S, Camarena-Medellin B. El papel del gen del transportador de serotonina en los trastornos de la conducta alimentaria. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2014; 43(4):218-24.
48. Leerkes EM, Gedaly LR, Zhou N, Calkins S, Henrich VC, Smolen A. Further evidence of the limited role of candidate genes in relation to infant-mother attachment outcomes. *Attach Hum Dev.* 2017; 19(1):76-105.
49. Spangler G, Johann M, Ronai Z, Zimmermann P. Genetic and environmental influence on attachment disorganization. *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 2009; 50(8):952-961.
50. Kim HS, Sherman DK, Sasaki JY, Xu J, Chu TQ, Ryu C, Suh EM, Graham K, Taylor SE. Culture, distress, and oxytocin receptor polymorphism (OXTR) interact to influence emotional support seeking. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107(36):15717-21.
51. Schneiderman I, Kanat-Maymon Y, Ebstein RP, Feldman R. Cumulative risk on the oxytocin receptor gene (OXTR) underpins empathic communication difficulties at the first stages of romantic love. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2014; 9(10):1524-9.
52. Raby KL, Cicchetti D, Carlson EA, Egeland B, Collins WA. Genetic contributions to continuity and change in attachment security: a prospective, longitudinal investigation from infancy to young adulthood. *J Child Psychol Psychiatry.* 2013; 54(11):1223-30.