



Universidad de la República  
FACULTAD DE MEDICINA



# **Aislamiento social y su efecto sobre nonapéptidos hipotalámicos**

**CICLO DE METODOLOGÍA CIENTÍFICA II 2020**

**GRUPO 4**

**Autores:** Escuarcia Virginia  
Figuroa Sofia  
Garay Micaela  
Sosa Franco

**Orientadora:** Dra. Paula Pouso

## ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVO	5
METODOLOGÍA	5
MARCO TEÓRICO	5
Comportamiento social	5
Red Cerebral de Comportamiento Social	7
Nonapéptidos	9
Nonapéptidos y Red Cerebral de Comportamiento Social	11
<i>Vasopresina y Red Cerebral de Comportamiento Social</i>	12
<i>Oxitocina y Red Cerebral de Comportamiento Social</i>	13
Aislamiento social	14
Aislamiento social y nonapéptidos	17
SELECCIÓN Y REVISIÓN DE ARTÍCULOS RECIENTES SOBRE AISLAMIENTO SOCIAL Y NONAPÉPTIDOS EN MAMÍFEROS	18
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	23
PERSPECTIVAS	24
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
ABREVIATURAS	31
COMENTARIOS	32
AGRADECIMIENTOS	32

## **RESUMEN**

El comportamiento social en las especies surge de la necesidad de optimizar la forma, cantidad y calidad de obtener recursos. Las especies sociales, como la humana, responden a reglas complejas y las actividades que realizan requieren o involucran una interacción social. En el 2020 la población humana mundial es afectada por la pandemia COVID-19, y en ese sentido, la reducción de interacción o aislamiento social es la estrategia recomendada por la Organización Mundial de la Salud para frenar el contagio por SARS-CoV-2.

Los nonapéptidos (NP) hipotalámicos: oxitocina (OT) y vasopresina (AVP) son reconocidos neurotransmisores centrales y neurohormonas periféricas. Los NP son moduladores del comportamiento social y algunos de sus sitios principales de síntesis y liberación coinciden con áreas de la red cerebral de comportamiento social (RCCS). Esta RCCS está conformada por un conjunto de áreas cerebrales que se activan diferencialmente permitiendo comportamientos sociales diversos como respuesta a estímulos externos.

El objetivo de este trabajo es revisar en la bibliografía si existe evidencia sobre el efecto neuroendocrino del aislamiento social en mamíferos, en particular en NP hipotalámicos (OT y AVP).

Encontramos dieciséis estudios en los últimos diez años que centran la atención en el vínculo aislamiento social-NP. Como resultado de esta revisión podemos afirmar que existe evidencia del efecto del aislamiento sobre OT y AVP en mamíferos. En particular está descrito que durante el aislamiento social los niveles de OT circulante y las áreas de la RCCS que contienen neuronas oxitocinérgicas muestran cambios dependientes de: sexo, especie y ambiente.

Aunque no podría decirse que la temática de NP y comportamiento social sea novedosa, el rol del aislamiento social aún se encuentra lejos de estar bien caracterizado. En el contexto sanitario actual una perspectiva de investigación es estudiar el posible rol terapéutico de NP en relación a alteraciones de la salud mental.

**PALABRAS CLAVES:** Comportamiento social; oxitocina; vasopresina; aislamiento social.

## **ABSTRACT**

Social behavior in animal species arises from the need to optimize the form, quantity and quality of obtaining resources. Social species, like humans, respond to complex rules and the activities they perform require or involve social interaction. In 2020 the world human population is affected by the COVID-19 pandemic. In this situation, reducing social interaction or isolation is the strategy recommended by the World Health Organization to stop the spread of SARS-CoV-2.

The hypothalamic nonapeptides (NP): oxytocin (OT) and vasopressin (AVP) are recognized central neurotransmitters and peripheral neurohormones. NPs are modulators of social behavior and some of their main synthesis and release sites coincide with areas of the social behavior brain network (RCCS). This RCCS is made up of a set of brain areas that are activated differentially, allowing diverse social behaviors in response to external stimuli.

The objective of this work is to review in the bibliography if there is evidence on the neuroendocrine effect of social isolation in mammals, particularly in hypothalamic NPs (OT and AVP).

We found sixteen studies in the last ten years that focus on the social isolation-NP link. As results of this review, we can affirm that there is evidence of the effect of isolation on OT and AVP in mammals. In particular, it has been described that during social isolation the levels of circulating OT and the areas of the RCSS that contain oxytocinergic - neurons show changes dependent on: sex, species and environment.

Although it can not be said that the topic of NP and social behavior is novel, the role of social isolation is still far from being well characterized. In the current healthcare context, a research perspective is to study the possible therapeutic role of NP in relation to mental health disorders.

**KEY WORDS:** Social behavior; oxytocin; vasopressin; social isolation.

## INTRODUCCIÓN

En el corriente año 2020 la población mundial se ha visto afectada directa o indirectamente por la pandemia a causa de la enfermedad COVID-19. El aislamiento social entendido como la reducción de la interacción social fue una estrategia que desarrollaron y utilizaron los distintos estados según recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para frenar el contagio masivo por SARs-CoV-2. Las restricciones solicitadas y en algunos casos impuestas a las poblaciones incluyeron toque de queda, cuarentenas en el hogar, trabajo desde sus hogares y mantener la distancia de cualquier persona no incluida en el núcleo familiar; a su vez se efectuó el cierre de todos los centros educativos y lugares de recreación en muchos países. Todas estas regulaciones tienen en común un aislamiento social dramático, falta de interacciones cara a cara y físicas con parientes, amigos, colegas y/o pares, y abarca todas las edades <sup>(1)</sup>. Cabe destacar que el aislamiento social referido a la falta de contacto o separación social de familia, amigos y redes sociales más amplias y la falta de involucramiento en actividades sociales está dado por restricciones ambientales y no por las habilidades individuales de crear o mantener relaciones sociales <sup>(2)</sup>.

Como claramente está demostrado, estas interacciones sociales cercanas son un factor protector para la salud mental y puede predecirse que el aislamiento social induce el incremento del miedo, ansiedad, depresión y sentimientos de estrés <sup>(1)</sup>. En apoyo a esto, una encuesta a la población general reveló una amplia preocupación por las consecuencias de la crisis por COVID-19 asociadas a distanciamiento social en el bienestar mental. Interesantemente, la perspectiva de enfermar por COVID-19 fue rankeada por debajo de problemas asociados con la respuesta social y psicológica a la pandemia <sup>(1)</sup>.

Si bien, debido a lo reciente de los hechos, aún no se encuentran disponibles datos epidemiológicos sobre los problemas de salud mental a causa del aislamiento social, varios investigadores se han interesado en el tema, y basándose en experiencias de pandemias previas han publicado varios artículos y revisiones donde se intenta visualizar el impacto psicológico, estrés emocional, trastornos psiquiátricos y otros aspectos que tienen que ver con la salud mental. Pero hasta el momento no hay publicaciones donde se cuestione el efecto del aislamiento social en humanos debido a la pandemia por COVID-19 sobre neuromoduladores centrales. En este contexto es que nos vimos interesados desde una perspectiva neuroendocrinológica en conocer el efecto de dicho aislamiento sobre dos neuromoduladores centrales: OT y AVP, que están directamente relacionados con la modulación del comportamiento social.

## **OBJETIVO**

Nuestro objetivo principal consiste revisar en la bibliografía si existe evidencia sobre el efecto neuroendocrino del aislamiento social en mamíferos, en particular en NP hipotalámicos (OT y AVP).

## **METODOLOGÍA**

Se utilizaron libros de Neurobiología y sitios de búsqueda como PubMed, Google Scholar y Timbó, se incluyeron artículos, revisiones y tesis; los textos fueron aceptados tanto en inglés como en español. La búsqueda de artículos para el análisis de resultados incluyó únicamente aquellos estudios que fueron realizados en mamíferos y abarcó un período de diez años (2010-2020) debido a la escasez de artículos que cumplieran con nuestros criterios de inclusión. Las palabras claves utilizadas fueron social behavior; oxytocin; vasopressin; social isolation. Como la mayor parte de la bibliografía fue publicada en inglés se usaron las palabras claves en dicho idioma, pero también se realizó la búsqueda en español.

Consideramos que debemos explicitar que fue vital para el desarrollo de esta revisión la búsqueda y comprensión del conocimiento acumulado, en el que se sustentan las investigaciones en las que nos embarcamos a ahondar. Por esto consideramos generar un marco teórico que englobe los mismos para luego profundizar en investigaciones más relevantes de los últimos diez años.

## **MARCO TEÓRICO**

### **Comportamiento social**

Los humanos somos seres sociales, con rasgos complejos que nos hacen únicos. La socialización varía entre especies, siendo clasificada según diversas escalas; Lee (1994) establece distintos grados de socialidad según las asociaciones que desarrollen los individuos para cumplir con sus actividades, estas asociaciones serían patrones comportamentales mantenidos en cierto tiempo y espacio condicionados por las características del individuo (sexo, edad, tamaño). Se consideran solitarias aquellas especies que realizan individualmente todas sus actividades, gregarias aquellas en las que la formación de grupos inestables depende del costo/beneficio, mientras que son consideradas especies sociales aquellas en las que la grupalidad responde a reglas más complejas, y todas las actividades se realizan en grupo <sup>(66)</sup>.

El comportamiento social en las especies en general surge de la necesidad de optimizar la forma, cantidad y calidad de obtener recursos, supone un beneficio para ambas partes de la relación entre dos individuos, que por separados nunca podrían conseguir o lo harían de una forma muy dificultosa <sup>(3)</sup>.

En mamíferos la socialización se utiliza como modo de reproducción (generalmente en pareja) pero también hay intereses individuales bien diferenciados y competitivos, lo que hace que la socialización sea compleja ya que se pueden generar conflictos de intereses. A raíz de esto es que en los niveles más elevados de socialización se utilizan los códigos morales. Éstos se basan en la búsqueda de lo bueno o placentero frente a lo malo o doloroso, en conexión con las emociones. Si los códigos morales se mantienen permiten que individuos (o grupos) diferentes colaboren porque entienden que el beneficio es un bien mayor (compensación indirecta) <sup>(3)</sup>.

Se cree que el origen de la socialización en humanos está en los primeros cazadores, ya que se necesitaba colaboración y especialización para la búsqueda y captura de la presa. Este fenómeno está descrito en otros mamíferos como felinos, caninos o chimpancés <sup>(3)</sup>.

Lo que diferencia a la socialización humana de las demás y la hace más avanzada es la conciencia, las funciones cognitivas. La conciencia de sí mismo y de los demás permite entender la convergencia de intereses y la competencia por los recursos. Esta competencia a su vez favorece el crecimiento y la cohesión intragrupal <sup>(3)</sup>.

Existen distintos tipos de comportamiento social, como los comportamientos agonísticos, reproductivos, paternal, entre otros <sup>(3)</sup>.

En cuanto al comportamiento social con fines reproductivos en mamíferos se ha visto que hembras y machos poseen diferentes estrategias. Los machos compiten con otros para aparearse con la mayor cantidad posible de hembras por lo que rara vez forman relaciones sociales sólidas y generalmente predomina un comportamiento agresivo más que afiliativo. Hay un porcentaje mínimo (menor al 5%) en el que la promiscuidad no se da debido a la escasez de hembras y se tiene una preferencia de pareja. En cambio, las hembras prefieren invertir en pocas crías y calidad de cuidados que le permitan la supervivencia de las mismas más allá del destete. Así es que las hembras forman lazos con sus crías y entre ellas. En todos estos comportamientos están implicados neuropéptidos como AVP y OT que se describirán más adelante <sup>(4)</sup>.

El comportamiento agonístico por otro lado es de combate, involucra dos individuos de la misma especie que compiten por un recurso (alimento, pareja, refugio, territorio, entre otros). El que gana o desplaza al otro individuo es el dominante y el perdedor o desplazado es sujeto subordinado. Este comportamiento es visto también entre machos pretendientes de una hembra, donde establecen dominancia y miden sus fuerzas <sup>(5)</sup>.

El comportamiento maternal por otro lado, se refiere a los comportamientos mostrados durante los primeros días inmediatamente antes y después del parto que son preparatorios para la llegada de las crías (construcción del nido) o son en respuesta a las crías (lamiendo, amamantando, cargando) o amenazantes (agresión materna) <sup>(6)</sup>. También se considera que estos mecanismos biológicos afectan otros sistemas conductuales que impactan en las respuestas de las madres a sus crías, incluyendo su afecto, atención, percepciones, flexibilidad conductual y aprendizaje. Si bien

hay muchos patrones, el más importante y común de la conducta materna en los mamíferos es la lactancia, que ocurre poco después del nacimiento de las crías <sup>(6)</sup>.

### **Red Cerebral de Comportamiento Social**

La RCCS está conformada por un conjunto de distintas áreas cerebrales que se han descrito (gracias a estudios que utilizan técnicas variadas como lesiones discretas, estimulación eléctrica, localización hormonal, manipulación neurofarmacológica y la medición de expresión de genes principalmente en mamíferos) en el cerebro de los vertebrados (aves, peces, reptiles y mamíferos) y que se activan en distintas secuencias o formas que permiten comportamientos sociales muy distintos como respuesta a estímulos externos. Estas áreas límbicas del encéfalo son: 1) Amígdala medial (AM), 2) Área preóptica (POA), 3) Hipotálamo anterior (HA), 4) Hipotálamo ventromedial (HVM) y ventrolateral, 5) Cerebro medio (CM) (sustancia gris periacueductal y áreas tegmentales) y 6) Septum lateral (SL) <sup>(7)</sup>. (Imagen 1).

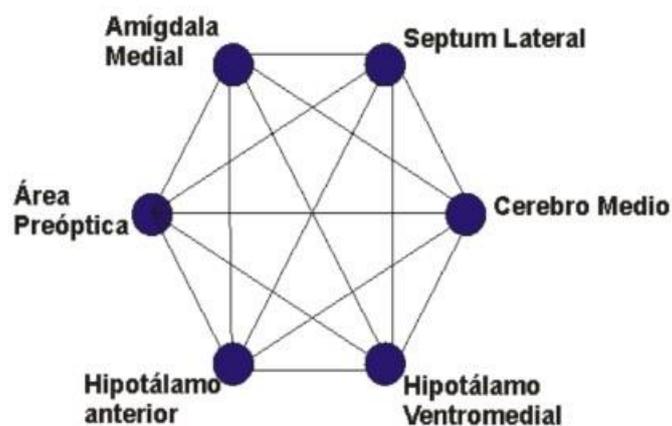


Imagen 1: Áreas pertenecientes a la Red de comportamiento social. Imagen modificada de Newman, 1999.

Esta red está involucrada en los comportamientos paternos, agresivos, sexuales y territoriales. La activación de la misma y el tipo de comportamiento que expresa un individuo está más relacionado con una diferencia en el funcionamiento de dicha red que por una diferencia anatómica de sus circuitos.

Cada una de estas estructuras cerebrales integran a su vez otros circuitos neuronales con otras áreas, distintas a las que pertenecen de la RCCS, que no intervienen en las funciones de socialidad, es decir, estas estructuras o nodos no son exclusivos de la RCCS, sino que también intervienen en otras funciones. Ejemplo de esto es el hipotálamo, que además de intervenir en la interacción social también tiene un rol fundamental en la regulación de procesos fisiológicos que mantienen

la homeostasis del organismo <sup>(8)</sup>. O el septum lateral, que además de intervenir en respuestas cardiorrespiratorias y nociceptivas también interviene en funciones como la micción y la termorregulación y el sistema de recompensa mesolímbico <sup>(9)</sup> (Imagen 2).

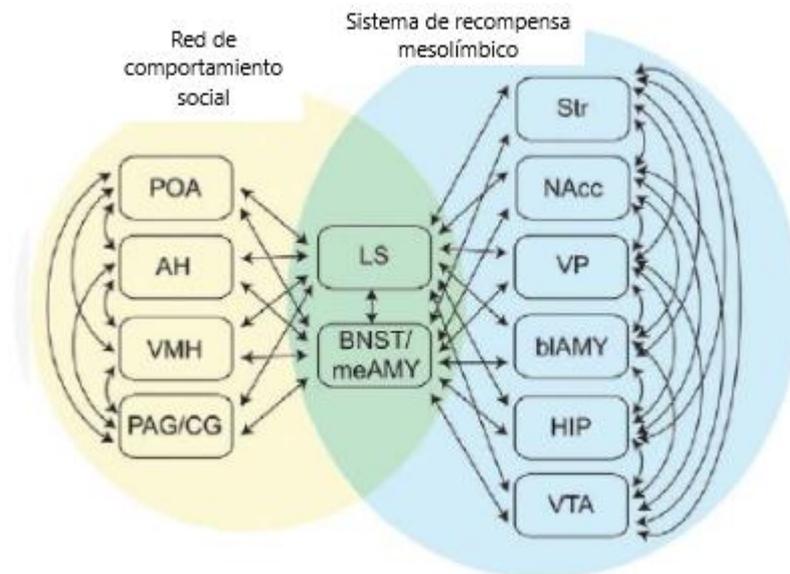


Imagen 2: Nodos interactivos de las redes que regulan la toma de decisiones sociales. Modificada de O'Connell y Hofmann, 2011 <sup>(10)</sup>. Se muestran las regiones del cerebro en la red de comportamiento social (izquierda) y el sistema de recompensa mesolímbico (derecha), así como las regiones del cerebro involucradas en ambos sistemas (centro). Las flechas indican conexiones anatómicas entre estas regiones del cerebro dentro de cada sistema en los mamíferos. AH: hipotálamo anterior; blAMIA: amígdala basolateral; BNST/meAMY: núcleo del lecho de la estría terminal/amígdala medial; HIP: hipocampo; LS: tabique lateral; NAcc: núcleo accumbens; PAG/CG: gris periacueductal/gris central; POA: área preóptica; Str: estriado; VMH: hipotálamo ventromedial; VP: pálido ventral; VTA: área tegmental ventral.

Esto quiere decir que las distintas formas de comportamiento del individuo poseen la misma base neuronal de partida, pero cada tipo de comportamiento tiene sus propias características de activación.

Cabe destacar que esta RCCS y sus nodos principales poseen a su vez subsistemas organizados que dan sentido y regulan distintos aspectos dentro de cada tipo de comportamiento <sup>(7)</sup>.

La activación de la red y la secuencia en la que lo hace depende tanto del tipo de estímulo que se perciba en ese momento, como de la influencia de neuropéptidos y hormonas esteroideas. Es interesante destacar que todos los nodos descritos presentan receptores para hormonas sexuales, en especial estradiol, tanto en hembras como en machos, y que también presentan aferencias de todos los sistemas sensoriales en mamíferos <sup>(7)</sup>.

Esta RCCS no es estática, y además posee reciprocidad en sus conexiones, es decir, la información va en ambas direcciones; también posee la capacidad de modificarse o adaptarse influenciada por distintos aspectos, como una forma de aprendizaje, a esto se lo denomina plasticidad.

La neuroplasticidad es un proceso que le permite al cerebro, y a sus distintas áreas, modificarse o reorganizarse en respuesta a activaciones sucesivas en el tiempo, provocando un cambio en la reactividad cerebral. Para realizar esto el sistema nervioso posee más de un mecanismo, como pueden ser la neurogénesis, apoptosis, depresión o potenciación a largo plazo de las sinapsis neuronales, entre otros. Estos procesos generan una serie de cambios genómicos, bioquímicos y proteicos a nivel neuronal con la consiguiente alteración de la funcionalidad de las células <sup>(11)</sup>.

### Nonapéptidos

OT y AVP son neuropéptidos de nueve aminoácidos, de ahí su denominación como nonapéptidos (NP), que solo difieren en dos de ellos (tercera y octava posición) (Imagen 3). Esta similitud estructural les permite unirse tanto a receptores propios como del otro NP, lo cual ocurre con mayor afinidad en el caso de la AVP <sup>(12)</sup>.

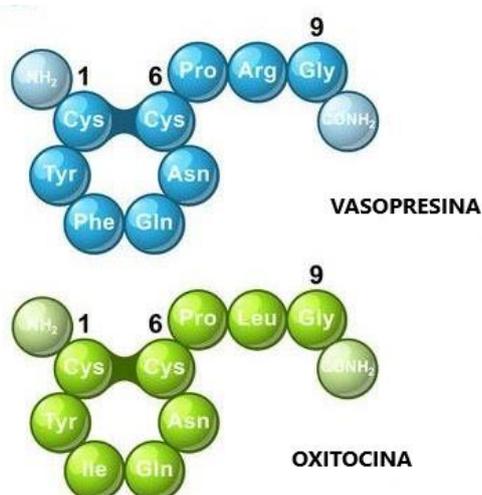


Imagen 3: Estructura molecular de OT y AVP. Modificada de Anton Lebedev.

Existe evidencia de que poseen un ancestro en común, encontrado en moluscos y anélidos, manteniendo consistencia en su función a lo largo de la evolución <sup>(13)</sup>.

Annetocina y conopresina son ejemplos de dichos ancestros, los cuales se encuentran en anélidos y caracoles, respectivamente, y regulan su comportamiento reproductivo. Se sabe que los invertebrados tenían únicamente un complejo OT-AVP, pero una duplicación de genes al comienzo de la evolución parece haber dado lugar a los péptidos separados en vertebrados <sup>(4)</sup>.

El gen que codifica estos NP está localizado en el cromosoma 20 en humanos y en el 2 en ratones <sup>(12)</sup>.

Dichos NP se sintetizan en forma de péptidos precursores en vesículas sinápticas, donde luego de la escisión se obtienen el péptido maduro - AVP y OT-, las proteínas transportadoras (neurofisina 1 y 2, respectivamente) y péptidos residuales. Esto ocurre para ambos NP en neuronas magnocelulares hipotalámicas de los núcleos paraventricular (PVN) y supraóptico (SON) que se proyectan en la glándula pituitaria posterior (neurohipófisis) donde se almacenan para luego ser liberadas <sup>(12)</sup> (Imagen 4).

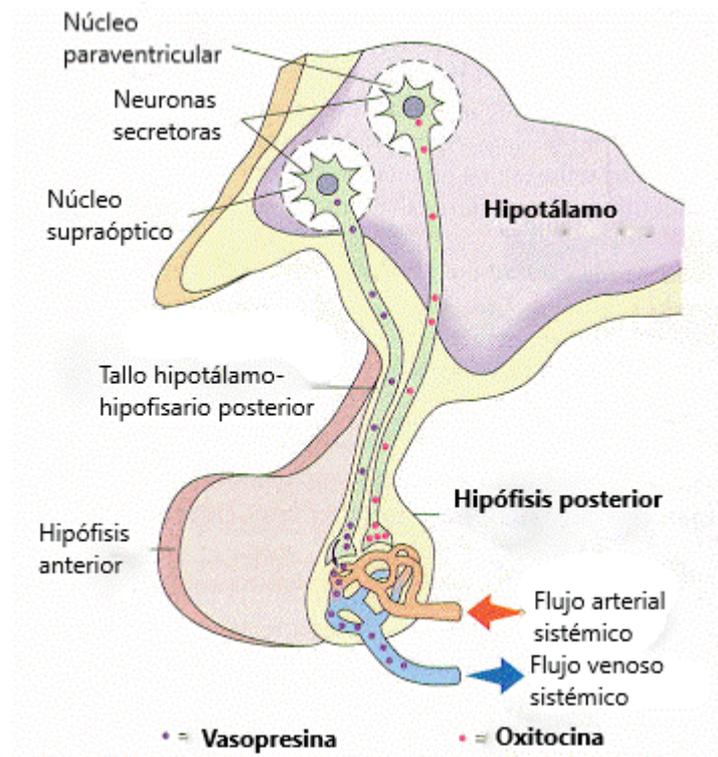


Imagen 4: Núcleos PVN y SON en conexión con hipófisis posterior. Modificada de NA Hypothalamus and limbic system, Neuroanatomy <sup>(63)</sup>.

También existen proyecciones axonales desde neuronas parvocelulares del PVN (PVN<sub>ap</sub>) que van a la AM, hipocampo, núcleo accumbens y septo lateral <sup>(14)</sup>, bulbo olfatorio, sustancia nigra, núcleo del tracto solitario y núcleo ambiguo <sup>(12)</sup>. La AVP, a su vez, tiene otros lugares de síntesis como el POA, HA, BNST y en la AM. También hay neuronas que liberan AVP en el área supra quiasmática que en mamíferos es el principal reloj circadiano <sup>(12)</sup>.

Estos NP, al igual que otros clásicos, son liberados a la hendidura sináptica por estimulación eléctrica, donde se unen a sus correspondientes receptores; pero debido a que no tienen un sistema de reciclaje y que poseen una degradación lenta, ya que su vida media es de 20 minutos aproximadamente, pueden difundir al espacio extracelular y ejercer acción extra sináptica en regiones circundantes, fenómeno que se denomina transmisión de volumen <sup>(14)</sup>.

Para que ocurra liberación de OT desde las dendritas de las neuronas magnocelulares del PVN y SON, debe unirse la hormona alfa melanocito estimulante con el receptor melanocortina-4 (MC4) que éstas expresan <sup>(14)</sup>.

Los NP son neurotransmisores cuya acción es a nivel subcortical, mientras que a nivel periférico actúan como neurohormonas. Ampliamente estudiadas, la OT tiene efectos durante el trabajo de parto (contracciones uterinas) y la lactancia (eyección de leche), es metabolizada también en testículos, páncreas, riñones y corazón; mientras que la AVP participa en el balance hídrico <sup>(14)</sup>. En cuanto a los receptores nonapeptidérgicos, se han descrito cuatro, entre centrales y periféricos, tres para AVP (V1aR, V1bR y V2R) y uno para OT (OTR), todos ellos acoplados a proteína G unida a la fosfolipasa C y a la vía de señalización del fosfoinositol que tiene al calcio (Ca<sup>++</sup>) intracelular como segundo mensajero. V1bR se expresa en unas pocas regiones cerebrales y el V2R está prácticamente restringido a tejidos periféricos, así que enfocándonos en el SNC de mamíferos destacamos que predominan V1aR y OTR (13). OTR tiene 7 dominios transmembrana, de los cuales 3 son intrones y 4 exones, localizado en el cromosoma 3 (3p25) <sup>(14)</sup>. En cambio el V1aR corresponde a una proteína de 428 aminoácidos cuyos genes se encuentran codificados en el cromosoma 12 (12q14-15) humano <sup>(15)</sup>. Particularmente en modelos de ratas Yoshimura, Kimura, Watanabe, & Kiyama (1996) encontraron que los OTR centrales se expresan en dos grupos: unos lo hacen de forma transitoria y otros de forma constante y abundante. Los primeros se encuentran en caudado-putamen, corteza cingulada, núcleo anterior talámico y área tegmental ventral; en cambio los segundos se expresan en núcleo olfatorio anterior, BNST y HVM <sup>(12)</sup>. Por otra parte Ostrowski (1998) los clasificó acorde a las regiones implicadas en distintos comportamientos como: reproductivo, materno, aprendizaje y memoria, motivacional o de refuerzo; lo cual indica que están ampliamente distribuidos en sistema límbico, hipotálamo y tallo cerebral <sup>(14)</sup>.

### **Nonapéptidos y Red Cerebral de Comportamiento Social**

La liberación de OT y AVP que ocurre a nivel central desencadenada luego de un estímulo social (por ejemplo, el estrés o la presencia de la cría) puede ocurrir de manera independiente o acoplada con la liberación a nivel de la neurohipófisis hacia la circulación sanguínea, según varios estudios en roedores con la técnica de microdiálisis <sup>(16) (17) (18)</sup>. Algunas de las áreas previamente mencionadas como sitios principales de síntesis y liberación de los NP coinciden con áreas de la RCCS descripta. Para el estudio de los patrones en que varía la liberación local (por dendritas y somas) se miden las concentraciones en el líquido extracelular <sup>(19) (20)</sup>.

Los efectos sobre el comportamiento social que más se atribuyen a los NP estudiados son: regulación del comportamiento maternal y de agresión (ambos); agresión entre individuos del sexo masculino (AVP); lazos entre pares (ambos); comportamiento sexual (OT); memoria social (ambos); apoyo social (OT); modulación del miedo (OT). Su liberación en el SNC también se

involucra con la respuesta al estrés, con efectos antagónicos al mismo. A continuación, se hace referencia a las distintas áreas de la RCCS, los comportamientos con los que se las vincula, así como los efectos de los NP ya estudiados.

En la AM está bien establecida la relación entre su activación y la respuesta en situaciones de amenaza, así como la promoción de conductas sociales resultantes de su inhibición <sup>(62)</sup>. Esta respuesta es resultado de la acción de ambos NP, tanto en áreas dentro de la RCCS como en algunas pertenecientes al sensorio, como por ejemplo el bulbo olfatorio <sup>(21) (22)</sup>

### *Vasopresina y Red Cerebral de Comportamiento Social*

Sobre la relación de este complejo de núcleos con la AVP existe evidencia en estudios en ratas que apuntan a qué fibras de este NP son proyectadas desde la AM hacia otros sitios de la RCCS, en particular al SL y al HVM <sup>(23)</sup>.

Por otra parte, es en la AM medial y en BNST en relación con la AVP que existe evidencia sobre dimorfismo sexual con respecto a la configuración de las fibras de este NP. En mamíferos se cree que este, entre otros dimorfismos, se debe tanto a una formación arquitectural diferencial, más densa, según la presencia de hormonas gonadales (particularmente testosterona y estradiol) durante la organogénesis, así como patrones de activación diferencial luego en la adultez, también mediado por estas hormonas. En cuanto a lo comportamental estas áreas se reconocen como parte del circuito de la agresividad y los comportamientos territoriales <sup>(24)</sup>.

El SL es uno de los principales lugares que recibe estímulos mediados por AVP desde la AM y también desde la BNST, este punto de la RCCS también presenta dimorfismo sexual con respecto a la densidad de fibras aferentes de AVP, la cual es mayor en los individuos de sexo masculino y aparentemente relacionada con los niveles de andrógenos en los primeros días de vida según estudios en roedores <sup>(25)</sup>. Uno de los comportamientos atribuidos al SL mediado por AVP es la formación de pareja, esto fue estudiado en especies monógamas como los topillos de pradera, en los que la administración de un antagonista para el receptor de AVP o de un antagonista del OTR, inhibe esta conducta, mostrando tanto la dependencia como el solapamiento de la distribución de ambos receptores de NP <sup>(26)</sup>. La interacción entre ambos NP también se explicita en el hecho de que aumentos en la concentración de AVP en el SL por actividad de fibras provenientes de la AM ocurre en relación con reconocimiento y memoria social, comportamiento que fue relacionado con la OT en la AM <sup>(21)</sup>. También existe evidencia sobre el aumento de la concentración de AVP a nivel del SL relacionada con comportamientos agresivos entre machos <sup>(27)</sup>.

El APO ha sido ampliamente estudiada porque a lo largo de la filogenia a partir del análisis de la misma se ha encontrado una consistencia evolutiva en su función dentro del área social entre las distintas especies de animales amniotas <sup>(28)</sup>. En relación a la expresión diferencial según los sexos, el APO, es una de las únicas localizaciones donde la unión al receptor de AVP es mayor en ratones hembra que en machos. En particular existe evidencia de que el aumento de las concentraciones

de estrógeno en ciertos momentos específicos del desarrollo (adolescencia), y no en otros, aumenta la densidad de receptores de AVP del subtipo 1 en ratones hembra <sup>(29)</sup>. Esta regulación también ocurre de manera inversa cuando al modificar las concentraciones de OT neonatales varía la densidad de receptores de estrógenos en la adultez <sup>(30)</sup>. En mamíferos existe un vínculo bien establecido entre la liberación de OT en el APO con el desarrollo de conductas de tipo maternal <sup>(29) (31) (32)</sup>, en ocasiones estableciéndose una acción conjunta con AVP <sup>(32) (33)</sup>. Tanto en machos, como en hembras, la activación de estos mismos receptores (V1aR) en el APO se relaciona con la expresión de “flank- marking”, una conducta territorial que ocurre en roedores también estudiada en función de las concentraciones de testosterona y estrógenos circulantes <sup>(32) (34)</sup>, esta conducta también implica en su patrón de activación a otras áreas de la RCCS como el HA y el SL <sup>(12)</sup>.

El HA se encuentra en estrecha relación con el APO por lo que muchas de las características previamente descritas pueden extrapolarse. Se mencionan aquellas que son particularidades del HA a continuación; incluiremos conceptualmente al PVN dentro de esta región. Existe evidencia en estudios con topillos de pradera de la participación del HA a través de activación con AVP en conductas agresivas, principalmente contra individuos de la misma especie “extraños” (con los que no existía un vínculo afiliativo previo) <sup>(35)</sup>; estas conductas se manifiestan en mayor medida en aquellos machos que han establecido vínculos de pareja en comparación con individuos vírgenes, posiblemente por una mayor densidad de receptores V1aR <sup>(36)</sup>. Esta distribución de receptores V1aR es plausible de plasticidad mediada por andrógenos, especialmente durante la adolescencia en roedores <sup>(37)</sup>; así el aumento de la exposición a andrógenos en esta etapa aumenta la densidad de las fibras y la cantidad de NP, resultando en mayor número de ataques y menor latencia de los mismos <sup>(38)</sup>.

### *Oxitocina y Red Cerebral de Comportamiento Social*

A continuación, nos centraremos en las interacciones de las áreas de la RCCS previamente mencionadas, pero particularmente en relación a OT.

Experimentos en mamíferos (humanos y no humanos) muestran que los receptores para OT se encuentran presentes en todo el complejo amigdalino, allí parecen atenuar la activación neuronal frente a estímulos de miedo, así como evitan que desde esta región se activen regiones del bulbo raquídeo que traerán consecuencias autonómicas <sup>(39)</sup>. La acción de la OT tanto a nivel de la AM como en la BNST interviene en la formación de la memoria de miedo y en la diferenciación de estímulos de miedo señalizados de aquellos difusos; disminuyendo la ansiedad en estos casos <sup>(40)</sup>. También se ha demostrado el vínculo entre la administración de OT intranasal y el mayor mantenimiento de la confianza <sup>(41)</sup>.

La activación de la AM mediada por OT es también indispensable para el reconocimiento social y la memoria involucrada en el mismo en ratones; aunque dependiendo de la dosis la facilita o la

inhibe <sup>(21)</sup>, esto ocurre siendo resultado en parte de aferencias desde el bulbo olfatorio tanto principal como accesorio. La inyección de un antagonista a la OT en esta zona también demostró afectar la respuesta local frente a otros estímulos olfatorios como la presencia de una hembra o de un predador <sup>(22)</sup>.

Los efectos de la OT en relación al eje HPA dependen del estado de actividad del individuo, en situaciones de estrés social se ha observado un aumento de la liberación de OT en AM, el SON, y SL que actúa tanto a ese nivel como a nivel del PVN. Es a nivel del PVN donde se logró objetivar que la inyección de un antagonista de OT provoca alteraciones sobre el eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA) también en situaciones basales <sup>(42)</sup>.

Sobre el APO, es uno de los sitios alternativos en que aparece la síntesis de OT bajo la influencia de estrógenos, mientras que en otras áreas de la RCCS (AM y SL) hay aumento de la densidad de cuerpos neuronales marcados para OT <sup>(31)</sup>; aquí el pico de liberación de OT ocurre en relación a un proceso de retroalimentación positiva durante el parto en roedores <sup>(29)</sup>. Estudios con antagonistas de OT y AVP inyectados en el APO inhibieron el establecimiento de la conducta maternal también en ratones <sup>(32)</sup>; estudios en ovejas, además de concordar con estos resultados, muestran como la infusión por microdiálisis de OT en esta misma área disminuyó las conductas de rechazo y agresivas para con las crías <sup>(33)</sup>.

En el HVM se encuentra establecida la influencia de las hormonas gonadales, principalmente el estrógeno, para el caso del OTR existe regulación negativa directa e indirectamente por estudios en roedores hembra ovariectomizadas y en comparación con machos <sup>(43)</sup>. Esto es consistente con estudios que describen al HVM como un área con dimorfismo sexual, en la cual se expresa mayor densidad de unión al OTR en machos que en hembras, esta diferencia desaparece si se realiza castración neonatal <sup>(44)</sup>.

### **Aislamiento social**

El aislamiento social se define objetivamente en base a las características del entorno social, como la ausencia de vinculación o participación social <sup>(45)</sup>. En las especies sociales las investigaciones sobre aislamiento social, en general, representan un lente a través del cual se estudia el comportamiento neural, hormonal, los mecanismos celulares y genéticos, que apoyan la evolución de comportamientos sociales que permitieron y permiten a estos organismos sobrevivir, reproducirse y cuidar de su linaje hasta que este se reproduzca <sup>(46)</sup>.

Consideramos válido aclarar, que las investigaciones son basadas en modelos animales; aunque desde el punto de vista genético, biológico, conductual y social se considere que los primates no humanos son los más cercanos al humano, se debe resaltar que los efectos del aislamiento social a nivel neurobiológico repercuten en todo el árbol filogenético haciendo posible que el estudio del aislamiento social ocurra desde invertebrados hasta vertebrados. Entre los primeros, con su neuroarquitectura simple y corta vida, hacen a la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*

atractiva como modelo; o el caso de *Schistocerca gregaria*, la langosta del desierto, donde el interés radica en su capacidad de pasar de un estado solitario a uno gregario. Siendo algunos de los vertebrados: las ratas de laboratorio, topillos, jerbos, canarios, pinzones cebra, y primates no humanos entre otros <sup>(47)</sup>.

Es pertinente mencionar que en el modelo humano se ha demostrado que no es la presencia o vinculación social per se, sino es la calidad del vínculo con el o los otros lo que determina sentirse aislado socialmente o no; denominado esto como aislamiento social percibido (comúnmente llamado soledad). Esto indica una divergencia entre las preferencias y condiciones sociales reales y aislamiento social objetivo <sup>(47)</sup>; y sobre este punto debemos señalar que las investigaciones sobre aislamiento social en estos modelos se desarrollan de manera diferencial, en donde la literatura en modelo animal se centra en cuáles serían los efectos que tendría el enriquecimiento o aislamiento del entorno en la plasticidad cerebral y del aprendizaje, así como el aislamiento social como modelo de trastornos del comportamiento como la ansiedad, depresión, esquizofrenia y agresividad. Mientras tanto, la literatura en modelo humano le brinda especial importancia al papel potencial que poseen las relaciones sociales o la ausencia de las mismas en la cognición social, la morbilidad y mortalidad <sup>(45)</sup>.

La manipulación experimental del ambiente social (la separación de sus pares, de un compañero preferido o uno no preferido), como los genes se expresan, la neuroquímica que subyace los procesos y regiones neuronales involucradas y su funcionamiento, en los modelos animales ocurre de una manera más controlada y estandarizada, durante períodos más largos de tiempo y también permitiendo la recolección de medidas más invasivas de estructuras y procesos cerebrales que en el modelo humano <sup>(47)</sup>.

Los diversos estudios realizados en especies sociales sobre los efectos del aislamiento social en el cerebro sugieren que existe participación de múltiples mecanismos cerebrales funcionalmente distintos. Dentro de estos encontramos los que modulan la vigilancia y la hostilidad (por ejemplo la AM, ínsula anterior, cíngulo anterior), en la recompensa social (por ejemplo cuerpo estriado ventral), así como la atención a la autoconservación en un contexto social (por ejemplo corteza orbitofrontal, corteza prefrontal medial, surco temporal superior, unión parietal temporal) <sup>(45)</sup>. De la misma manera se ha demostrado que el aislamiento social produce cambios morfológicos y funcionales desde el punto de vista neuroendocrino y que estos modifican a su vez aspectos del comportamiento <sup>(45) (46) (47) (48)</sup>.

Entre los hallazgos se pueden destacar que las hembras de *Drosophila melanogaster*, aisladas durante 19 días mostraron que el tamaño de los cálices de los “mushroom bodies” eran 21% más pequeños <sup>(47)</sup>, estas estructuras se encuentran involucradas en el procesamiento olfativo, aprendizaje y memoria <sup>(49)</sup>; así mismo, se encontraba una diferencia en lámina y la médula de 18% y 9,5 % en la lobula, y que en particular todo el cerebro central era un 7,5 % más pequeño en comparación con el grupo control <sup>(47)</sup>, estas estructuras se encuentran involucradas en el

procesamiento visual <sup>(50)</sup>. Además se vio que el menor efecto fue sobre el complejo central 6,5% <sup>(47)</sup>, siendo una estructura identificada crucial para el procesamiento de los aspectos espaciales del control motor e integración sensitiva <sup>(51)</sup>.

En estudios en aves específicamente *Taeniopygia guttata* (Pinzón cebra), se encontró, que en grupos de machos aislados de hembras con tiempo de aislamiento 40, 60 y 150 días, existió una leve disminución de las neuronas del hipocampo y Nidopallium caudolateral <sup>(47)</sup>, estructuras involucradas en el procesamiento espacial durante migraciones <sup>(52)</sup>.

En roedores, la rata *Lister* encapuchada o una de las especies de la comúnmente llamada “rata de laboratorio”, que fueron aisladas durante 30 días presentaron un cerebro anterior más corto que los controles, en referencia a la profundidad cortical se encuentran diferencias en una sección de la corteza occipital izquierda (área 17) donde el colículo superior está claramente definido y el hipocampo es continuo a medida que se extiende ventralmente <sup>(47)</sup>.

La evidencia en animales demuestra que estar aislado socialmente genera activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal con la posterior liberación de glucocorticoides, catecolaminas, activación del sistema simpático adrenomedular, liberación de OT y AVP. También se ha visto alteración en los niveles de dopamina, serotonina, ácido gamma aminobutírico (GABA), glutamato, óxido nítrico y adrenalina; además de alterar la sensibilidad del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) y sistema opioide; así como disfunción mitocondrial, factores inflamatorios y neurotróficos, genes y factores de transcripción de respuesta de crecimiento temprano que generan un cambio en la función del estrés oxidativo <sup>(53)</sup>.

En modelos de primates no humanos, existe evidencia que tanto el aislamiento agudo como crónico aumentan los niveles basales de cortisol. En *Callithrix Jacchus* (mono titi) adultos cautivos; la exposición a aislamiento social agudo (separación por 15 minutos) generó un aumento significativo de los niveles de cortisol en saliva. Asimismo en *Callithrix Geoffroyi* (titi de Geoffroyi) aislado prolongadamente (6-20 semanas) en la edad adulta previa a la convivencia con una pareja sexual del sexo opuesto, también mostraron aumentos en el cortisol además de aumento en la proximidad social y tendencia al auto-aseo. En esta misma investigación, se encontró que los niveles urinarios de cortisol se mantenían altos durante el periodo de cohabitación de 90 días en comparación con los que no habían sido separados de su grupo natal previo a la convivencia. En *Macaca Mullata* (monos Rhesus) las separaciones secuenciales; en este caso de 4 días de sus madres o grupo de pares, mostraron aumento de los niveles de cortisol de manera persistente. En contraste *Saimiri Sciuresus* (monos ardilla) que fueron sometidos a repetidos episodios de aislamiento de 4 a 6 hs durante un periodo de 2 meses de manera temprana, previo al destete, mostraron más bajos los niveles de cortisol a los 2 y 3 años de edad en comparación con sus pares no aislados <sup>(48)</sup>.

*Microtus ochrogaster* (topillo emparejados), animal socialmente monógamo; resulta atractivo como modelo ya que posee características comportamentales cercanas al humano, como: el ávido

compromiso y dependencia del entorno social, formación de pareja hembra-macho, comportamiento bi-parental, y tendencia a formar familias extensas <sup>(54)</sup>. Se observó que los machos aislados durante 5 días de sus hermanos o su pareja hembra; mostraron que en particular el aislamiento de su pareja incrementa los niveles basales de corticosterona, no así cuando están separados de sus hermanos <sup>(48)</sup>. Así mismo se demostró que las hembras de edades entre 90 a 120 días emparejadas entre ellas aisladas de los machos por un periodo de 14 días; generó una disminución de la diferenciación, proliferación, supervivencia así como modificaciones en los mecanismos de muerte celular de las neuronas en el giro dentado del hipocampo y la amígdala. También se vio que el aislamiento social disminuye la proliferación de las células en el APO medial y la supervivencia en las células del HVM <sup>(47)</sup>.

### **Aislamiento social y nonapéptidos**

Ante la búsqueda bibliográfica que enlaza estos términos, nos encontramos que la primera evidencia de una investigación que pone el foco de manera exclusiva sobre los efectos del aislamiento social y OT, fue realizada por los investigadores Insel y Wilson, y publicada en octubre de 1991 por la revista *European Journal of Pharmacology*. Estos se plantearon que, debido a la evidencia existente hasta ese momento, de que la OT fomentaba y mantenía los lazos sociales; experimentaron qué influencia tenía en cachorros de ratas de 6 a 8 días de vida la administración de OT central y periférica, así como un análogo de OT, durante breves periodos aislamiento social de su madre. Los resultados arrojaron que las vocalizaciones ultrasónicas emitidas por los cachorros aislados disminuyeron después de la administración intracerebroventricular de OT, a dosis (500-1000 ng) que no afectaron la actividad motora. La OT administrada de manera subcutánea (1-10 microgramos) produjo un cambio bifásico en las vocalizaciones ultrasónicas, dependiendo de la dosis. La administración central del antagonista de la OT no afectó de forma apreciable el comportamiento de las crías por sí mismo, pero bloqueó la disminución de llamadas después de la administración central pero no periférica de OT <sup>(55)</sup>. Estos mismos investigadores previamente, basándose en la evidencia que demostraba que la administración central de AVP en roedores se había asociado con la modulación del reconocimiento social y aprendizaje, agresión, aseo y alimentación; investigaron los efectos conductuales de la AVP administrada de forma centralizada sobre el comportamiento de los monos ardilla macho alojados en parejas durante breves separaciones sociales. Así es que, en junio de 1991, se publica en *European Journal of Pharmacology* esta investigación, que arroja como resultados que la administración centralizada de AVP aumentó los comportamientos de marcaje de olor y aseo durante la prueba de separación social, sin embargo, estos efectos no fueron influenciados por el estatus social del mono tratado. Los efectos de la AVP en estas medidas no fueron imitados por dosis de OT. Tanto AVP como OT disminuyeron la frecuencia de las llamadas de verificación de vigilancia y de "pío de aislamiento". Se extraen datos consistentes con un papel facilitador de AVP en la respuesta al

estrés y también sugieren que estos efectos particulares no están influenciados por las diferencias en la testosterona asociadas con el dominio social <sup>(56)</sup>. Siendo esta no solo la primera investigación que se toman los efectos de la AVP en situación de aislamiento social sino también en la primera que se estudia en conjunto con OT.

## **SELECCIÓN Y REVISIÓN DE ARTÍCULOS RECIENTES SOBRE AISLAMIENTO SOCIAL Y NONAPÉPTIDOS EN MAMÍFEROS**

Desde 1991 hasta la actualidad existen un total de doce artículos de estudios que se basan en los efectos neurobiológicos del aislamiento social sobre OT y nueve de aislamiento social sobre AVP, de los mismos cinco son compartidos porque incluyen ambos NP; enfocándose ya sea sobre su síntesis, unión a su receptor específico o distribución de estos en la RCCS. Cabe mencionar que en los últimos diez años se han publicado solo nueve artículos sobre OT y siete sobre AVP de los mencionados anteriormente. Y se encontró un único estudio que se centra en seres humanos. Sin embargo, actualmente hay investigadores que plantean que en humanos el sistema oxitocinérgico debería ser el foco de la discusión científica debido a la situación epidemiológica generada por COVID-19. Ya que el distanciamiento físico y la falta de interacciones sociales directas, generadas por el aislamiento social tienen efectos adversos sobre la actividad del mismo. Además de que el aislamiento social da como resultado una menor densidad de ramificación neuronal y una síntesis reducida de neuropéptidos, y disminuye la liberación central de OT ante el estímulo social. Así mismo, el apoyo social (que se encuentra mediado en parte por este sistema), resulta importante para nuestro bienestar físico y mental, así como la recuperación de enfermedades. Estos investigadores sugieren que debido a los efectos prosociales y antiestrés del sistema oxitocinérgico cerebral, la aplicación intranasal del péptido sintético o la activación eficiente de la OT endógena son opciones potenciales para prevenir o revertir el deterioro inducido por el aislamiento social en el bienestar mental y el desarrollo de psicopatologías graves, asociadas a esta crisis que afecta nuestra vida social <sup>(1)</sup>.

A continuación se presenta la discusión y profundización de cuatro artículos recientes sobre aislamiento y NP.

Los investigadores K. Tanaka, Y. Osako y K. Yur <sup>(60)</sup> realizaron un estudio en 2010, el cual fue publicado en la revista *Neuroscience*, sobre neuropéptidos centrales relacionados a comportamientos emocionales y sociales en ratas jóvenes. El estudio se basa en examinar los cambios inducidos por el aislamiento después del destete en AVP y OT centrales así como la relación con los comportamientos en ratas machos y hembras. Para la realización del experimento se utilizaron ratas Long-Evans, criadas en grupo con sus respectivas madres y a los 23 días se destetaron y se dividieron quedando en grupos con pares del mismo sexo o en condiciones de aislamiento. Los métodos de estudio utilizados fueron prueba inmunohistoquímica en cortes

cerebrales y paradigmas comportamentales (prueba de laberinto en cruz elevado y de reconocimiento social). De la prueba inmunohistoquímica obtuvieron como resultados relevantes que si bien las neuronas inmunoreactivas a AVP y OT eran abundantes dentro del PVN de ambos géneros, estas no se distribuyeron uniformemente por todo el núcleo. Hubo mayor inmunoreactividad a AVP en la parte magnocelular posterior, zona lateral, del PVN (PVNpml) y ligeramente superior a OT en PVNpml y en la parte parvocelular medial, zona ventral, del PVN (PVNmpv). Las hembras criadas en aislamiento tenían un número menor de células inmunoreactivas a OT en la parte parvocelular medial, zona dorsal, del PVN (PVNmpd), que sus homólogas criadas en grupo. Por otra parte, los machos criados en aislamiento tenían un número menor de células inmunoreactivas a AVP en el PVNmpv que sus homólogos criados en grupo. Esto les sugiere que la falta de estímulos sociales durante el período juvenil (23 a 40 días de edad) da como resultado una disminución de los péptidos, AVP en machos y OT en hembras en las divisiones parvocelulares del PVN. También concluyeron que la disminución de AVP en machos criados en aislamiento podría contribuir a una alteración de los comportamientos relacionados con la ansiedad (perfil ansiogénico) evidenciado en el laberinto en cruz elevado. Estos también mostraron una actividad motora reducida en dicha prueba. Hacen mención a que este resultado contradice un estudio anterior, que afirma que el aislamiento social no tiene ningún efecto sobre el nivel general de actividad motora. En la prueba de reconocimiento social encontraron dificultades en machos y hembras criados en aislamiento para el reconocimiento de sus pares. Los investigadores discuten en la evaluación de sus resultados que no se puede excluir la posibilidad de que factores distintos de las regulaciones negativas de AVP y OT provoquen las alteraciones conductuales observadas en dicho estudio, ya que el aislamiento social afecta otras funciones neuronales como la transmisión aminérgica y la actividad del HPA.

Basándonos en esta evidencia podemos concluir que el sistema nonapeptidérgico se modifica en situaciones de aislamiento social y que dichos cambios son sexo-dependiente, pero nos cuestionamos si los mismos serán ocasionados únicamente por el aislamiento, por la ansiedad que este genera o por ambos. Existen áreas involucradas en este sistema que también pertenecen a otros circuitos o redes que involucran otros neurotransmisores, lo que a su vez nos lleva a cuestionarnos la posibilidad de que un circuito module al otro <sup>(10)</sup>.

Algunos años después, en 2013, Hossein Pournajafi y Nazarloo <sup>(54)</sup> realizaron un estudio, en el que utilizaron ratones de campo de la pradera tanto hembras como machos, que luego de ser destetados a los 21 días, fueron alojados en pares con un hermano del mismo sexo hasta que cumplieran los 2 meses de vida. Los ratones fueron divididos en 4 grupos: 1) Aislamiento repetido: en el que los ratones eran separados y cambiados de jaula durante 1 hora, todos los días, durante 4 semanas. 2) Aislamiento crónico: los ratones fueron separados durante las 4 semanas de manera continua. 3) Control de manipulación repetida: las parejas se cambiaban de jaula, pero en este caso juntas durante 1 hora al día. 4) Control emparejados: no se les realizó ninguna

intervención, permanecieron en la misma jaula las 4 semanas. Luego de las 4 semanas se midieron los niveles plasmáticos de OT y AVP así como también los niveles de ARNm de los receptores de OT y AVP, tanto en el hipotálamo como en el tejido cardíaco de los ratones. Los autores encontraron que, en cuanto a los niveles plasmáticos de OT, éste sólo aumentó en las hembras del grupo de aislamiento crónico. En cuanto a los niveles de ARNm del receptor de OT a nivel hipotalámico, un único grupo mostró una disminución que fue el grupo de aislamiento crónico, tanto en hembras como en machos. Los niveles plasmáticos de AVP aumentaron únicamente en el grupo de aislamiento repetido, pero no en el crónico, esto ocurrió en ambos sexos. Con estos resultados los autores hacen hincapié en el dimorfismo sexual, que parecen tener los sistemas de OT y AVP, en respuesta a la presencia de un factor estresor crónico como lo es el aislamiento social, y como las hembras podrían presentar una mejor respuesta, en comparación con los machos, ante dicho estrés crónico. A su vez discuten las posibles causas que pueden llevar a la disminución del ARNm del receptor de OT a nivel del hipotálamo, como el nivel de OT circulante o los cambios de la AVP en respuesta al estrés por ejemplo. Sin embargo y teniendo en cuenta todo esto, no pueden excluir la posibilidad de ocurrencia de otros cambios en estos sistemas que sucedan en cualquier otro intervalo de tiempo distinto a los seleccionados para este estudio.

Por otra parte, Gilles y Polston <sup>(61)</sup> del departamento de Fisiología y Biofísica del Colegio de Medicina de la Universidad de Howard en Estados Unidos, en 2017 realizaron una investigación la cual fue publicada en la revista “Behavioural Brain Research”. La misma tiene el objetivo de estudiar la relación entre el aislamiento social en el periodo post natal y post destete con modificaciones comportamentales (particularmente comportamientos depresivos y en el juego social) así como en el número de neuronas reactivas para OT en el hipotálamo de ratas Sprague-Dawley.

Las consideraciones iniciales de la investigación mencionan que el aislamiento social ha sido establecido como un condicionante para las respuestas comportamentales del individuo, especialmente en especies sociales; esto ocurre al actuar como un estresor que genera alteraciones en el eje HPA. Ya desarrollada la relación entre el sistema nonapeptidérgico y el comportamiento social, nos interesa revisar si algunas de las conclusiones de la presente investigación colaborarán a esclarecer los impactos del aislamiento como estresor en este contexto de pandemia sobre este sistema.

La otra hipótesis estudiada que nos interesa es si existe la posibilidad de revertir las alteraciones provocadas por la separación materna durante el periodo de lactancia al cambiar las condiciones habitacionales luego del destete.

Metodológicamente se dividieron los roedores en dos grupos, uno de los cuales se mantenía todo el tiempo junto con su madre y el resto de la camada (no-MS), y otro donde los individuos eran separados en solitario por 4 horas diariamente (MS); luego del destete (a los 21 días de edad) se procedió a dividir nuevamente cada uno de los grupos en dos, la mitad fueron ubicados en celdas

individuales (MS/SH; no-MS/SH) mientras que el resto se ubicó en celdas grupales (MS/GH; no-MS/GH). Luego de esto se realizaron la prueba del juego social (*single social play test*), la prueba de nado forzado y la prueba de preferencia a la sucralosa; los animales fueron sacrificados entre el día 103 y 107 de vida para la recolección tisular cerebral, se realizaron técnicas de inmunohistoquímica para la marcación y reconocimiento anatómico de las neuronas de OT y la “estereología” (*stereology*) para el conteo de las mismas. Para esto último se decidió separar el PVN en dos zonas, una anterior correspondiente supuestamente con las neuronas PVN<sub>ap</sub> y otra con los grupos neuronales principales (PVN<sub>proper</sub>).

En cuanto a los resultados, el tipo de habitación fue un condicionante significativo luego del destete para la frecuencia de presentación de todos los tipos de conductas durante la prueba del juego social, mostrando los individuos aislados (SH) una mayor repetición de las conductas al encontrarse con un conespecífico durante la prueba ( $p < 0.001$ ). Esta significación no fue demostrada para la separación materna durante la lactancia; a pesar de que se menciona que en la bibliografía el peso de este factor se encuentra bien establecido se explica que existen varios paradigmas para implementar la separación materna por lo que los resultados no son siempre extrapolables.

En la prueba de nado forzado el tipo de habitación fue un condicionante también, provocando un mayor tiempo inmóvil para los individuos colocados en las celdas individuales ( $p < 0.05$ ); el sexo también se mostró como un factor significativo en esta prueba, mostrando el sexo femenino una tendencia a los comportamientos de tipo depresivo.

Al analizar la presencia de neuronas marcadas para OT en las distintas zonas en relación a los distintos factores estudiados, se mostró que en los animales que habitaban de forma individual la cantidad de neuronas reactivas fue menor en la PVN<sub>ap</sub>; aunque este resultado se mostró sin significancia estadística al realizar los test no paramétricos adecuados. Esto es discutido por los autores como una falla de la metodología planteada, ya que por el método de cuantificación elegido no fue posible distinguir las poblaciones de PVN<sub>ap</sub> en el área PVN<sub>proper</sub> (qué son las que producen OT de acción a nivel central) de aquellas magnocelulares, esto estaría provocando la falta de significancia estadística en el número de neuronas de OT según el tipo de habitación. Según esto se respalda la hipótesis de que la habitación en grupo podría compensar las alteraciones provocadas por el deprivación del contacto con la madre (MS) principalmente para comportamientos afiliativos, lo que podría interpretarse como que la grupalidad refuerza este tipo de conductas. De todas maneras, no se corroboró que esto fuese producto de cambios en el número de neuronas de OT. Lo que sí fue posible confirmar es que el aislamiento social (en este caso representado por el tipo de habitación) es disruptor de las conductas sociales, así como promotor de aquellas de tipo depresivo.

El resultado que se destaca como más novedoso es la relación inversa demostrada entre el número de neuronas reactivas para OT y la frecuencia de comportamientos antagonistas, la colocaría a la

OT no tanto como un promotor de las conductas prosociales sino como un inhibidor de aquellas antagonicas que obstaculizaron los vinculos sociales, esto se presenta como una hipotesis para futuras investigaciones.

Más recientemente, en 2019, los investigadores Amy P. Ross, Katharine E. McCann y Tony E. Larkin entre otros <sup>(59)</sup>, del Instituto de Neurociencia de la Universidad estatal de Georgia y el Centro de Neurociencia del comportamiento de Atlanta, Georgia, Estados Unidos; publicado por la revista *Hormones and Behavior*. Se centra en estudiar los efectos del aislamiento social sobre la unión de los receptores V1aR, OT y serotonina (5-HT1a) y la agresividad, dentro del circuito neural que controla el comportamiento social.

Para esta investigación se utilizó como modelo animal el *Mesocricetus auratus* (Hámster Sirio) adultos. Estos fueron alojados solos o en grupos de 3 individuos del mismo sexo durante 4 semanas antes de la prueba de comportamiento. Para esto se coloca junto al hámster aislado y a los en grupo del mismo sexo, un hámster (intruso) más pequeño del mismo sexo. Los resultados de las mismas, arrojaron que las hembras fueron más agresivas que los machos y que en general, los hámsteres que estaban aislados eran más agresivos (ofensa erguida y lateral, atacar, perseguir, morder) que los agrupados. Los agrupados mostraron durante mayor tiempo comportamiento no social (movimiento, exploración, aseo, anidación, alimentación y sueño) que los aislados, y estos mostraron mayor comportamiento social (acercamiento, distanciamiento, olerse, tocarse la nariz con nariz, marcado de flanco) que los agrupados.

Luego de la prueba de comportamiento sus cerebros disecados, congelados y cortados en secciones coronales de 20µm, fueron marcados con antagonistas específicos para receptores mencionados previamente, posteriormente se realizó estudio de densitometría a las muestras. Acerca de los resultados de la densidad de unión al receptor, nos centraremos en destacar que, para el OTR, no existieron diferencias en la distribución anatómica del mismo que ya fue descrita en estudios previos para los hámsteres machos y hembras. Este estudio encontró una alta densidad de unión al OTR en BNST y CeA. Así mismo moderada densidad de unión al OTR en HA. Las hembras presentaban mayor densidad que los machos en LH, pero estos presentan mayor densidad en PVN. Se encontró un efecto significativo del sexo, y una interacción del sexo y aislamiento social en el núcleo dorsal del rafe (DRN).

Así mismo para el V1aR, la evidencia recabada en este estudio indica que la unión al mismo presenta la misma distribución anatómica. Se observó en particular que la densidad de unión al receptor era mayor en los machos que se encontraban aislados en contraposición con los machos agrupados, y que no había diferencias significativas entre hembras de los diferentes grupos. En BNST los machos y hembras aislados mostraron menos densidad de unión a V1aR que los hámsteres agrupados, además se evidenció una distribución sexo dependiente ya que las hembras presentan mayor densidad de unión que los machos en este sector. Así mismo se observó en el APO medial una densidad elevada de unión en machos comparado con las hembras. En DRN se

encontró evidencia de interacción entre el aislamiento social y el sexo ya que los machos aislados mostraron densidades más bajas de unión a V1aR que otro grupo. Mientras en BNST el aislamiento social pareciera reducir la unión a receptores en machos y hembras, lo contrario se observa en HA, un aumento de la densidad de la unión a V1aR; esto último sería responsable del aumento de los niveles de agresión.

Esta investigación genera evidencia que apoya estudios previos que indican que el ambiente social modifica el funcionamiento de los circuitos neuroquímicos que contienen AVP y OT, y que existen diferencias sexo dependiente en la densidad de unión a estos receptores, mostrando la plasticidad de estos sistemas ante el ambiente social.

Cabe destacar que ante la lectura de este artículo encontramos que no existe especificación alguna de la cantidad de especímenes de *Mesocricetus auratus* que se utilizaron, ni cuantas hembras y machos se utilizaron en particular en cada grupo, ni si eran equivalentes los grupos de hembras y machos aislados, así como los hembras y machos agrupados. Y en referencia a los mismos se indica que son adultos por el peso y no por la edad de los mismos. Con respecto a la agrupación de los individuos en estudio, encontramos que, en el resumen de este artículo, refiere que los grupos de hámsteres agrupados serían formados por dos, mientras que en la metodología indica que son agrupados de a tres, generando confusión en la interpretación. Todo esto genera la imposibilidad de reproducir esta investigación.

## **DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

Finalmente podemos concluir que hemos alcanzado nuestro objetivo y encontrado que existe evidencia sobre el efecto del aislamiento social en NP hipotalámicos de mamíferos como la, OT y AVP. Se ha evidenciado dicha asociación en la revisión de experimentos que utilizaron diversas formas de aislamiento y paradigmas comportamentales. Sin embargo, no es posible aseverar que el cambio producido en dichos NP se deba exclusivamente a la condición de aislamiento social, ya que como se menciona en el marco teórico hay otros neurotransmisores y redes involucrados en el comportamiento social. A su vez, se vio que el aislamiento produce un perfil ansiogénico y de estrés en los animales de estudio, lo que podría influenciar también en dichas modificaciones. Tanto en el marco teórico elaborado como en las investigaciones revisadas es posible observar que en mamíferos también existe evidencia de la plasticidad que presentan las distintas áreas pertenecientes a la RCCS en cuanto al número de neuronas, las concentraciones de NP (como se demostró, la OT central disminuye en situaciones de aislamiento) y los patrones de activación. Este hecho da cuenta de la complejidad de esta red, su dinamismo y constante retroalimentación y la respuesta a variables externas a ella (aferecias sensoriales, concentraciones hormonales, etc.). Tal como esperábamos al revisar investigaciones con especies sociales, vimos cómo esta

plasticidad se manifiesta de manera sexo-dependiente, especie-dependiente y también ambiente-dependiente.

Para demostrar esto en los artículos seleccionados los investigadores utilizan especies de mamíferos en los que clásicamente se ha estudiado el comportamiento social así como modelos animales tradicionales de laboratorio, lo que fortalece los resultados obtenidos.

## PERSPECTIVAS

Aunque no podría decirse que la temática de los NP y el comportamiento social sea novedosa, el rol del aislamiento en esa relación aún se encuentra lejos de estar bien caracterizado. De todas maneras, tanto OT como AVP tendrían roles importantes en la modulación de una amplia gama de comportamientos, lo que las postula como posibles fármacos, así como los agonistas y antagonistas de los receptores de estos NP para el tratamiento de psicopatologías de forma crónica, más allá de sus efectos en la administración puntual <sup>(62)</sup>. Se comparte en la imagen 5 algunas de las investigaciones sobre el tratamiento crónico con OT en humanos que se realizan al 2020, lo que constituye una de las principales perspectivas de desarrollo del conocimiento en esta temática.

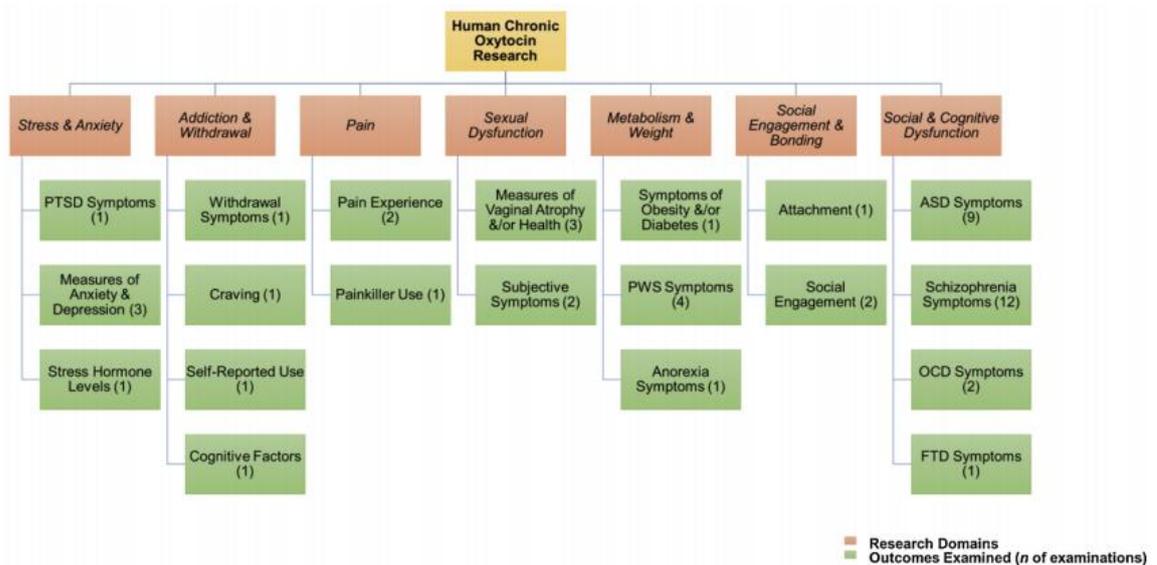


Imagen 5: Esquema de dominios y perspectivas de la investigación sobre el uso crónico de la OT. Modificada de Horta, 2020.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Grinevich V, Neumann ID. Brain oxytocin: how puzzle stones from animal studies translate into psychiatry. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-020-0802-9>
- 2) Brooke J, Jackson D. Older people and COVID-19: Isolation, risk and ageism. *J Clin Nurs*. 2020;29(13–14):2044–6.
- 3) Álvaro González LC. El cerebro social: bases neurobiológicas de interés clínico. *Rev Neurol*. 2015;61(10):458.
- 4) Keverne EB, Curley JP. Vasopressin, oxytocin and social behaviour. *Curr Opin Neurobiol*. 2004;14(6):777–83.
- 5) Slater; *Comportamiento Animal*; 2000.
- 6) Teodorov E, Felicio LF, Bernardi MM. Maternal behavior [Internet]. Third Edit. *Rodent Model as Tools in Ethical Biomedical Research*. Elsevier Inc.; 2015. 253–270 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-515400-0.50040-3>
- 7) Newman SW. The Medial Extended Amygdala in Male Reproductive Behavior A Node in the Mammalian Social Behavior Network.
- 8) Bernal Benítez A. Universidad de granada departamento de psicología experimental y fisiología del comportamiento area de psicobiología hipotálamo y homeostasis: efectos de la administración de oxitocina sobre la regulación hidromineral de las ratas macho.
- 9) Peinado Aragonés CA. Interrelaciones de la sustancia gris periacueductal dorsolateral y la región protuberancial A5 en el control central cardiorrespiratorio. 2016 [cited 2020 Nov 11]; Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=75467&info=resumen&idioma=SPA>
- 10) O’Connell LA, Hofmann HA. The Vertebrate mesolimbic reward system and social behavior network: A comparative synthesis. *J Comp Neurol*. 2011;519(18):3599–639.
- 11) Garcés-vieira MV, Suárez-escudero JC. Neuroplasticidad: aspectos bioquímicos y neurofisiológicos Neuroplasticity: Biochemical and neurophysiological aspects. Vol. 28, *Rev CES Med*. 2014.
- 12) Choleris E, Pfaff DW, Sluyter F, Gerlai RT. in the *Regulation of Behavior*. Vol. 44.
- 13) Amaral G, Bushee J, Cordani UG, KAWASHITA K, Reynolds JH, ALMEIDA FFMDE, et al. Title. *J Petrol* [Internet]. 2013;369(1):1689–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsames.2011.03.003><https://doi.org/10.1016/j.gr.2017.08.001><http://dx.doi.org/10.1016/j.precamres.2014.12.018><http://dx.doi.org/10.1016/j.precamres.2011.08.005><http://dx.doi.org/10.1080/00206814.2014.902757><http://dx.doi.org/10.1016/j.precamres.2014.12.018>
- 14) Acevedo SF, Parra LFC. Rol modulador de la oxitocina en la interacción social y el estrés social. *Univ Psychol*. 2016;15(5).

- 15) Villabona C. *Endocrinología y nutrición*. 2010;57:41–52.
- 16) Neumann I, Ludwig M, Engelmann M, Pittman QJ, Landgraf R. Simultaneous microdialysis in blood and brain: Oxytocin and vasopressin release in response to central and peripheral osmotic stimulation and suckling in the rat. *Neuroendocrinology* [Internet]. 1993 [cited 2020 Sep 23];58(6):637–45. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/126604>
- 17) Neumann I, Koehler E, Landgraf R, Summy-Long J. An oxytocin receptor antagonist infused into the supraoptic nucleus attenuates intranuclear and peripheral release of oxytocin during suckling in conscious rats. *Endocrinology* [Internet]. 1994 Jan [cited 2020 Sep 23];134(1):141–8. Available from: <https://academic.oup.com/endo/article-lookup/doi/10.1210/endo.134.1.8275928>
- 18) Engelmann M, Ebner K, Landgraf R, Holsboer F, Wotjak CT. Emotional stress triggers intrahypothalamic but not peripheral release of oxytocin in male rats. *J Neuroendocrinol* [Internet]. 1999 Dec 24 [cited 2020 Sep 23];11(11):867–72. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2826.1999.00403.x>
- 19) Landgraf R, Neumann ID. Vasopressin and oxytocin release within the brain: A dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication. *Front Neuroendocrinol* [Internet]. 2004 Sep [cited 2020 Sep 23];25(3–4):150–76. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091302204000056>
- 20) Neumann ID. Stimuli and consequences of dendritic release of oxytocin within the brain. In: *Biochemical Society Transactions* [Internet]. 2007 [cited 2020 Sep 23]. p. 1252–7. Available from: <https://portlandpress.com/biochemsoctrans/article/35/5/1252/86176/Stimuli-and-consequences-of-dendritic-release-of>
- 21) Ferguson JN, Aldag JM, Insel TR, Young LJ. Oxytocin in the medial amygdala is essential for social recognition in the mouse. *J Neurosci*. 2001 Oct 15;21(20):8278–85.
- 22) Samuelsen CL, Meredith M. Oxytocin antagonist disrupts male mouse medial amygdala response to chemical-communication signals. *Neuroscience* [Internet]. 2011 Apr 28 [cited 2020 Sep 23];180:96–104. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452211001710>
- 23) Caffé AR, van Leeuwen FW, Luiten PGM. Vasopressin cells in the medial amygdala of the rat project to the lateral septum and ventral hippocampus. *J Comp Neurol* [Internet]. 1987 Jul 8 [cited 2020 Sep 23];261(2):237–52. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cne.902610206>
- 24) de Vries GJ. Sex differences in vasopressin and oxytocin innervation of the brain [Internet]. Vol. 170, *Progress in Brain Research*. Elsevier; 2008 [cited 2020 Sep 23]. p. 17–27. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079612308004020>
- 25) de Vries GJ, Buijs RM. The origin of the vasopressinergic and oxytocinergic innervation of the rat brain with special reference to the lateral septum. *Brain Res* [Internet]. 1983 Aug 29 [cited

- 2020 Sep 23];273(2):307–17. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0006899383908557>
- 26) Liu Y, Curtis JT, Wang Z. Vasopressin in the lateral septum regulates pair bond formation in male prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Behav Neurosci* [Internet]. 2001 Aug [cited 2020 Sep 23];115(4):910–9. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0735-7044.115.4.910>
- 27) Veenema AH, Beiderbeck DI, Lukas M, Neumann ID. Distinct correlations of vasopressin release within the lateral septum and the bed nucleus of the stria terminalis with the display of intermale aggression. *Horm Behav* [Internet]. 2010 Jul [cited 2020 Sep 23];58(2):273–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0018506X10000619>
- 28) Goodson JL. The vertebrate social behavior network: Evolutionary themes and variations. *Horm Behav* [Internet]. 2005 Jun [cited 2020 Sep 23];48(1 SPEC. ISS.):11–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0018506X0500036X>
- 29) Funabashi T, Shinohara K, Mitsushima D, Kimura F. Estrogen increases arginine-vasopressin V1a receptor mRNA in the preoptic area of young but not of middle-aged female rats. *Neurosci Lett* [Internet]. 2000 May 19 [cited 2020 Sep 23];285(3):205–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394000010697>
- 30) Perry AN, Paramadilok A, Cushing BS. Neonatal oxytocin alters subsequent estrogen receptor alpha protein expression and estrogen sensitivity in the female rat. *Behav Brain Res* [Internet]. 2009 Dec 14 [cited 2020 Sep 23];205(1):154–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166432809004951>
- 31) Jirikowski GF, Caldwell JD, Pedersen CA, Stumpf WE. Estradiol influences oxytocin-immunoreactive brain systems. *Neuroscience* [Internet]. 1988 Apr [cited 2020 Sep 23];25(1):237–48. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/030645228890022X>
- 32) Pedersen CA, Caldwell JD, Walker C, Ayers G, Mason GA. Oxytocin activates the postpartum onset of rat maternal behavior in the ventral tegmental and medial preoptic areas. *Behav Neurosci* [Internet]. 1994 [cited 2020 Sep 23];108(6):1163–71. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0735-7044.108.6.1163>
- 33) Kendrick KM, Keverne EB, Hinton MR, Goode JA. Oxytocin, amino acid and monoamine release in the region of the medial preoptic area and bed nucleus of the stria terminalis of the sheep during parturition and suckling. *Brain Res* [Internet]. 1992 Jan 13 [cited 2020 Sep 23];569(2):199–209. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/000689939290631I>
- 34) Albers HE, Karom M, Whitman DC. Ovarian hormones alter the behavioral response of the medial preoptic anterior hypothalamus to arginine-vasopressin. *Peptides* [Internet]. 1996 Jan [cited 2020 Sep 23];17(8):1359–63. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196978196001945>

35) Gobrogge KL, Liu Y, Jia X, Wang Z. Anterior hypothalamic neural activation and neurochemical associations with aggression in pair-bonded male prairie voles. *J Comp Neurol* [Internet]. 2007 Jun 20 [cited 2020 Sep 23];502(6):1109–22. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cne.21364>

36) Gobrogge KL, Liu Y, Young LJ, Wang Z. Anterior hypothalamic vasopressin regulates pair-bonding and drug-induced aggression in a monogamous rodent. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2009 Nov 10 [cited 2020 Sep 23];106(45):19144–9. Available from: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.0908620106>

37) Grimes JM, Ricci LA, Melloni RH. Plasticity in anterior hypothalamic vasopressin correlates with aggression during anabolic-androgenic steroid withdrawal in hamsters. *Behav Neurosci* [Internet]. 2006 Feb [cited 2020 Sep 23];120(1):115–24. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0735-7044.120.1.115>

38) Harrison RJ, Connor DF, Nowak C, Nash K, Melloni RH. Chronic anabolic-androgenic steroid treatment during adolescence increases anterior hypothalamic vasopressin and aggression in intact hamsters. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2000 May [cited 2020 Sep 23];25(4):317–38. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306453099000578>

39) Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, et al. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci* [Internet]. 2005 Dec 7 [cited 2020 Oct 11];25(49):11489–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16339042/>

40) Olivera-Pasilio V, Dabrowska J. Oxytocin Promotes Accurate Fear Discrimination and Adaptive Defensive Behaviors. Vol. 14, *Frontiers in Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2020.

41) Baumgartner T, Heinrichs M, Vonlanthen A, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin Shapes the Neural Circuitry of Trust and Trust Adaptation in Humans. *Neuron*. 2008 May 22;58(4):639–50.

42) Neumann ID. Involvement of the brain oxytocin system in stress coping: Interactions with the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. In: *Progress in Brain Research* [Internet]. Elsevier; 2002 [cited 2020 Sep 23]. p. 147–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079612302390149>

43) Bale TL, Dorsa DM. Sex differences in and effects of estrogen on oxytocin receptor messenger ribonucleic acid expression in the ventromedial hypothalamus. *Endocrinology* [Internet]. 1995 Jan [cited 2020 Sep 23];136(1):27–32. Available from: <https://academic.oup.com/endo/article-lookup/doi/10.1210/endo.136.1.7828541>

44) Uhl-Bronner S, Waltisperger E, Martínez-Lorenzana G, Condes Lara M, Freund-Mercier MJ. Sexually dimorphic expression of oxytocin binding sites in forebrain and spinal cord of the rat. *Neuroscience* [Internet]. 2005 Jan [cited 2020 Sep 23];135(1):147–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452205005816>

- 45) Cacioppo JT, Cacioppo S, Cole SW, Capitanio JP, Goossens L, Boomsma DI. Loneliness Across Phylogeny and a Call for Comparative Studies and Animal Models. *Perspect Psychol Sci* [Internet]. 2015 Mar 16 [cited 2020 Sep 4];10(2):202–12. Available from: [/pmc/articles/PMC5090712/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2590712/)
- 46) Cacioppo JT, Hawkley LC, Norman GJ, Berntson GG. Social isolation. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2011 [cited 2020 Sep 4];1231(1):17–22. Available from: [/pmc/articles/PMC3166409/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2047111/)
- 47) Cacioppo S, Capitanio JP, Cacioppo JT. Toward a neurology of loneliness [Internet]. Vol. 140, *Psychological bulletin*. NIH Public Access; 2014 [cited 2020 Sep 4]. p. 1464–504. Available from: [/pmc/articles/PMC5130107/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2590712/)
- 48) Hawkley LC, Cole SW, Capitanio JP, Norman GJ, Cacioppo JT. Effects of social isolation on glucocorticoid regulation in social mammals [Internet]. Vol. 62, *Hormones and Behavior*. NIH Public Access; 2012 [cited 2020 Sep 4]. p. 314–23. Available from: [/pmc/articles/PMC3449017/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2047111/)
- 49) Yagi R, Mabuchi Y, Mizunami M, Tanaka NK. Convergence of multimodal sensory pathways to the mushroom body calyx in *Drosophila melanogaster*. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Jul 11 [cited 2020 Sep 4];6. Available from: [/pmc/articles/PMC4941532/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26641532/)
- 50) Néric N, Desplan C. From the Eye to the Brain. Development of the *Drosophila* Visual System. In: *Current Topics in Developmental Biology* [Internet]. Academic Press Inc.; 2016 [cited 2020 Sep 4]. p. 247–71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5174189/>
- 51) Wolff T, Rubin GM. Neuroarchitecture of the *Drosophila* central complex: A catalog of nodulus and asymmetrical body neurons and a revision of the protocerebral bridge catalog. *J Comp Neurol* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2020 Sep 4];526(16):2585–611. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cne.24512>
- 52) Pozner T, Vistoropsky Y, Moaraf S, Heiblum R, Barnea A. Questioning Seasonality of Neuronal Plasticity in the Adult Avian Brain. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2020 Sep 4];8(1):11289. Available from: [/pmc/articles/PMC6062517/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30021357/)
- 53) Mumtaz F, Khan MI, Zubair M, Dehpour AR. Neurobiology and consequences of social isolation stress in animal model—A comprehensive review [Internet]. Vol. 105, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson SAS; 2018 [cited 2020 Sep 4]. p. 1205–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30021357/>
- 54) Pournajafi-Nazarloo H, Kenkel W, Mohsenpour SR, Sanzenbacher L, Saadat H, Partoo L, et al. Exposure to chronic isolation modulates receptors mRNAs for oxytocin and vasopressin in the hypothalamus and heart. *Peptides* [Internet]. 2013 May [cited 2020 Sep 4];43:20–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23439320/>
- 55) Winslow J, Insel TR. Vasopressin modulates male squirrel monkeys' behavior during social

- separation. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 1991 Jul 23 [cited 2020 Nov 9];200(1):95–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1769376/>
- 56) Insel TR, Winslow JT. Central administration of oxytocin modulates the infant rats response to social isolation. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 1991 Oct 2 [cited 2020 Nov 6];203(1):149–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1665788/>
- 57) Grippo AJ, Gerena D, Huang J, Kumar N, Shah M, Ughreja R, et al. Social isolation induces behavioral and neuroendocrine disturbances relevant to depression in female and male prairie voles. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2007 Sep [cited 2020 Sep 4];32(8–10):966–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17825994/>
- 58) Onaka T, Takayanagi Y, Yoshida M. Roles of Oxytocin Neurons in the Control of Stress, Energy Metabolism, and Social Behaviour [Internet]. Vol. 24, *Journal of Neuroendocrinology*. J Neuroendocrinol; 2012 [cited 2020 Nov 2]. p. 587–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22353547/>
- 59) Ross AP, McCann KE, Larkin TE, Song Z, Grieb ZA, Huhman KL, et al. Sex-dependent effects of social isolation on the regulation of arginine-vasopressin (AVP) V1a, oxytocin (OT) and serotonin (5HT) 1a receptor binding and aggression. *Horm Behav* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2020 Oct 28];116:104578. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0018506X19301965>
- 60) Tanaka K, Osako Y, Yuri K. Juvenile social experience regulates central neuropeptides relevant to emotional and social behaviors. *Neuroscience* [Internet]. 2010;166(4):1036–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.01.029>
- 61) Gilles YD, Polston EK. Effects of social deprivation on social and depressive-like behaviors and the numbers of oxytocin expressing neurons in rats. *Behav Brain Res* [Internet]. 2017 Jun 15 [cited 2020 Oct 28];328:28–38. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016643281631169X>
- 62) Horta M, Kaylor K, Feifel D, Ebner NC. Chronic oxytocin administration as a tool for investigation and treatment: A cross-disciplinary systematic review. Vol. 108, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd; 2020. p. 1–23.
- 63) Ayerune. “NA\_Hipotálmo y sistema límbico”. *memorangapp.com*. Disponible en: [https://www.memorangapp.com/flashcards/102578/NA\\_Hypothalamus+and+limbic+system/#review](https://www.memorangapp.com/flashcards/102578/NA_Hypothalamus+and+limbic+system/#review).
- 64) Anton Lebedev. “Vasopresina y oxitocina, hormonas ilustración 3d”. *123rf.com*. Disponible en: <https://es.123rf.com/visual/search/62474110>.
- 65) Ralph Adolphs, Frederic Gosselin. “A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage”. *letters to nature*. Vol. 433. 2005.
- 66) Lee, P. C. (1994). Social structure and evolution. In P. J. B. Slater, T. R. (Eds.) & P. Barrett, *Behaviour and evolution* (p. 266–303). Cambridge University Press.

## **ABREVIATURAS**

NP - Nonapéptidos

OT - Oxitocina

AVP - Vasopresina

RCCS - Red Cerebral de Comportamiento Social

OMS - Organización Mundial de la Salud

AM - Amígdala medial

POA - Área preóptica

HA - Hipotálamo anterior

HVM - Hipotálamo ventromedial

CM - Cerebro medio

SL - Septum lateral

PVN - Núcleo paraventricular

SON - Núcleo supraóptico

PVNap - Neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular

BNST - Estría terminal

MC4 - Receptor melanocortina-4

OTR - Receptor de oxitocina

HHA - Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal

GABA - Ácido gamma aminobutírico

NMDA - Receptor de N-metilo-D-aspartato

ARNm - Ácido ribonucleico mensajero

PVNpml - Parte magnocelular posterior zona lateral del núcleo paraventricular

PVNmpv - Parte parvocelular medial zona ventral del núcleo paraventricular

PVNmpd - Parte parvocelular medial zona dorsal del núcleo paraventricular

PVNproper - Grupos neuronales principales del núcleo paraventricular

DRN - Núcleo dorsal del rafe

## **COMENTARIOS**

Durante el proceso de elaboración del presente trabajo tuvimos dos instancias de charlas virtuales, una a cargo de la Magister Valentina Olivera estudiante de doctorado en Center for the Neurobiology of Stress Resilience and Psychiatric Disorders, Rosalind Franklin University of Medicine and Science, Estados Unidos; y otra de la Dra. Laura Quintana jefa de la Unidad Bases Neurales de la conducta, del Dpto. de Neurofisiología celular y molecular del IIBCE, Uruguay.

## **AGRADECIMIENTOS**

Llevar adelante el proceso de esta revisión en el contexto actual, fue distinto de lo esperado, pero sin dudas pudo llevarse a cabo gracias a la tutoría y acompañamiento constante que nuestra orientadora, Dra. Paula Pouso, nos brindó. Agradecemos el trato tranquilo, la mirada siempre positiva en las fortalezas y los buenos consejos para potenciar nuestro trabajo.

Extiéndase también nuestro agradecimiento a Valentina Olivera y Laura Quintana por compartir tan generosamente sus experiencias y conocimientos.