

Efectos Neurobiológicos del Maltrato Infantil y otras Experiencias Adversas de la Infancia: Una Revisión Bibliográfica

Neurobiological Effects of Child Maltreatment and other Adverse Childhood Experiences: A Bibliographic Review

Cintli Carolina Carbajal-Valenzuela^a

Resumen

Introducción. El maltrato infantil (MI) es un problema grave que experimenta un tercio de la población mundial. Está asociado a un patrón de desarrollo alterado que configura las condiciones para el establecimiento de distintas psicopatologías. Se ha generado una vasta bibliografía que reporta cambios en todos los niveles de la neurobiología de quien experimenta MI u otras Experiencias Adversas de la Infancia (EAI), sin embargo, son pocos los trabajos que integran estos hallazgos. **Objetivo.** Revisar publicaciones que reporten cambios asociados a EAI desde el nivel genético hasta la función cerebral. **Resultados.** Se encontraron reportados cambios asociados al MI en: la metilación del ADN, especialmente en genes relacionados a la respuesta al estrés; la morfología y la función de las células del sistema nervioso; el volumen de la amígdala, el hipocampo, la corteza frontal y otras regiones cerebrales; e hiper o hipofuncionalidad de distintas redes cerebrales y neuroendócrinas, principalmente las asociadas al procesamiento de estímulos emocionales, en las conductas sociales y otros procesos cognitivos. **Conclusión.** Conocer las consecuencias de las EAI en distintas escalas de la neurobiología permite una comprensión profunda del fenómeno y nos acerca a explicar su relación con la psicopatología infantil y adulta. El MI y otras EAI se asocian a cambios en todos los niveles de la neurobiología de quien las experimenta,

Abstract

Background. Child maltreatment (CM) is a serious problem suffered by one third of the population worldwide. It is associated with an altered pattern of development that sets the conditions for the onset of different types of psychopathologies. Several studies have found neurobiological modifications associated to CM and other Adverse Childhood Experiences (ACE), but few studies integrate these findings. **Objective:** To review publications that report changes associated with ACE, from the genetic level to brain functioning. **Results:** Changes associated with CM and other ACE were found in: DNA methylation, specifically in stress response genes; the morphology and function of the cells in the nervous system; the volume of the amygdala, hippocampus, frontal cortex and other brain regions; and hyper or hypo-functionality of different brain and neuroendocrine networks, especially those associated with emotional stimuli processing, in social behaviors and other cognitive processes. **Conclusion:** Understanding the consequences of CM and other ACE on different scales of neurobiology allows a deep understanding of the phenomenon and brings us closer to explaining the relationship it has with child and adult psychopathology. CM and other ACE are associated with changes at all levels of the neurobiology of the person who experiences them. This exposes the severity and implications of this mental health problem.

^a Universidad Autónoma de Querétaro, Facultad de Psicología. Centro Universitario, Cerro de las Campanas sin número, Colonia Las Campanas, C.P. 76010, Santiago de Querétaro, Querétaro, México.

Correspondencia: Cintli Carolina Carbajal-Valenzuela
Universidad Autónoma de Querétaro
Correo electrónico: cintli.carolina.carbajal@uaq.mx

esto evidencia la gravedad y trascendencia de este problema de salud mental.

Palabras clave: maltrato infantil, abuso infantil, experiencias adversas de la infancia.

Keywords: child maltreatment, child abuse, adverse childhood experiences.

Introducción

El Maltrato Infantil (MI) se define como cualquier acto u omisión llevado a cabo por un cuidador que resulte en daño, posible daño o amenaza de daño hacia un menor de 18 años (Leeb et al., 2008). Se distinguen 4 subtipos de MI: abuso físico, sexual, emocional y negligencia. Los subtipos más comunes son el abuso físico y la negligencia (Lee et al., 2017; Solís-García et al., 2019; Trenchs Sainz de la Maza et al., 2013).

La prevalencia del MI es difícil de medir por su naturaleza, su definición y la calidad de los informes de víctimas o cuidadores, pero se calcula que un tercio de los niños y niñas experimentan algún tipo de MI. Algunos autores como Kim, Wildeman, Jonson-Reid, & Drake (2017) reportaron que 37.4% de los niños y niñas son sujetos de investigación por cualquier tipo de MI antes de los 17 años de edad, 25.2% por negligencia, 11.5% por abuso sexual y 4.1% por abuso emocional.

El MI es considerado el principal factor de riesgo prevenible de psicopatología; junto con la familia disfuncional cuentan el 45% del Riesgo Atribuible Poblacional para las enfermedades mentales de inicio en la infancia, 30% y 54% para los desórdenes de ansiedad y depresión y 56%, 64% y 67% para problemas por el uso de drogas ilícitas, adicción a drogas ilícitas y uso de drogas parenterales respectivamente (Teicher & Khan, 2019).

Por su parte, en el concepto de Experiencias Adversas en la Infancia (EAI) se incluyen los eventos usualmente crónicos y que ocurren en la familia o el ambiente social del niño o niña, incluyen el MI, ser testigo de violencia familiar o convivir con algún familiar que abuse de sustancias, padezca una enferme-

dad mental o haya sido encarcelado, así como violencia escolar, comunitaria o segregación de cualquier tipo (Kalmakis & Chandler, 2014).

Las EAI tienen efectos duraderos que se reflejan en la salud física y mental en el adulto. La cantidad de EAI están directamente asociadas al riesgo de que una persona desarrolle reacciones de pánico, afecto depresivo, ansiedad o alucinaciones; perturbaciones somáticas, abuso de sustancias de drogas lícitas o ilícitas, problemas de memoria para recordar periodos de la propia infancia, conductas de riesgo sexual, estrés percibido, control de la ira y riesgo de violencia hacia la pareja (Anda et al., 2006). Es imperante responder a las preguntas de ¿cómo las consecuencias de las EAI perduran en el tiempo? y ¿por qué guardan una cercana relación con la psicopatología de inicio en la infancia, la adolescencia y la adultez?. Desde la neurobiología se ha aportado gran cantidad de valiosa investigación científica que empieza a ofrecer respuestas a estas preguntas. Sin embargo, la información se encuentra dispersa y se tiene una visión parcelada de los hallazgos científicos. Por lo que el presente trabajo tuvo por objetivo hacer una revisión estratégica de los estudios que reportan modificaciones neurobiológicas en distintos niveles de estudio asociadas al MI y otras EAI, que permita una visión más amplia y un conocimiento más integrado y profundo de este complejo fenómeno.

Efectos del MI y otras EAI a distintos niveles de la neurobiología

En una revisión estratégica de la bibliografía reciente, se evidenció que se han estudiado de forma separada las alteraciones a nivel de expresión genética, las modificaciones

microestructurales de las neuronas, los cambios macroestructurales a regiones cerebrales y las diferencias funcionales neuroendócrinas asociadas al MI y otras EAI. En seguida se describen los hallazgos estratégicos en cada nivel de estudio.

Expresión Genética

Existe un número creciente de investigaciones que se han interesado en la relación entre las modificaciones a la metilación del Ácido Desoxirribonucleico (ADN) y las EAI. La metilación del ADN es un proceso epigenético que regula la expresión genética, parece ser sensible a la exposición a eventos ambientales a lo largo de la vida y está fuertemente asociada al surgimiento de enfermedades relacionadas con el ánimo y la ansiedad (Barker, Walton & Cecil, 2018).

Uno de los hallazgos en esta área que más permite entender la relación entre las EAI y la psicopatología, es la modificación en la expresión de genes relacionados con el Eje Hipotálamo-hipofisiario. Tal es el caso del exón 17 del promotor de receptor a glucocorticoides en el hipocampo de ratas. La metilación de este gen en las crías está asociada negativamente con la frecuencia con que la madre las acicaló en sus primeros días de vida. La falta de esta conducta materna es concebida como una experiencia adversa no solo en esta especie (Weaver et al., 2004). De forma similar, la metilación del gen del receptor a glucocorticoide en humano NR3C1 en las células mononucleares de sangre del cordón umbilical, está asociada al estado emocional prenatal de la madre, especialmente con el miedo al parto o a la pérdida de integridad, indicadores de la exposición del feto a la actividad del sistema de respuesta al estrés de la madre (Hompes et al., 2013; Mustonen et al., 2018).

Otros genes cuyas modificaciones se han explorado asociadas a las EAI son los relacionados con la función inmune. Cao-Lei et al. (2014) y colaboradores encontraron que

los cambios en la metilación de algunos de estos genes en adolescentes de alrededor de 13 años están asociados con las privaciones vividas, por sus madres quienes estuvieron embarazadas durante la tormenta de hielo que vivió Quebec en 1998.

Los niveles de metilación del gen CYP2E1 son mayores en adolescentes que fueron adoptados y que durante la niñez temprana experimentaron privación severa por encontrarse institucionalizados por más de 6 meses, en comparación con pares adoptados que estuvieron institucionalizados menos de 6 meses y con pares adoptados que no estuvieron institucionalizados. Este gen está relacionado con procesos metabólicos, la modulación conductual y los procesos cognitivos (Kumsta et al., 2016). Además, se reportó mayor metilación en las regiones promotoras de genes involucrados en el desarrollo cortical (CCDC85C), el riesgo de sufrir depresión, la dependencia de alguna sustancia o diabetes mellitus dependiente de insulina (PTPRN2), el riesgo de padecer asma (FANK1) y cáncer (WNT3A) en niños separados de sus familias por MI, en comparación con un grupo similar sin este antecedente (Yang et al., 2013).

Existe evidencia de que los cambios a nivel genético podrían ser bastante específicos, pues distintos tipos de MI, están asociados a patrones distintos de metilación del ADN. Al analizar la metilación del ADN en jóvenes en zonas de pobreza que reportaban haber vivido durante la infancia algún tipo de maltrato, se encontró que el maltrato físico, en comparación con otros tipos de maltrato, muestra las asociaciones más fuertes con la metilación del ADN. Esta asociación implica a múltiples genes previamente asociados con enfermedades físicas y psiquiátricas. Se ha reportado, que ciertos tipos de maltrato muestran patrones específicos de metilación asociados a procesos biológicos también específicos, por ejemplo, el abuso físico con la función cardiovascular y la negligencia física con el metabolismo de nutrientes (Cecil et al., 2016).

Los cambios en la metilación del ADN guardan una estrecha relación con el momento de la infancia en que se experimenta el MI. Dunn y colaboradores encontraron que las experiencias que suceden en la infancia muy temprana, antes de los 3 años, suelen estar asociadas a más cambios en la metilación del ADN sin importar el tipo de evento, y que durante la infancia media, entre los 6 y los 7 años, los cambios a la metilación solo se asocian a los tipos de maltrato más severos como el abuso físico y sexual (Dunn et al., 2019).

Los resultados mencionados aquí y muchos otros estudios de publicación reciente, han aportado evidencia de que el MI y otras EAI implican modificaciones en la expresión de genes asociados a múltiples funciones. Dado que los efectos de las modificaciones a la expresión genética pueden verse a corto, mediano y largo plazo, los hallazgos a este nivel son uno de los elementos más importantes para entender la trascendencia de las EAI en etapas posteriores del desarrollo. Los cambios en la metilación del ADN podrían explicar las modificaciones observadas en otros niveles de neurobiología. Lo que suceda a nivel de la expresión genética está intrínsecamente relacionado con los cambios en la morfología celular, el volumen de las estructuras y su funcionalidad.

Morfología celular

Los cambios a nivel celular asociados a las EAI se han estudiado sobre todo en modelos animales utilizando la separación materna (SM). Esta condición somete a las crías a una severa falta de satisfacción de las necesidades físicas y emocionales.

Los roedores sometidos a SM repetidamente en las primeras tres semanas de nacidos tienen una mayor densidad de espinas en todos los segmentos de las dendritas apicales y en los segmentos más externos de las dendritas basales de la corteza cingulada, así como en el segmento distal apical y en el

segmento basal de las neuronas piramidales de CA1 en el hipocampo; en contraste, tienen menor densidad dendrítica en las células granulares del giro dentado y en las dendritas apicales del núcleo medial de la amígdala. Estos cambios no se reportan en la corteza somatosensorial (Poeggel et al., 2003).

Los cambios en la morfología celular dependen del momento en el que se experimenta la SM. En ratas sometidas a esta experiencia adversa en tres periodos distintos de tiempo, el grupo al que se le separó entre el día 1 y 3 de vida tuvo una reducción significativa de la densidad de espinas dendríticas en las neuronas piramidales de las capas II y III de la corteza cingulada. El grupo al que se le separó entre el día 14 y 16 tuvo un aumento en la densidad de las espinas en estas mismas neuronas. Ambos grupos mostraron niveles plasmáticos elevados de corticosterona. Cuando la SM se realizó durante los días 5 y 7, no hubo cambios en la densidad de espinas dendríticas ni en los niveles de corticosterona. Los autores concluyeron que estas alteraciones son dependientes de la región y del estado madurativo en el momento en el que sucede dicha experiencia (Bock et al., 2005).

Son muchos los trabajos que han reportado cambios microestructurales en el sistema nervioso asociados al MI y otras EAI. Dado que estos cambios microestructurales están directamente relacionados con la funcionalidad de las estructuras, se considera que estos hallazgos son fundamentales para entender la relación entre las EAI y la psicopatología en etapas posteriores.

Volumen y estructura cerebral

La investigación en esta área de la neurobiología es probablemente la más prolífica y es también la que más se realiza en humanos. La mayoría de los estudios se han enfocado en estructuras como la amígdala y el hipocampo, sin embargo, recientemente se han encon-

trado diferencias en regiones corticales y en tractos de sustancia blanca.

La amígdala y el hipocampo tienen características que las hacen especialmente susceptibles a las EAI: desarrollo postnatal prolongado, alta densidad de receptores a glucocorticoides y mineralocorticoides y neurogénesis postnatal (Roozendaal, McEwen, Andtunas, Chattarji 2009; Teicher & Samson, 2016). Estas regiones cerebrales inmaduras al nacimiento y en los primeros años de vida, tienen ventanas de tiempo en las que son expectantes de experiencias de estimulación cognitiva, perceptual, emocional y social. Durante este periodo son característicamente plásticas lo que permite una fina adaptación de la red sináptica al ambiente del individuo, sin embargo, al mismo tiempo, representan fases de alta vulnerabilidad en los casos en los que no hay estimulación o se experimentan experiencias adversas (Amores-Villalba & Mateos-Mateos, 2017; Bock et al. 2005; O'Connor & Cameron, 2006).

La amígdala es un conjunto de núcleos asociados a la detección rápida de estímulos peligrosos o emocionalmente relevantes, orquestar la respuesta al estrés y regular las emociones. El MI está asociado a cambios en el volumen de la amígdala, sin embargo, aún no se tiene consenso respecto a si lo aumenta o lo disminuye.

Por una parte, se ha reportado un volumen amigdalino aumentado. Al compararlo entre un grupo de niños que fueron institucionalizados durante la infancia temprana y pares no institucionalizados, se encontró mayor volumen amigdalino, menor regulación emocional y ansiedad aumentada. Al evaluarlo en la adolescencia media, se reportó mayor crecimiento de la amígdala izquierda asociado a MI. (Tottenham et al., 2010; Whittle et al., 2013).

Por otra parte, se ha encontrado un volumen disminuido de la amígdala. En mujeres con antecedente de abuso sexual o físico

durante la infancia y diagnóstico de trastorno de la personalidad límite, se encontró que la amígdala tenía un volumen 21.9% menor que en mujeres sin este antecedente y sin diagnóstico (Schmahl et al., 2003). El cambio en el volumen de la amígdala puede mostrar un patrón de asociaciones más complejo que incluyan, por ejemplo, eventos estresantes durante la adultez. En veteranos de guerra, se encontró una relación negativa entre el nivel de exposición a combate y el volumen de la amígdala cuando el análisis solo incluye a aquellos que reportaron experiencias traumáticas antes de los 13 años (Kuo, Kaloupek & Woodward, 2012). Los puntajes más altos de EAI están significativamente asociados con un volumen reducido del núcleo basolateral de la amígdala derecha, y con la presencia de ansiedad aumentada, síntomas depresivos y uso de alcohol (Oshri et al., 2019).

Esta contradicción podría explicarse por el tipo de maltrato experimentado en la población de estudio, el momento de la vida en que sucede y en el que se evalúa e incluso el hemisferio que se estudia (Cameron et al., 2017). Se ha sugerido que las EAI inicialmente aumentan el volumen de las estructuras haciéndolas además hiperfuncionales, lo que luego se convierte en muerte o atrofia celular generando una disminución del volumen de la estructura (Tottenham & Sheridan, 2009). Se ha reportado que la disminución del tamaño de la amígdala sucede en el hemisferio derecho, mientras que el aumento de tamaño sucede en el hemisferio izquierdo, y que el volumen de la amígdala derecha parece estar modificado por la severidad del maltrato mientras que el de la amígdala izquierda por la calidad del apego (Teicher & Khan, 2019).

En el hipocampo, que está funcionalmente relacionado con la amígdala y se ha involucrado en la identificación de las memorias como emocionales o no, así como en la regulación a la baja de la función del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, la mayor parte de las investigaciones reportan una disminución de volumen asociada al MI.

Las variaciones en ciertos genes están directamente involucradas en la relación entre el MI y el volumen hipocampal. En un estudio se analizó la presencia de MI, el polimorfismo del transportador de serotonina (5-HTTLPR) y el tamaño del hipocampo en pacientes con depresión mayor y controles sanos. Reporta que los pacientes con el alelo S tienen un menor volumen del hipocampo cuando además presentan historia de negligencia emocional comparados con pacientes que tienen solo el antecedente de MI o solo la variación genética (Frodl et al., 2010).

El sexo juega un papel importante en estas alteraciones. Un estudio con adultos encontró que el abuso emocional está asociado con una reducción del volumen del hipocampo en hombres pero no en mujeres (Samplin et al., 2013).

Tanto el sexo como las variaciones genéticas pueden interactuar como factores intervinientes en la relación entre el MI y el volumen hipocampal. En un estudio con individuos sanos se analizó el efecto del sexo, el polimorfismo del transportador de serotonina (5-HTTLPR) y las EAI sobre el volumen del hipocampo. Encontraron que en las mujeres el alelo S estuvo asociado con el volumen del hipocampo, independientemente de las EAI, mientras que los hombres solo muestran un hipocampo más pequeño si tienen el alelo de riesgo y severas EAI (Everaerd et al., 2012).

Los cambios volumétricos asociados al MI también se han documentado en el lóbulo frontal, otra estructura de desarrollo tardío implicada en el control emocional.

Demers y colaboradores explican que normalmente el tamaño del lóbulo frontal puede ser predicho por la calidad de la relación madre-hijo, y que está asociado con los síntomas externalizantes e internalizantes y con el funcionamiento adaptativo. Esto significaría que un vínculo más seguro permite una mejor función autorreguladora de esta región del cerebro. Sin embargo, en su estudio encon-

traron que esta relación está alterada por el MI (Demers et al., 2019). Algo similar se encontró al comparar el volumen del lóbulo frontal entre adolescentes con abuso en el consumo de alcohol y adolescentes con abuso en el consumo de alcohol más antecedente de MI. Este último grupo muestra mayor volumen en la región pars triangularis en el giro frontal inferior izquierdo (De Bellis et al., 2019). Un meta-análisis que incluía a 331 individuos con antecedente de MI y 362 participantes comparables, encontró que las anomalías más consistentes se encuentran en estructuras que se desarrollan tardíamente como la corteza prefrontal ventrolateral y regiones temporales límbicas que están asociadas al control cognitivo y emocional (Lim, Radua & Rubia, 2014).

Recientemente se han documentado cambios en cortezas primarias y en regiones de sustancia blanca que parecen más específicos del tipo de MI (Teicher et al., 2016). En el caso del abuso verbal parental, las modificaciones se observaron en la disminución de la fracción de anisotropía del fascículo arcuato izquierdo y el haz cingulado izquierdo (Choi et al., 2009), así como en el aumento del volumen de sustancia gris del giro temporal superior (Tomoda et al., 2011). En el caso de los testigos visuales de violencia entre los padres o intrafamiliar, las diferencias se encontraron en la corteza visual, los principales cambios fueron la disminución en la densidad de la sustancia gris del giro lingual derecho, la reducción del grosor cortical de la corteza visual secundaria bilateralmente y del polo occipital izquierdo (Tomoda et al., 2012), así como la disminución de la fracción de anisotropía en el fascículo longitudinal inferior (Choi et al., 2012). En las víctimas de abuso sexual infantil se encontró un adelgazamiento de la región de corteza somatosensorial en la que se representan los genitales (C. M. Heim et al., 2013) reducción en el volumen de la sustancia gris de la corteza visual primaria bilateral y cortezas visuales de asociación (Tomoda et al., 2009).

Finalmente, el uso de otras técnicas imagenológicas indica que los cambios asociados al MI pueden no ser visibles a los análisis volumétricos y que podrían estar en la microestructura del sistema nervioso. Paul et al. (2008) encontraron que quienes habían experimentado el mayor número de estresores tempranos tenían reducciones significativas en la fracción de anisotropía dentro de la región del genu del cuerpo calloso. Estas diferencias fueron más evidentes en las mujeres que en los hombres, incluso sin importar el número de EAI. Al analizar el volumen del cuerpo calloso no encontraron diferencias significativas, lo que implica que el análisis de la microestructura de la sustancia blanca puede revelar alteraciones que no se observan en los estudios volumétricos.

Este conjunto de estudios indica que el MI está asociado a modificaciones macroestructurales de ciertas regiones cerebrales subcorticales y corticales, lo que nos ayuda a comprender que la trascendencia de las EAI está configurada por cambios profundos en la misma estructura del sistema nervioso. Estos cambios no están aislados de las modificaciones microestructurales o los cambios en la expresión genética recién revisados, por el contrario, pueden ser consecuencia de los mismos y a su vez, determinar la funcionalidad de las estructuras e influyendo en la conducta de los individuos.

Neuroendócrino

El sistema neuroendócrino puede verse modificado por el MI, probablemente como consecuencia de las modificaciones de las que se habló previamente. La mayor parte de los cambios reportados están relacionados con la respuesta al estrés, lo que los hace candidatos a explicar la psicopatología infantil, adolescente y adulta asociada a las EAI.

En niños colocados en hogares adoptivos se registró un nivel de cortisol en saliva menor

después de una tarea estresante estandarizada en comparación con un grupo control (Gunnar et al., 2009). En mujeres adultas que se sometieron a un estresor psicosocial estandarizado en el laboratorio se encontró que los picos de adrenocorticotropina y cortisol son predichos por la interacción abuso durante la infancia y trauma durante la adultez (C. Heim et al., 2002). Otro estudio similar encontró que los eventos traumáticos de la infancia no explican por sí solos los niveles de cortisol ante tareas estresantes, pero la interacción entre estos, el estrés inmunológico y el estrés psicológico sí (Cassiers et al., 2019).

Función cerebral

Los cambios en la función del sistema nervioso asociados al MI y otras EAI son complejos. Su estudio empieza a mostrarnos valiosos resultados que explican parcialmente la relación con la psicopatología, exponemos aquí algunos trabajos seleccionados por su significancia.

Una de las herramientas más utilizadas en este tipo de estudios es la imagen por resonancia magnética funcional. Hein y Monk realizaron un meta-análisis de los datos obtenidos por 20 estudios para medir la activación de áreas cerebrales durante el procesamiento emocional en niños, adolescentes y adultos con antecedente de MI. Encontraron que el MI está asociado con un incremento bilateral de la activación de la amígdala, el giro temporal superior, el giro parahipocampal y la ínsula. Estas son estructuras asociadas a la evaluación de estímulos emocionales y a la generación de una respuesta emocional adecuada, varios de los estudios incluidos en este meta-análisis encontraron que la desregulación de la función de estructuras, tanto a la alta como a la baja, podría estar asociada a la presencia de síntomas psiquiátricos (Hein & Monk, 2017).

Uno de los mecanismos que subyace a la regulación emocional es el efecto inhibitorio

de la corteza prefrontal ventromedial sobre la amígdala (Dunsmoor et al., 2019). Esta relación negativa se evaluó durante una tarea de regulación emocional en adolescentes que habían reportado exposición a abuso físico, sexual o emocional. El análisis mostró que los adolescentes con este antecedente tenían una conectividad funcional más negativa, y que la intensidad de esta conectividad negativa estuvo relacionada con la severidad del abuso experimentado. Además, niveles más negativos de conectividad funcional entre estas dos áreas se asociaron con niveles más altos de psicopatología externalizante (Peverill et al., 2019). Un estudio similar, describió que durante la niñez, la asociación entre estas dos estructuras es positiva y solo se convierte en negativa hasta llegar a la adolescencia. Sin embargo, en niños que fueron institucionalizados a temprana edad, se encontró una relación negativa similar a la de los adolescentes, lo que muestra que el MI puede modificar el curso del desarrollo, acelerando el funcionamiento y acoplamiento de ciertos sistemas (Gee et al., 2013). También, se ha reportado que si la exposición al MI sucedió antes de la pubertad, disminuirá la función de la amígdala, pero si sucedió después de la pubertad la función se encontrará aumentada (Zhu et al., 2019).

Las afectaciones funcionales por MI también se han analizado durante la realización de procesos cognitivos. Las personas expuestas a EAI, presentan una mayor deactivación de la red por default: corteza cingulada posterior derecha y corteza prefrontal medial bilateral, giro frontal superior izquierdo y región temporal medial derecha, durante la realización de una tarea de memoria de trabajo (Philip et al., 2013). Así mismo, se ha encontrado que los adolescentes con antecedente de MI tardan más tiempo en lograr el cambio a la respuesta alternativa en una tarea de control inhibitorio, y muestran una mayor activación del giro cingulado anterior, la corteza prefrontal inferior, el estriado y la ínsula posterior (Mueller et al., 2010).

Las modificaciones funcionales asociadas al MI también se han explorado utilizando herramientas electrofisiológicas como el electroencefalograma y los Potenciales Relacionados con Eventos (PRE).

Los niños colocados en hogares adoptivos por MI tienen un perfil electrofisiológico en reposo inmaduro, caracterizado por mayor potencia en las bandas de frecuencia bajas como theta y alfa baja y menor potencia en las bandas altas como alfa alta (Bick et al., 2019). Este hallazgo parece ser reversible, pues el análisis del electroencefalograma durante la adolescencia reporta un perfil igualmente inmaduro en quienes permanecen institucionalizados en comparación con quienes fueron colocados en un hogar adoptivo a temprana edad o con quienes no han sido institucionalizados (Debnath et al., 2020).

Durante una tarea Go/NoGo, al comparar los PRE de las personas con gran cantidad de EAI, se encontró una diferencia menor entre las P3 asociadas a los momentos Go y NoGo y menor actividad cerebral durante la P3-NoGo en las regiones corteza cingulada anterior, y giro precentral derechos y corteza frontal medial y giro frontal superior de forma bilateral (S. Kim et al., 2018).

La investigación de los cambios en la función cerebral por medio de electrofisiología debe continuar, pues aún son pocos los estudios que utilizan esta valiosa herramienta con gran resolución temporal, en especial para la evaluación durante tareas con estímulos emocionales, en donde parecen estar algunos de los cambios más evidentes.

La evidencia ha mostrado algunos de los múltiples trabajos que hacen evidente que el desempeño en distintas tareas se ve impactado por haber experimentado EAI. La alteración de funciones como la regulación emocional está directamente asociada con la presencia de psicopatología o sintomatología asociada. Esta alteración funcional a su

vez, está determinada por los cambios que se han reportado en los niveles revisados previamente. Por lo que estos resultados permiten empezar a responder cómo se establece la relación entre las EAI y la salud mental del niño, adolescente o adulto.

Conclusiones

Esta revisión estratégica se propuso identificar trabajos que presentaran modificaciones asociadas al MI y otras EAI en varios niveles de estudio de la neurobiología. Como resultado del análisis minucioso de una vasta bibliografía, se encontraron trabajos de investigación que identificaron cambios en: la metilación de genes involucrados en la función del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y otras funciones; la morfología neuronal, en especial, de las espinas dendríticas de las células de la amígdala y el hipocampo; el volumen de estructuras cerebrales subcorticales y corticales como la amígdala, el hipocampo, y la corteza frontal; la función del sistema neuroendócrino, en especial en su participación en la respuesta al estrés; y de ciertos sistemas cerebrales, como el asociado al procesamiento de estímulos emocionales y sociales y otras tareas cognitivas.

A pesar de la amplia investigación que se ha realizado, existen todavía muchas preguntas por responder. Falta identificar si, como proponen algunos autores, el MI y otras EAI generan un perfil neurobiológico y clínico específico o si este perfil solo se distingue en las personas que son diagnosticadas con alguna psicopatología. Es necesario entender si el MI es la causa de los síntomas o solo un factor de riesgo, o un factor asociado a los mismos, y aclarar cómo influye el tipo de maltrato en la etapa de la infancia en que sucede, y el tiempo en que se evalúa la predisposición genética asociada a los antecedentes heredo-familiares, el sexo y la interacción con factores ambientales posteriores.

Los trabajos deben abordar más de un nivel de estudio para conocer si las modificaciones aquí mencionadas están asociadas entre sí, propiciando una investigación más integrada. Es necesario investigar la relación entre los hallazgos desde las distintas aristas que se abrodaron aquí, por ejemplo, si un cambio en la metilación genética determina las modificaciones a nivel microestructural y cómo lo hace; si, en este fenómeno un menor o mayor número de dendritas implican un cambio macroestructural o funcional y de qué tipo o en qué sentido; y si estos cambios causan una alteración de la conducta o sintomatología correspondiente a alguna entidad nosológica.

La investigación de las EAI, debe en adelante establecer vínculos entre la investigación en especies no humanas y la investigación en humanos, pues no se sabe en qué nivel, los hallazgos están asociados o si permitirán generar conclusiones que puedan traspolarse a la práctica clínica. En especial en la modificación de la metilación del ADN y los cambios microestructurales existen retos importantes para emular en especies no humanas el complejo fenómeno del MI, así como para encontrar el sentido de los resultados de las investigaciones.

Finalmente, las relaciones que se establecen en la mayoría de los estudios aquí citados no permiten hacer conclusiones en términos de causalidad. Esto hace evidente la necesidad de estudios longitudinales y prospectivos que den certeza sobre el tipo de relación que existe entre las variables que se encuentran asociadas.

Este trabajo logra hacer una revisión estratégica de los trabajos que reportan cambios asociados al MI y otras EAI en distintos niveles de la neurobiología. El conocimiento integrado y profundo de estos fenómenos debe cada vez más permitir a los profesionales de la salud mental la prevención, la intervención eficaz y la promoción de la resiliencia.

Referencias

- Amores-Villalba, A., & Mateos-Mateos, R. (2017). Revisión de la neuropsicología del maltrato infantil: la neurobiología y el perfil neuropsicológico de las víctimas de abusos en la infancia. *Psicología Educativa*, 23(2), 81–88. <https://doi.org/10.1016/j.pse.2017.05.006>
- Anda, R., Felitti, V., Bremner, D., Walker, J., Whitfield, C., Perry, B., Shanta, D., & Giles, W. (2006). The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood - *Springer. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 256(3), 1–26. <https://doi.org/10.1007/s00406-005-0624-4>.The
- Barker, E.D., Walton, E., & Cecil, C.A.M. (2018). Annual Research Review: DNA methylation as a mediator in the association between risk exposure and child and adolescent psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 59(4), 303–322. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12782>
- Bick, J., Palmwood, E.N., Zajac, L., Simons, R., & Dozier, M. (2019). Early Parenting Intervention and Adverse Family Environments Affect Neural Function in Middle Childhood. *Biological Psychiatry*, 85(4), 326–335. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.020>
- Bock, J., Gruss, M., Becker, S., & Braun, K. (2005). Experience-induced changes of dendritic spine densities in the prefrontal and sensory cortex: Correlation with developmental time windows. *Cerebral Cortex*, 15(6), 802–808. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh181>
- Cameron, J.L., Eagleson, K.L., Fox, N.A., Hensch, T.K., & Levitt, P. (2017). Social origins of developmental risk for mental and physical illness. *Journal of Neuroscience*, 37(45), 10783–10791. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1822-17.2017>
- Cassiers, L.L.M., Niemegeers, P., Fransen, E., Morrens, M., De Boer, P., Van Nueten, L., Claes, S., Sabbe, B.G.C., & Van Den Eede, F. (2019). Neuroendocrine and inflammatory effects of childhood trauma following psychosocial and inflammatory stress in women with remitted major depressive disorder. *Brain Sciences*, 9(12), 1–13. <https://doi.org/10.3390/brainsci9120375>
- Cecil, C.A.M., Smith, R.G., Walton, E., Mill, J., McCrory, E.J., & Viding, E. (2016). Epigenetic signatures of childhood abuse and neglect: Implications for psychiatric vulnerability. *Journal of Psychiatric Research*, 83, 184–194. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.09.010>
- Choi, J., Jeong, B., Polcari, A., Rohan, M.L., & Teicher, M.H. (2012). Reduced fractional anisotropy in the visual limbic pathway of young adults witnessing domestic violence in childhood. *NeuroImage*, 59(2), 1071–1079. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.033>
- Choi, J., Jeong, B., Rohan, M.L., Polcari, A.M., & Teicher, M.H. (2009). Preliminary evidence for white matter tract abnormalities in young adults exposed to parental verbal abuse. *Biological Psychiatry*, 65(3), 227–234. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.022>.Preliminary
- De Bellis, M.D., Morey, R.A., Nooner, K.B., Woolley, D.P., Haswell, C.C., & Hooper, S.R. (2019). A Pilot Study of Neurocognitive Function and Brain Structures in Adolescents With Alcohol Use Disorders: Does Maltreatment History Matter? *Child Maltreatment*, 24(4), 374–388. <https://doi.org/10.1177/1077559518810525>
- Debnath, R., Tang, A., Zeanah, C.H., Nelson, C.A., & Fox, N.A. (2020). The long-term effects of institutional rearing, foster care intervention and disruptions in care on brain electrical activity in adolescence. *Developmental Science*, 23(1), 1–9. <https://doi.org/10.1111/desc.12872>
- Demers, L.A., Handley, E.D., Hunt, R.H., Rogosch, F.A., Toth, S.L., Thomas, K.M., & Cicchetti, D. (2019). Childhood Maltreatment Disrupts Brain-Mediated Pathways Between Adolescent Maternal Relationship Quality and Positive Adult Outcomes.

- Child Maltreatment*, 24(4), 424–434. <https://doi.org/10.1177/1077559519847770>
- Dunn, E.C., Soare, T.W., Zhu, Y., Simpkin, A. J., Suderman, M.J., Klengel, T., Smith, A.D. A.C., Ressler, K.J., & Relton, C.L. (2019). Sensitive Periods for the Effect of Childhood Adversity on DNA Methylation: Results From a Prospective, Longitudinal Study. *Biological Psychiatry*, 85(10), 838–849. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.12.023>
- Dunsmoor, J.E., Kroes, M.C.W., Li, J., Daw, N.D., Simpson, H.B., & Phelps, E.A. (2019). Role of human ventromedial prefrontal cortex in learning and recall of enhanced extinction. *Journal of Neuroscience*, 39(17), 3264–3276. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2713-18.2019>
- Everaerd, D., Gerritsen, L., Rijpkema, M., Frodl, T., Van Oostrom, I., Franke, B., Fernández, G., & Tendolkar, I. (2012). Sex modulates the interactive effect of the serotonin transporter gene polymorphism and childhood adversity on hippocampal volume. *Neuropsychopharmacology*, 37(8), 1848–1855. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.32>
- Frodl, T., Reinhold, E., Koutsouleris, N., Donohoe, G., Bondy, B., Reiser, M., Möller, H.J., & Meisenzahl, E. M. (2010). Childhood Stress, Serotonin Transporter Gene and Brain Structures in Major Depression. *Neuropsychopharmacology*, 35(6), 1383–1390. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.8>
- Gee, D.G., Gabard-Durnam, L.J., Flannery, J., Goff, B., Humphreys, K.L., Telzer, E.H., Hare, T.A., Bookheimer, S.Y., & Tottenham, N. (2013). Early developmental emergence of human amygdala-prefrontal connectivity after maternal deprivation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(39), 15638–15643. <https://doi.org/10.1073/pnas.1307893110>
- Gunnar, M.R., Frenn, K., Wewerka, S.S., & Van Ryzin, M. J. (2009). Moderate versus severe early life stress: Associations with stress reactivity and regulation in 10-12-year-old children. *Psychoneuroendocrinology*, 34(1), 62–75. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.08.013>
- Heim, C.M., Mayberg, H.S., Mletzko, T., Nemeroff, C.B., & Pruessner, J.C. (2013). Decreased cortical representation of genital somatosensory field after childhood sexual abuse. *American Journal of Psychiatry*, 170(6), 616–623. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12070950>
- Heim, C., Newport, D.J., Wagner, D., Wilcox, M.M., Miller, A.H., & Nemeroff, C.B. (2002). The role of early adverse experience and adulthood stress in the prediction of neuroendocrine stress reactivity in women: A multiple regression analysis. *Depression and Anxiety*, 15(3), 117–125. <https://doi.org/10.1002/da.10015>
- Hein, T.C., & Monk, C.S. (2017). Research Review: Neural response to threat in children, adolescents, and adults after child maltreatment - a quantitative meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 58(3), 222–230. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12651>
- Hompes, T., Izzi, B., Gellens, E., Morreels, M., Fieuws, S., Pexsters, A., Schops, G., Dom, M., Van Bree, R., Freson, K., Verhaeghe, J., Spitz, B., Demyttenaere, K., Glover, V., Van den Bergh, B., Allegaert, K., & Claes, S. (2013). Investigating the influence of maternal cortisol and emotional state during pregnancy on the DNA methylation status of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) promoter region in cord blood. *Journal of Psychiatric Research*, 47(7), 880–891. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.03.009>
- Kalmakis, K.A., & Chandler, G.E. (2014). Adverse childhood experiences: Towards a clear conceptual meaning. *Journal of Advanced Nursing*, 70(7), 1489–1501. <https://doi.org/10.1111/jan.12329>
- Kim, H., Wildeman, C., Jonson-Reid, M., & Drake, B. (2017). Lifetime prevalence of investigating child maltreatment among US children. *American Journal of Public Health*, 107(2), 274–280. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2016.303545>

- Kim, S., Kim, J.S., Jin, M.J., Im, C.H., & Lee, S.H. (2018). Dysfunctional frontal lobe activity during inhibitory tasks in individuals with childhood trauma: An event-related potential study. *NeuroImage: Clinical*, 17, 935–942. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.12.034>
- Kumsta, R., Marzi, S.J., Viana, J., Dempster, E.L., Crawford, B., Rutter, M., Mill, J., & Sonuga-Barke, E.J.S. (2016). Severe psychosocial deprivation in early childhood is associated with increased DNA methylation across a region spanning the transcription start site of CYP2E1. *Translational Psychiatry*, 6(6), e830–e830. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.95>
- Kuo, J.R., Kaloupek, D.G., & Woodward, S.H. (2012). Amygdala Volume in Combat-Exposed Veterans With and Without Posttraumatic Stress Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 69(10), 1080. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.73>
- Lee, E.P., Hsia, S.H., Huang, J.L., Lin, J.J., Chan, O.W., Lin, C.Y., Lin, K.L., Chang, Y.C., Chou, I.J., Lo, F.S., Lee, J., Hsin, Y.C., Chan, P.C., Hu, M.H., Chiu, C.H., & Wu, H.P. (2017). Epidemiology and clinical analysis of critical patients with child maltreatment admitted to the intensive care units. *Medicine (United States)*, 96(23), 1–6. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007107>
- Leeb, R.T., Paulozzi, L.J., Melanson, C., Simon, T.R., & Arias, I. (2008). *Child Maltreatment Surveillance: Uniform Definitions for Public Health and Recommended Data Elements, Version 1.0*. <https://www.cdc.gov/violenceprevention/childabuseandneglect/resources.html>
- Lim, L., Radua, J., & Rubia, K. (2014). Gray matter abnormalities in childhood maltreatment: A voxelwise metaanalysis. *American Journal of Psychiatry*, 171(8), 854–863. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13101427>
- Mueller, S.C., Maheu, F.S., Dozier, M., Peloso, E., Mandell, D., Leibenluft, E., Pine, D.S., & Ernst, M. (2010). Early-life stress is associated with impairment in cognitive control in adolescence: An fMRI study. *Neuropsychologia*, 48(10), 3037–3044. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.06.013>
- Mustonen, P., Karlsson, L., Scheinin, N.M., Kortelsuma, S., Coimbra, B., Rodrigues, A. J., & Karlsson, H. (2018). Hair cortisol concentration (HCC) as a measure for prenatal psychological distress — A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, 92(March), 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.03.019>
- O'Connor, T.G., & Cameron, J.L. (2006). Translating Research Findings on Early Experience to Prevention. Animal and Human Evidence on Early Attachment Relationships. *American Journal of Preventive Medicine*, 31(6 SUPPL. 1), 175–181. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2006.07.005>
- Oshri, A., Gray, J.C., Owens, M.M., Liu, S., Bernstein Duprey, E., Sweet, L.H., & MacKillop, J. (2019). Adverse Childhood Experiences and Amygdalar Reduction: High-Resolution Segmentation Reveals Associations with Subnuclei and Psychiatric Outcomes. *Child Maltreatment*, 24(4), 400–410. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>
- Peeverill, M., Sheridan, M.A., Busso, D.S., & McLaughlin, K.A. (2019). Atypical Prefrontal–Amygdala Circuitry Following Childhood Exposure to Abuse: Links With Adolescent Psychopathology. *Child Maltreatment*, 24(4), 411–423. <https://doi.org/10.1177/1077559519852676>

- Philip, N.S., Sweet, L.H., Tyrka, A.R., Price, L.H., Carpenter, L.L., Kuras, Y.I., Clark, U.S., & Niaura, R.S. (2013). Early life stress is associated with greater default network deactivation during working memory in healthy controls: a preliminary report. *Brain Imaging and Behavior*, 7(2), 204–212. <https://doi.org/10.1007/s11682-012-9216-x>
- Poeggel, G., Helmeke, C., Abraham, A., Schwabe, T., Friedrich, P., & Braun, K. (2003). Juvenile emotional experience alters synaptic composition in the rodent cortex, hippocampus, and lateral amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(26), 16137–16142. <https://doi.org/10.1073/pnas.2434663100>
- Roosendaal, B., McEwen, B.S., & Chattarji, S. (2009). Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 423–433. <https://doi.org/10.1038/nrn2651>
- Samplin, E., Ikuta, T., Malhotra, A.K., Szeszko, P.R., & DeRosse, P. (2013). Sex differences in resilience to childhood maltreatment: Effects of trauma history on hippocampal volume, general cognition and subclinical psychosis in healthy adults. *Journal of Psychiatric Research*, 47(9), 1174–1179. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.05.008>
- Schmahl, C.G., Vermetten, E., Elzinga, B.M., & Douglas Bremner, J. (2003). Magnetic resonance imaging of hippocampal and amygdala volume in women with childhood abuse and borderline personality disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 122(3), 193–198. [https://doi.org/10.1016/S0925-4927\(03\)00023-4](https://doi.org/10.1016/S0925-4927(03)00023-4)
- Solís-García, G., Marañón, R., Medina Muñoz, M., de Lucas Volle, S., García-Morín, M., & Rivas García, A. (2019). Maltrato infantil en Urgencias: epidemiología, manejo y seguimiento. *Anales de Pediatría*, 91(1), 37–41. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.09.013>
- Teicher, M.H., & Khan, A. (2019). Childhood Maltreatment, Cortical and Amygdala Morphometry, Functional Connectivity, Laterality, and Psychopathology. *Child Maltreatment*, 24(4), 458–465. <https://doi.org/10.1177/1077559519870845>
- Teicher, M.H., & 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. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12507>
- Teicher, M.H., Samson, J.A., Anderson, C.M., & Ohashi, K. (2016). The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(10), 652–666. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.111>
- Tomoda, A., Navalta, C.P., Polcari, A., Sadato, N., & Teicher, M.H. (2009). Childhood Sexual Abuse Is Associated with Reduced Gray Matter Volume in Visual Cortex of Young Women. *Biological Psychiatry*, 66(7), 642–648. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.04.021>
- Tomoda, A., Polcari, A., Anderson, C.M., & Teicher, M.H. (2012). Reduced Visual Cortex Gray Matter Volume and Thickness in Young Adults Who Witnessed Domestic Violence during Childhood. *PLoS ONE*, 7(12), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052528>
- Tomoda, A., Sheu, Y.S., Rabi, K., Suzuki, H., Navalta, C.P., Polcari, A., & Teicher, M.H. (2011). Exposure to

parental verbal abuse is associated with increased gray matter volume in superior temporal gyrus. *Neuroimage*, 54S1(January), S280–S286. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.05.027>.
Exposure

Tottenham, N., Hare, T.A., Quinn, B.T., McCarry, T.W., Nurse, M., Gilhooly, T., Millner, A., Galvan, A., Davidson, M.C., Eigsti, I., Thomas, K.M., Freed, P.J., Booma, E.S., Gunnar, M.R., Altemus, M., Aronson, J., & Casey, B.J. (2010). Prolonged institutional rearing is associated with atypically large amygdala volume and difficulties in emotion regulation. *Developmental Science*, 13(1), 46–61. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2009.00852.x>

Tottenham, N., & Sheridan, M.A. (2009). A review of adversity, the amygdala and the hippocampus: a consideration of developmental timing. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3(JAN), 1–18. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.068.2009>

Trenchs Sainz de la Maza, V., Curcoy Barcenilla, A. I., Gelabert Colome, G., Macias Borrás, C., & Pou Fernández, J. (2013). Evolución de los ingresos por maltrato infantil durante 15 años. *Anales de Pediatría*, 78(2), 118–122. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.05.027>

Weaver, I.C.G., Cervoni, N., Champagne, F.A., D'Alessio, A.C., Sharma, S., Seckl, J.R., Dymov, S., Szyf, M., & Meaney, M.J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7(8), 847–854. <https://doi.org/10.1038/nn1276>

Whittle, S., Dennison, M., Vijayakumar, N., Simmons, J.G., Yücel, M., Lubman, D.I., Pantelis, C., & Allen, N. B. (2013). Childhood Maltreatment and

Psychopathology Affect Brain Development During Adolescence. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 52(9), 940-952.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.06.007>

Yang, B.Z., Zhang, H., Ge, W., Weder, N., Douglas-Palumberi, H., Perepletchikova, F., Gelernter, J., & Kaufman, J. (2013). Child Abuse and Epigenetic Mechanisms of Disease Risk. *American Journal of Preventive Medicine*, 44(2), 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2012.10.012>

Zhu, J., Lowen, S.B., Anderson, C.M., Ohashi, K., Khan, A., & Teicher, M.H. (2019). Association of Prepubertal and Postpubertal Exposure to Childhood Maltreatment With Adult Amygdala Function. *JAMA Psychiatry*, 76(8), 843. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0931>

Recibido: 13 de noviembre de 2020

Corregido: 27 de mayo de 2021

Aceptado: 16 de junio de 2021

Conflicto de interés: No existe conflicto de interés