

NEUROBIOLOGÍA

EL ROL DEL SISTEMA OPIOIDE ENDÓGENO EN LA CONDUCTA DE APEGO: EVIDENCIA EN PRIMATES Y HUMANOS

(Rev GPU 2016; 12; 4: 398-405)

Yamil Quevedo¹

La evidencia en modelos animales sugiere que el sistema opioide endógeno participa en los procesos de conductas sociales y de vínculo. Sin embargo las investigaciones con roedores aportan un modelo experimental limitado para explicar conductas afiliativas más complejas. Con el objetivo de explorar el rol que podría tener en la configuración del apego, se realiza una revisión de la literatura de investigación en primates y seres humanos. Los resultados de estudios experimentales y clínicos, si bien son reducidos, parecen converger en asignar al sistema opioide endógeno un rol modulador en las conductas de apego, probablemente a través de incrementar el valor de recompensa de los vínculos. Se discuten las implicancias en psicopatología y psicoterapia.

INTRODUCCIÓN

El sistema opioide endógeno corresponde a un sistema de receptores y ligandos ampliamente distribuidos, con distintas densidades en los sistemas nerviosos central, periférico y autonómico, así como también en diversos órganos y sistemas. Su presencia ubicua en el organismo es congruente con la diversidad de mecanismos fisiológicos regulatorios de los cuales participa (Drolet *et al.*, 2001). Sus funciones incluyen respuesta al dolor, funcionamiento de sistemas cardiovascular, respiratorio, renal, hepático e inmunológico. Además, participa en la respuesta a reforzantes naturales (comida, bebida, actividad sexual), y químicos (alcohol,

opiáceos), respuesta al estrés y a claves sociales (Bodnar, 2014).

Los opioides endógenos son sintetizados a partir de tres líneas independientes de genes, que dan origen, luego de procesos de transformación, a cinco proteínas: endorfina, metaencefalina, leucoencefalina, dinorfina y nociceptina, los cuales interactúan con distinta afinidad y selectividad con los receptores μ , delta, kappa y ORL1/ NOP (Pasternak, 2014). Todos los receptores tienen dominios transmembrana acoplados a proteínas G inhibitorias, forman dímeros y activan señales de cascadas de quinasas intracelulares (Al-Hasani y Bruchas, 2011).

Los receptores μ (μ), se encuentran en cerebro (neocorteza, amígdala, cuerno dorsal, colículos superior

¹ Psiquiatra. Doctor (c) Psicoterapia UCH-PUC yamilquevedo@gmail.com

e inferior), médula espinal y periferia. Participan en analgesia, termorregulación, regulación gastrointestinal y cardiovascular, y secreción hormonal). Los receptores κ (kappa), se ubican en el cerebro (núcleo accumbens, cerebelo, hipocampo y tronco cerebral) y se relacionan con analgesia, alimentación, diuresis y funciones neuroendocrinas; el receptor κ_3 está involucrado en analgesia espinal. Los receptores δ (delta) se ubican en el cerebro (bulbo olfatorio, tálamo, neocorteza, putamen, núcleo accumbens y cuerno dorsal) y regulan funciones de analgesia, ánimo, conducta, motilidad gastrointestinal y actividad cardiovascular. Un cuarto tipo de receptor denominado NOP u ORL1, cuyo ligando es nociceptina/orfanina NQ, se encuentra en hipocampo, amígdala, sustancia nigra, cuerno dorsal y septum lateral y está involucrado en analgesia espinal, ánimo, actividad locomotora, memoria y alimentación (Dietis *et al.*, 2009; Dietis, Rowbotham y Lambert, 2011).

Redes neurales que implican neurotransmisión opioide se encuentran presentes en diversas estructuras del sistema límbico, el que a su vez tiene especial relevancia en funciones de regulación afectiva y procesamiento emocional. La evidencia en estudios animales sugiere un participación importante de los distintos agonistas opioides endógenos en la sensibilidad al ambiente y en diversas conductas prosociales, como conducta sexual, crianza, separación, gregariedad, juego y memoria social (Machin y Dunbar, 2011) y por tanto emerge como sistema candidato involucrado en la configuración de apego. Específicamente, la liberación de opioides endógenos podría mediar las propiedades de recompensa de las conductas de apego, concomitantemente, su reducción redundaría en estrés emocional y conductas de búsqueda de proximidad con el cuidador (J Panksepp, Herman, Vilberg, Bishop y DeEsquinazi, 1980).

LA TEORÍA DEL APEGO

La Teoría del Apego desarrollada por John Bowlby plantea que los seres humanos poseen un sistema psicobiológico innato orientado a la búsqueda de seguridad, protección y confort a través de la proximidad de sus cuidadores o figuras de apego o sus representaciones internalizadas. En la medida en que el desarrollo avanza el sistema de apego madura y se orienta hacia un funcionamiento más autónomo, dependiendo de la sensación de confianza y seguridad de las figuras internalizadas más que de la disponibilidad física de las figuras de apego.

Los patrones de interacción más o menos consistentes de interacción con los cuidadores en la infancia

y adolescencia son almacenados en la memoria procedural y configuran Modelos de Trabajo Internos de uno mismo y de los demás, permitiendo predecir emociones y conductas de los otros en la interacción social, dando a la conducta relacional un patrón estable en el tiempo y congruente con las experiencias tempranas.

Existen importantes diferencias individuales en la manera en que el sistema de apego se configura dependiendo del grado de disponibilidad, responsividad y capacidad de contención de los cuidadores. Si estos fueron altamente disponibles y consistentes, el sujeto tendrá un apego seguro, es decir, logrará una sensación de seguridad al momento de explorar el mundo y relacionarse con otros. Si, por otro lado, las figuras de apego fueron pobremente responsivas, ausentes o inconsistentes, el sistema se configurará usando estrategias de hiperactivación, que consisten en la búsqueda compulsiva de proximidad y de hipersensibilidad al rechazo, con el objetivo de evitar ser abandonados, o estrategias de desactivación, en las que el individuo suprime conductas de búsqueda de proximidad y tiende a la autorregulación. Estas diferencias dan origen al estilo de apego seguro, que implica una mayor facilidad para acceder a representaciones de figuras de apego positivas como respuesta a amenazas. Un estilo de apego ansioso que activará representaciones de figuras que generarán incertidumbre y ansiedad incluso si no existe una amenaza, y finalmente un estilo de apego evitativo que utilizará estrategias de inhibición de conductas de proximidad y supresión de figuras de apego ante la amenaza de separación. La configuración de estilos de apego no seguros dará origen a psicopatología, que incluye depresión, ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno por estrés posttraumático, tendencias suicidas y trastornos alimentarios (Mikulincer y Shaver, 2012).

LA TEORÍA OPIOIDE CEREBRAL DEL APEGO SOCIAL (BOSTA)

La teoría opioide cerebral de apego social (Brain Opioid Attachment Social Theory, BOSTA), señala que existen similitudes entre las conductas y respuestas emocionales de sujetos involucrados en relaciones cercanas de alta intensidad y las de sujetos con dependencia a narcóticos, es decir, existiría en ambos una tendencia a una alta dependencia emocional, ya sea a una relación interpersonal o a un químico. De acuerdo con la teoría BOSTA, existiría una fase inicial de euforia con los primeros contactos, seguida de una fase de habituación, y luego aparecerían sentimientos de angustia cuando el objeto es removido. Un mecanismo propuesto para este fenómeno es que frente al contacto social ocurriría una

liberación de opioides endógenos, los que estimularían los circuitos de recompensa y generarían sentimientos de euforia o bienestar reforzando las conductas de vínculo (Panksepp, 1998). El sistema opioide endógeno habría experimentado una evolución desde su participación en los sistemas de recompensa básicos orientados a la satisfacción de agua, alimentos, actividad sexual y dolor físico, a ser parte de los circuitos capaces de regular las conductas sociales y del "dolor emocional" provocado por el aislamiento social (Machin y Dunbar, 2011).

Estudios experimentales en ratas y otros mamíferos no primates han encontrado evidencia concordante con la teoría BOSTA, en particular diseños experimentales de separación materna como modelo de estrés temprano; por ejemplo, ratas crías separadas de sus madres emiten vocalizaciones ultrasónicas de angustia, que son aliviadas tanto por la administración de morfina como por la presencia de otro miembro de la camada (Panksepp *et al.*, 1980). Adicionalmente, este efecto es revertido por la administración del antagonista opioide nalexona. Por otra parte, Moles, Kieffer y D'Amato (2004) utilizando ratones crías knockout, es decir, carentes del receptor μ (Oprm-) emitían menos vocalizaciones ante la separación de sus madres, no presentaban preferencia por señales emitidas por sus madres ni reaccionaban ante la exposición breve con ella.

Sin embargo, a la hora de explorar conductas sociales, existen limitaciones con los modelos animales que utilizan mamíferos menos avanzados, ya que estos tienen una menor tasa de encefalización y conductualmente presentan un número limitado de relaciones, básicamente circunscritas a relaciones de apareamiento de corto plazo.

Por otro lado, los primates requieren de relaciones sociales menos intensas, pero más estables entre los miembros de un grupo social; consecuentemente, la regulación de su conducta de vinculación descansa menos en sistemas de respuesta neuroendocrinos, sensoriales y sistema límbico, sino mayormente en circuitos neocorticales evolutivamente más sofisticados. Los opioides endógenos serían parte de los mecanismos cognitivos que permiten el despliegue de conductas sociales complejas, extendidas en el tiempo y no sujetas a estados hormonales de apareamiento, embarazo y parto, convirtiéndose en un modelo experimental mucho más confiable y preciso en el estudio de las bases neurobiológicas de las relaciones humanas (Machin y Dunbar, 2011).

Teniendo en cuenta los antecedentes experimentales y teorías que relacionan a los opioides con conducta de vínculo, se pretende contestar la pregunta de

investigación sobre cuál es la participación del sistema opioide endógeno en el desarrollo del apego. Para responderla se revisó el estado de la evidencia de la asociación entre el sistema opioide endógeno y específicamente el sistema de apego. Para ello se realizó una búsqueda con los términos "opiod" y "attachment" en las bases de datos Pubmed, ProQuest Psychology Journals, ProQuest Science Journals, Psychology & Behavioral Sciences Collection (EBSCO), Public Library of Science (PLOS) y SciELO. Se focalizó la selección en estudios de primates y seres humanos publicados en inglés entre los años 2004 y 2015.

ESTUDIOS EN PRIMATES

Basado en estudios previos que muestran que las conductas de apego en primates se expresan en 4 características: base segura, en donde la cercanía de la figura de apego permite la exploración; refugio seguro, en el que la cría retorna a la figura de apego frente al peligro; la mantención de la proximidad física y angustia frente a la separación. Al igual que en seres humanos, en los monos rhesus existen variaciones en la calidad de las relaciones de apego, Barr *et al.* (2008), con el objetivo de explorar las variaciones en la calidad de los patrones de apego y su modulación por factores genéticos, utilizaron un diseño de separación madre e infante en 97 monos rhesus a la edad de 6 meses, por 4 días seguido de una reunión por 3 días, ciclo que se repitió 4 veces. Se realizó observación y calificación de conductas relacionadas con apego (por ejemplo, exploración ambiental, actividad locomotora, contacto con la madre, contacto con otros, juego, vocalización y agresión). Se realizó también la genotipificación del polimorfismo funcional del gen que codifica para el receptor opioide mu en estos primates, rhOPRM1 77G. Los infantes portadores del alelo G exhibieron mayores conductas de apego, persistencia de vocalizaciones de angustia luego de separaciones repetidas. Portadores de genotipo C/G desplegaron mayor contacto con sus madres luego de separaciones repetidas y menor interacción con pares, algo que no fue observado en los homocigotos C/C. Estos hallazgos son indicadores de que un patrón conductual orientado hacia la mantención del apego estaría asociado a variantes del gen OPRM1, que confieren una mayor afinidad del receptor por la β -endorfina, probablemente incrementando el valor de recompensa de las conductas adaptativas de búsqueda de cuidado y protección (Barr *et al.*, 2008).

Un estudio llevado a cabo con monos rhesus libres (n=40) a los cuales se les observó conductualmente durante 9 meses 2 veces por semana con foco en 4

conductas de interacción entre madre e infante, a saber: tiempo de contacto ventro-ventral, tiempo usado de acicalamiento al infante, tasa de contacto iniciado por la madre y tasa de conductas de contención (madre previene distanciamiento del infante). Adicionalmente se realizó la genotipificación del polimorfismo rhOPRM1 77G en muestra de sangre y se midieron los niveles de oxitocina del líquido cefalorraquídeo (LCR) de las madres. Se encontró que madres portadoras del alelo G tenían mayores conductas de contención y mayores niveles de oxitocina el LCR al amamantar en comparación con madres portadoras de alelo C. Esto sugiere que el alelo G estaría asociado a mayor disposición a conductas de cuidado del infante. Es probable que las portadoras de este alelo, al experimentar un mayor efecto recompensante mediado por el sistema opioide endógeno de las conductas de apego, se estimularía con mayor intensidad la liberación del neuropéptido oxitocina, el que a su vez estimula las conductas de filiación, generando un ciclo de retroalimentación positiva de ambos sistemas moleculares (Curley, 2011).

Ragen *et al.* (2013), estudiando los efectos de opioides exógenos en la conducta social de monos titi (*Callithrix jacchus*), observaron las conductas de filiación en ejemplares machos antes y después de la administración de un agonista opioide (morfina 1,0 mg/kg) y un antagonista opioide (naloxona, 1,0 mg/kg) y se realizaron mediciones de cortisol, oxitocina y vasopresina (AVP) plasmática. En machos que fueron separados de sus pares la administración de naloxona incrementó tanto la actividad locomotora como de los niveles de cortisol y de AVP en comparación con niveles basales (previo a separación). Por otro lado, la administración de morfina atenúa el incremento de cortisol de manera dosis-dependiente. Los autores concluyen que si bien no hubo un efecto directo del bloqueo opioide sobre la conducta de filiación, la presencia de un compañero actúa como un modulador social que reduce los efectos generadores de estrés de la naltrexona, considerado un estresor químico que induce un fenotipo similar a los estresores ambientales. El efecto de la naltrexona estaría mediado por el bloqueo de la actividad opioide endógena provocando la activación del eje Hipotálamo Hipófisis Adrenal. Esto podría suponer que la figura de apego provee un nivel adecuado de activación del sistema opioide para la regulación de los sistemas de respuesta al estrés, es decir, una mayor activación opioide favorece la socialización desactivando sistemas de respuesta frente al peligro (B J Ragen, Maninger, Mendoza, Jarcho y Bales, 2013).

Los mismos autores examinaron la distribución de los receptores opioides endógenos Mu y Kappa (MORs y KORs por sus siglas en inglés) en el cerebro de monos

titi utilizando autorradiografía y evaluando el nivel de afinidad de los receptores a ligandos radiactivos. Se encontró una amplia distribución de estos en giro cingulado, estriado, tálamo mediodorsal, núcleo accumbens, hipotálamo y amígdala, regiones cerebrales asociadas a conductas sociales, afecto y regulación hormonal. En particular, giro cingulado, tálamo mediodorsal y núcleo accumbens podrían estar vinculados al procesamiento tanto del placer como del dolor social y del valor recompensante de los vínculos afectivos (B.J. Ragen, Freeman, Laredo, Mendoza y Bales, 2015).

En síntesis, a nivel de primates, estudios genéticos, farmacológicos y de neuroimagen funcional evidencian la presencia del sistema opioide endógeno en circuitos ligados a la regulación del afecto y conductas sociales y su participación en la emergencia de conductas de contención y cuidado en la diada madre-cría, probablemente incrementando el valor de recompensa de la mantención de los vínculos.

ESTUDIOS EN SERES HUMANOS

Con el fin de explorar la asociación entre el equivalente en seres humanos del polimorfismo RhOPRM1 77G, el polimorfismo de nucleótido único, A118G del gen OPRM1 del receptor opioide μ y "anhedonia social", entendida como la incapacidad para sentir placer o recompensa derivada de la interacción social, y conductas de filiación y apego, se realizó un estudio con población mixta de pacientes psiquiátricos y sujetos controles (N=214). Se encontró que individuos que expresan el alelo G presentan una tendencia aumentada a involucrarse en relaciones de apego, presentan menores puntajes en la medición de apego evitativo medido a través de los instrumentos autoaplicados Relationship Questionnaire (RQ) y Attachment Style Questionnaire (ASQ) y experimentan mayor placer en situaciones sociales. Este efecto fue independiente del estatus psiquiátrico de los sujetos. La variabilidad del A118G contribuyó al 3,5% de la varianza del apego y de anhedonia social, rango esperable en un rasgo que corresponde a un fenotipo conductual complejo y poligénico. La variante alélica 118G estaría asociada a una capacidad hedónica aumentada y los autores especulan, desde el punto de vista evolutivo, fue la conservación del polimorfismo a través de la evolución podría estar relacionado con mantener diversidad en la población de la tendencia a la dependencia emocional y la conducta gregaria (Troisi *et al.*, 2011).

Numenaa *et al.* (2015), utilizando Tomografía con Emisión de Positrones (PET) y aplicando la Escala de Relaciones Cercanas (Experiences in Close Relationships-Revised (ECR-R), una escala Likert de 36 ítems que permite

evaluar las dimensiones evitativas y ansiosas del apego adulto, encontró en sujetos con estilo de apego evitativo una menor densidad de receptores opioide μ (MOR) en las regiones cerebrales, tálamo, corteza cingulada anterior (CCA), amígdala, corteza frontal e ínsula. Estas regiones han sido asociadas en investigaciones previas a ansiedad social, circuitos vinculados a la regulación emocional, teoría de la mente e interacción social (Amodio y Frith, 2006). Interesantemente, los autores identifican una superposición de las regiones con menor disponibilidad del receptor MOR con la “red de saliencia fronto-insular”, que tendría un rol en las funciones de alerta durante situaciones interpersonales íntimas (Seeley *et al.*, 2007). Un menor efecto tranquilizador, mediado por la liberación de opioides endógenos, podría inhibir el refuerzo producido por el establecimiento de vínculos seguros y una menor respuesta a señales sociales positivas en sujetos con estilo evitativo.

Estudios en seres humanos muestran evidencia preliminar de la relevancia de las variantes funcionales genéticas y densidad de los receptores en regiones y circuitos cerebrales relacionados con conductas de vínculo, regulación emocional, teoría de la mente, interacción social y su asociación con estilos de apego.

El uso de drogas de abuso puede ser entendido en un nivel como una estrategia de automedicación con el objeto de lograr mayor estabilidad emocional (Schindler *et al.*, 2005) y que reemplaza de manera desadaptativa a la capacidad de regular la conducta y la emoción a través de las interacciones con otros significativos; por ende, es un fenotipo candidato a presentar patrones de apego inseguros.

Con el objeto de comparar las representaciones de apego en pacientes con adicción, Schindler, Thomasius, Petersen y Sack (2009) aplican la entrevista semiestructurada Family Attachment Interview (FAI) (Bartholomew y Horowitz, 1991) que evalúa las experiencias asociadas a representaciones de apego con la familia de origen y con otros significativos, se revisa el grado de similitud del sujeto con 4 prototipos de apego; seguro, preocupado, evitativo temeroso y evitativo rechazante. El FAI fue aplicado a pacientes portadores de abuso de sustancias divididos en tres grupos: abusadores de éxtasis ($n=31$), de cannabis ($n=19$) y abusadores de heroína ($n=29$), además de un grupo control ($n=22$).

Los abusadores de heroína fueron fundamentalmente evitativos temerosos mientras que los de éxtasis aparecen más cercanos a los prototipos preocupados y evitativos (ambos); los usuarios de cannabis fueron evitativos y seguros, y los controles, predominantemente seguros.

La probabilidad de una representación de apego temerosa (*fearful*) fue mucho mayor en el grupo que abusa de opioides, lo que apoya la idea de que los opioides exógenos podrían operar como un sustituto emocional de los vínculos sociales, como un alivio a la angustia provocada por la falta de vínculos o como estrategia de distanciamiento social. Esto respalda la hipótesis de la “automedicación” en adicciones debido a que la elección de una sustancia psicoactiva y su efecto emocional específico estarían relacionados con estrategias de apego. Los autores sugieren que los tratamientos de rehabilitación deben incorporar el aprendizaje de mejores estrategias de regulación emocional.

Un estudio longitudinal en jóvenes ($n=7746$) evaluó el vínculo entre estos y sus madres a la edad de 21 años, utilizando un cuestionario de 9 ítems aplicado a ambos, y que expresaba el nivel de satisfacción en la relación, incluyendo aspectos como el grado de afecto, soporte emocional, resolución de conflictos, respeto y comunicación. Se realizó el seguimiento a la edad de 26 años, encontrándose que las diadas con menor discordancia de sus puntuaciones presentaban menor riesgo de uso recreativo de opioides. Los autores sugieren que una relación de los padres con sus hijos cercana y apoyadora es protectora frente al abuso de opioides (Cerdá *et al.*, 2014).

A diferencia de los estudios anteriores, en una muestra de 159 sujetos en tratamiento por dependencia de opioides se encontró que, si bien la presencia de apoyo social impactaba positivamente en la mejoría percibida, el estilo de apego, evaluado a través del Adult Attachment Questionnaire (West, Rose, Spreng, Sheldon-Keller y Adam, 1998) no predijo mejoría percibida ni tiempo de abstinencia. Interesantemente, un 38,9% de los participantes manifestó apego evitativo y solo un 27,4% presentó un estilo de apego seguro.

DISCUSIÓN

La evidencia revisada, tanto desde los modelos en primates como la investigación en seres humanos, parece converger en asignar al sistema opioide endógeno, con sus diferentes agonistas y receptores, un rol significativo en la regulación emocional, dada su distribución en los circuitos córtico-subcorticales asociados, como en el efecto de su modificación, ya sea a través de manipulación genética o administración de agonistas o antagonistas opioides sobre la modulación de la respuesta a estímulos sociales o interpersonales. Variantes genéticas que confieren mayor sensibilidad al sistema se asocian con una mayor responsividad a la presencia de la madre y mayor activación conductual frente

a la separación en estudios con primates, y en seres humanos a la menor manifestación de estilo de apego evitativo. A nivel cerebral estas diferencias se expresan en distintas densidades de receptores opioides en regiones críticas para la interacción social (Nummenmaa *et al.*, 2015). Estos hallazgos, sumados a la mayor presencia del estilo de apego evitativo en sujetos con dependencia a opioides y el rol protector de conductas de apoyo y cuidado sobre el riesgo de desarrollar una adicción darían sustento experimental y epidemiológico a la teoría opioide cerebral de apego social de Pankseep, propuesta a partir de investigaciones en animales con menor complejidad en sus conductas relacionales. El sistema opioide endógeno tendría un rol regulatorio de las conductas de apego, contención y cuidado, y probablemente en la mantención de vínculos en el largo plazo mediado por el incremento del valor de recompensa en primates y seres humanos.

Aparentemente su rol no solo va más allá de los vínculos madre-cría, sino también de las capacidades necesarias para la mantención de la cohesión social y esta a su vez entendida como protectora del aislamiento y “dolor social” dentro de una comunidad. Este mecanismo otorgaría una ventaja evolutiva al contar con individuos con mayor tendencia a la dependencia emocional y conductas gregarias (Troisi *et al.*, 2011); a nivel de seres humanos podría ser un factor de sensibilidad ambiental asociado tanto a psicopatología como a bienestar.

Al respecto Way, Taylor y Eisenberger (2009) encontraron que portadores del alelo G del polimorfismo funcional rs1799971 (A118G) presentan mayor sensibilidad al rechazo y mayor reactividad de regiones cerebrales involucradas en el procesamiento del “dolor social”, incluyendo la corteza cingulada anterior y la ínsula anterior. Way y Lieberman (2010) analizando datos de distintos países, encontraron una alta correlación entre prevalencia de depresión y un alelo del polimorfismo A118G del gen OPRM1 del sistema opioide. Más aún, esta asociación se encontraba parcialmente mediada por el nivel de individualismo-colectivismo en las distintas culturas. Los autores infieren que niveles bajos de depresión en poblaciones con alta proporción de alelos que implican mayor sensibilidad social se deben a mayores niveles de colectivismo. Por otra parte, existe evidencia preliminar que sugiere que su función no sería específica para un determinado trastorno sino, más bien, transversal a la psicopatología asociada al estrés y trauma, desde el estrés postraumático (Bailey, Cordell, Sobin y Neumeister, 2013), todo el espectro de la patología ansiosa y depresiva, las adicciones (Pietrzak *et al.*, 2014), y el trastorno de personalidad borderline (Bandelow, Schmahl, Falkai y Wedekind, 2010).

Desde el punto de vista evolutivo, el ser humano, a diferencia de otros mamíferos, incluyendo a los primates, tiene la capacidad de agruparse en comunidades de sujetos cuya organización es compleja. Requiere ser capaz de construir confianza interpersonal para la transmisión intergeneracional del conocimiento necesario para la supervivencia. La comunicación, más allá del apego, sería considerada un instinto humano esencial para su supervivencia y evolución, y permitiría el traspaso de información personal relevante acerca del mundo social, desde otro (por ejemplo el cuidador, en las relaciones de apego) que es entendido como confiable, constituyendo la denominada “confianza epistémica” (Fonagy, Luyten y Allison, 2015). El sistema opioide endógeno podría participar del correcto procesamiento emocional de las claves conductuales del otro, necesarias para la conformación de la confianza epistémica, lo que puede tener relevancia en psicoterapia en la generación de la alianza terapéutica, en el sentido de la capacidad de poder confiar en otro y recibir de él el conocimiento para desenvolverse mejor en el mundo.

Teniendo en cuenta estos hallazgos, es posible plantear la posibilidad de modular estos procesos a través de opioides exógenos. Al respecto, existe evidencia preliminar del uso de naltrexona, un antagonista no selectivo del receptor de opioides como tratamiento de conductas de autoagresión en trastorno de personalidad borderline. La utilidad podría estar relacionada con el bloqueo del efecto recompensante, liberador de endorfinas de las heridas cortantes; sin embargo la administración crónica de naltrexona aumenta la sensibilidad de los receptores, por lo que su efecto a largo plazo podría estar relacionado con una normalización y, por tanto, menor sensibilidad de estos (Bandelow *et al.*, 2010).

En depresión existe evidencia preliminar no publicada de la utilidad de buprenorfina en la reducción de la suicidalidad de pacientes depresivos. Los autores plantean que sería a través del estímulo de circuitos de recompensa y afecto social positivo (J. Panksepp, Wright, Dobrossy, Schlaepfer y Coenen, 2014).

A la fecha, se encontró un único estudio controlado randomizado explorando la efectividad de una combinación de buprenorfina con un antagonista del receptor opioide μ , denominado samidorfan, en sujetos con Trastorno Depresivo Mayor resistentes a antidepresivos. Se mostró una disminución de la sintomatología depresiva medida de la escala de Hamilton luego de 7 días de uso. Se plantea que esta podría ser una alternativa de contar con los efectos antidepresivos de un agonismo del sistema opioide sin los riesgos de una adicción

y que el uso combinado de las moléculas provoca un efecto de “balance” sobre el tono opioidérgico de los sujetos depresivos (Ehrich *et al.*, 2014).

Además de los posibles usos farmacológicos, se debe considerar que la psicoterapia, cuyos efectos se han asociado a cambios en el funcionamiento de circuitos corticolímbicos, ya sea normalizando los patrones alterados pretratamiento o reclutando nuevas regiones antes inactivas (Barsaglini, Sartori, Benetti, Pettersson-Yeo y Mechelli, 2014), podría actuar generando nuevas estrategias conductuales y de procesamiento emocional a través de la modificación de sistemas neurales en donde participe el sistema opioide. En otras palabras la psicoterapia actuaría “recalibrando” los sistemas de sensibilidad al ambiente social, incrementando, por ejemplo, el valor de recompensa de las relaciones interpersonales, mejorando la calidad de los vínculos y la búsqueda de ayuda y contención, reduciendo indirectamente los síntomas ansiosos y depresivos independientemente del trastorno específico.

Los estudios encontrados utilizando la teoría de apego como marco para entender las conductas de vínculo fueron más bien escasos; se hace un uso general de los términos de apego y vínculo y se explora el rol del sistema opioide a través de conceptos más cercanos a fenotipos conductuales como *social bonding* o conductas de afiliación. Se requiere mayor investigación con los conceptos propios de la teoría de apego, lo que contribuiría a añadir mayor complejidad a los modelos explicativos de la conducta social como el BOSTA, su vínculo con psicopatología y bienestar, y su rol y relevancia tanto desde el punto de vista evolutivo como del desarrollo.

REFERENCIAS

- Al-Hasani R, Bruchas MR (2011). Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-dependent Signaling and Behavior. *Anesthesiology*, 115(6), 1. <http://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318238bba6>
- Amodio DM, Frith CD (2006). Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci*, 7(4), 268-277. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1884>
- Bailey CR, Cordell E, Sobin SM, Neumeister A (2013). Recent progress in understanding the pathophysiology of post-traumatic stress disorder: Implications for targeted pharmacological treatment. *CNS Drugs*, 27(3), 221-232. <http://doi.org/10.1007/s40263-013-0051-4>
- Bandelow B, Schmahl C, Falkai P, Wedekind D (2010). Borderline personality disorder: a dysregulation of the endogenous opioid system? *Psychological Review*, 117(2), 623-636. <http://doi.org/10.1037/a0018095>
- Barr CS, Schwandt ML, Lindell SG, Higley JD, Maestripieri D, Goldman D, ... Heilig M (2008). Variation at the mu-opioid receptor gene (OPRM1) influences attachment behavior in infant primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(13), 5277-5281. <http://doi.org/10.1073/pnas.0710225105>
- Barsaglini A, Sartori G, Benetti S, Pettersson-Yeo W, Mechelli A (2014). The effects of psychotherapy on brain function: A systematic and critical review. *Progress in Neurobiology*, 114(July 2015), 1-4. <http://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.10.006>
- Bartholomew K, Horowitz LM (1991). Attachment styles among young adults: a test of a four-category model. *Journal of Personality and Social Psychology*, 61(2), 226-44. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1920064>
- Bodnar RJ (2014). Endogenous opiates and behavior: 2013. *Peptides*, 62, 67-136. <http://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.09.013>
- Cerda M, Bordelois P, Keyes KM, Roberts, a L., Martins SS, Reisner SL, ... Koenen KC (2014). Family ties: maternal-offspring attachment and young adult nonmedical prescription opioid use. *Drug and Alcohol Dependence*, 142, 231-238. <http://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.06.026>
- Curley JP (2011). The mu-opioid receptor and the evolution of mother-infant attachment: theoretical comment on Higham *et al.* (2011). *Behavioral Neuroscience*, 125(2), 273-8. <http://doi.org/10.1037/a0022939>
- Dietis N, Guerrini R, Calo G, Salvadori S, Rowbotham DJ, Lambert DG (2009). Simultaneous targeting of multiple opioid receptors: A strategy to improve side-effect profile. *British Journal of Anaesthesia*, 103(1), 38-49. <http://doi.org/10.1093/bja/aep129>
- Dietis N, Rowbotham DJ, Lambert DG (2011). Opioid receptor subtypes: Fact or artifact? *British Journal of Anaesthesia*, 107(1), 8-18. <http://doi.org/10.1093/bja/aer115>
- Drolet G, Dumont EC, Gosselin J, Kinkead R, Laforest S, Trottier J-F. F. (2001). Role of endogenous opioid system in the regulation of the stress response. *Progress in NeuroPsychopharmacology Biological Psychiatry*, 25(4), 729-741
- Ehrich E, Turncliff R, Du Y, Leigh-Pemberton R, Fernández E, Jones R, Fava M (2014). Evaluation of Opioid Modulation in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 40(6), 1448-1455. <http://doi.org/10.1038/npp.2014.330>
- Fonagy P, Luyten P, Allison E (2015). Epistemic Petrification and the Restoration of Epistemic Trust: A New Conceptualization of Borderline Personality Disorder and Its Psychosocial Treatment. *Journal of Personality Disorders*, 29(5), 575-609. <http://doi.org/10.1521/pedi.2015.29.5.575>
- Machin, a. J., & Dunbar RL (2011). The brain opioid theory of social attachment: a review of the evidence. *Behaviour*, 148(9), 985-1025. <http://doi.org/10.1163/000579511X596624>
- Mikulincer M, Shaver PR (2012). Adult Attachment Orientations and Relationship Processes. *Journal of Family Theory & Review*, 4(4), 259-274. <http://doi.org/10.1111/j.1756-2589.2012.00142.x>
- Moles A, Kieffer BL, D'Amato FR (2004). Deficit in attachment behavior in mice lacking the mu-opioid receptor gene. *Science (New York, N.Y.)*, 304(5679), 1983-1986. <http://doi.org/10.1126/science.1095943>
- Nummenmaa L, Manninen S, Tuominen L, Hirvonen J, Kallioikoski KK, Nuutila P, ... Sams M (2015). Adult attachment style is associated with cerebral μ -opioid receptor availability in humans. *Human Brain Mapping*, 00(April), n/a-n/a. <http://doi.org/10.1002/hbm.22866>
- Panksepp J (1998). *Affective neuroscience: The foundations of human and animal emotions*. New York: Oxford University Press
- Panksepp J, Herman BH, Vilberg T, Bishop P, DeEsquinazi FG (1980). Endogenous opioids and social behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 4(4), 473-87. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6258111>

22. Panksepp J, Wright JS, Dobrossy MD, Schlaepfer TE, Coenen V a. (2014). Affective Neuroscience Strategies for Understanding and Treating Depression: From Preclinical Models to Three Novel Therapeutics. *Clinical Psychological Science*, 2(4), 472-494. <http://doi.org/10.1177/2167702614535913>
23. Pasternak GW (2014). Opioids and their receptors: Are we there yet? *Neuropharmacology*, 76(PART B), 198-203. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.03.039>
24. Pietrzak RH, Naganawa M, Huang Y, Corsi-Travali S, Zheng M-Q., Stein MB, ... Neumeister A (2014). Association of In Vivo κ -Opioid Receptor Availability and the Transdiagnostic Dimensional Expression of Trauma-Related Psychopathology. *JAMA Psychiatry*, 71(11), 1262. <http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1221>
25. Ragen BJ, Freeman SM, Laredo S a., Mendoza SP, Bales KL (2015). μ and κ opioid receptor distribution in the monogamous titi monkey (*Callicebus cupreus*): Implications for social behavior and endocrine functioning. *Neuroscience*, 290 (August), 421-434. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.01.023>
26. Ragen BJ, Maninger N, Mendoza SP, Jarcho MR, Bales KL (2013). Presence of pair-mate regulates the behavioural and physiological effects of opioid manipulation in the monogamous titi monkey (*Callicebus cupreus*). *Psychoneuroendocrinology*, 38(11), 1-25. <http://doi.org/10.2190/OM.58.2.b.Six-Year>
27. Schindler A, Thomasius R, Petersen K, Sack P-M. (2009). Heroin as an attachment substitute? Differences in attachment representations between opioid, ecstasy and cannabis abusers. *Attachment & Human Development*, 11(3), 307-330. <http://doi.org/10.1080/14616730902815009>
28. Schindler A, Thomasius R, Sack P-M., Gemeinhardt B, Küstner U, Eckert J (2005). Attachment and substance use disorders: a review of the literature and a study in drug dependent adolescents. *Attachment & Human Development*, 7(3), 207-228. <http://doi.org/10.1080/14616730500173918>
29. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, ... Greicius MD (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(9), 2349-56. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>
30. Troisi A, Frazzetto G, Carola V, Di Lorenzo G, Coviello M, D'Amato FR, ... Gross C (2011). Social hedonic capacity is associated with the A118G polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) in adult healthy volunteers and psychiatric patients. *Social Neuroscience*, 6(1), 88-97. <http://doi.org/10.1080/17470919.2010.482786>
31. Way BM, Lieberman MD (2010). Is there a genetic contribution to cultural differences? Collectivism, individualism and genetic markers of social sensitivity. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 5(2-3), 203-11. <http://doi.org/10.1093/scan/nsq059>
32. Way BM, Taylor SE, Eisenberger NI (2009). Variation in the mu-opioid receptor gene (OPRM1) is associated with dispositional and neural sensitivity to social rejection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(35), 15079-15084. <http://doi.org/10.1073/pnas.0812612106>
33. West Malcolm, Rose Sarah, Spreng Sheila S-K. A. and K. A. (1998). Adolescent Attachment Questionnaire: A Brief Assessment of Attachment in Adolescence. *Journal of Youth and Adolescence*, Vol. 27, No. 5, 1998. Retrieved from http://www.researchgate.net/profile/Adrienne_Keller2/publication/226084483_Adolescent_Attachment_Questionnaire_A_Brief_Assessment_of_Attachment_in_Adolescence/links/5508451d0cf2d7a28127ee39.pdf