



NEUROPLASTICIDAD PARENTAL, REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LOS ESTUDIOS EN HUMANOS

¿Qué se está investigando a cerca de los cambios en el
cerebro provocados por la parentalidad?

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en MEDICINA

Curso 2022-2023

LABORATORIO NEUROANATOMÍA FUNCIONAL

UPMEDICINA (UJI)

Autora: Esther Bellés Beltran

Tutora: Dra. Manuela Barneo Muñoz

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecerle a mi tutora, Manoli Barneo, por inspirarme, ayudarme, dedicarme su tiempo y trabajar conmigo hasta el final,
a mis padres y a mi hermana, por animarme en el proceso hasta llegar aquí,
a Alberto, por su apoyo incondicional, paciencia y confianza en mí,
y a mis amigas, por compartir tantos años y poder llegar juntas a la recta final.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	3
ABREVIATURAS.....	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
GRAPHICAL ABSTRACT	8
EXTENDED SUMMARY	9
1. INTRODUCCIÓN	12
1.1 Contexto	12
1.2 Neuroanatomía del comportamiento parental	13
1.3 Hormonas implicadas en el cerebro maternal	15
1.4 Comportamiento parental no mediado por la gestación.....	17
1.5 Imágenes de Resonancia Magnética Funcional (MRIf)	17
2. JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN	18
3. OBJETIVOS	19
4. MATERIAL Y MÉTODOS	19
4.1 Bases de datos y estrategia de búsqueda	19
4.2 Criterios de elegibilidad de los estudios.....	20
4.3 Extracción de datos de los estudios	21
4.4 Evaluación de la calidad de los estudios	22
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:.....	22
5.1 Selección de estudios de la búsqueda.....	22
5.2 Análisis del riesgo de sesgo	24
5.3 Características de los estudios	24
5.3.1 Cerebro parental: respuestas cognitivas.....	31
5.3.2 Cerebro parental: cambios en volumetría y/o conectividad	34
5.3.3 Cerebro parental adquirido.....	37
5.3.4 Cerebro parental alterado.....	40
6. CONCLUSIONES	43
REFERENCIAS.....	46
ANEXOS	

ABREVIATURAS

- **MPOA**: área preóptica medial.
- **VTA**: área tegmental ventral.
- **vBST**: parte ventral del núcleo de la estría terminal.
- **NAcc**: núcleo accumbens.
- **PVN**: núcleo paraventricular del hipotálamo
- **EDC**: hormonas disruptivas endocrinas
- **MRIf**: imágenes de resonancia magnética funcional
- **CPFm**: corteza prefrontal medial
- **BOLD**: blood oxygen level dependent
- **NOS**: Newcastle-Ottawa
- **MINORS**: Mhetodological index for non-randomized studies
- **rsFC**: estado de reposo de la corteza prefrontal
- **LPS**: lóbulo parietal superior
- **PPI**: interacciones psico-fisiológicas
- **ELM**: early life maltreatment
- **DPP**: depresión postparto
- **TDM**: trastorno depresión mayor
- **RpSTS**: región de percepción social
- **IFG**: circunvolución frontal inferior
- **pMNS**: sistema de neuronas espejo
- **DLPFC**: corteza prefrontal dorsolateral derecha

RESUMEN

Introducción: En la transición hacia la maternidad y paternidad se produce una adaptación neurocognitiva. Existen áreas implicadas en la modulación del comportamiento parental, entre ellas las que más destacan son el área preóptica medial del hipotálamo, el área tegmental ventral, la corteza prefrontal medial y la amígdala.

Objetivos: Realizar una revisión sistemática de la literatura publicada en los últimos cinco años acerca de la neuroplasticidad parental estudiada en humanos y conocer cuáles son los cambios encontrados mediante la técnica de neuroimagen MRIf.

Metodología: Se lleva a cabo una búsqueda bibliográfica en dos bases de datos, Medline y Scopus. Se seleccionaron 24 artículos los cuales estaban realizados en los últimos cinco años, basados en MRI, contenían resultados sobre neuroplasticidad parental en los progenitores y estos eran primerizos con hijos menores a 1 año.

Resultados: Los resultados apuntan que existe una modulación en el proceso de la maternidad y paternidad, produciéndose respuestas cerebrales más intensas en áreas relacionadas con la empatía y la cognición social, como ínsula, córtex prefrontal y regiones occipitales. Cuando el cerebro parental está alterado se observan diferentes activaciones neuronales con hiperreactividad o disminución de la sensibilidad de algunas regiones.

Conclusiones: Se considera actualmente la necesidad de diseñar experimentos con animales modelo para obtener una comprensión global de los cambios y alteraciones sufridas en la parentalidad en roedores y si estos hallazgos se pueden trasladar a humanos. Estas investigaciones podrían ayudar a orientar el origen de la psicopatología y enfocar el tratamiento de los problemas clínicos.

Palabras clave: MRIf, maternidad, paternidad, cerebro parental, comportamiento.

ABSTRACT

Introduction: In the transition to parenthood there is a neurocognitive adaptation. There are areas involved in the modulation of parental behavior, among which the most prominent are the medial preoptic area of the hypothalamus, the ventral tegmental area, the medial prefrontal cortex and the amygdala.

Objectives: To perform a systematic review of the literature published in the last five years on parental neuroplasticity studied in humans and to know what are the changes found by means of the MRIf neuroimaging technique.

Methodology: A bibliographic search was carried out in two databases, Medline and Scopus. Twenty-four articles were selected which were carried out in the last five years, based on MRI, contained results on parental neuroplasticity in parents and these were first-time parents with children under 1 year of age.

Results: The results indicate that there is a modulation in the process of parenthood, producing more intense brain responses in areas related to empathy and social cognition, such as insula, prefrontal cortex and occipital regions. When the parental brain is altered, different neuronal activations are observed with hyperreactivity or decreased sensitivity of some regions.

Conclusions: It is currently considered the need to design experiments with model animals to obtain a global understanding of the changes and alterations undergone in parenthood in rodents and whether these findings can be transferred to humans. Such research could help to target the origin of psychopathology and focus the treatment of clinical problems.

Keywords: *MRIf, motherhood, fatherhood, parental brain, behaviour.*

GRAPHICAL ABSTRACT

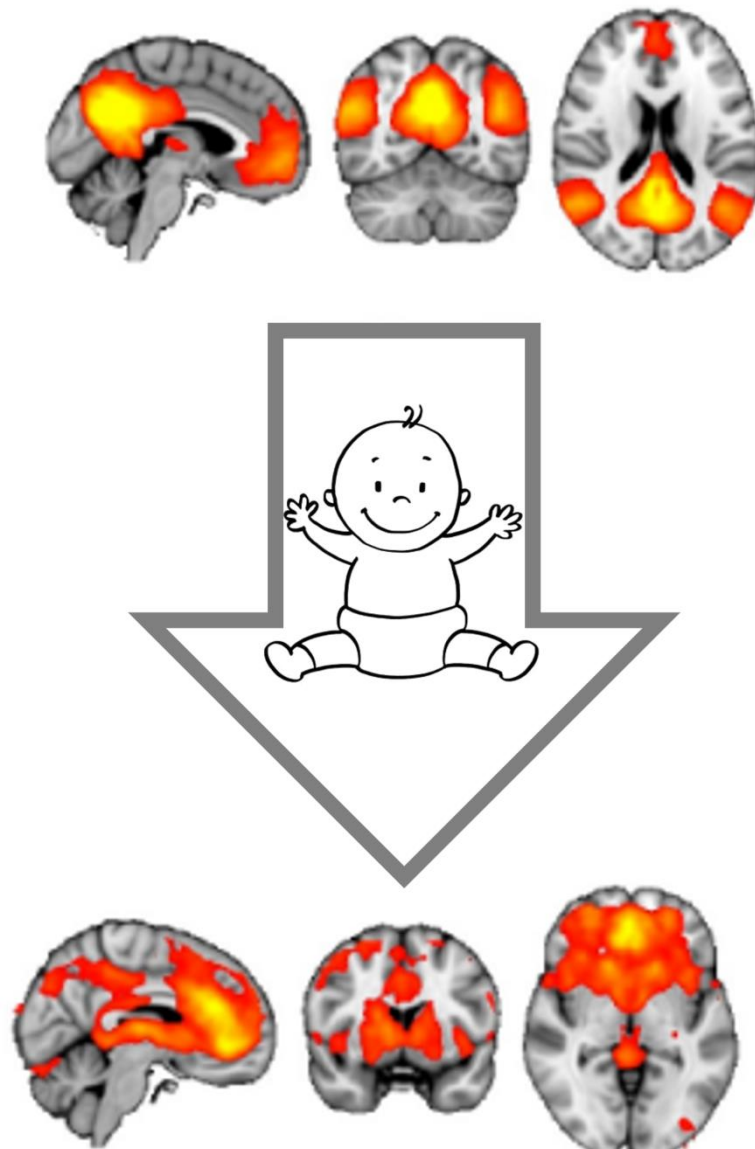


Figura 1: Figura modificada del artículo escrito por Atzil (Atzil et al., 2018).

EXTENDED SUMMARY

Introduction

The brain is a dynamic organ capable of adapting to changing conditions. Parenthood is one of these situations in which brain modifications occur.

There are brain areas that are more involved than others in the modulation of parental behaviour. These include the medial preoptic area of the hypothalamus, which plays a role in inducing the onset of parental behaviours by deactivating the aversion circuit. Next, the ventral tegmental area (VTA), formed by a group of specialized neurons of the midbrain, which plays a fundamental role in motivation, pleasure and affective appraisal. On the other hand, the amygdala, a subcortical structure located in the inner part of the temporal lobe, is responsible for the processing and storage of emotional reactions and receives distress signals. Finally, medial prefrontal cortex controls autonomic, emotional and alerting responses that are required for the correct development of behaviour. A dysregulation in this prefrontal-autonomic system results in responses to uncontrolled emotions or threatening situations.

Objectives

To know what is being researched in humans in relation to the brain changes involved in parenthood. A systematic review of the literature published in the last five years on parental neuroplasticity and what are the changes with respect to non-parents using neuroimaging techniques such as fMRI.

Methodology

A literature search was performed on October 15, 2022 using two databases: MEDLINE and Scopus. The search strategy started with a combination of MeSH terms in MEDLINE and index terms in Scopus which were: "fathers", "mothers" and "magnetic resonance imaging" combined with boolean operators "OR" and "AND". Next, we selected those studies that were based on MRI, published in the last five years, conducted in humans, those that contained results on parental neuroplasticity in parents and studies in which fathers and mothers were first-time parents, with children under 1 year of age. Next, a table was made with data extraction from each

article with the main author, study design, description of the sample, study objectives and results. Finally, to evaluate the methodological quality of the included articles, two tools were used to assess the risk of bias, the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) and the MINORS tool (Methodological Index for Non-Randomized Studies).

Results:

The search initially offered a total of 89 references in MEDLINE and 90 articles in SCOPUS. After applying the eligibility criteria, 24 records were finally included in the systematic review. The studies were grouped by subtopic. A first group of articles investigate cognitive responses in the parental brain, a part of them studying cognitive adaptation in physiological situations and others in infant threatening situations. Another subgroup studies changes in volumetry and connectivity in the parental brain with respect to the non-parental brain. Finally, the altered parental brain is studied, a subgroup in those parents who suffered child abuse and another subgroup studies maternal cognitive pathologies.

Discussion and conclusions

After reviewing the articles, it can be concluded that as a consequence of motherhood, there is specific brain activation in areas such as the insula, prefrontal cortex and occipital regions. The response of these areas, together with the activation of the amygdala, is intensified when infant stimuli are threatening with respect to neutral situations. As for the volumetric changes associated with parentality, it has been seen that in the prenatal and postnatal stages, neuronal networks are activated which, together with a greater paternal involvement, could be the cause of these changes in brain volume and connectivity. Therefore, these findings show that an increase in the connections between areas related to empathy and social cognition would be related to greater paternal involvement in the care of children.

In relation to the parental brain altered by parental experiences of child abuse, the main conclusion is that in the face of threatening infant stimuli there is a hyper-reactivity of regions that receive danger signals and develop protective reactions such as the amygdala. This emotional dysregulation suffered in fathers and mothers with

child abuse is diminished when the connections between amygdala and prefrontal cortex are greater. Finally, in studies analyzing the parental brain in mothers with cognitive pathologies, it is concluded that there is a generalized lower brain activation and connectivity to the same infant stimuli compared to mothers without pathology, which may be associated with greater difficulties in parenting.

For these reasons, it is currently considered necessary to design experiments with model animals in order to obtain a global understanding of the changes and alterations undergone in parenthood in rodents and whether these findings can be transferred to humans. These investigations could help to orient the origin of psychopathology and focus the treatment of clinical problems.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Contexto

Para todas las especies de mamíferos, convertirse en madre o padre implica un cambio de comportamiento impulsado por una combinación de factores neuroendocrinos y experienciales. Como la mayoría de los comportamientos, el desempeño de los comportamientos de la crianza ocurren debido a cambios en las conexiones neuronales, el número de neuronas, la activación de las neuronas y la expresión de proteínas específicas dentro de los núcleos cerebrales específicos definidos espacialmente. El encéfalo, comúnmente denominado cerebro, tiene capacidad de responder, adaptarse y reorganizarse mediante modificaciones neuronales y estructurales ante situaciones nuevas.

Para poder entender estos cambios a nivel cerebral, es necesario saber que los principales impulsores de dichos cambios en el cerebro de los progenitores son las hormonas endógenas que incluyen a los estrógenos, la progesterona, la oxitocina y la prolactina (Keller et al., 2019). Los efectos neuroquímicos de dichas hormonas influyen en la neuroarquitectura materna, alterando la plasticidad sináptica y consolidando los circuitos neuronales que respaldan el cuidado de los padres. Aunque los principales efectos en la secreción de estas hormonas afectan a todo el cerebro en su conjunto, sus principales objetivos para modular comportamientos maternos y paternos son el área preóptica medial (MPOA) y el área tegmental ventral (VTA). Además de ellos, también afectan a la amígdala, la corteza prefrontal medial, el núcleo accumbens, la circunvolución temporal superior, la ínsula y las áreas de la circunvolución frontal y parietal (Kim et al., 2011; (Atzil et al., 2012)

El establecimiento de los comportamientos de padres y madres y los cambios asociados a nivel cerebral, dependen de la acción de hormonas específicas sobre sus receptores. Esto a su vez depende de los estímulos del ambiente que rodea a los recientes padres. Diversos tipos de familia, ambiente e interacciones progenitifiliales podrían desencadenar cambios cerebrales diferentes. Se sabe que aproximadamente

el 50% de las madres sufrirán algún tipo de tristeza postparto, de un 5 a un 15 sufrirá depresión postparto (Bridges, R. S. (Ed.) 2008)

1.2 Neuroanatomía del comportamiento parental

Existen áreas cerebrales que están más implicadas que otras en la modulación del comportamiento parental y forman una red neurobiológica a nivel cerebral. En esta red participan áreas como la amígdala, el área tegmental ventral (VTA), el área preóptica medial (MPOA) y la corteza prefrontal medial (CPFm), entre otras. En concreto, la CPFm controla respuestas autónomas, emocionales y de alerta requeridas para el correcto desarrollo de la conducta. Una desregulación en este sistema prefrontal-autónomo se traduce en respuestas a emociones o situaciones de amenazas incontroladas.

Por ello, es necesario conocer dos vías que son opuestas y median la activación o la inhibición de ciertos estímulos. Primero, un circuito aversivo, inervado por el órgano vomeronasal, suprime el comportamiento materno a través de mecanismos dependientes de la amígdala corticomediales ejerciendo un papel inhibitorio sobre el comportamiento (Sheehan et al., 2001). La amígdala, situada en la parte interna del lóbulo temporal, se encarga del procesamiento y almacenamiento de reacciones emocionales y señales de angustia. Un ejemplo en roedores, es que las lesiones de esta estructura inducen una facilitación del comportamiento materno y cuando se estimula de forma normal, se retrasa la sensibilización materna (Morgan et al., 1999). Por el contrario, se ha demostrado que el área preóptica medial (MPOA) y la parte ventral del núcleo de la estría terminal (vBST) actúan desactivando este circuito aversivo. Desempeñan un papel clave no solo en la estimulación de la expresión del comportamiento materno en el parto sino también para su mantenimiento durante todo el período de lactancia (Numan, 2006). Como resultado de la estimulación hormonal y sensorial al final del embarazo y en el parto, este sistema se vuelve dominante sobre el circuito aversivo, lo que resulta en el comportamiento de acercamiento y la expresión de respuesta parental. En estudios en roedores, se ha

concluido que la interrupción de la función del MPOA y lesión del vBST produce una alteración en el comportamiento materno.

Estas estructuras centrales actúan a través de un circuito neuronal más extenso para garantizar la expresión adecuada de los comportamientos maternos. Dentro de este circuito, las proyecciones del MPOA al área tegmental ventral (VTA), estimulan las proyecciones dopaminérgicas mesolímbicas a los centros que regulan la recompensa, como el núcleo accumbens (NAcc) (Keller et al., 2019). La VTA está formada por un grupo de neuronas especializadas del mesencéfalo que desempeñan un papel fundamental en la motivación, el placer y la valoración afectiva. Otras proyecciones del MPOA y vBST a la sustancia gris están involucradas en la reducción de la evitación de los hijos. Finalmente, el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN), que juega un papel clave en las señales de oxitocina, está claramente involucrado en el establecimiento del comportamiento materno (Keller et al., 2019).

En definitiva, el comportamiento materno está principalmente bajo control hormonal alrededor del momento del parto, pero este control pasa principalmente al control sensorial una vez que los efectos endocrinos del parto cesan. La observación de que la secuencia hormonal durante el embarazo y el parto promueve una respuesta inmediata hacia sus bebés, incluso en las madres primíparas, tiene fuertes implicaciones motivacionales. Sugiere que la acción hormonal en el cerebro altera la función de circuitos neuronales, como los circuitos de evitación, rechazo y defensa, los cuales se inhiben, mientras que los circuitos neuronales que regulan el acercamiento, la aceptación y las respuesta maternas se regulan al alza para responder fuertemente a las señales sensoriales relacionadas con el recién nacido (Keller et al., 2019). Además, la motivación materna es menos dependiente de las hormonas gonadales durante el posparto, ya que los mismos sistemas neuronales que fueron modificados por las hormonas al final del embarazo continúan siendo activados y fortalecidos por los recién nacidos durante el posparto independientemente de la liberación de hormonas. El sistema dopaminérgico aparece como uno de los principales sistemas que regulan la motivación materna. (Keller et al., 2019).

1.3 Hormonas implicadas en el cerebro maternal

Para la mayoría de los mamíferos, el comportamiento maternal emerge en el momento del parto o cerca del mismo bajo la influencia de cambios en los niveles circulantes de hormonas: una caída en los niveles circulantes de progesterona, un aumento en el estradiol circulante y la liberación intracerebral de oxitocina debido a la estimulación vagino-cervical. Las señales somatosensoriales provenientes de la vagina y el pezón también son importantes para el establecimiento del comportamiento materno. En primer lugar, la estimulación vagino-cervical provocada por la expulsión del feto desencadena una liberación intracerebral de oxitocina, que es responsable de una cascada de cambios de comportamiento. Inmediatamente después del nacimiento, la madre muestra un gran interés por el recién nacido y se lleva a cabo el comportamiento de la lactancia, el patrón más importante y común de comportamiento maternal en los mamíferos, definido por el contacto obligatorio con el tejido mamario (Keller et al., 2019).

A pesar de este esquema común, se producen variaciones en la expresión de las conductas maternas según el grado de madurez de las crías al nacer. En el caso de los humanos, que muestran un nivel intermedio de madurez al nacer, las crías tienen habilidades sensoriales relativamente desarrolladas pero aún no son móviles, lo que resulta en un contacto cercano de la madre con el bebé (Keller et al., 2019).

Durante el embarazo, el parto y en cierta medida, durante la lactancia se producen cambios en las concentraciones de hormonas séricas, con énfasis en la progesterona, el estradiol, la prolactina, la oxitocina y los lactógenos placentarios. En primer lugar, la secreción de lactógenos placentarios se inicia desde la primera semana de gestación y su concentración va aumentando de forma exponencial durante toda la gestación, finalizando su secreción antes del parto. En segundo lugar, las concentraciones de progesterona, estradiol y prolactina son relativamente bajas durante las primeras 10 semanas de gestación, y a partir de ahí van aumentando poco a poco a lo largo de la gestación para alcanzar su valor máximo hasta el momento del parto. Tras el parto, la progesterona y el estradiol caen y se mantienen sus concentraciones bajas durante el periodo de lactancia. El cambio hormonal de estas hormonas, es el requisito previo para la inducción oportuna de comportamientos maternos. La prolactina, como hemos

dicho, a partir de la semana 10 de gestación va aumentando su secreción y tras el parto se mantiene alta durante toda la lactancia. Por último, el parto en sí está asociado con un pico alto de oxitocina, importante para estimular la contracción de la pared uterina (Keller et al., 2019)

Estos cambios no solo sugieren un papel de las hormonas en el mantenimiento del embarazo, sino también en la modificación de la red cerebral y los comportamientos resultantes. Los efectos de las hormonas esteroides sexuales son los más investigados en este tema, en cambio las hormonas del estrés también son importantes en la visualización de los comportamientos de la crianza. El nivel basal de corticosterona se eleva significativamente durante el período posparto en comparación con las mujeres no madres y la concentración de la globulina transportadora de corticoesteroides se reduce significativamente después del parto, probablemente debido a una reducción en los niveles de estradiol (Pawluski et al., 2009b). Sin embargo, la capacidad de respuesta del eje hipotálamo-hipófisis suprarrenal se atenúa después del parto en muchas especies estudiadas.

Para entender los cambios hormonales en su conjunto, se deben considerar las interacciones de estas hormonas endógenas con neuronas específicas que se traducen en efectos en el estado de ánimo de la madre. Estas interacciones producen cambios significativos en la cognición materna. La oxitocina a nivel cerebral destaca por su relevancia en la creación del vínculo entre el bebé y la madre. Esta hormona estimula zonas cerebrales como la amígdala y el hipotálamo, encargados del procesamiento y almacenamiento de reacciones emocionales, induciendo una preocupación por el cuidado y el desarrollo del bebé. (Feldman et al., 2007). Los niveles de la progesterona al inicio de la gestación son relativamente bajos, por lo que pueden aumentar las posibilidades de desarrollar ansiedad y depresión. Sin embargo, a lo largo de la gestación las concentraciones hormonales van aumentando, por lo que se pueden reducir estos efectos y a su vez aparecen otros como la preparación para la lactancia (Gutiérrez et al., 2000). Los estrógenos interactúan con varias estructuras cerebrales, como en áreas del hipotálamo e hipocampo en las cuales se regula la respuesta conductual, emociones y el nivel de cognición.

El inicio de los comportamientos maternos, requiere una coordinación hormonal específica. Por ello, la interrupción de cualquiera de estas hormonas o cualquier acción en un área concreta, puede impedir una buena respuesta materna hacia el recién nacido (Keller et al., 2019).

1.4 Comportamiento parental no mediado por la gestación

No solo el progenitor gestante, en este caso la madre, sufre cambios hormonales. Se sabe que los estímulos de las crías también cambian el comportamiento y el cerebro de los padres. Cosa que también ocurre en los casos de adopción y/o en los casos de madres no gestantes. (Bridges et al 2008)

1.5 Imágenes de Resonancia Magnética Funcional (MRIf)

Los cambios fisiológicos ocurridos en las regiones cerebrales activas pueden detectarse mediante una técnica de neuroimagen no invasiva llamada MRIf (Imágenes de Resonancia Magnética funcional). Los estudios realizados con esta técnica se basan principalmente en la adquisición de la señal BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) (Labbé Atenas T. et al 2018), lo que consiste en la detección de variaciones en el flujo sanguíneo y en el grado de oxigenación de la sangre subsecuentes a la actividad cerebral. Es decir, proporciona una medida indirecta de la actividad neuronal pues se basa en inferencias a partir de la respuesta hemodinámica (Armony J. et al 2012).

Por otro lado, para estudiar cómo las diferentes regiones cerebrales se comunican entre sí se utiliza el concepto de conectividad cerebral. Las técnicas de RM para el estudio estructural, funcional o efectivo de la conectividad precisan de una validación concurrente con técnicas anatómicas y neurofisiológicas. La distinción entre la conectividad funcional y efectiva es una herramienta conceptual importante para seleccionar los métodos adecuados en la caracterización de la integración funcional. (De la Iglesia Vayà et al 2011)

2. JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN

El laboratorio de Neuroanatomía Funcional de la *Universitat Jaume I* lleva años estudiando las bases neurales y endocrinas de las conductas sociales y el papel de las feromonas en la comunicación social utilizando roedores como modelo animal. El laboratorio ha sido pionero en estudiar un grupo experimental denominado comadres (Martín-Sánchez, McLean, et al., 2015; Martín-Sánchez, Valera-Marín, et al., 2015), el cual convive con las futuras madres desde mitad del embarazo, por lo que no sufre los cambios endocrinos debidos a la gestación, pero sí todos aquellos relacionados con los estímulos de cría. Diversos estudios han demostrado diferencias comportamentales y de activación cerebral entre estas comadres, las vírgenes control y las madres propiamente dichas (Navarro-Moreno et al., 2020; Salais-López et al., 2017, 2021). El estudio de estas comadres permite modelizar los cambios que sufre el cerebro maternal que no pasa por la gestación.

Menos estudiado ha sido el cerebro paternal en roedores (Salais-López et al., 2018). Todos estos estudios, y demás que usan modelos animales, nos ayudan a comprender un poco mejor qué cambios sufre el encéfalo con la parentalidad en mamíferos diferentes al ser humano.

El avance en las técnicas de imagen ha permitido poder estudiar este tema en los humanos. Mediante una metodología muy distinta, en este caso mediante Imágenes de Resonancia Magnética (MRI) se puede observar qué regiones del cerebro se activan en respuesta a diferentes estímulos. El uso de estímulos relacionados con la crianza en diversos grupos parentales o no, pueden revelar diferencias similares a las encontradas en los modelos animales.

Una comprensión global de la correspondencia entre animales modelo y humanos nos puede ayudar a enfocar los estudios en roedores de forma que estos avances sean fácilmente traslacionales a los problemas clínicos.

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo final de grado es saber qué se está investigando en humanos en relación con los cambios en el cerebro que conlleva la parentalidad. Para ello se realiza una revisión sistemática de la literatura científica reciente (publicada en los últimos cinco años), acerca de la neuroplasticidad parental y cuáles son los cambios estructurales respecto a los no padres que se pueden observar mediante técnicas de imagen de resonancia magnética.

Otros objetivos secundarios que se obtienen a esta revisión son:

- Conocer en qué se diferencia el cerebro de padres y madres de personas que no han experimentado esta vivencia. Qué cambios tienen lugar o qué regiones se activan o modifican.
- Cómo afecta el modelo parental recibido en estos cambios cerebrales.
- Qué fisiopatología tiene lugar en los casos de depresión u otras alteraciones de la conducta parental.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Bases de datos y estrategia de búsqueda

Con la intención de responder a la cuestión planteada como objetivo, el 15 de octubre de 2022 se realizó una búsqueda bibliográfica de la literatura científica actual acerca de la neuroplasticidad parental para llevar a cabo una revisión sistemática, utilizando dos bases de datos: MEDLINE y Scopus.

En primer lugar, se usó el motor de búsqueda **pubmed** para poder trabajar con la base de datos MEDLINE (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Para comenzar con la estrategia de búsqueda de artículos con información sobre la neuroplasticidad parental, se procedió a utilizar una combinación de términos de encabezamientos de materias médicas (términos MeSH) y palabras clave de texto libre. Los términos MeSH utilizados en dicha búsqueda fueron: “Fathers”, “Mothers” y “Magnetic Resonance Imaging”, que se combinaron con palabras de texto libres, con el operador booleano *AND* y *OR*,

“behavior”. Además, para excluir de nuestra búsqueda revisiones sistemáticas, se asoció a la combinación de términos MeSH y operadores booleanos, NOT “review”. Además, se refinó la búsqueda a aquellos documentos publicados en los últimos cinco años (tabla Anexo 1).

En segundo lugar, se realizó la misma búsqueda en la base de datos **Scopus** (<https://www.scopus.com/search/>). En este caso se utilizaron los llamados “Indexterms” que fueron “Fathers”, “Mothers” y “Resonance Magnetic Imaging”, combinados con los operadores booleanos “OR” y “AND”. Se seleccionaron los documentos del 2018 hasta la fecha, limitando el tipo de documento a artículo. Se limitó también el área de neurología dentro de la medicina y a aquellos artículos de libre acceso (tabla Anexo 1).

Dos investigadores realizaron las búsquedas de manera independiente llegando al mismo número de artículos.

4.2 Criterios de elegibilidad de los estudios

Con la finalidad de acotar la búsqueda bibliográfica y seleccionar aquellos artículos que mejor se adapten a los objetivos, se definieron los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

- Estudios basados en imágenes de resonancia magnética.
- Estudios publicados en los últimos cinco años (2018-2022)
- Estudios que aporten información acerca de neuroplasticidad realizados en humanos.
- Estudios que contengan resultados de los experimentos realizados a los progenitores (padres, madres, ambos).
- Estudios en los cuales los padres y madres sean primerizos, con hijos menores de 1 año.

Criterios de exclusión:

- Estudios de neuroplasticidad parental realizados en animales.
- Estudios que solo contengan resultados de los experimentos realizados a los descendientes (hijos).
- Estudios que solo contengan como resultado las correlaciones entre progenitores e hijos.

4.3 Extracción de datos de los estudios

La literatura que cumplió los criterios de inclusión se importó en un documento Excel. La lectura en detalle de cada artículo permitió una primera extracción de datos, los cuales se ven reflejados en una tabla que incluye los aspectos principales de los estudios. La información obtenida y reunida en la tabla fue la siguiente:

- Nombre del estudio.
- Autor principal del artículo y año de publicación.
- Diseño de estudio y si cumplen criterios de inclusión.
- Número de participantes en el estudio.
- Sexo de los participantes.
- Objetivos principales del estudio.
- Variables utilizadas.
- Resultados.
- Riesgo de sesgo.

4.4 Evaluación de la calidad de los estudios

La evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática se ha realizado con la ayuda de herramientas disponibles adecuándose a los diferentes tipos de estudio. Después de revisar las opciones que se adaptaban a los artículos (Ma. L. et al 2020) se seleccionó la escala Newcastle-Ottawa (NOS) y la herramienta MINORS (Methodological Index for Non-Randomized Studies).

Las escalas de NOS se han utilizado para los estudios de cohortes y caso-control. Esta herramienta evalúa principalmente tres partes, las dos primeras son comunes en ambos tipos de estudio, selección de grupos de estudio y comparabilidad de grupos. La tercera parte es diferente, mide la exposición en casos y controles y considera el resultado de interés en casos de cohorte. La puntuación máxima que se puede obtener en esta herramienta es de 9 puntos. En función del resultado que se obtenga, se clasifica como estudio de riesgo alto de sesgo (<5p) y de bajo riesgo de sesgo (>6p).

Los artículos observacionales han sido evaluados con la herramienta MINORS, la cual se utiliza para estudios no-aleatorizados. Esta consiste en 12 ítems para aquellos estudios que contengan grupo comparativo. En cambio, solo se evalúan los primeros 8 ítems en caso de no haber grupo comparativo, como es el caso de los artículos incluidos en esta revisión. Los ítems se valoran del 0 al 2, 0=no reportado, 1=inadecuado y 2=adecuado. La puntuación máxima de los primeros 8 ítems es de 16 puntos y una valoración >8p indica riesgo bajo de sesgo.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

5.1 Selección de estudios de la búsqueda

La búsqueda realizada tal y como se detalla en la sección de material y métodos, ofreció un total de 89 referencias en MEDLINE y 90 artículos en Scopus; de ellos, 38 estaban duplicados. Por tanto, el número total de registros originales identificados mediante la estrategia de búsqueda fue de 141 artículos. Este conjunto fue cribado manualmente, aplicando los criterios de elegibilidad, con la finalidad de excluir

aquellos artículos que no cumplieren los criterios definidos. Posteriormente se procedió a la extracción de datos de dichos artículos para poder seleccionar de forma más definida los estudios útiles en la revisión sistemática (figura 2).

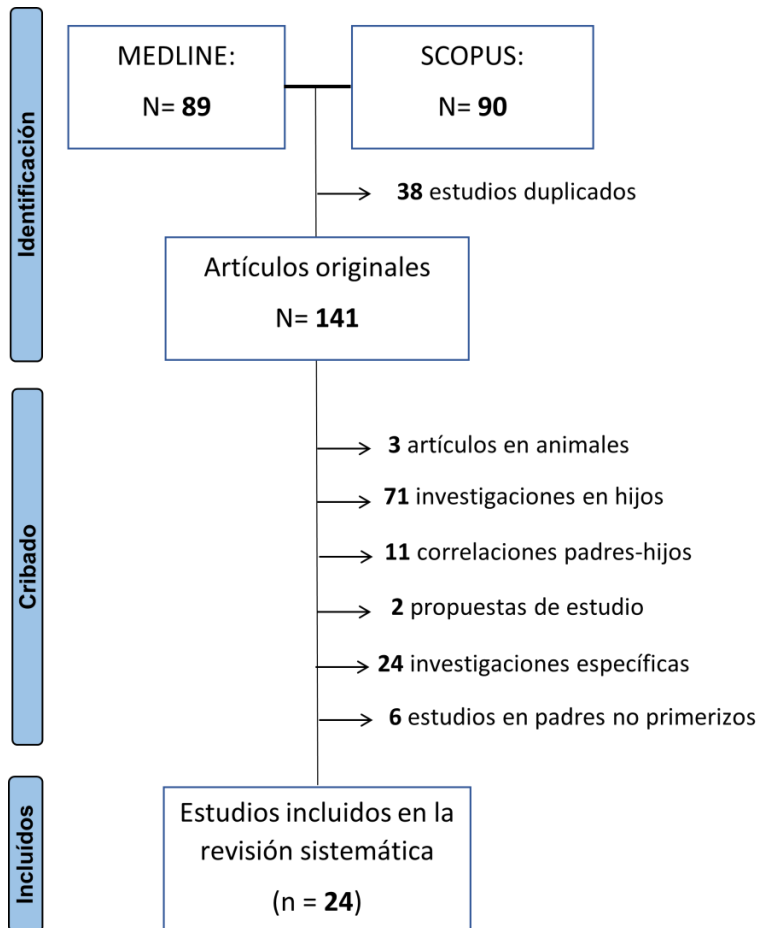


Figura 2: Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios incluidos en la revisión sistemática (creado con PRISMA 2020[®], Page et al., 2021).

Tras la lectura del título de los artículos, se excluyeron un total tres artículos por estar realizados en animales. A continuación, se examinaron los resúmenes para determinar los estudios elegibles para la revisión. Tras dicha revisión, se excluyeron 71 artículos por comentar únicamente los resultados acerca de los hijos. Seguidamente, se procedió a realizar una primera lectura a texto completo en la cual se decidió eliminar otros 11 artículos por mostrar solamente correlaciones entre progenitores e hijos. Otros 2 artículos se descartaron por ser propuestas de estudio aún sin realizar.

Otros 24 artículos no se han tomado en consideración por tratarse de estudios muy específicos relacionados con el efecto de administración de sustancias u hormonas (12)

o investigaciones de la transmisión de patologías concretas (11). Un estudio se eliminó por tener una moralidad dudosa ya que evaluaba activación cerebral en madres al ver jugar a sus hijos con juguetes del “sexo opuesto” (Endendijk JJ. et al 2019)

Finalmente, se llevó a cabo una segunda lectura a texto completo en profundidad de los 30 artículos restantes. En este punto, se decidió acotar el tiempo “posparentalidad” a 12 meses desde el nacimiento del descendiente. Así, se excluyeron 6 artículos que no tenían en cuenta los cambios de la reciente parentalidad. Como resultado, el número total de registros incluidos en la discusión de la presente revisión fue de 24 artículos.

5.2 Análisis del riesgo de sesgo

Los estudios se han valorado con diferentes herramientas, NOS y MINORS. En el ANEXO 2 se pueden observar las evaluaciones de los estudios caso-control junto la plantilla utilizada. En el ANEXO 3 aparecen las evaluaciones de los estudios de cohortes. Por último, en el ANEXO 4 están las tablas de MINORS de los estudios observacionales no-aleatorizados.

Todos los estudios tienen una puntuación mayor a 6 en la escala NOS y de 8 a 16 en la escala MINORS por lo que tienen bajo riesgo de sesgo.

5.3 Características de los estudios

De la lectura en profundidad de estos 24 artículos se extrajeron los datos relevantes de todos los estudios, tales como sus objetivos, número de participantes, variables, conclusiones y resultados (tabla 1). Tras esta primera extracción de información de los artículos, se procedió a agrupar los estudios por subtemas o subgrupos, para poder extraer de una forma más clara las conclusiones en común entre dichos artículos.

En los diferentes subapartados, se comentarán los resultados obtenidos en los artículos incluidos en la revisión por separado y al final de cada subapartado habrá una discusión general de dicho subgrupo.

Autor y fecha	Diseño de estudio	Descripción de la muestra	Objetivos del estudio	Resultados	Riesgo de sesgo
White matter integrity moderates the relation between experienced childhood maltreatment and fathers' behavioral response to infant crying					
Alyousefi-van Dijk et al., 2021	Estudio observacional	121 varones padres	Se estudia la experiencia de maltrato infantil de padres primerizos, las respuestas conductuales actuales (fuerza agarre de la mano) al llanto infantil y la integridad de la sustancia blanca mediante imágenes de tensor de difusión.	Una mayor exposición al maltrato infantil se traduce con un mayor uso de la fuerza excesiva de agarre de la mano en respuesta al llanto infantil. No hay una correlación significativa de cambios en la integridad de la sustancia blanca. Existe una desregulación emocional en padres con maltrato, pero se amortigua en aquellos que tienen una mayor integridad de las conexiones entre amígdala y córtex prefrontal.	Bajo riesgo
Early life maltreatment affects intrinsic neural function in mothers					
Schneider et. Al. 2021	Cohortes	56 madres -27 ELM -29 no ELM	Se estudia si el maltrato temprano de la vida (ELM) de las madres tiene impacto en la sensibilidad materna y en la crianza de sus hijos mediante análisis cerebral.	Las madres con ELM presentan una menor sensibilidad materna y una menor activación neuronal intrínseca. El ELM afecta a distintas regiones cerebrales implicadas en la cognición social y el control ejecutivo (circonv. frontal, occipital y corteza parietal).	Bajo riesgo
Reported maternal childhood maltreatment experiences, amygdala activation and functional connectivity to infant cry					
Olsavsky AK. et. al. 2021	Estudio Observacional	57 madres postparto	Se estudia la asociación entre las experiencias maternas de maltrato infantil y las respuestas neurales de las madres y la conectividad funcional ante estímulos de angustia infantil y ruido blanco.	Madres con experiencia de maltrato presentan mayor respuesta bilateral de la amígdala y un aumento de las conexiones entre amígdala y áreas prefrontales relacionadas con la planificación motora. Sucede lo contrario con el ruido blanco.	Bajo riesgo
Development of the paternal brain in expectant fathers during early pregnancy					
Diaz-Rojas et al., 2021	Estudio caso-control	68 varones -35 padres -33 no padres	Se estudia la activación cerebral en respuesta a videos de bebés en varones sin hijos y en padres primerizos durante los primeros meses del embarazo.	El análisis por RMN muestra cambios en la ínsula anterior izquierda y en la circunvolución frontal inferior de los futuros padres primerizos durante el embarazo temprano	Bajo riesgo

Stronger mentalizing network connectivity in expectant fathers predicts postpartum father-infant bonding and parenting behavior

Marshall et al. 2022	Estudio observacional	40 varones padres	Examina la conectividad neuronal en estado de reposo (rsFC) de los padres prenatal y crianza post-parto, así como la empatía y el vínculo padre-hijo mediante escáner de RMN y cuestionarios.	La rsFC de la corteza prefrontal medial (CPFm) en futuros padres se asocia a la empatía prenatal y postparto. Los padres con conductas positivas en crianza postparto, mostraron mayor rsFC entre el CPFm y el lóbulo parietal superior.	Bajo riesgo
----------------------	-----------------------	-------------------	---	--	-------------

Fathers' involvement in early childcare is associated with amygdala resting-state connectivity

Horstman LI. Et. Al 2022	Estudio de cohortes	122 varones -56 futuros padres -66 padres	Estudia la conexión de la red neuronal de padres y futuros padres mediante el análisis de conectividad funcional de la amígdala. También mediante cuestionarios, la asociación entre la implicación paterna en el cuidado de los niños y la conectividad cerebral paterna.	No muestra diferencias significativas en cuanto a la conectividad funcional entre padres y futuros padres. Los datos sí que sugieren que la implicación paterna está relacionada positivamente con aquellas regiones de la red de cognición/mentalización que se han asociado con la empatía y la cognición social.	Bajo riesgo
--------------------------	---------------------	---	--	---	-------------

Brain Structural Plasticity Associated with Maternal Caregiving in Mothers: A Voxel- and Surface-Based Morphometry Study

Zhang K. et al 2019	Estudio de caso-control	61 mujeres -35 madres -26 no madres	El objetivo es evaluar los cambios estructurales que se producen en las madres durante la fase posparto, comparando mediante RM la morfometría y superficie entre madres y no madres.	Los resultados sugieren que los cerebros de las madres exhiben una plasticidad dinámica estructural adaptativa, ya que se da una reducción de volumen de materia gris y un incremento de materia blanca en madres respecto a no madres.	Bajo riesgo
---------------------	-------------------------	---	---	---	-------------

Amygdala and affective responses to infant pictures: Comparing depressed and non-depressed mothers and non-mothers

Dudin et. al. 2019	Estudio caso-control	101 mujeres: -57 M: DPP (32), no DPP (25). -44 no M: DMD (15), no DMD (29).	Se estudia los efectos de la depresión posparto materna sobre la respuesta afectiva y la capacidad de la amígdala ante imágenes de bebés desconocidos combinadas con imágenes neutras.	Las mujeres con DPP muestran una mayor respuesta de la amígdala a las imágenes afectivamente positivas de bebés, pero no a las neutras. Las mujeres con depresión fuera del periodo de DPP no muestran activación de la amígdala en ninguna de las dos situaciones.	Bajo riesgo
--------------------	----------------------	---	--	--	-------------

Postpartum Stress and Neural Regulation of Emotion among First-Time Mother

Grande LA. et al 2021	Estudio observacional	59 madres postparto	Estudia la asociación del estrés percibido, los síntomas depresivos y la regulación neural de la emoción en madres primerizas con imágenes angustiosas intercaladas con neutras.	Un mayor estrés muestra activación de la corteza prefrontal dorsolateral derecha (DLPFC) y una disminución de actividad en región frontal, temporal y parietal. Los hallazgos sugieren que el estrés se refleja en la regulación neural de las emociones y puede tener implicaciones negativas en la adaptación a la maternidad.	Bajo riesgo
-----------------------	-----------------------	---------------------	--	--	-------------

Differential responses to infant faces in relation to maternal substance use: An exploratory study

Rutherford HJV. et al 2020	Estudio de caso-control	54 madres -32 madres consumidoras -22 madres no consumidoras.	Se evalúan las diferencias neuronales entre madres consumidoras y no consumidoras cuando se muestran estímulos emocionales de cara y llanto de su bebé y de desconocidos.	Las madres consumidoras mostraron una mayor activación al ver la cara de su propio hijo que a la de un desconocido. También en las consumidoras, hubo una menor respuesta a las caras tristes de sus propios hijos respecto a las no consumidoras. Las madres no consumidoras mostraron una mayor activación en el cuerpo estriado ventral al ver caras tristes de sus bebés respecto a las consumidoras.	Bajo riesgo
----------------------------	-------------------------	---	---	---	-------------

Neglectful maternal caregiving involves altered brain volume in empathy-related areas

Rodrigo MJ. et al. 2020	Estudio de caso-control	48 madres -25 madres negligentes -23 madres no negligentes	Estudiar sobre las alteraciones estructurales asociadas con el cuidado negligente y sus efectos sobre el comportamiento interactivo madre-hijo junto estímulos infantiles emocionales y neutros.	Los resultados mostraron una reducción del volumen en áreas como la ínsula inferior y circunvolución frontal en madres negligentes. Se concluye que la maternidad negligente implica alteraciones en las áreas relacionadas con la empatía emocional y en las áreas frontales asociadas con un pobre vínculo interactivo madre-hijo, indicando lo críticas que son estas áreas para el cuidado sensible.	Bajo riesgo
-------------------------	-------------------------	--	--	--	-------------

Mothers' neural response to valenced infant interactions predicts postpartum depression and anxiety

Finnegan MK. et al 2021	Estudio observacional	24 madres postparto	Se realiza un seguimiento en el periodo posparto para estudiar las respuestas maternas a las señales de sus bebés (positivas vs negativas) y qué relación tiene con la ansiedad y depresión posparto.	Las primíparas con mayores niveles de depresión sufrieron una reducción de la activación en circunvolución frontal, lóbulo parietal y lóbulo frontal en contextos positivos respecto a los negativos. Las primíparas con mayores niveles de ansiedad presentaron una disminución de la activación en región parietal, temporal y circ. frontal.	Bajo riesgo
-------------------------	-----------------------	---------------------	---	---	-------------

Severity of anxiety moderates the association between neural circuits and maternal behaviors in the postpartum period

Guo C. et al. 2018	Estudio observacional	75 madres postparto	Estudia la influencia de la ansiedad posparto materna en los correlatos neuronales del cuidado temprano del bebé mientras escuchan estímulos auditivos de llanto de bebés.	Los resultados mostraron que cuanto mayor era la ansiedad de la madre, más fuerte era la asociación entre el cuidado positivo. La conectividad funcional entre la amígdala y una región de percepción social (RpSTS) desempeña un papel para las madres ansiosas a la hora de facilitar su crianza positiva.	Bajo riesgo
--------------------	-----------------------	---------------------	--	--	-------------

Subclinical maternal depressive symptoms modulate right inferior frontal response to inferring affective mental states of adults but not of infants

Shimada K. et al. 2018	Estudio observacional	30 madres postparto	Se estudia a madres con distintos niveles de síntomas depresivos en el postparto. El objetivo era ver como las funciones cerebrales se ven afectadas o no por los síntomas maternos depresivos subclínicos mientras veían rostros infantiles y caras adultas.	Madres con síntomas depresivos más severos mostraron menos activación en la circunvolución frontal derecha (IFG) en los estímulos adultos respecto a los infantiles (parte central del sistema de neuronas espejo). Estos hallazgos sugieren que la activación funcional del IFG derecho, tiene una vulnerabilidad variable a los síntomas depresivos maternos según el tipo de señal social.	Bajo riesgo
------------------------	-----------------------	---------------------	---	--	-------------

Exploring the neural basis for paternal protection: an investigation of the neural response to infants in danger

Van't Veer AE. et al 2019	Estudio observacional	25 padres	Estudia la base neuronal de las respuestas paternas a vídeos amenazantes y vídeos control de bebés en el periodo antes del parto y posparto.	Se concluye que grandes regiones (áreas motoras bilaterales y amígdala) se activan cuando los futuros padres veían situaciones amenazantes respecto a las neutras. La activación era mayor cuando imaginaban que era su propio bebé que no el de un desconocido. Los estudios prenatales y postnatales fueron similares.	Bajo riesgo
---------------------------	-----------------------	-----------	--	---	-------------

Neurocognitive processing of infant stimuli in mothers and non-mothers: psychophysiological, cognitive and neuroimaging evidence

Bjertrup A. et al 2021	Estudio de caso-control	53 mujeres -35 madres -18 no madres	Compara las respuestas psicofisiológicas, cognitivas y neuronales de las madres y no madres a estímulos visuales infantiles (vídeos de bebés desconocidos y bebés propios)	En general, las diferencias se interpretan como una adaptación neurocognitiva de las madres a la maternidad. Activación de la "red neuronal materna" formada por ínsula, córtex prefrontal y regiones occipitales.	Bajo riesgo
------------------------	-------------------------	---	--	--	-------------

Brain Responses to Emotional Infant Faces in New Mothers and Nulliparous Women

Zhang K. et al 2020	Estudio de cohorte	42 mujeres -20 primíparas -22 nulíparas	Se compara la respuesta funcional cerebral entre primíparas y nulíparas a las caras emocionales de los bebés (felices-tristes) junto imágenes neutras.	Las madres primerizas mostraron una mayor activación cerebral en las regiones implicadas en el procesamiento de la expresión facial infantil y en las redes de empatía y mentalización que las mujeres nulíparas.	Bajo riesgo
---------------------	--------------------	---	--	---	-------------

Increased child-evoked activation in the precuneus during facial affect recognition in mothers

Plank IS. et al 2022	Estudio caso-control	50 mujeres -24 madres -26 no madres	Investiga las respuestas neurales evocadas al ver las caras afectivas de niños y adultos, en madres y no madres Conocer cuál es la modulación cerebral por la maternidad y la atención al afecto.	Los resultados del estudio sugieren que hay un tratamiento preferencial de las caras afectivas infantiles sobre las adultas, modulado por la maternidad y la atención al afecto. Activación "red neuronal materna" (ínsula, córtex prefrontal y región occipital).	Bajo riesgo
----------------------	----------------------	---	--	---	-------------

What a cute baby! Preliminary evidence from a fMRI study for the association between mothers' neural responses to infant faces and activation of the parental care system

Endendijk JJ. et al 2020	Estudio observacional	23 madres	Estudia el efecto neuronal en las madres al ver estímulos visuales de bebés. También se estudió mediante cuestionarios como esta activación neural a las caras infantiles se asociaba a la crianza positiva materna.	Los resultados mostraron que las caras de bebés provocaban una activación generalizada. Además, una mayor autoevaluación de la crianza materna estaba relacionada con un aumento de las respuestas neuronales en las regiones cerebrales que se sabe que están asociadas con el procesamiento de la recompensa y la importancia.	Bajo riesgo
--------------------------	-----------------------	-----------	--	--	-------------

Cortical thickness variation of the maternal brain in the first 6 months postpartum: associations with parental self-efficacy

Kim P. et al. 2018	Estudio observacional	39 madres	Se examina la relación entre los meses de postparto, el grosor cortical y la autoeficacia parental.	Se identificó una asociación positiva entre los meses de postparto y el grosor cortical en la corteza prefrontal. La relación entre el grosor cortical y la autoeficacia parental era específica de las regiones prefrontales.	Bajo riesgo
--------------------	-----------------------	-----------	---	--	-------------

Explaining individual variation in paternal brain responses to infant cries

Li. T. et al 2018	Estudio observacional	39 padres	Estudia la variación en la respuesta neuronal al llanto infantil del bebé propio y desconocido. Busca factores asociados con una respuesta más o menos sensible.	No hubo diferencias significativas en la respuesta neural al llanto del bebé propio frente al desconocido. Los padres de más edad pueden ser más capaces de evitar la angustia asociada con la sobreexcitación empática en respuesta al llanto del bebé.	Bajo riesgo
-------------------	-----------------------	-----------	--	--	-------------

Becoming a mother entails anatomical changes in the ventral striatum of the human brain that facilitate its responsiveness to offspring cues

Hoekzema E. et al 2020	Estudio de cohorte	45 mujeres -25 mujeres primíparas -20 mujeres nulíparas	Se analizan los cambios en neuroimagen estructural y funcional en madres primerizas y nulíparas antes y después del embarazo.	Disminución en el estriado ventral (VStr) en las mujeres embarazadas. Estas reducciones se asociaron a una mayor activación funcional ante las señales del bebé en el postparto. Estos hallazgos proporcionan los primeros indicios de que la transición a la maternidad produce adaptaciones anatómicas en el VStr que promueven la fuerte capacidad de respuesta del circuito de recompensa de una madre a las señales de su bebé.	Bajo riesgo
------------------------	--------------------	---	---	--	-------------

Associations between stress exposure and new mothers' brain responses to infant cry sounds

Kim P., et al 2020	Estudio observacional	53 madres	Estudia la asociación de la exposición al estrés con la respuesta cerebral al llanto del bebé y los comportamientos maternos.	Los niveles más altos de exposición al estrés pueden estar asociados con una respuesta cerebral reducida al llanto de un bebé en regiones que son importantes para el procesamiento de la información emocional y social (ínsula, circunvolución frontal inferior y circunvolución temporal superior).	Bajo riesgo
--------------------	-----------------------	-----------	---	--	-------------

Parental protection in fathers with negative caregiving experiences: Heightened amygdala reactivity to infant threatening situations

Riem M.M.E. et al 2022	Estudio observacional	121 padres	Se examina si las experiencias negativas de cuidado en la infancia de los padres están relacionadas con el comportamiento protector y la reactividad neural durante la exposición de vídeos amenazantes para el bebé.	Asociación significativa y positiva entre las experiencias negativas de cuidado y la reactividad de la amígdala ante situaciones de amenaza para el bebé Los hallazgos sugieren que los padres con experiencias negativas de cuidado muestran hiperreactividad emocional a las señales de amenaza infantil.	Bajo riesgo
------------------------	-----------------------	------------	---	--	-------------

Tabla 1: Extracción de datos de los estudios incluidos en la revisión sistemática: se muestran las principales características de los estudios: autor y fecha, el diseño de estudio, la descripción de la muestra, los objetivos del estudio, los resultados obtenidos y el riesgo de sesgo evaluado. ELM (early life maltreatment); RM: resonancia magnética; rsFC (conectividad neuronal en estado de reposo); CPFm (corteza prefrontal medial); DPP (depresión postparto); TDM (trastorno depresivo mayor); DLPFC: corteza prefrontal dorsolateral derecha; rpSTS (región de percepción social); VSTr (estriado ventral).

5.3.1 Cerebro parental: respuestas cognitivas

Para empezar, se ha seleccionado este primer grupo de artículos que estudian rasgos generales de la activación del cerebro parental, en particular, el maternal. En esta tabla se han agrupado un total de 4 artículos de los 24 seleccionados para su revisión (tabla 2).

Uno de los objetivos principales en común de este grupo de artículos es estudiar cuáles son las respuestas neuronales, cognitivas y psicofisiológicas de las madres al observar diversos estímulos infantiles frente a estímulos neutros. La comparación puede ser entre grupos (grupo de madres -primíparas- *versus* grupo de mujeres no madres -nulíparas-) o entre estímulos (solo para el caso de las madres, entre caras infantiles conocidas o desconocidas).

Los experimentos llevado a cabo por los grupos de Bjertrup (Bjertrup et al., 2021), Zhang (Zhang et al., 2019a) y Plank (Plank et al., 2022) nos llevan a concluir que la reacción materna a estímulos infantiles produce una mayor activación cerebral de una posible “red neuronal maternal” formada por ínsula, córtex prefrontal y regiones occipitales, en comparación a la mujeres no madres, en las cuales el hecho de ver estímulos infantiles no produce dicha activación neuronal.

Además, según Endendijk y colaboradores (Endendijk et al., 2020) se produce una activación generalizada tras ver caras de sus propios bebés en comparación a caras de bebés desconocidos. Además, estos investigadores concluyen que las caras desconocidas de los bebés sólo son gratificantes para aquellas madres que muestran un alto grado de cariño a sus propios hijos, produciendo una menor activación cerebral en aquellas madres que dedican un menor afecto a sus propios hijos bebés. A su vez, una mayor autoevaluación de la crianza materna estaba relacionada con un aumento de las respuestas neuronales en las regiones cerebrales que están asociadas con el procesamiento de la recompensa.

La discusión general de este primer grupo de artículos es que existe una activación cerebral específica como consecuencia de la maternidad (postgestación). Además, una mayor autoeficiencia maternal conlleva una mayor activación de las áreas relacionadas con la recompensa.

Artículo	Tamaño muestral	Respuesta neurocognitiva	Autoeficacia parental / crianza positiva	Resultados
Bjertrup A. et al 2021	35 primíparas 18 nulíparas	Si	No	Adaptación neurocognitiva de las madres a la maternidad: activación de ínsula, córtex prefrontal y regiones occipitales
Zhang K. et al 2020	20 primíparas 22 nulíparas	Si	No	En madres se activan regiones implicadas en procesamiento de expresiones y redes de empatía.
Plank IS. et al 2022	24 primíparas 26 nulíparas	Si	No	Hay un tratamiento preferencial de las caras afectivas infantiles respecto a las adultas, modulado por la maternidad
Endendijk JJ. et al 2020	23 madres	Si	Si	Los rostros infantiles conocidos provocan una mayor activación neuronal generalizada respecto a los rostros desconocidos. Existe una activación en áreas relacionadas con la recompensa y la importancia en madres con mayor autoevaluación positiva.

Tabla 2. Resumen esquemático de los detalles a destacar del grupo de artículos cuyas investigaciones versan sobre el cerebro parental: en concreto sobre las respuestas neurales/adaptación cognitiva.

Mención especial presentan dos artículos, los cuales tienen como objetivo común analizar qué regiones cerebrales se activan en los padres concretamente ante una situación de amenaza infantil respecto a una situación neutra y que factores pueden estar asociados para dar una respuesta más o menos sensible (tabla 3).

En primer lugar, en las investigaciones del grupo de Li(Li et al., 2018), evalúan la variación en la respuesta neuronal de padres primerizos al llanto infantil (propio y desconocido) con la intención de identificar qué factores están asociados con una respuesta más o menos sensible. Como resultado, se observó una activación generalizada de corteza prefrontal, circunvolución frontal e ínsula anterior. No hubo

diferencias significativas en la respuesta neural al llanto del bebé propio frente al desconocido. Además, en comparación con los padres más jóvenes, los padres de más edad eran más capaces de evitar la angustia asociada con la sobreexcitación empática en respuesta al llanto del bebé.

En el artículo de Van't Veer (Van't Veer et al., 2019), se muestran vídeos con un bebé en peligro y vídeos control a futuros padres de forma prenatal y nuevamente en la época postnatal. Los resultados en la sesión fMRI revelaron una activación generalizada de áreas motoras bilaterales y amígdala cuando los vídeos eran amenazantes. La respuesta neuronal era mayor cuando imaginaban el bebé propio respecto al desconocido. Los estudios prenatales y postnatales fueron similares, destacando en los postnatales que el procesamiento de la amenaza estaba relacionado con el comportamiento protector cotidiano. Aquellos que en el día a día mostraban mayor implicación en el cuidado de sus bebés, mostraron una respuesta neuronal más intensa ante la amenaza.

Así, se concluye que, ante una situación de peligro infantil, los padres responden con una mayor activación de los sistemas encargados de percibir las señales de alerta con respecto a situaciones neutras. También que una mayor implicación paterna cotidiana en el cuidado de los hijos podría ayudar al procesamiento de la amenaza infantil. Por ello, estos hallazgos podrían ayudar a sentar las bases para evaluar la eficacia de las intervenciones diseñadas para aumentar la sensibilidad y compasión paternas.

Artículo	Tamaño muestral	Resultados
Li. T. et al 2018	39 padres (post)	Activación generalizada de corteza prefrontal, circunvolución frontal, ínsula anterior. No diferencias significativas en la activación neuronal en respuesta al llanto del bebé propio o desconocido.
Van't Veer AE. et al 2019	25 padres (pre-post)	Se activan áreas motoras bilaterales y amígdala en respuesta al vídeo amenazante respecto al vídeo control.

Tabla 3. Resumen esquemático de los detalles a destacar del grupo de artículos cuyas investigaciones versan sobre el cerebro parental: respuestas neurales/adaptación cognitiva a situaciones amenazantes

5.3.2 Cerebro parental: cambios en volumetría y/o conectividad

Para continuar, se ha seleccionado otro grupo de artículos que estudian rasgos generales de los cambios en volumetría o conectividad del cerebro parental. Los seis estudios aquí agrupados tienen el objetivo común de analizar la conexión de la red neuronal y cambios neuroanatómicos de padres, madres o futuros padres y madres. A su vez, algunos estudios también tienen como segundo objetivo estudiar la implicación parental o si el vínculo que se establece entre padre/madre-hijo/hija puede tener efectos a nivel cerebral de los padres/madres.

El artículo Kim (Kim et al., 2018), investiga si existe una asociación positiva entre los primeros seis meses posparto y el grosor cortical en madres primíparas. Se identificaron los meses posteriores al parto con un mayor grosor cortical (corteza prefrontal, circunvoluciones pre y postcentral, corteza temporal superior y corteza parietal inferior). Además, mediante el uso de cuestionarios se vio una asociación positiva entre la autoeficacia parental de las madres y el grosor cortical, particularmente, en corteza prefrontal.

Los estudios de Zhang (Zhang et al., 2019b) comparan las diferencias volumétricas entre regiones cerebrales de madres primíparas en comparación con mujeres nulíparas. Sus investigaciones desvelan una reducción del volumen de materia gris y un incremento de materia blanca en madres con respecto de las no-madres. En concreto, estas diferencias se observaron en áreas relacionadas con la empatía y las vías de la recompensa (área motora suplementaria, precuneus, lóbulo parietal inferior, ínsula y estriado). Además, también observaron un descenso en el grosor cortical en el giro precentral y un incremento en las circunvoluciones del córtex orbitofrontal. Estos resultados sugieren que los cerebros de las madres exhiben una plasticidad dinámica estructural adaptativa y proporcionan una base neuroanatómica para comprender cómo las madres procesan la información sensorial emocional durante el periodo postparto.

El grupo de Hoekzema (Hoekzema et al., 2020) compara los cambios volumétricos en el cerebro entre dos sesiones de MRI entre madres primíparas (antes y después del parto) y mujeres nulíparas. Como resultado observan una interacción grupo-sesión

debida a la disminución del volumen del estriado ventral derecho (y una tendencia en el izquierdo) en el grupo de primíparas. Esta reducción de volumen predijo una mayor activación funcional ante señales del bebé (ruta dopaminérgica).

Un estudio similar se llevó a cabo por el grupo de Marshall. En este caso (Marshall et al., 2022) se compararon padres antes y después del parto de sus parejas. Además, de MRI, los participantes rellenaron cuestionarios que evaluaban el tipo de eficacia parental. Se descubrió que una mayor conectividad en estado de reposo de la corteza prefrontal medial (CPFm) en futuros padres se asocia a un mayor grado de empatía. De forma inesperada, los padres que mostraban mayor empatía tenían menor conectividad en estado de reposo entre la CPFm y el núcleo precuneus, núcleo localizado en lóbulo parietal superior e involucrado en el procesamiento de la información autoreferencial de imágenes y memoria. Asimismo, los padres con conductas positivas en crianza postparto, mostraron mayor conectividad en estado de reposo entre la CPFm y el lóbulo parietal superior, acentuándose más cuando los hijos tenían más de 6 meses de edad y el vínculo padre-hijo era más fuerte.

En el estudio llevado a cabo por el grupo de Díaz-Rojas (Díaz-Rojas et al., 2021), se valora la activación cerebral en respuesta a vídeos de bebés y vídeos control en varones sin hijos y en varones futuros padres, durante los primeros meses de embarazo de sus parejas. Sus resultados mostraron que, durante el embarazo temprano, las redes cerebrales de crianza de los futuros padres todavía son generalmente similares a las de los hombres sin hijos; sin embargo, algunas respuestas neuronales específicas y cambios volumétricos en la ínsula anterior izquierda y circunvolución frontal inferior podrían identificarse con la paternidad inminente.

En el estudio Horstman (Horstman et al., 2022) se estudia la conexión neuronal en estado de reposo de la amígdala en padres y futuros padres y la asociación entre implicación paterna y conectividad cerebral. Ambos grupos mostraron una conectividad significativa de la amígdala con regiones dentro de la red de regulación emocional, incluida la corteza frontal medial, y la red cognitiva, incluida la ínsula, la circunvolución orbitofrontal, la circunvolución frontal superior, el polo frontal, la circunvolución frontal inferior y el temporoparietal. Por ello, no mostró diferencias

significativas en cuanto a la conectividad funcional cerebral entre padres y futuros padres. En cambio, los datos sí que sugirieron que más horas dedicadas al cuidado directo de los niños (implicación paterna) se asociaban con una mayor conectividad entre la amígdala derecha y la circunvolución supramarginal, la circunvolución poscentral y el lóbulo parietal superior.

Artículo	Tamaño muestral	Autoeficacia parental / crianza positiva	Resultados
Kim P. et al. 2018	39 primíparas (post)	Sí	Postparto → (+) Aumento de grosor cortical prefrontal, temporal superior y parietal inferior Autoeficacia parental ↔ (+) grosor corteza prefrontal
Zhang K. et al 2019	35 primíparas 26 nulíparas	No	Primíparas: reducción de materia gris e incremento en materia blanca en regiones asociadas con empatía y recompensa.
Hoekzema E. et al 2020	(pre-post) 25 primíparas 20 nulíparas	No	Estriado ventral disminuido después del parto. No cambios en nulíparas ni el resto del cerebro
Marshall et al. 2022	40 padres (pre-post)	Sí	Cambios en la CPFm asociados a la empatía. Padres con crianza positiva, mayores conexiones entre CPFm y LPS.
Díaz-Rojas et.al. 2021	35 futuros padres 33 no padres	Sí	Cambios en los futuros padres en la ínsula anterior izquierda y la circunvolución frontal inferior.
Horstman LI. Et al 2022	56 futuros padres 66 padres recientes	Sí	No hay diferencias de conectividad cerebral entre padres y futuros padres. Conectividad de la amígdala con regiones de la red emocional y cognitiva.

Tabla 4. Resumen esquemático de los detalles a destacar del grupo de artículos cuyas investigaciones versan sobre el cerebro parental: cambios en volumetría y/o conectividad

Un enfoque totalmente contrapuesto es el del grupo de Rodrigo (Rodrigo et al., 2020), que investiga directamente cuales son las alteraciones estructurales asociadas al

cuidado parental negligente y compara sus efectos sobre el comportamiento interactivo madre-hijo en madres negligentes y no negligentes. Se observó una reducción del volumen en áreas implicadas en la empatía como la ínsula inferior y la circunvolución frontal en madres con cuidado negligente.

En definitiva, el hecho de ser padre o madre, supone cambios de volumen anatómicos en las redes neuronales y en áreas concretas, como la ínsula anterior, corteza prefrontal media, cuerpo estriado y algunas áreas del lóbulo parietal superior. En algunos estudios que evalúan padres recientes y futuros padres que se encuentran en el embarazo de sus parejas, se ha visto que los cambios cerebrales son similares entre ellos y difieren con los no padres. Por ello, esto indica que en la etapa prenatal y postnatal se activan redes neuronales que refuerzan los cambios producidos en la paternidad. No obstante, estas activaciones indican un aumento en la red de conexión de la cognición social y la empatía, acentuándose más en los varones padres que no en los futuros padres, lo que significa que a medida que avanza la paternidad y la implicación paterna estos cambios aumentan. Estos hallazgos podrían proporcionar los primeros indicios de que la transición a la paternidad se acompaña de adaptaciones neuroanatómicas y que estas tienen un impacto y un efecto en circuitos neuronales implicados en la interacción entre los padres y los hijos.

5.3.3 Cerebro parental adquirido

En este subgrupo se incluyeron cuatro artículos de los 24 seleccionados, los cuales estudian la experiencia propia de los progenitores (padres/madres) de maltrato infantil en su infancia, cómo esto puede modular respuestas neuronales y la influencia posterior en sus hijos.

El primer artículo incluido en esta tabla (tabla 5), Alyousefi-van Dijk et al , es un estudio de correlación, en el que se analiza si la experiencia de maltrato infantil de padres primerizos puede modular la respuesta conductual al llanto infantil con la fuerza de agarre de la mano y si la integridad de la sustancia blanca se ve modificada con imágenes de tensor de difusión. Como resultado se vio una asociación positiva, en la que una mayor exposición de maltrato infantil de los padres, se traduce con un uso

excesivo de la fuerza de agarre de la mano en respuesta al llanto infantil. En cambio, no se da una correlación significativa entre la exposición al maltrato y un deterioro de la sustancia blanca del cerebro.

En el estudio realizado por Olsavsky y colaboradores (Olsavsky et al., 2021), se analiza la correlación entre las experiencias maternas de maltrato infantil y las respuestas neuronales de las madres. La conectividad funcional ante estímulos de ruido neutros y llantos (bebés propios o desconocidos). Se observó una mayor respuesta bilateral de la amígdala al llanto de su propio bebé y una mayor conectividad entre amígdala y áreas prefrontales asociadas con la planificación motora. En cambio, sucedió lo contrario con el ruido blanco. Por ello, se deduce que madres con mayor experiencia de maltrato infantil, son más capaces de desconectar de estímulos extraños y prestar más atención a las señales de intranquilidad del bebé. Además, se comprobó una mayor integridad del fascículo uncinado bilateral en las madres con una menor exposición de maltrato infantil.

El grupo de Riem (Riem et al., 2022), examina si las experiencias negativas de cuidado en la propia infancia de los padres están relacionadas con el comportamiento protector y la reactividad neural durante la exposición de vídeos de situaciones amenazantes para el bebé. Estos estudios revelaron una asociación significativa entre las experiencias negativas de cuidado y la mayor reactividad de la amígdala e ínsula ante situaciones de amenaza. En cambio, los antecedentes de maltrato infantil no estaban significativamente relacionados con el comportamiento protector paterno declarado y observado.

El estudio intervenido por Schneider (Schneider et al., 2021) compara la actividad intrínseca en madres con maltrato temprano de la vida (ELM) y madres sin maltrato mediante una sesión de MRIf en estado de reposo. Además, se realizaron interacciones madre-hijo evaluando si el maltrato infantil tiene impacto en la sensibilidad materna y en la crianza. Los resultados sesión-interacción mostraron una menor sensibilidad emocional, una menor activación neuronal intrínseca (circunvolución frontal, circunvolución occipital y corteza parietal) y la afectación de

distintas regiones cerebrales implicadas en la cognición social y el control ejecutivo en madres con ELM (*early life maltreatment*).

Artículo	Tamaño muestral	Correlación
Alyousefi-van Dijk et. Al. 2021	121 padres	No se observa correlación significativa en la integridad de la sustancia blanca, fuerza de presión y maltrato infantil.
Olsavsky. Et al 2021	57 primíparas	Madres que han sufrido maltrato infantil presentan una respuesta de la amígdala más acentuada ante llanto de su bebé y menor activación ante el ruido blanco.
Riem M.M.E. et al 2022	121 padres	La experiencia de maltrato infantil paterno se correlaciona con una hiperreactividad de la amígdala y comportamiento protector ante señales visuales infantiles amenazantes.
Schneider et. Al. 2021	primíparas 27 ELM 29 no ELM	Madres con maltrato infantil afecta a regiones cerebrales implicadas en la cognición social y el control ejecutivo (circunvolución frontal, circunvolución occipital y corteza parietal).

Tabla 5. Resumen de los detalles a destacar del grupo de artículos cuyas investigaciones versan sobre el efecto del maltrato infantil en la activación del cerebro parental.

Así, la principal conclusión de este bloque de artículos es que el modelo de parentalidad recibido queda grabado en el cerebro. Así, ante una mayor exposición de maltrato infantil de los padres en su infancia, se produce una hiperreactividad de regiones cerebrales que reciben señales de peligro y desarrollan reacciones que sirven para la autoprotección, como por ejemplo la amígdala. Los hallazgos apuntan que existe una desregulación emocional generalizada en padres y madres con experiencia de maltrato, en cambio este efecto se amortigua cuando las conexiones cerebrales entre amígdala y córtex prefrontal son mayores, ya que estas regulan de forma

fisiológica la respuesta ante el estrés y se activan en respuestas que no se adaptan adecuadamente. También en el grupo Olsavsky (Olsavsky et al., 2021) se destacó que existe una mayor integridad del fascículo uncinado bilateral de la sustancia blanca en las madres con una menor exposición de maltrato infantil. Por último, madres con experiencia de maltrato pueden desconectar más fácilmente de estímulos extraños y prestar más atención a la angustia e intranquilidad del bebé.

5.3.4 Cerebro parental alterado

En este apartado se han incluido 7 estudios que estudian el comportamiento del cerebro parental en aquellos casos en los que se observan patologías cognitivas, dificultades para desempeñar la maternidad con normalidad, ya sea depresión (depresión postparto DPP), estrés, ansiedad o trastorno adictivo de sustancias. El objetivo general de estos artículos es analizar las diferencias de activación neuronal ante mismos estímulos infantiles y diferencias según los niveles de psicopatología, para corroborar que estas situaciones pueden influenciar o tener un impacto cerebral materno y finalmente traducirse en un impacto en el cuidado temprano del bebé.

En el estudio Dudin (Dudin et al., 2019), se investigó los efectos del estado materno y la depresión en la respuesta afectiva subjetiva y la capacidad de respuesta de la amígdala mediante fMRI mostrando imágenes sonrientes y de paisajes a cuatro grupos: primíparas con/sin DPP y nulíparas con/sin depresión. Los resultados indicaron que las madres con DPP muestran una mayor respuesta de la amígdala a las imágenes afectivamente positivas de bebés, pero no a las neutras. En comparación con las madres con DPP, las nulíparas con depresión, no mostraban activación de la amígdala en ninguna de las dos situaciones.

Siguiendo con la depresión materna, en el estudio Shimada (Shimada et al., 2018) se evalúa a madres con diferentes niveles de DPP, mediante una sesión de fMRI mientras realizaban una tarea de lectura mental basada en las expresiones emocionales de los ojos de adultos y las caras de bebés. Las madres con síntomas depresivos más severos mostraron menos activación en la circunvolución frontal inferior derecha (IFG), una parte central del supuesto sistema de neuronas espejo (pMNS), en los estímulos

adultos respecto a los infantiles. Esto sugiere que la activación funcional del IFG derecho tiene una especial vulnerabilidad a los síntomas depresivos, y dicha vulnerabilidad es variable según el tipo de señal social. Según los autores, esto puede ser un indicador de depresión materna clínica, que se asocia a un deterioro del funcionamiento social y a conflictos de comunicación con los miembros de la familia.

El grupo de Grande (Grande et al., 2021), estudia la asociación entre el estrés y los síntomas depresivos percibidos en las mujeres primíparas mediante un cuestionario y un análisis de fMRI para ver la regulación neuronal emocional. Niveles más altos de estrés percibido se asociaron con una mayor actividad de la corteza prefrontal dorsolateral derecha (DLPFC). Además, esto se asoció con un menor uso autoinformado de la reevaluación cognitiva en la vida cotidiana y una mayor supresión de emociones. Por ello, sugieren que el estrés se refleja en la regulación neuronal de las emociones y puede tener implicaciones negativas en la adaptación a la maternidad

El estudio intervenido por Finnegan (Finnegan et al., 2021), inicia un seguimiento en el periodo posparto de primíparas con ansiedad y DPP realizándose cuatro sesiones de fMRI, las cuales tienen como objetivo estudiar cómo las respuestas del cerebro materno a las señales socioemocionales (contextos positivos vs negativos) de sus bebés se relacionan con sus situaciones patológicas en el postparto. Las primíparas que reportaron mayores niveles de depresión mostraron una reducción de la activación en la circunvolución frontal superior derecha, el lóbulo parietal y las porciones caudales del lóbulo frontal en contextos positivos vs negativos de sus bebés. En las mismas condiciones, las primíparas con mayor ansiedad, presentaron una disminución generalizada de la región parietal, temporal y de la circunvolución frontal inferior.

Siguiendo con la valoración de los artículos, en el estudio Guo (Guo et al., 2018), valora en primíparas con ansiedad PP, la actividad neuronal al escuchar el llanto de su bebé vs otros bebés. Los resultados de la sesión fMRI, mostraron que cuanto mayor era la gravedad de la ansiedad, mayor era la asociación entre las conductas positivas de cuidado materno y la conectividad funcional de la amígdala-RpSTS (región de percepción social) relacionada con el llanto propio versus el de otros bebés.

Otro estudio que valora el estrés materno es el realizado por Kim (Kim et al., 2020), cuyo objetivo es examinar la asociación de la exposición al estrés de madres primíparas con la respuesta cerebral al llanto de su bebé. La exposición al estrés (ámbito socioeconómico, ambiental y psicosocial) se asoció con una respuesta cerebral reducida en la ínsula, circunvolución frontal inferior y temporal superior, en respuesta al llanto infantil en comparación con el ruido blanco. Sus hallazgos demuestran que los niveles más altos de exposición al estrés pueden estar asociados con una respuesta cerebral reducida al llanto de un bebé en regiones que son importantes para el procesamiento de información emocional y social, y que las respuestas cerebrales reducidas pueden estar asociadas con mayores dificultades para desarrollar una relación madre-bebé positiva.

Por último, el grupo de Rutherford (Rutherford et al., 2020), mide las diferencias de activación neuronal entre madres con problemas de drogadicción y madres sanas, cuando se les presentan rostros emocionales y llanto infantil de su propio bebé vs desconocido. Se observó que las madres consumidoras mostraban una mayor respuesta cerebral (regiones frontal medial superior, parietal inferior y temporal media) al ver a sus bebés respecto a los desconocidos. Las madres no consumidoras no mostraron diferencias significativas en ambos estímulos. Destacar que las madres no consumidoras sufrían una mayor activación en el cuerpo estriado ventral al ver caras tristes de sus bebés y desconocidos respecto a las madres consumidoras.

Tras un análisis completo de los artículos incluidos en este subgrupo, en primer lugar, se concluye que, en las madres con alguna psicopatología, principalmente depresión y estrés materno posparto, existe de forma generalizada, una menor respuesta cerebral y conectividad neuronal a mismos estímulos infantiles respecto a las madres sin patología. Esta disminución de la actividad se pronuncia principalmente en áreas cerebrales relacionadas con la empatía y la cognición social, como áreas del córtex prefrontal, amígdala, región temporal y parietal. Por ello, se observa que las respuestas cerebrales atenuadas en áreas sensibles pueden estar asociadas con mayores dificultades en el desarrollo de relaciones positivas madre-hijo. No obstante, el estudio Guo (Guo et al., 2018), fue el único que observó que una mayor ansiedad

materna, se traducía con una mayor activación de la amígdala, lo cual facilitaba la crianza positiva.

Artículo	Tamaño muestral	Resultados
Dudin A. et al 2019	101 mujeres: -57 madres: DPP (32), no DPP (25). -44 no madres: TDM (15), no TDM (29).	Madres con DPP muestran una mayor activación de la amígdala ante imágenes positivas de bebés. Mujeres no madres con TDM no presentan la reactividad de la amígdala ante mismas imágenes.
Shimada K. et al 2018	30 madres: DPP	La circunvolución frontal inferior derecha presenta una vulnerabilidad variable a la gravedad de la depresión.
Grande LA. Et al 2021	59 madres: DPP y estrés	Un mayor estrés muestra activación de DLPFC. Disminución de actividad en región frontal, temporal y parietal. Un mayor estrés se asocia con un menor uso de la reevaluación cognitiva y con una supresión de las emociones.
Finnegan MK. Et al 2021	24 madres: DPP y ansiedad	La respuesta cerebral de las madres con depresión y ansiedad se ve disminuida en la región frontal.
Guo C. et al 2018	75 madres: ansiedad	Aumento de la conectividad funcional entre la amígdala y una región de percepción social (RpSTS).
Kim P., et al 2020	53 madres: estrés	Mayores niveles de estrés, están asociados a una respuesta cerebral más reducida al llanto del bebé en regiones frontales y temporales.
Rutherford HJV. Et al 2020	54 madres -32 madres consumidoras drogas -22 madres no consumidoras.	En madres consumidoras hay una disminución de respuesta en regiones frontal medial superior, parietal inferior y temporal media

Tabla6. Resumen de los detalles de las investigaciones de madres con patologías cognitivas en la etapa del postparto que analizan cambios cerebrales alterados.

6. CONCLUSIONES

El análisis de los estudios presentes en esta revisión nos ofrece un abanico de experimentaciones que se están realizando en humanos; diferentes conclusiones e implicaciones para futuras investigaciones en animales modelo.

En primer lugar, la principal conclusión es que actualmente se está investigando acerca de la neuroplasticidad parental y que existen cambios estructurales entre progenitores y no progenitores estudiados mediante técnicas de resonancia magnética funcional. En relación con la respuesta cognitiva que se produce en madres y padres ante estímulos visuales, ocurre una activación generalizada de regiones cerebrales relacionadas con la empatía, la recompensa y la cognición social, tales como la ínsula, córtex prefrontal y regiones occipitales. Además, dicha activación cerebral es mayor cuando el progenitor reporta una mayor autoeficacia parental.

La transición a la maternidad conlleva cambios volumétricos de áreas cerebrales asociadas con la empatía y la recompensa, como reducciones de la materia gris y el núcleo estriado ventral e incremento de la materia blanca y grosor de la corteza prefrontal, entre otros. En cuanto a la paternidad, también se producen cambios anatómicos en la ínsula anterior y CPFm y aumento de las conexiones de la amígdala con otras regiones. Se ha visto que los cambios cerebrales entre padres y futuros padres que conviven con sus parejas embarazadas son similares. No obstante, la activación de las áreas nombradas es mayor en los padres recientes, siéndolo aún más en aquellos que exhiben mayor implicación paterna en el cuidado cotidiano de sus hijos.

El modelo de parentalidad recibido en la infancia tiene repercusión cerebral. Aquellos estudios que analizan como las experiencias de maltrato infantil en los progenitores modulan cambios cerebrales y respuestas neuronales, concluyen que ante una mayor exposición de maltrato infantil se produce una hiperreactividad de la amígdala, región que recibe señales de peligro y se activa para la autoprotección. Esta desregulación emocional se ve atenuada cuando las conexiones entre amígdala y córtex prefrontal son mayores. Ocurre algo similar en cuanto pero no tan acusado, cuando padres sin experiencia de maltrato infantil, visualizan situaciones amenazantes.

En cuanto a las madres con alguna patología cognitiva, se produce una menor respuesta y conectividad neuronal en áreas como la amígdala, córtex prefrontal, región temporal y parietal, ante mismos estímulos infantiles respecto a las madres sin patología. Una mayor exposición del estrés o ansiedad materna se asocia con una

supresión de las emociones, con una menor eficacia a la hora de desarrollar una crianza positiva y con dificultades para establecer una buena relación madre-hijo.

Tal y como muestran los estudios comentados a lo largo de la revisión, el cerebro parental se puede ver alterado por cualquier fluctuación externa. Una variación en el sistema neuroendocrino cerebral puede repercutir en cambios anatómicos, conexiones cerebrales variables o activaciones alteradas. A día de hoy, existe evidencia de un porcentaje significativo de mujeres con alguna psicopatología durante el embarazo y el posparto. Es por este motivo, que se da la necesidad de que se diseñen investigaciones futuras en animales modelo como roedores, para estudiar la neurogénesis fisiológica y desregulada, poder proporcionar una idea de lo que puede estar ocurriendo en las madres humanas y ver si niveles bajos o alterados de neurogénesis se asocian con patologías cognitivas. Promover estos diseños experimentales en roedores podría ayudar a orientar el origen de la psicopatología y enfocar el tratamiento de los problemas clínicos.

REFERENCIAS

- Alyousefi-van Dijk, K., van der Knaap, N., Buisman, R. S. M., Horstman, L. I., Lotz, A. M., Riem, M. M. E., Schuengel, C., van IJzendoorn, M. H., & Bakermans-Kranenburg, M. J. (2021). White matter integrity moderates the relation between experienced childhood maltreatment and fathers' behavioral response to infant crying. *Developmental psychobiology*, *63*(5), 1399–1414. <https://doi.org/10.1002/dev.22058>
- Armony, Jorge L., Trejo-Martínez, David, & Hernández, Dailett. (2012). Resonancia Magnética Funcional (RMf): principios y aplicaciones en Neuropsicología y Neurociencias Cognitivas. *Neuropsicología Latinoamericana*, *4*(2), 36-50. <https://dx.doi.org/10.5579/rnl.2012.010>
- Atzil, S., Gao, W., Fradkin, I., & Barrett, L. F. (2018). Growing a social brain. *Nature human behaviour*, *2*(9), 624–636. <https://doi.org/10.1038/s41562-018-0384-6>
- Atzil, S., Hendler, T., Zagoory-Sharon, O., Winetraub, Y., & Feldman, R. (2012). Synchrony and Specificity in the Maternal and the Paternal Brain: Relations to Oxytocin and Vasopressin. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *51*(8), 798–811. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.06.008>
- Bjertrup, A., Friis, N., Væver, M., & Miskowiak, K. (2021). Neurocognitive processing of infant stimuli in mothers and non-mothers: psychophysiological, cognitive and neuroimaging evidence. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *16*(4), 428–438. <https://doi.org/10.1093/scan/nsab002>
- Bridges, R. S. (Ed.). (2008). *Neurobiology of the parental brain*. Academic Press.
- De la Iglesia-Vayá, M., Molina-Mateo, J., Escarti-Fabra, M., Martí-Bonmartí, L., Robles, M., Meneu, T., ... y Sanjuán, J. (2011). Técnicas de análisis de posproceso en resonancia magnética para el estudio de la conectividad cerebral. *Radiología*, *53*, 236-245. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2010.11.007>
- Diaz-Rojas, F., Matsunaga, M., Tanaka, Y., Kikusui, T., Mogi, K., Nagasawa, M., Asano, K., Abe, N., & Myowa, M. (2021). Development of the paternal brain in expectant fathers during early pregnancy. *NeuroImage*, *225*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117527>
- Dudin, A., Wonch, K. E., Davis, A. D., Steiner, M., Fleming, A. S., & Hall, G. B. (2019). Amygdala and affective responses to infant pictures: Comparing depressed and non-depressed mothers and non-mothers. *Journal of Neuroendocrinology*, *31*(9), e12790. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jne.12790>
- Endendijk, J. J., Smit, A. K., van Baar, A. L., & Bos, P. A. (2020). What a cute baby! Preliminary evidence from a fMRI study for the association between mothers' neural responses to infant faces and activation of the parental care system. *Neuropsychologia*, *143*. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107493>

- Feldman, R., Weller, A., Zagoory-Sharon, O. y Levine, A. (2007). Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation: plasma oxytocin levels across pregnancy and the postpartum period predict mother-infant bonding. *Psychological science*, 18(11), 965-970. Doi: 10.1111/j.1467-9280.2007.02010.x
- Finnegan, M. K., Kane, S., Heller, W., & Laurent, H. (2021). Mothers' neural response to valenced infant interactions predicts postpartum depression and anxiety. *PLOS ONE*, 16(4), e0250487-. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250487>
- Grande, L. A., Olsavsky, A. K., Erhart, A., Dufford, A. J., Tribble, R., Phan, K. L., & Kim, P. (2021). Postpartum Stress and Neural Regulation of Emotion among First-Time Mothers. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 21(5), 1066–1082. <https://doi.org/10.3758/s13415-021-00914-9>
- Guo, C., Moses-Kolko, E., Phillips, M., Swain, J. E., & Hipwell, A. E. (2018). Severity of anxiety moderates the association between neural circuits and maternal behaviors in the postpartum period. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 18(3), 426–436. <https://doi.org/10.3758/s13415-017-0516-x>
- Gutiérrez-García AG, Contreras CM, Díaz-Meza JL. Cómo actúa la progesterona sobre el sistema nervioso central. *Salud Mental*. 2000;23(2):42-48. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=22660>
- Hoekzema, E., Tamnes, C. K., Berns, P., Barba-Müller, E., Pozzobon, C., Picado, M., Lucco, F., Martínez-García, M., Desco, M., Ballesteros, A., Crone, E. A., Vilarroya, O., & Carmona, S. (2020). Becoming a mother entails anatomical changes in the ventral striatum of the human brain that facilitate its responsiveness to offspring cues. *Psychoneuroendocrinology*, 112, 104507. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104507>
- Horstman, L. I., Riem, M. M. E., Alyousefi-Van Dijk, K., Lotz, A. M., & Bakermans-Kranenburg, M. J. (2022). Fathers' involvement in early childcare is associated with amygdala resting-state connectivity. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 17(2), 198–205. <https://doi.org/10.1093/scan/nsab086>
- Keller, M., Vandenberg, L. N., & Charlier, T. D. (2019). The parental brain and behavior: A target for endocrine disruption. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 54, 100765. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100765>
- Kim, M.E., Park, H.R., Gong, E.J., Choi, S.Y., Kim, H.S., Lee, J., 2011. Exposure to bisphenol A appears to impair hippocampal neurogenesis and spatial learning and memory. *Food Chem. Toxicol.* 49, 3383–3389.
- Kim, P., Dufford, A. J., & Tribble, R. C. (2018). Cortical thickness variation of the maternal brain in the first 6 months postpartum: associations with parental self-efficacy. *Brain Structure and Function*, 223(7), 3267–3277. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1688-z>

- Kim, P., Tribble, R., Olsavsky, A. K., Dufford, A. J., Erhart, A., Hansen, M., Grande, L., & Gonzalez, D. M. (2020). Associations between stress exposure and new mothers' brain responses to infant cry sounds. *NeuroImage*, 223. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117360>
- Labbé Atenas T, Ciampi E, Cruz JP, Uribe S, Cárcamo C. Resonancia magnética funcional: principios básicos y aplicaciones en neurociencias. *Radiología*. 2018; 1:1-10
- Li, T., Horta, M., Mascaro, J. S., Bijanki, K., Arnal, L. H., Adams, M., Barr, R. G., & Rilling, J. K. (2018). Explaining individual variation in paternal brain responses to infant cries. *Physiology & Behavior*, 193, 43–54. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.12.033>
- Ma, LL., Wang, YY., Yang, ZH. *et al.* Herramientas de evaluación de la calidad metodológica (riesgo de sesgo) para estudios médicos primarios y secundarios: ¿qué son y cuál es mejor?. *Militar Med Res* 7 , 7 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00238-8>
- Marshall, N. A., Kaplan, J., Stoycos, S. A., Goldenberg, D., Khoddam, H., Cárdenas, S. I., Sellery, P., & Saxbe, D. (2022). Stronger mentalizing network connectivity in expectant fathers predicts postpartum father-infant bonding and parenting behavior. *Social Neuroscience*, 17(1), 21–36. <https://doi.org/10.1080/17470919.2022.2029559>
- Martín-Sánchez, A., McLean, L., Beynon, R. J., Hurst, J. L., Ayala, G., Lanuza, E., & Martínez-García, F. (2015). From sexual attraction to maternal aggression: When pheromones change their behavioural significance. *Hormones and Behavior*, 68, 65–76. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.08.007>
- Martín-Sánchez, A., Valera-Marín, G., Hernández-Martínez, A., Lanuza, E., Martínez-García, F., & Agustín-Pavón, C. (2015). Wired for motherhood: Induction of maternal care but not maternal aggression in virgin female CD1 mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9(JULY). <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00197>
- Morgan 3rd, C.A., Rasmusson, A., Pietrzak, R.H., Coric, V., Southwick, S.M., 2009. Relationships among plasma dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate, cortisol, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to underwater navigation stress. *Biol. Psychiatry* 66 (4), 334–340.
- Navarro-Moreno, C., Sanchez-Catalan, M. J., Barneo-Muñoz, M., Goterris-Cerisuelo, R., Belles, M., Lanuza, E., Agustin-Pavon, C., & Martinez-Garcia, F. (2020). Pregnancy Changes the Response of the Vomeronasal and Olfactory Systems to Pups in Mice. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.593309>
- Numan, M., 2006. Hypothalamic neural circuits regulating maternal responsiveness toward infants. *Behav. Cogn. Neurosci. Rev.* 5, 163–190.
- Olsavsky, A. K., Stoddard, J., Erhart, A., Tribble, R., & Kim, P. (2021). Reported maternal childhood maltreatment experiences, amygdala activation and functional connectivity to

- infant cry. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 16(4), 418–427.
<https://doi.org/10.1093/scan/nsab005>
- Pawluski, J.L., Charlier, T.D., Lieblich, S.E., Hammond, G.L., Galea, L.A., 2009b. Reproductive experience alters corticosterone and CBG levels in the rat dam. *Physiol. Behav.* 96, 108–114.
- Plank, I. S., Hindi Attar, C., Kunas, S. L., Bempohl, F., & Dziobek, I. (2022). Increased child-evoked activation in the precuneus during facial affect recognition in mothers. *Human Brain Mapping*, 43(9), 2911–2922. <https://doi.org/10.1002/hbm.25825>
- Riem, M. M. E., Witte, A. M., Lotz, A. M., Cima, M., van IJzendoorn, M. H., & Bakermans-Kranenburg, M. J. (2022). Parental protection in fathers with negative caregiving experiences: Heightened amygdala reactivity to infant threatening situations. *Journal of Neuroendocrinology*. <https://doi.org/10.1111/jne.13230>
- Rodrigo, M. J., León, I., García-Pentón, L., Hernández-Cabrera, J. A., & Quiñones, I. (2020). Neglectful maternal caregiving involves altered brain volume in empathy-related areas. *Development and Psychopathology*, 32(4), 1534–1543. <https://doi.org/DOI:10.1017/S0954579419001469>
- Rutherford, H. J. V., Yip, S. W., Worhunsky, P. D., Kim, S., Strathearn, L., Potenza, M. N., & Mayes, L. C. (2020). Differential responses to infant faces in relation to maternal substance use: An exploratory study. *Drug and Alcohol Dependence*, 207, 107805. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.107805>
- Salais-López, H., Abellán-Álvaro, M., Bellés, M., Lanuza, E., Agustín-Pavón, C., & Martínez-García, F. (2021). Maternal Motivation: Exploring the Roles of Prolactin and Pup Stimuli. *Neuroendocrinology*, 111(9), 805–830. <https://doi.org/10.1159/000510038>
- Salais-López, H., Agustín-Pavón, C., Lanuza, E., & Martínez-García, F. (2018). The maternal hormone in the male brain: Sexually dimorphic distribution of prolactin signalling in the mouse brain. *PLoS ONE*, 13(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208960>
- Salais-López, H., Lanuza, E., Agustín-Pavón, C., & Martínez-García, F. (2017). Tuning the brain for motherhood: prolactin-like central signalling in virgin, pregnant, and lactating female mice. *Brain Structure and Function*, 222(2), 895–921. <https://doi.org/10.1007/s00429-016-1254-5>
- Schneider, I., Neukel, C., Bertsch, K., Fuchs, A., Möhler, E., Zietlow, A.-L., Brunner, R., Wolf, R. C., & Herpertz, S. C. (2021). Early life maltreatment affects intrinsic neural function in mothers. *Journal of Psychiatric Research*, 143, 176–182. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.09.004>
- Sheehan, T., Numan, M., 2002. Estrogen, progesterone, and pregnancy termination alter neural activity in brain regions that control maternal behavior in rats. *Neuroendocrinology* 75, 12–23.

- Shimada, K., Kasaba, R., Fujisawa, T. X., Sakakibara, N., Takiguchi, S., & Tomoda, A. (2018). Subclinical maternal depressive symptoms modulate right inferior frontal response to inferring affective mental states of adults but not of infants. *Journal of Affective Disorders*, *229*, 32–40. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.031>
- Van't Veer, A. E., Thijssen, S., Witteman, J., Van Ijzendoorn, M. H., & Bakermans-Kranenburg, M. J. (2019). Exploring the neural basis for paternal protection: An investigation of the neural response to infants in danger. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *14*(4), 447–457. <https://doi.org/10.1093/scan/nsz018>
- Zhang, K., Wang, M., Zhang, J., Du, X., & Chen, Z. (2019a). Brain Structural Plasticity Associated with Maternal Caregiving in Mothers: A Voxel- and Surface-Based Morphometry Study. *Neurodegenerative Diseases*, *19*(5–6), 192–203. <https://doi.org/10.1159/000506258>
- Zhang, K., Wang, M., Zhang, J., Du, X., & Chen, Z. (2019b). Brain Structural Plasticity Associated with Maternal Caregiving in Mothers: A Voxel- and Surface-Based Morphometry Study. *Neurodegenerative Diseases*, *19*(5–6), 192–203. <https://doi.org/10.1159/000506258>

ANEXOS

ANEXO 1.

Estrategia de búsqueda en las dos bases de datos utilizadas: MEDLINE y Scopus

MEDLINE	((("Fathers"[Mesh])) OR "Mothers"[Mesh]) AND ("Magnetic Resonance Imaging"[Mesh])) AND (behavior) NOT (review)	89
Scopus	INDEXTERMS ("Fathers") OR INDEXTERMS ("Mothers") AND INDEXTERMS ("Magnetic Resonance Imaging") AND (behavior) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "NEUR")) AND (LIMIT-TO (OA , "all"))	90

ANEXO 2. Herramienta NewCastle-Ottawa Estudio Caso-control

CASE CONTROL STUDIES

Zhang K. et al 2019: Brain Structural Plasticity Associated with Maternal Caregiving in Mothers: A Voxel- and Surface-Based Morphometry Study

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups *
 - b) non respondents described
- c) rate different and no designation

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Bjertrup A. et al. 2021 (Neurocognitive processing of infant stimuli in mothers and non-mothers: psychophysiological, cognitive and neuroimaging evidence): **8 PUNTOS**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

1) Is the case definition adequate?

- a) **yes, with independent validation** * (se consideran que los casos son las madres, reclutadas desde el departamento de Ginecología/Obstetricia de un hospital de Dinamarca o a través de anuncios)
- b) yes, eg record linkage or based on self reports
- c) no description

2) Representativeness of the cases

- a) **consecutive or obviously representative series of cases** * (se incluyen solo madres)
- b) potential for selection biases or not stated

3) Selection of Controls

- a) **community controls** * (las mujeres control se reclutan a través de anuncios y si cumplen los criterios de inclusión/exclusión)
- b) hospital controls
- c) no description

4) Definition of Controls

- a) **no history of disease (endpoint)** * (forma parte de los criterios de inclusión/exclusión)
- b) no description of source

Comparability

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) **study controls for _____ (Select the most important factor.)** * (activaciones o cambios en áreas cerebrales ante estímulos infantiles)
- b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

1) Ascertainment of exposure

- a) **secure record (eg surgical records)** * (mediante resonancia magnética funcional)
- b) structured interview where blind to case/control status *
- c) interview not blinded to case/control status
- d) written self report or medical record only
- e) no description

2) Same method of ascertainment for cases and controls

- a) **yes** *
- b) no

3) Non-Response rate

- a) **same rate for both groups** *
- b) non respondents described
- c) rate different and no designation

CASE CONTROL STUDIES

Diaz-Rojas et al 2021: Development of the paternal brain in expectant fathers during early pregnancy: 8 PUNTOS

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) **yes, with independent validation** * (se incluyen a padres primerizos)
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) **consecutive or obviously representative series of cases** * (se incluyen participantes de todos los niveles socioeconómicos que sean padres primerizos)
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) **community controls** *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) **no history of disease (endpoint)** *(forma parte de los criterios de inclusión)
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) **study controls for _____ (Select the most important factor.)** * (diferencias estructurales influenciadas por el hecho de ser padres respecto a los no padres)
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) **secure record (eg surgical records)** * (análisis por RMN)
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) **yes** *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) **same rate for both groups** *
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

CASE CONTROL STUDIES

Dudin et. al. 2019: Amygdala and affective responses to infant pictures: Comparing depressed and non-depressed mothers and non-mothers: **7 PUNTOS**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) **yes, with independent validation** * (*madres sin depresión reclutadas en la sala de maternidad del SJH y madres con depresión reclutadas de clínica psiquiátrica ambulatoria*)
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) **consecutive or obviously representative series of cases** *
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) **community controls** * (*anuncios internet comunitarios para reclutar las no madres*)
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) **no history of disease (endpoint)** *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) **study controls for _____ (Select the most important factor.)** * (*efecto de la depresión maternal postparto a nivel cerebral*)
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) **secure record (eg surgical records)** * (*análisis RMN funcional*)
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) **yes** *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups *
 - b) non respondents described
- c) **rate different and no designation**

CASE CONTROL STUDIES

Plank IS et al 2022: **Increased child-evoked activation in the precuneus during facial affect recognition in mothers: 8 PUNTOS**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) **yes, with independent validation** * (A través de anuncios on-line se reclutan a mujeres madres)
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) **consecutive or obviously representative series of cases** *
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) **community controls** *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) **no history of disease** (endpoint) * (forma parte de los criterios de inclusión/exclusión)
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) **study controls for _____ (Select the most important factor.)** * (Analiza las diferencias en las respuestas neuronales y en la adaptación a la maternidad en madres y no madres)
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) **structured interview where blind to case/control status** * (análisis fMRI y entrevista semiestructurada)
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) **yes** *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) **same rate for both groups** *
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

CASE CONTROL STUDIES

Rodrigo MJ. et al. 2020: **Neglectful maternal caregiving involves altered brain volume in empathy-related areas: 7 PUNTOS**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

1) Is the case definition adequate?

- a) **yes, with independent validation** * (*todas las madres negligentes cumplían un caso registrado de negligencia en los últimos 12 meses por los servicios de protección infantil (CPS) y cumplían criterios de sistema de clasificación de maltrato (SCM)*)
- b) yes, eg record linkage or based on self reports
- c) no description

2) Representativeness of the cases

- a) **consecutive or obviously representative series of cases** * (*todas las participantes fueron reclutadas de un centro de salud primaria de Tenerife*)
- b) potential for selection biases or not stated

3) Selection of Controls

- a) community controls *
- b) hospital controls**
- c) no description

4) Definition of Controls

- a) **no history of disease (endpoint)** *
- b) no description of source

Comparability

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) **study controls for _____ (Select the most important factor.)** * (*estudiar si existen alteraciones en madres con cuidado negligente respecto a madres no negligentes*)
- b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

1) Ascertainment of exposure

- a) **secure record (eg surgical records)** * (*análisis resonancia magnética funcional y cuestionarios*)
- b) structured interview where blind to case/control status *
- c) interview not blinded to case/control status
- d) written self report or medical record only
- e) no description

2) Same method of ascertainment for cases and controls

- a) **yes** *
- b) no

3) Non-Response rate

- a) **same rate for both groups** *
- b) non respondents described
- c) rate different and no designation

CASE CONTROL STUDIES

Rutherford HJV. et al 2020: **Differential responses to infant faces in relation to maternal substance use: An exploratory study: 8 PUNTOS**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) **yes, with independent validation** * (las madres consumidoras demostraron su actual consumo de sustancias)
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) **consecutive or obviously representative series of cases** * (todas las participantes fueron reclutadas de la comunidad local)
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) **community controls** *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) **no history of disease (endpoint)** *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) **study controls for _____ (Select the most important factor.)** *(estudiar las diferencias de activación neuronal ante mismos estímulos infantiles).
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) **secure record (eg surgical records)** * (análisis resonancia magnética funcional)
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) **yes** *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) **same rate for both groups** *
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

CASE CONTROL STUDIES

Zhang K. et al 2019: **Brain Structural Plasticity Associated with Maternal Caregiving in Mothers: A Voxel- and Surface-Based Morphometry Study: 8 PUNTOS**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) **yes, with independent validation** *
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) **consecutive or obviously representative series of cases** *
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) **community controls** *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) **no history of disease (endpoint)** *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) **study controls for _____ (Select the most important factor.)** *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) **secure record (eg surgical records)** *
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) **yes** *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) **same rate for both groups** *
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

ANEXO 3. Herramienta NewCastle-Ottawa Estudios Cohortes

COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average_(describe) in the community
 - b) somewhat representative of the average____in the community
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records)
 - b) structured interview
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for_(select the most important factor)
 - b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment
 - b) record linkage
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - >___% (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)
 - c) follow up rate <__% (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

COHORT STUDIES

Schneider et. Al. 2021: Early life maltreatment affects intrinsic neural function in mothers:

Spuntos

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community *
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview *
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes *
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > _____% (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
 - c) follow up rate < _____% (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

COHORT STUDIES

Hoekzema E. et al 2020: **Becoming a mother entails anatomical changes in the ventral striatum of the human brain that facilitate its responsiveness to offspring cues:** **8 PUNTOS**

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community * (mujeres seleccionadas a través de un centro de fertilidad y anuncios).
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community *
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) * (hay constancia de que un grupo de mujeres estaban embarazadas y las nulíparas no tenían intención de quedarse embarazadas).
 - b) structured interview *
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes *
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) * (se analizan los cambios estructurales que sufren aquellas mujeres que se quedan embarazadas (pre y postparto) respecto a mujeres nulíparas sin intención de quedarse embarazadas).
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) * (el seguimiento dura dos años)
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > _____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
 - c) follow up rate < _____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

COHORT STUDIES

Zhang K. et al 2020: Brain Responses to Emotional Infant Faces in New Mothers and Nulliparous Women: **6 PUNTOS**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community *
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview *
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes *
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) * (estudiar las diferencias de respuesta neuronal ante estímulos de bebés en futuras madres y mujeres nulíparas)
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment * (análisis resonancia magnética funcional)
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > _____% (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
 - c) follow up rate < _____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

COHORT STUDIES

Horstman LI. Et. Al 2022: 8 puntos

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community * (Anuncios en internet y consultas con matronas reclutaron a los participantes en Países bajos).
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community *
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *(mismos anuncios)
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview *(entrevista telefónica con los padres que afirmaban convivir con su pareja y esperar un bebé sano).
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes *
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *(comparar cambios y similitudes entre padres y futuros padres)
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > _____% (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
 - c) follow up rate < _____% (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

ANEXO 4. Herramienta MINORS para la evaluación del riesgo de sesgo

M. The Methodological item for non-randomized studies (MINORS) tool¹			
¹ The first eight apply to both non-comparative and comparative studies, while the remaining four relate only to studies with two or more groups. The global ideal score being 16 for non-comparative studies and 24 for comparative studies.			
Major Components	Response options		
1. A clearly stated aim	Not reported (0 point)	Reported but inadequate (1 point)	Reported and adequate (2 point)
2. Inclusion of consecutive patients	Not reported (0 point)	Reported but inadequate (1 point)	Reported and adequate (2 point)
3. Prospective collection of data	Not reported (0 point)	Reported but inadequate (1 point)	Reported and adequate (2 point)
4. Endpoints appropriate to the aim of the study	Not reported (0 point)	Reported but inadequate (1 point)	Reported and adequate (2 point)
5. Unbiased assessment of the study endpoint	Not reported (0 point)	Reported but inadequate (1 point)	Reported and adequate (2 point)
6. Follow-up period appropriate to the aim of the study	Not reported (0 point)	Reported but inadequate (1 point)	Reported and adequate (2 point)
7. Loss to follow up less than 5%	Not reported (0 point)	Reported but inadequate (1 point)	Reported and adequate (2 point)
8. Prospective calculation of the study size	Not reported (0 point)	Reported but inadequate (1 point)	Reported and adequate (2 point)
9. An adequate control group	Not reported (0 point)	Reported but inadequate (1 point)	Reported and adequate (2 point)
10. Contemporary groups	Not reported (0 point)	Reported but inadequate (1 point)	Reported and adequate (2 point)
11. Baseline equivalence of groups	Not reported (0 point)	Reported but inadequate (1 point)	Reported and adequate (2 point)
12. Adequate statistical analyses	Not reported (0 point)	Reported but inadequate (1 point)	Reported and adequate (2 point)

Van't Veer AE. et al 2019: **Exploring the neural basis for paternal protection: an investigation of the neural response to infants in danger: 11/16 puntos**

M. The Methodological item for non-randomized studies (MINORS) tool¹			
Major Components	Response options		
1. A clearly stated aim			X
2. Inclusion of consecutive patients			X
3. Prospective collection of data			X
4. Endpoints appropriate to the aim of the study			X
5. Unbiased assessment of the study endpoint	X		
6. Follow-up period appropriate to the aim of the study			X
7. Loss to follow up less than 5%	X		
8. Prospective calculation of the study size		X	

Alyousefi-van Dijk et al.,2021: **White matter integrity moderates the relation between experienced childhood maltreatment and fathers' behavioral response to infant crying: 13/16 puntos**

M. The Methodological item for non-randomized studies (MINORS) tool¹			
Major Components	Response options		
1. A clearly stated aim			X
2. Inclusion of consecutive patients			X
3. Prospective collection of data		X	
4. Endpoints appropriate to the aim of the study	X		X
5. Unbiased assessment of the study endpoint		X	
6. Follow-up period appropriate to the aim of the study		X	
7. Loss to follow up less than 5%			X
8. Prospective calculation of the study size			X

Endendijk JJ. et al 2020 :**What a cute baby! Preliminary evidence from a fMRI study for the association between mothers' neural responses to infant faces and activation of the parental care system:** **11/16 puntos**

M. The Methodological item for non-randomized studies (MINORS) tool¹			
Major Components	Response options		
1. A clearly stated aim			X
2. Inclusion of consecutive patients			X
3. Prospective collection of data			X
4. Endpoints appropriate to the aim of the study		X	
5. Unbiased assessment of the study endpoint		X	
6. Follow-up period appropriate to the aim of the study		X	
7. Loss to follow up less than 5%		X	
8. Prospective calculation of the study size		X	

Finnegan MK. et al 2021: **Mothers' neural response to valenced infant interactions predicts postpartum depression and anxiety:** **13/16 puntos**

M. The Methodological item for non-randomized studies (MINORS) tool¹			
Major Components	Response options		
1. A clearly stated aim			X
2. Inclusion of consecutive patients			X
3. Prospective collection of data			X
4. Endpoints appropriate to the aim of the study			X
5. Unbiased assessment of the study endpoint		X	
6. Follow-up period appropriate to the aim of the study			X
7. Loss to follow up less than 5%		X	
8. Prospective calculation of the study size		X	

Grande LA. et al 2021: Postpartum Stress and Neural Regulation of Emotion among First-Time Mother: **10/16 puntos**

M. The Methodological item for non-randomized studies (MINORS) tool¹			
Major Components	Response options		
1. A clearly stated aim			X
2. Inclusion of consecutive patients			X
3. Prospective collection of data			X
4. Endpoints appropriate to the aim of the study		X	
5. Unbiased assessment of the study endpoint	X		
6. Follow-up period appropriate to the aim of the study		X	
7. Loss to follow up less than 5%		X	
8. Prospective calculation of the study size		X	

Guo C. et al. 2018: Severity of anxiety moderates the association between neural circuits and maternal behaviors in the postpartum period: **13/16 puntos**

M. The Methodological item for non-randomized studies (MINORS) tool¹			
Major Components	Response options		
1. A clearly stated aim			X
2. Inclusion of consecutive patients			X
3. Prospective collection of data			X
4. Endpoints appropriate to the aim of the study		X	
5. Unbiased assessment of the study endpoint			X
6. Follow-up period appropriate to the aim of the study			X
7. Loss to follow up less than 5%	X		
8. Prospective calculation of the study size		X	

Kim P. et al. 2018: Cortical thickness variation of the maternal brain in the first 6 months postpartum: associations with parental self-efficacy: 8 /16 puntos

M. The Methodological item for non-randomized studies (MINORS) tool¹			
Major Components	Response options		
1. A clearly stated aim			X
2. Inclusion of consecutive patients			X
3. Prospective collection of data			X
4. Endpoints appropriate to the aim of the study		X	
5. Unbiased assessment of the study endpoint	X		
6. Follow-up period appropriate to the aim of the study		X	
7. Loss to follow up less than 5%	X		
8. Prospective calculation of the study size	X		

Marshall et al. 2022: Stronger mentalizing network connectivity in expectant fathers predicts postpartum father-infant bonding and parenting behaviour: 13/16 puntos

M. The Methodological item for non-randomized studies (MINORS) tool¹			
Major Components	Response options		
1. A clearly stated aim			X
2. Inclusion of consecutive patients			X
3. Prospective collection of data			X
4. Endpoints appropriate to the aim of the study		X	
5. Unbiased assessment of the study endpoint			X
6. Follow-up period appropriate to the aim of the study		X	
7. Loss to follow up less than 5%		X	
8. Prospective calculation of the study size			X

Olsavsky AK. et. al. 2021:Reported maternal childhood maltreatment experiences, amygdala activation and functional connectivity to infant cry: 12/16 puntos

M. The Methodological item for non-randomized studies (MINORS) tool¹			
Major Components	Response options		
1. A clearly stated aim			X
2. Inclusion of consecutive patients			X
3. Prospective collection of data			X
4. Endpoints appropriate to the aim of the study			X
5. Unbiased assessment of the study endpoint		X	
6. Follow-up period appropriate to the aim of the study	X		
7. Loss to follow up less than 5%			X
8. Prospective calculation of the study size		X	

Shimada K. et al.2018: Subclinical maternal depressive symptoms modulate right inferior frontal response to inferring affective mental states of adults but not of infants: 9/16 puntos

M. The Methodological item for non-randomized studies (MINORS) tool¹			
Major Components	Response options		
1. A clearly stated aim			X
2. Inclusion of consecutive patients			X
3. Prospective collection of data			X
4. Endpoints appropriate to the aim of the study			X
5. Unbiased assessment of the study endpoint		X	
6. Follow-up period appropriate to the aim of the study	X		
7. Loss to follow up less than 5%	X		
8. Prospective calculation of the study size	X		

Riem M.M.E. et al 2022: Parental protection in fathers with negative caregiving experiences: Heightened amygdala reactivity to infant threatening situations: 12/16P

M. The Methodological item for non-randomized studies (MINORS) tool ¹			
Major Components	Response options		
1. A clearly stated aim			X
2. Inclusion of consecutive patients			X
3. Prospective collection of data			X
4. Endpoints appropriate to the aim of the study			X
5. Unbiased assessment of the study endpoint		X	
6. Follow-up period appropriate to the aim of the study		X	
7. Loss to follow up less than 5%		X	
8. Prospective calculation of the study size		X	

Kim P., et al 2020: Associations between stress exposure and new mothers' brain responses to infant cry sounds: 12/16P

M. The Methodological item for non-randomized studies (MINORS) tool ¹			
Major Components	Response options		
1. A clearly stated aim			X
2. Inclusion of consecutive patients			X
3. Prospective collection of data			X
4. Endpoints appropriate to the aim of the study			X
5. Unbiased assessment of the study endpoint		X	
6. Follow-up period appropriate to the aim of the study		X	
7. Loss to follow up less than 5%		X	
8. Prospective calculation of the study size		X	

M. The Methodological item for non-randomized studies (MINORS) tool¹			
Major Components	Response options		
1. A clearly stated aim			X
2. Inclusion of consecutive patients			X
3. Prospective collection of data		X	
4. Endpoints appropriate to the aim of the study			X
5. Unbiased assessment of the study endpoint		X	
6. Follow-up period appropriate to the aim of the study			X
7. Loss to follow up less than 5%		X	
8. Prospective calculation of the study size			X