



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Medicina

“Efecto de la administración de taurina y *Handling* en un modelo de aislamiento social en rata”

Tesis presentada para obtener el grado de:

Licenciatura en Medicina

Ricardo Daniel Cordero Mendoza

D.C. Alejandro González Vázquez

Director Experto

D.C. Ana Karina Aguilar Peralta

Director Metodológico

Puebla, Pue. a 31 de marzo de 2025

## Índice

Resumen .....	12
Introducción .....	13
Antecedentes .....	15
3.1 Antecedentes generales .....	15
3.2 Antecedentes específicos.....	22
Planteamiento del problema .....	29
Objetivos .....	31
5.1. General .....	31
5.2. Específicos.....	31
Material y métodos .....	31
Resultados .....	40
Discusión .....	53
Conclusiones .....	59
Bibliografía .....	60
Anexos .....	73
Definiciones operacionales .....	73
Definiciones conceptuales .....	74

## Resumen

El aislamiento social originado durante la pandemia por COVID-19 incrementó la incidencia de ansiedad y depresión en el mundo. Ante esta situación, las autoridades y Organismos de Salud implementaron estrategias para combatir el aislamiento y disminuir los casos de ansiedad-depresión, observando que la interacción social directa ayudaba a disminuir el estrés. En este proyecto propone dos modelos experimentales, el de aislamiento para emular las condiciones durante la pandemia y el *Handling* como una forma de interacción entre dos individuos. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto del aislamiento, el *Handling* y la administración de taurina en las conductas de ansiedad y depresión en los animales de experimentación y su relación con marcadores de estrés oxidativo y cortisol. El protocolo experimental consistió en 5 grupos experimentales: 1. Control, 2. Aislamiento (Ais), 3. *Handling* (*Hand*). 4. Ais + taurina (Ais + Tau) y 5. *Handling* + taurina (*Hand* + Tau). Tras 8 semanas de aislamiento social, interacción y de administración de taurina (50 ppm). Se realizaron pruebas conductuales de Campo Abierto, Laberinto Elevado en Cruz y Nado Forzado. Concluidas las pruebas, se obtuvo bulbo olfatorio, corteza prefrontal, hipocampo, corteza temporoparietal, cerebelo, glándula pituitaria, glándulas suprarrenales y suero. Se realizaron las determinaciones bioquímicas de nitritos ( $\text{NO}_2^-$ ), malonildialdehído (MDA) & 4-hidroxiálquenos (4-HDA) y cortisol. Observamos que el aislamiento social generó alteraciones negativas en las pruebas conductuales, mientras el *Handling* y la taurina estimulan la conducta exploratoria y de supervivencia. Los resultados de la evaluación bioquímica mostraron que el *Handling* y la taurina individuales o combinados reducen el estrés oxidativo en el cerebro. Los tratamientos ejercieron un efecto diferencial sobre los niveles de cortisol en glándula pituitaria y adrenal, así como en suero. El modelo de aislamiento produce alteraciones conductuales en la exploración, autocuidado o supervivencia relacionadas con el aumento del estrés oxidativo a nivel cerebral. El *Handling*, la administración de taurina y la combinación de estos podrían ejercer un efecto neuroprotector relacionado con la prevención de los cambios conductuales inducidos por el modelo de aislamiento. Además, la combinación de *Handling* + taurina podría estimular un mecanismo pre

condicionante que no altera la conducta o estrés oxidativo cerebral. Concluimos que los tratamientos de *Handling*, administración de taurina o su combinación ejercer un efecto neuroprotector que podrían ayudar a prevenir alteraciones conductuales inducidas por el modelo de aislamiento.

**Palabras clave:** Aislamiento social, *Handling*, Taurina, Nitritos, Cortisol, MDA & 4-HDA.

## Introducción

El aislamiento social (AS) y la soledad son problemas de salud pública. Las consecuencias frecuentemente son de gravedad y a nivel clínico son consideradas como situaciones subestimadas [1, 83]. De hecho, sus efectos son perjudiciales sobre la salud de los sujetos que la padecen. Existe una falta de conocimiento sobre la aplicación en modelos de experimentación, por lo que se ha visto limitada su práctica en la investigación experimental, los estudios clínicos sin lograr una aplicación en la práctica clínica. La importancia de los modelos destaca por su asociación con numerosas patologías cardiovasculares, renales, inmunológicas, endocrinológicas y conductuales [8, 9].

La respuesta fisiológica ante un estresor conduce a la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal que pone en marcha un mecanismo de “*lucha y huida*”. La rama simpática del sistema nervioso autónomo (SNA) incrementa la liberación de adrenalina, noradrenalina y cortisol desde las glándulas suprarrenales [2], esto hace que se acelere el metabolismo glucogenolítico y gluconeogénico para mantener un estatus energético óptimo para funciones como la vascular, cardiopulmonar y nerviosa [3,4].

Sin embargo, si la exposición al estresante se convierte en crónica, el eje HHA pierde capacidad de autorregulación generando resistencia al cortisol y produciendo disfunción orgánica [37,84].

Los periodos prolongados de estrés generan cambios en la neuroquímica que alteran la conducta de los pacientes, hay presencia de cansancio, irritabilidad, problemas de sueño, pobre cuidado personal [4]. Además, existe una fuerte

relación entre el AS y problemas neurológicos que pueden derivar en ansiedad y depresión o con trastornos adictivos, psicóticos y afectivos [4, 8, 13].

Los tratamientos farmacológicos para disminuir los signos y síntomas de la ansiedad o depresión dependen de variables que ponen en riesgo la efectividad de estos [68]. Por lo que se ha buscado plantear nuevos abordajes terapéuticos que carezcan de consecuencias farmacológicas [61].

En diferentes países de Europa, Estados Unidos de Norteamérica y Australia se implementaron protocolos que tenían como objetivo reducir la acumulación de estrés [23, 25, 27, 30]. La incorporación de interacciones a través de medios digitales, el acompañamiento social de larga distancia o la interacción con sujetos de compañía como mascotas ayudaron a prevenir los efectos nocivos del estrés generado por el AS [35,36]. Esto resultó en el reconocimiento de la interacción física (*Handling*) como un factor estimulante para generar cambios conductuales en situaciones tan cotidianas como el aislamiento [36].

Por otro lado, la taurina, considerada como un pseudoaminoácido, es una molécula con actividad antioxidante, antiinflamatoria y neurotrófica [68]. Diferentes autores han demostrado que la administración de taurina estimula la capacidad antioxidante a nivel cerebral, muscular, en hígado o riñón [88]. Además, se ha observado que la taurina bloquea mecanismos involucrados con la inflamación como el aumento en la expresión de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  o IL-6) y con ello previene mecanismos proapoptóticos para incrementar la supervivencia celular [75,76]. En modelos animales de hipertensión o de deterioro cognitivo, la administración de taurina regula la actividad neuronal a nivel hipotalámico-pituitario relacionada con el sistema renina-angiotensina-aldosterona [117], además de estimular la liberación de factores de crecimiento involucrados con la supervivencia neuronal, lo cual la hace un candidato idóneo para ser utilizado en modelos de aislamiento en ratas [60].

La combinación de estrategias como el ambiente enriquecido o sesiones

de ejercicio más la administración de taurina ejercen un efecto neuroprotector al prevenir el daño en estructuras cerebrales relacionadas con el aprendizaje, la memoria y la conducta exploratoria [141]. La estrategia del *Handling* y taurina podría combinar el efecto de cada tratamiento para incrementar su eficacia protectora en modelos de aislamiento social.

## Antecedentes

### 3.1 Antecedentes generales

El estrés es considerado un factor que promueve la activación psicofisiológica sostenida, capaz de agotar reservas neuroquímicas y metabólicas que puede producir un estado de vulnerabilidad ante enfermedades como obesidad, diabetes, accidente cerebrovascular, ansiedad, depresión, entre otras [1]. El médico y fisiólogo austrohúngaro Hans Selye definió al estrés como “una respuesta inespecífica del cuerpo ante cualquier exigencia”. Actualmente sabemos, que es un proceso adaptativo que pone en marcha mecanismos de emergencia fundamentales para la supervivencia del individuo [2]. El fisiólogo estadounidense Walter Cannon relaciono el término estrés con respuestas de “*lucha y huida*”, las cuales preparan al individuo para iniciar la actividad motora inmediata, mediante la movilización de los recursos orgánicos, regulados por la actividad de la rama simpática del sistema nervioso autónomo (SNA) [2].

La presencia de estresores en el medio ambiente incrementa la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) e induce una respuesta tisular diferencial en el corazón, pulmón, hígado, riñón, músculo esquelético, así como cerebro, siendo este último el más susceptible a la presencia de corticosteroides, en respuesta al estrés inducido por el aprendizaje de una nueva tarea, se lleva a cabo la liberación de corticosteroides, a pesar de estar asociados al estrés, se ha demostrado que estos son potentes moduladores de procesos cognitivos [3,4, 82]. El estrés en modelos animales indica que la separación social activa el eje HPA e interactúa con los sistemas de neurotransmisores monoaminérgicos, glutamatérgicos y GABAérgicos induciendo alteraciones neuroquímicas a largo plazo [5].

En los seres humanos, los efectos del estrés por aislamiento social (AS) en los mismos sistemas de neurotransmisores se han relacionado con trastornos adictivos, psicóticos y afectivos [4]. Los principales estresores sociales que afectan al individuo son factores laborales (carga mental y control sobre el trabajo), emocionales (situaciones de duelo o enfermedades mentales precedentes) y personales (frecuentemente asociados con relaciones interpersonales) [1].

Con el paso de los años, se han propuesto diferentes teorías que ayudan a comprender el vínculo que existe entre las relaciones sociales y la salud [5]. Los primeros trabajos le pertenecen al sociólogo Emile Durkheim (1973), el cual contribuyó al entendimiento general de cómo la falta de integración social se encuentra relacionada con el suicidio, y, al psicoanalista John Bowlby (1969), el cual propuso la teoría del apego en la que los individuos necesitan tener vínculos afectivos estrechos [6].

### *Trastornos por estrés debido al aislamiento social durante la pandemia por la COVID-19*

La pandemia originada por la COVID-19 generó un ambiente social de estrés en diferentes sectores de la población, principalmente en trabajadores del área de la salud debido a la cuarentena o el AS fueron presentados como una alternativa a nivel mundial para disminuir la tasa de contagios, además con esta medida se buscaba reducir el contacto físico y social entre personas sanas [7], priorizando el distanciamiento social principalmente con personas infectadas y de aquellos que contaban con sospecha de infección. El confinamiento como estrategia ayudó a reducir la probabilidad de contagio entre sujetos sanos e infectados, sin embargo, se presentaron inconvenientes relacionados con la falta de interacción social interindividual y grupal, lo que derivó en el aumento de complicaciones neuropsiquiátricas causadas por el distanciamiento social abrupto. Este fenómeno de aislamiento repercutió a nivel mundial, ya que el aislamiento social prolongado empezó a desencadenar episodios de ansiedad y hubo un incremento en los casos de depresión [7, 8].

El AS y la soledad [83] son problemas de salud pública graves y subestimados, a pesar de los efectos perjudiciales que causan a la salud, existe una falta de conocimiento sobre su aplicación en los ámbitos de la investigación experimental, los estudios clínicos y la aplicación en la práctica clínica, pues su importancia destaca en su asociación con numerosas patologías presentes en la población [8, 9]. El AS y la soledad son fenómenos generalizados y crecientes, se estima que el AS afecta a un tercio de la población, principalmente en países industrializados [10].

De acuerdo con datos reportados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el AS tiene un impacto negativo en la salud física y mental, ya que los datos recabados a partir del confinamiento social demostraron un incremento en el número de casos de ansiedad y depresión y cómo estos pueden contribuir hasta en un 30 % en la aparición de enfermedades cardiovasculares [11]. Para comprender la severidad de las secuelas que causa, se ha propuesto el desarrollo de protocolos en los cuales la soledad y el AS se asocian de forma independiente con resultados desfavorables para la salud de la población, esto podría deberse a la heterogeneidad en las características que presenta la población afectada [12].

Los efectos del AS y la soledad son más evidentes en el contexto de la exclusión social debido a múltiples factores sociales y culturales, durante las estrategias generalizadas de contención de enfermedades infecciosas, como lo fue el confinamiento social provocado por la pandemia de la COVID-19 [9]. La exclusión social y el aislamiento son factores clave de angustia, que se han asociado con trastornos mentales relacionados al estrés [13]. Las regulaciones generalizadas derivadas de la pandemia que inició en el año 2020 resultaron en una reducción significativa en la interacción social y acceso a redes de apoyo, exacerbando situaciones de soledad y aislamiento, esto promovió el interés por describir los efectos ocasionados a nivel conductual y neurológico del AS involuntario [14].

El AS temprano (menor a 1 mes) afecta directamente el desarrollo cerebral de las personas y los factores estresantes de privación dan lugar a cambios neuronales en el hipocampo, la corteza parietal, el lóbulo frontal, estructuras claves en la

función cognitiva, el comportamiento de exploración y la toma de decisiones, lo que contribuye a la reducción de las funciones ejecutivas y propicia la conducta de aversión asociada con mecanismos de protección [15].

La asociación epidemiológica entre el AS y la depresión se basa esencialmente en estudios observacionales con evidencia limitada de causalidad, debido a que fueron enfocados en poblaciones del hemisferio norte [9], las cuales se enfrentan a condiciones geográficas, meteorológicas, socioculturales y políticas, que se encuentran relacionadas con una alta incidencia de enfermedades como la ansiedad y depresión [16, 17]. La “Clasificación de recomendaciones, evaluación, desarrollo y evaluaciones” (por sus siglas en inglés, GRADE”) (Fig.1) ayuda a determinar el grado de afectación en la salud mental del paciente, con una puntuación mayor o igual a 7 determina los efectos adversos del AS [18].

Puntuación	Tipo de desenlace	Desenlace
9	Desenlaces <b>claves</b> para la toma de decisiones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Frecuencia hospitalizaciones</li> <li>• Frecuencia exacerbaciones</li> </ul>
8		
7		
6	Desenlaces <b>importantes</b> , pero no claves para la toma de decisiones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tolerancia al ejercicio</li> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Síntomas respiratorios</li> </ul>
5		
4		
3	Desenlaces <b>no importantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Función pulmonar (ej. VEMS1, CVF)</li> </ul>
2		
1		

Figura 1. Sistema GRADE "Clasificación de los desenlaces de interés". Extraído de Sanabria AJ, Rigau D, Rotaecche R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Aten Primaria* [Internet]. 2015;47(1):48–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.013>.

La OMS reportó que la prevalencia de la ansiedad y la depresión aumentó un 25 % durante la pandemia. Las cifras indican que más de 8 millones de adultos mayores de 50 años se vieron afectados por el aislamiento. Diversos reportes han realizado análisis comparativos, uno de ellos abarcó el periodo del 1 de enero de 2019 al 31 de diciembre de 2021, se registró un aumento en la tasa de suicidio pre- y postpandemia, además, hubo un incremento en las consultas de psiquiatría en un 38.4 % [19]. En el año 2020, se reportaron 3, 941 fallecimientos a causa del suicidio, esto significó un incremento del 7.4 % con respecto al año anterior [20]. Los factores extrínsecos que están fuertemente asociados al AS fueron el estrés generado por las limitaciones para trabajar, la reducción de las redes de apoyo y la poca o nula participación en eventos sociales dentro de sus comunidades, esto derivado de la pandemia [7]. Mientras que los factores intrínsecos que provocaron ansiedad y depresión fueron la soledad, el miedo al contagio, el sufrimiento (por una amplia variedad de situaciones asociadas a la pandemia como preocupaciones financieras, escolares, médicas, etc.) y la muerte de sí mismo o de seres queridos [7].

El más reciente estudio sobre la Carga Global de Enfermedades demostró que la pandemia de 2019 afectó la salud mental en la población joven, los resultados demostraron que la población femenina es la más afectada en comparación con la varonil, esto sugiere alguna predisposición intergénero para presentar signos y síntomas causados por el AS [21]. Las personas que se sometieron al confinamiento social redujeron significativamente la comunicación interpersonal promoviendo complicaciones neuropsiquiátricas como la depresión y ansiedad, la duración y tipo de AS incrementaron la probabilidad de que la población debutara con la sintomatología o que empeorara [22]. La reducción en la frecuencia de interacción está fuertemente asociada a perturbaciones en los pacientes, los cuales pueden presentar anomalías cardiovasculares, trastornos del tracto gastrointestinal relacionado con alteraciones del sueño-vigilia, así como deterioro cognitivo,

ansiedad y depresión [5].

A nivel mundial, se han desarrollado diferentes campañas para comprender las consecuencias conductuales del AS y la soledad [23, 27], sin embargo, algunas de ellas aún no han tenido resultados concluyentes, por lo que se espera que en un periodo de tiempo más amplio se pueda evaluar de manera más precisa el impacto que generó el AS en la salud mental de las personas. La mayoría de las campañas se llevaron a cabo en países de Europa, Norteamérica y Australia [23, 25, 26, 27].

“La iniciativa MONALISA” en Francia [23], esta tuvo como objetivo erradicar la frecuencia de episodios de soledad que sufren aproximadamente 5 millones de franceses, a través del abordaje de poblaciones no mayores a 2,000 habitantes, la mayoría adultos mayores [24].

En el Reino Unido [25] se buscó promover el acompañamiento de las personas que se sintieran solas, a través de actividades, como la interacción intermitente, la interacción de espacios abiertos, la interacción verbal, para recuperar el grado de socialización alterado por el AS [26].

La campaña RISE en Canadá [27], desarrollada por el instituto de Estadística Nacional de Canadá (Statistics Canada), realizó una encuesta poblacional, en la cual se indicó que la incidencia de soledad está presente en personas mayores de 15 años, además, se encontró una correlación entre la frecuencia de episodios de soledad con insatisfacción general [28, 29].

En Estados Unidos Connect2affect [30] fue una campaña que creó una red de recursos para satisfacer necesidades exclusivas de personas aisladas o solitarias, con la finalidad de construir las conexiones sociales que los adultos mayores necesitan [31, 32].

En Australia “La coalición para acabar con la soledad” [33], tuvo como principal objetivo crear campañas para disminuir la frecuencia de casos relacionados entre el AS y su repercusión en la salud mental de la población [31].

El AS no solo ha cambiado la perspectiva psicosocial, sino también ha repercutido en otras áreas de la salud ya que actualmente, la unidad de cuidados intensivos (UCI) no solo atiende una amplia gama de enfermedades y problemas físicos, sino que cada vez son más los casos de trastornos mentales que acuden por atención, lo cual ha llevado a considerar la salud mental como un aspecto clave de la evaluación y atención proporcionada en ellos [32]. Desafortunadamente, la ansiedad y la depresión pueden tener múltiples implicaciones cuando están asociadas con comorbilidades con una enfermedad física debido a que se les ha relacionado con un mayor tiempo de hospitalizaciones, una percepción mayor de síntomas físicos y una menor calidad de vida, hasta un mayor índice de mortalidad [36]. Se ha demostrado que los pacientes con ansiedad y depresión que acuden a los servicios de urgencias que las personas que no padecen estos trastornos [33].

Actualmente, hay pocos estudios enfocados en el efecto de la estimulación táctil (humano-humano) sobre el eje HPA y su impacto conductual en situaciones de AS o similares. No obstante, se han realizado estudios que determinaron la importancia de la interacción táctil (agarrar, dar palmaditas) maternofilial [34] durante la infancia, los beneficios del contacto con animales (propietario-mascota) [35] en periodos de aislamiento, así como la socialización indirecta en ambientes novedosos [36]. Estos trabajos resaltan la importancia del contacto físico en ambientes estresantes, como inductores de respuestas bioquímicas y hormonales que benefician el estado emocional de sujetos que podrían estar sometidos a AS.

Diversos estudios de la farmacocinética de la taurina indican que las dosis orales relativamente altas de taurina no presentan efectos adversos, pues los mecanismos renales, intestinales y hepáticos se encargan de mantener la concentración óptima de taurina en plasma y prevenir su acumulación [147]. Por lo que la dosis de taurina usada en este estudio se considera la dosis mínima segura y efectiva para estimular la respuesta protectora bajo condiciones de daño [142,143]. Los beneficios terapéuticos de la administración de taurina se han estudiado tanto en biomodelos como en humanos. Por un lado, se ha observado que la suplementación crónica de taurina (más de 3 meses continuos a una

concentración de 500ppm) en sujetos sanos causa alteraciones neuroquímicas, metabólicas y conductuales en animales de experimentación [144, 145]. Mientras que, en modelos de daño cerebral la administración de taurina por cortos periodos de tiempo, menores de 30 días, se observa un efecto neuroprotector relacionado con el incremento de la respuesta antioxidante, antiinflamatoria y antiapoptótica [127] lo que promovería la recuperación del rendimiento neuromotriz en ratas infantiles [146]. En pacientes con diabetes tipo 2, la suplementación con taurina (1g/día, tres veces al día por 8 semanas) causó un efecto antioxidante, antiinflamatorio y ayudó a controlar los índices glicémicos [148].

La dosis de taurina usada en este estudio se considera la dosis mínima efectiva para estimular la respuesta protectora bajo condiciones de daño [142, 143]. Los beneficios terapéuticos de la suplementación de taurina se han estudiado tanto en biomodelos como en humanos. Por un lado, se ha observado que la suplementación crónica de taurina (más de 3 meses continuos) en sujetos sanos causa alteraciones neuroquímicas, metabólicas y conductuales en biomodelos [144, 145]. Mientras que, en estudios con modelos de daño cerebral con el uso de la taurina por periodos cortos, por días o menores a un mes, la taurina ejerce efectos neuroprotectores que incluyen el incremento de la respuesta antioxidante, antiinflamatoria y antiapoptótica [127] capaz de participar en la recuperación del rendimiento neuromotriz de ratas infantiles [146]. Mientras que, los estudios de la farmacocinética de la taurina indican que las dosis orales relativamente altas de taurina no presentan efectos adversos, pues los mecanismos renales, intestinales y hepáticos se encargan de mantener la concentración óptima de taurina en plasma [147]. En pacientes con diabetes tipo 2, la suplementación con taurina (1g/día, tres veces al día por 8 semanas) causó un efecto antioxidante, antiinflamatorio y ayudo a controlar los índices glicémicos [148].

### 3.2 Antecedentes específicos

Al analizar al agente estresor, nos permite contemplar características específicas de este, por lo que existen criterios que se deben de cumplir para ser considerado como tal, debe desencadenar mecanismos fisiológicos corporales capaces de

detectar el estímulo estresor (recepción del estresor y filtro de la información sensorial por el tálamo) [80]. El procesamiento de la información ambiental debe ser tratado por estructuras cerebrales superiores encargadas de generar un cambio de conducta ante el estímulo estresor (programación de la reacción al estrés en circuitos neuronales entre la corteza prefrontal y el sistema límbico por un análisis comparativo entre la nueva situación y los “recuerdos”) [36]. Por último, una respuesta corporal que involucra la interrelación orgánica correspondiente a la intensidad y duración del estresor (activación de la respuesta del organismo, normalmente asociada a la activación de la amígdala y el hipocampo) [37].

La respuesta ante el procesamiento del factor estresor engloba el síndrome general de adaptación, dicha respuesta se establece por periodos de tiempo en los que se llevan a cabo procesos fisiológicos. La adaptación del organismo está delimitada en fases, la “fase de alerta” incluye la reacción a un estresor, aquí el hipotálamo estimula a las glándulas suprarrenales para secretar adrenalina causando el aumento de la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria, vasoconstricción y un aumento del estado de alerta. La permanencia del agente estresante sobre estimula a las glándulas suprarrenales lo que causa un incremento en la liberación de cortisol hacia el torrente sanguíneo, el cual ejerce su efecto glucocorticoide al incrementar los niveles de glucosa sanguínea para su bioasimilación en los músculos, corazón y cerebro, por otro lado, causa un efecto de vasoconstricción para redirigir el flujo sanguíneo a los órganos que participan en los procesos de “*lucha o huida*”, estas respuestas comprenden a la “fase de defensa”. En situaciones en las que la duración del estrés supera las semanas o meses, se presenta la “fase de agotamiento”, en la que se establece una desregulación hormonal crónica progresiva que causa deterioro funcional a diferentes niveles [37].

El estrés ejerce efectos perjudiciales a la salud, esto debido a la gran diversidad de reacciones desencadenadas ante los estímulos generados, lo que implica una serie de respuestas negativas entre las que resaltan los cambios conductuales, autónomos, endocrinos y neuroquímicos. El psicólogo

estadounidense George S. Everly menciona tres ejes de activación psicofisiológica: el eje neural, endocrino y neuroendocrino; siendo el hipotálamo una de las estructuras más importantes en el proceso del estrés y coordina la interacción entre el sistema endocrino y el sistema nervioso [37]. La respuesta fisiológica ante estímulos estresores implica la activación del eje HPA y del SNA conduciendo a inducir hiperactividad cardiopulmonar principalmente [37,84].

En condiciones normales, el cortisol ejerce una retroalimentación negativa sobre la actividad hipotálamo-hipofisaria en la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), respectivamente. Se distinguen tres tipos de retroalimentación: rápida (de segundos a minutos), lo que implica la presencia de receptores de membrana (complejo receptor GABAa) proporciona el aumento de cortisol plasmático y que no dura más de diez minutos. La retroalimentación intermedia (de horas) causa la disminución de la secreción de CRH y de arginina-vasopresina (AVP). Una retroalimentación lenta (de horas a días) provoca la disminución de la síntesis de ACTH hipofisaria, de CRH y de AVP hipotalámicas [7]. Se ha observado que la regulación incorrecta del eje HPA tiene una fuerte asociación con varios trastornos mentales [38]. Estudios en personas expuestas a traumas revelaron sensibilización de la respuesta del eje HPA al estrés, aumento de la actividad del factor liberador de corticotropina central (CFR), resistencia a los glucocorticoides, activación inmunitaria y reducción del volumen del hipocampo [39].

El estrés crónico puede afectar negativamente al hipocampo, a través de diversos mecanismos, como la reducción del volumen hipocampal al específicamente en el giro dentado además de una disminución de la neurogénesis [40], lo que compromete la capacidad para la generación de nuevas neuronas [41], alteraciones en la plasticidad sináptica con una disminución en la densidad y funcionalidad de las sinapsis [41], desregulación del eje HPA en el cual existe una elevación en la liberación de glucocorticoides [42] y cambios en la expresión génica, afectando procesos celulares y moleculares fundamentales para la función neuronal normal y la plasticidad sináptica [41, 42].

Las perturbaciones del eje corticotrópico causadas por la hipersecreción de cortisol genera anomalías neuroendocrinas que van desde problemas psiquiátricos, hasta el incremento en los episodios de ansiedad o depresión severa [43]. El papel del estrés precoz se discute particularmente en la génesis de hiperactividad del eje corticotrópico, lo cual es un factor de vulnerabilidad para la depresión [42]. El estrés condiciona el funcionamiento orgánico y predispone a fallas en el sistema inmune ante determinadas enfermedades, pero las alteraciones de salud, además de ser manifestaciones del estrés, contribuyen a agravar el estado de salud de los pacientes [43].

La retroalimentación intermedia causa la disminución de CRH y AVP en circulación, lo que compromete la capacidad del cuerpo para responder al estrés, mantener la homeostasis y la retroalimentación lenta, lo que conlleva a una serie de ajustes a largo plazo en la función endocrina, inmunológica, metabólica y cardiovascular, se implican en la expresión y presencia de dos tipos de receptores: receptores tipo I dotados de gran afinidad por la aldosterona y los glucocorticoides (localizados principalmente en el sistema límbico), controlan la inhibición tónica de la secreción basal de glucocorticoides, y los receptores tipo II de afinidad más baja por los glucocorticoides y aldosterona, debido a que se encuentran ampliamente distribuidos en el SNC [2], podrían considerarse factores de susceptibilidad para que el funcionamiento de circuitos neuronales relacionados en la conducta. [42].

El confinamiento derivado de la emergencia sanitaria por COVID-19 en el periodo de 2020 a 2021 incrementó la frecuencia en la incidencia de casos de ansiedad y depresión a nivel mundial ya que actuó en la población como un agente estresante [44]. El AS se consideró uno de los principales factores desencadenantes de trastornos metabólicos, cardiovasculares y neurológicos [44]. En 2021, la Encuesta Nacional de Bienestar Autorreportado (ENBIARE) puntualizó que el 19.3 % de la población adulta tiene síntomas de ansiedad severa, mientras que el otro 31.3 % mostró síntomas de ansiedad mínima o en algún grado [44]. Además, el 14.8 % de la población adulta perdió su trabajo o negocio en los últimos doce meses (entre julio de 2020 y julio de 2021) sin poder recuperarlo [44].

Un trauma emocional puede desencadenar una cascada de eventos neurobiológicos que tienen consecuencias duraderas. El abuso y la negligencia en el ámbito físico o emocional a temprana edad pueden desregular el sistema neurobiológico, lo que lleva a problemas posteriores de regulación emocional [46]. Los traumas emocionales pueden dejar huellas que persisten incluso después de la remisión de la depresión y hacen que los individuos sean vulnerables a la aparición de nuevos episodios, incluso bajo la influencia de un estrés moderado [85].

Los trastornos relacionados con el estrés pueden representar una grave amenaza para la calidad de vida y la disfunción en la vida diaria puede interferir con la vida social y la salud física [45]. La clasificación Estadística Internacional de Trastornos Mentales (CIE-10; OMS) [46] identifica al estrés como un trastorno mental no psicótico [45, 46].

De forma contradictoria, se ha demostrado que la exposición a factores estresantes emocionales repetidos produce una mayor formación de sinapsis y crecimiento dendrítico en la amígdala basolateral, retracción dendrítica en el hipocampo y comportamiento similar a la ansiedad frente a desencadenantes específicos [46], esto podría ayudar a generar respuestas de aprendizaje para estimular conductas de regulación emocional que permitan la “*lucha o huida*” [47]. Por otro lado, estudios de neuroimagen han encontrado hipoactividad en el lóbulo frontal, el cíngulo anterior y las áreas talámicas, lo que indica los efectos del estrés en la función ejecutiva, atención y la integración cognitiva, conmemorativa, afectiva y somatosensorial [46].

Existe un modelo de vulnerabilidad por déficit de habilidades sociales el cual predice que las personas con habilidades sociales inadecuadas corren el riesgo de sufrir una serie de problemas psicosociales, especialmente cuando se enfrentan al estrés. Las personas que tienen buenas habilidades sociales o competencias comunicativas disfrutan de una amplia gama de resultados positivos [48]. Entre los inconvenientes asociados a la falta de habilidades sociales, los problemas de salud mental han destacado, la depresión (Segrin, 2000) [49], la ansiedad (Monti 1984) y

esquizofrenia (Brüne, Schaub, Juckel y Langdon 2011) [50]. El modelo de vulnerabilidad por déficit de habilidades sociales destaca dos vías patogénicas en la alteración de la salud mental. En la primera, las personas con déficit no solo son más vulnerables a los efectos adversos del estrés, sino que pueden experimentar más estrés en sus vidas que las personas con habilidades sociales más funcionales [51].

Y en la segunda vía, las personas que carecen de los medios para comunicarse con los demás de manera eventual experimentan la soledad (Lodder, Goossens, Scholte, Engels y Verhagen 2016) [52].

Como consecuencia del AS, actualmente hay una amplia variedad de estrategias que están siendo implementadas para mitigar los efectos negativos de esta, sin embargo, los resultados aún no son concluyentes. A pesar de ello, aportan hallazgos que podrían ayudar a pulir el abordaje terapéutico en pacientes con alteraciones conductuales causadas por el AS. Por lo que esto representó un reto en el abordaje de este tipo de pacientes. A raíz de esto se optó por otras alternativas para disminuir los efectos del AS, por lo que fue necesario diseñar estrategias que impliquen la interacción física sin poner en riesgo la salud de terceros, con lo que la autoestimulación (acariciar, frotar o rascar) cobró gran relevancia [86,87]. Los reportes indican que el contacto piel con piel dado por la estimulación táctil, los gestos de auto toque en el pecho zona cercana al corazón, la cara o el vientre activan una respuesta subconsciente que ofrece una alternativa para reducir la tensión corporal o emocional [53, 54, 55]. Debido a que se ha demostrado que el tacto mejora la capacidad de afrontar el estrés al activar mecanismos fisiológicos [55], implicados en la secreción de oxitocina [56]. Asimismo, la estimulación táctil incrementa la actividad vagal ayudando a reducir tanto la hiperactividad del eje HPA [57] y los niveles de cortisol [58].

Los esquemas de tratamiento establecidos para la ansiedad y la depresión incluyen combinaciones farmacológicas y no farmacológicas como lo son la psicoterapia, ejercicio, cambios en el estilo de vida, técnicas de relajación y apoyo social [59, 60]. El uso de tratamientos farmacológicos para pacientes diagnosticados

con ansiedad incrementó un 3.701 %, mientras que el tratamiento para la depresión lo hizo en un 1.652 % tras el periodo de pandemia [61].

En estos pacientes, se siguen observando efectos secundarios, además de que se detectaron situaciones que han dificultado la obtención de información concerniente al efecto de dichos tratamiento con el abandono del tratamiento ansiolítico y antidepresivo [62, 63] o que el manejo farmacoterapéutico actual de la depresión es frecuentemente impreciso debido a las deficiencias en la dosis y la duración [64, 65], entre otros, lo que hace más difícil el abordaje farmacológico en este tipo de situaciones [65, 66, 67]. Se ha reportado la aparición de codependencia en los pacientes con ansiedad o depresión tratados, así como un mal manejo terapéutico (incluido el abandono al tratamiento). La farmacología terapéutica afronta un reto importante, por lo que es necesario utilizar nuevas estrategias terapéuticas que ofrecen un efecto ansiolítico, antidepresivo y neuroprotector. El uso de agentes con capacidad neuroprotectoras y neurorestauradora ha cobrado gran relevancia, y la taurina es uno de ellos.

La taurina es un  $\beta$ -aminoácido con actividad neuroquímica, inmunomoduladora y antioxidante que se encuentra altamente concentrado en el cerebro. Por otra parte, en modelos de daño en murinos, la administración con taurina ha mostrado ejercer un efecto protector dosis-dependiente [68].

El SNC es un tejido altamente susceptible ante el estrés, lo que genera respuestas de hiperactividad neuronal mediadas por el eje HPA y causando una hipersensibilidad al cortisol y promoviendo hiperexcitabilidad neuronal [88]. Se ha reportado que la taurina modula la actividad nerviosa tanto en la potenciación a largo plazo [69,70] como la dependiente de cortisol [71] a través su efecto neuromodulador al actuar como agonista sobre los receptores GABA<sub>A</sub> y glicina, lo que ayuda a modular la actividad excitatoria al regular la actividad de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), canales de fuga de K<sup>+</sup> así como mantiene la homeostasis intracelular del Ca<sup>2+</sup> previniendo daño por excitotoxicidad [72].

En modelos de daño hipóxico en tejido nervioso, la administración de taurina

(50 ppm) ejerce un efecto antiapoptótico y citoprotector [72, 73], además puede ejercer un efecto antioxidante a través de la formación de haloaminas de taurina, que por una parte disminuyen la concentración de ROS e inducen un incremento en la eficiencia enzimática de SOD y GPx [68], por otro lado, estas mismas haloaminas son capaces de bloquear la activación de NF- $\kappa$ B [74] para prevenir la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$  e IL-6), la autólisis y modulada por la actividad de IL-10 [75] ejerciendo un efecto antiinflamatorio [76].

Los estudios clínicos que utilizan a la taurina con un agente ansiolítico o antidepressivo son pocos. Los reportes indican que, en modelos murinos que evalúan conducta similar a la ansiedad o depresión, la administración de taurina (22.5 mmol/kg) incrementa la actividad de los receptores glicinérgicos (GlyR), sin presentar efectos adversos sobre la cognición [69]. Mientras que en modelos de estrés intermedio en ratas, la administración de taurina (22.5 mmol/kg) (200 - 500 mg o 22.5 mmol/kg de taurina) previno el incremento del estrés oxidativo [76], disminuyó los niveles de cortisol y glutamato, incrementó los niveles de intermediarios en el metabolismo de dopamina, noradrenalina y 5-HT [60] y rescata los niveles de factores de crecimiento (BDNF, FGF-2 y VEGF), pudiendo observar una mejor conducta exploratoria y cognitiva con la administración de taurina. Con las evidencias antes mostradas, se plantea la idea que la taurina podría ejercer un efecto neuroprotector en un modelo de AS en ratas.

## Planteamiento del problema

El aislamiento social derivado de la pandemia en el 2020 desencadenó respuestas emocionales adversas que terminó en cuadros de ansiedad y depresión en la población, estas son consideradas uno de los principales problemas psiquiátricos/psicológicos de salud pública. Se ha reportado que ambas comparten el mismo origen, la exposición a ambientes fuertemente estresantes, sin embargo, presentan signos y síntomas distintos. Ambas impactan de forma importante a los

pacientes que sufren este tipo de patologías. Actualmente la población económicamente activa es más propensa a la exposición a ambientes altamente estresantes, teniendo como consecuencia el deterioro de su salud al presentar diferentes situaciones que comprometen su estado de salud, por ejemplo, hipertensión, fluctuaciones en el funcionamiento del sistema inmune, cambios de ánimo, modificaciones en los hábitos alimenticios, pobre o nula importancia en sus ciclos de sueño-vigilia, etc. En conjunto estos factores promueven un estado constante de alerta que termina afectando la salud mental y la conducta de los sujetos afectados.

Los modelos murinos expuestos a estímulos estresores han permitido obtener evidencia de los efectos adversos que provocan, asimismo son utilizados para la investigación de tratamientos farmacológicos dirigidos a reducir las secuelas bioquímicas y conductuales en estos. Sin embargo, los modelos actualmente utilizados presentan un grado de complejidad que podría arriesgar la integridades de los biomodelos. El modelo de aislamiento social en ratas adultas, simula las condiciones de pobre interacción social en la población durante el confinamiento originado por la pandemia del 2020. Por lo que actualmente, esto representa un reto importante en la intervención de la población afectada para reducir las alteraciones conductuales en la ansiedad y depresión.

Derivado de esto, la comunidad científica se ha interesado en la búsqueda de tratamientos o intervenciones no farmacológicas para mitigar los signos y síntomas de la ansiedad y depresión, como lo serían la administración de taurina y la utilización del *Handling* en el presente trabajo. Estudios preliminares indican que la taurina ejerce efectos neuroprotectores en diversos modelos de daño cerebral. Mientras que, el *Handling* activa mecanismos fisiológicos capaces de disminuir las conductas de ansiedad y depresión en modelos animales. Esto confirma que de forma individual, los tratamientos tienen un potencial prometedor ansiolítico y antidepressivo. Hasta el momento no se ha evaluado el efecto combinado de la administración de taurina y el *Handling*.

A nivel mundial, se ha puesto un interés importante en la salud mental en la

población a raíz de las secuelas conductuales causadas por el aislamiento durante el confinamiento por la pandemia en 2020. Por lo que, se han propuesto diferentes estrategias para reducir las afecciones bioquímicas y conductuales. Estas van desde la reincorporación de los afectados a ambientes enriquecidos o con tratamientos neuroprotectores para prevenir o disminuir la aparición de los signos y síntomas de ansiedad y depresión.

## Objetivos

### 5.1. General

Determinar el efecto de la administración de taurina y *Handling* sobre los niveles de marcadores de estrés en un modelo de aislamiento social en rata.

### 5.2. Específicos

Evaluar el efecto de la administración de taurina y *Handling* sobre los cambios conductuales en un modelo de aislamiento social en rata.

Evaluar el efecto de la administración de taurina y *Handling* sobre los niveles de nitritos, malonildialdehído (MDA) & 4-hidroxiálquenos (4-HDA) en cerebro y glándula suprarrenales de ratas expuestas a un modelo de aislamiento social.

Evaluar el efecto de la administración de taurina sobre los niveles de cortisol en pituitaria, glándulas suprarrenales y suero de rata expuestas en un modelo de aislamiento social en rata.

## Material y métodos

### *Diseño del estudio*

El proyecto contó con las características de un diseño analítico, prospectivo, experimental y multietápico.

### *Ubicación espacio-temporal*

El proyecto fue prospectivo - transversal.

### *Estrategia de trabajo*

El inicio experimental se llevó a cabo con el establecimiento de las condiciones de experimentación en los respectivos protocolos (Control, aislamiento, administración de taurina y *Handling*), lo que llevó a la obtención de los grupos controles, los cuáles fueron 1. Control sin tratamiento (Ctrl st), 2. Aislamiento (Ais) y 3. *Handling* (*Hand*). Posteriormente, se comenzó a trabajar con los grupos 4. aislamiento + taurina (Ais + Tau) y 5. *Handling* + taurina (*Hand* + Tau). Al finalizar los 2 meses de aislamiento se llevó a cabo la evaluación conductual una vez concluidas las pruebas, fueron obtenidas las muestras biológicas de los animales de experimentación de todos los grupos para almacenarlas en un ultracongelador a -70 °C hasta las determinaciones bioquímicas.

La evaluación conductual contó con las pruebas de campo abierto, nado forzado y laberinto elevado en cruz. Con lo que se cumplió el primer objetivo específico de este trabajo. Mientras que la evaluación bioquímica de este protocolo contó con las determinaciones a través de métodos espectrofotométricos de proteínas totales, nitritos, malonildialdehído y 4-hidroxi-alquenos (MDA & 4-HDA) y cortisol en muestras de cerebro de rata, y con ello se cumplieron los objetivos 2 y 3 de proyecto.

Los animales de experimentación que fueron utilizados en este protocolo se mantuvieron bajo las condiciones marcadas en la legislación mexicana NOM-062-ZOO-1991.

### *Muestreo*

### *Definición de la unidad de población*

Se utilizaron ratas macho de la cepa *Wistar* que se mantuvieron libres de

cualquier tratamiento o daño hasta que alcanzaron un peso corporal de 200 - 220 g.

#### *Selección de la muestra*

De un grupo de 30 ratas con las que contó este protocolo, fueron distribuidas de forma aleatoria para formar parte de cualquiera de los grupos mencionados en la sección "Estrategia de trabajo". Cada grupo experimental contó con 6 individuos (n = 6).

#### *Criterios de selección de las unidades de muestreo*

##### *Criterios de inclusión*

Ratas macho de la cepa *Wistar* (peso corporal inicial 200 - 220 g) sanas obtenidas del bioterio del CINVESTAV.

Ratas macho a las que no se les expuso a ningún ambiente estresor o administración.

##### *Criterios de exclusión*

Ratas macho de cualquier otra cepa.

Ratas que no cumplieran con el rango de peso corporal (200 - 220 g).

Ratas que ya hayan formado parte de cualquier protocolo de experimentación.

Ratas que previamente hayan sido expuestas a ambientes estresantes.

##### *Criterios de eliminación*

Ratas hembra.

Ratas enfermas o que presenten signos de cualquier enfermedad.

Ratas a las que se les haya administrado cualquier agente antioxidante, en especial

taurina.

#### *Diseño y tipo de muestreo*

El protocolo contó con un diseño analítico, transversal, prospectivo, experimental y multietápico. Y el tipo de muestreo fue aleatorio.

#### *Tamaño de la muestra*

El protocolo contó con 30 sujetos experimentales.

#### *Definición de las variables y escalas de medición*

Variables independientes: Aislamiento, *Handling* y administración con taurina.

Variables dependientes: Conductas similares a ansiedad o depresión inducidas por estrés y parámetros bioquímicos.

#### *Método de recolección de datos*

Pruebas conductuales: Los datos obtenidos de las pruebas conductuales (campo abierto, nado forzado y laberinto elevado en cruz) corresponden a los ensayos independientes por sujeto experimental en cada prueba y posteriormente fueron promediados y reportados por grupo.

Pruebas bioquímicas: Los datos que se obtuvieron de las pruebas bioquímicas ( $\text{NO}_2^-$ , MDA & 4-HDA, cortisol), corresponden a tres ensayos independientes, promediados por individuo y reportados por grupo.

#### *Técnicas y procedimientos*

El bioterio del CINVESTAV proporcionó a las ratas macho de la cepa *Wistar* (peso corporal de 190 - 210 g), las cuales fueron mantenidas en condiciones controladas de temperatura ( $22 \pm 3$  °C) y ciclos de luz oscuridad (12 - 12 h) en las instalaciones del bioterio "Claude Bernard" de la BUAP. A los sujetos de experimentación se les mantuvo con alimento (LabDiet 5008) y agua *ad libitum*

hasta que alcanzaron el peso corporal ideal para comenzar con la distribución de los grupos.

Los grupos de experimentación fueron 1. Grupo Control: conformado por ratas que solo fueron manipuladas para el aseo diario; 2. Grupo Aislamiento: formado por ratas que fueron colocadas en cajas individuales y solo se manipularon para poder llevar a cabo el aseo; 3. Grupo *Handling*: conformado por ratas que fueron manipuladas durante 5 min por día por 5 días a la semana; 4. Grupo Aislamiento + taurina y 5. Grupo *Handling* + taurina: estos grupos contaron con las condiciones de los grupos de aislamiento y *Handling* más la suplementación de taurina por ocho semanas. Al finalizar los dos meses, se realizaron las pruebas conductuales de campo abierto, nado forzado y laberinto elevado en cruz. Posteriormente, se obtuvieron las muestras biológicas de cada individuo a través de la disección de la glándula suprarrenal y cerebro (disectado a su vez en bulbos olfatorios, corteza prefrontal, corteza temporoparietal, hipocampo, cerebelo y glándula pituitaria).

#### *Determinaciones bioquímicas*

##### *Determinación de nitritos ( $\text{NO}_2^-$ )*

Los sobrenadantes de las muestras se utilizaron para obtener la concentración de  $\text{NO}_2^-$  en las muestras a través del método de Griess [16]. La reacción se basa en la capacidad del óxido nítrico (NO) para reaccionar con compuestos aromáticos y dar como productos compuestos de diazonio, estos pueden ser fácilmente detectados utilizando un espectrofotómetro a 540 nm. El reactivo de Griess consiste en la preparación de una solución en volúmenes iguales de dihidrocloruro de N-1- naftiletilendiamina al 0.1 % disuelta en agua destilada y de sulfanilamida al 1.32 % disuelta en ácido acético glacial (60 %). La concentración de  $\text{NO}_2^-$  fue calculada a través de la interpolación de la densidad óptica de las muestras utilizando una curva estándar de nitrito de sodio ( $\text{NaNO}_2$ , 0.5 a 1.0  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) y que fue determinada de forma paralela a cada ensayo.

### *Determinación de malonildialdehído (MDA) & de 4-hidroxiacetonales (4-HDA)*

Los productos finales de la lipoperoxidación son fácilmente detectables a través del método de Gerard-Monnier [17]. El MDA & 4-HDA presentes en los sobrenadantes en 200  $\mu$ L de muestra reaccionan con 650  $\mu$ L de N-metil-2-fenilindol (10.3 mM) que previamente fue disuelto en una mezcla de acetonitrilo y metanol (3:1) y 150  $\mu$ L de ácido metanosulfónico. La mezcla de reacción se incubó a 45 °C por 1 h y posteriormente se centrifugó a 3000 rpm durante 10 min. Las absorbancias obtenidas a 586 nm en un espectrofotómetro fueron utilizadas para determinar la concentración de MDA & 4-HDA a partir de una curva estándar de 1,1,3,3-tetrametoxipropano (1 a 10  $\mu$ g mL<sup>-1</sup>).

### *Inmunoensayo Enzimático*

#### *Determinación de cortisol*

El tejido homogeneizado y el plasma se utilizaron para determinar los niveles de cortisol presentes. Se tomaron en cuenta las indicaciones del proveedor del kit de ELISA para llevar a cabo las determinaciones de los niveles de cortisol (A73905) [78]. Las muestras y reactivos estuvieron a temperatura ambiente (18-23°C), se colocó 25  $\mu$ L de los estándares de cortisol, control y muestras en los pozos, posteriormente se agregaron 50  $\mu$ L de biotina a cada pozo más 100  $\mu$ L del conjugado, se mezcló en un agitador por 10 segundos para ser incubados por 60 minutos a temperatura ambiente. Una vez pasado el tiempo de incubación se realizó el lavado de los pocillos en 3 ocasiones con 300  $\mu$ L de solución de lavado 1X. Posteriormente se agregó 100  $\mu$ L de sustrato de TMB en cada pozo y se incubaron por 15 minutos. Se frenó la reacción con 50  $\mu$ L de solución de frenado y se mezcló por 30 segundos habiendo un cambio de coloración de azul a amarillo, para finalizar se leyó la densidad óptica a 450 nm por 20 minutos.

### *Pruebas conductuales*

#### *Campo Abierto*

La prueba de campo se realizó en una caja (60 x 60 x 60 cm) que en la base está dividida en 9 cuadrantes. El ensayo inició cuando el sujeto fue colocado en el cuadrante 1 sin la posibilidad de observar el resto del interior de la caja. Cada ensayo duró 10 minutos, se contabilizaron el número de visitas al cuadrante central, actividad vertical, distancia recorrida y número de toques a la pared [79].

#### *Nado Forzado*

La prueba de nado forzado se realizó introduciendo a los sujetos de experimentación en un contenedor cilíndrico (20 cm de diámetro x 50 cm de altura) el cual fue llenado de agua en un 90 % de su capacidad total, cada ensayo duró 5 minutos y se realizó por triplicado. En esta prueba se registró la latencia de inmovilidad, el número de buceos, bolos y escaladas (intentos de escape) [80].

#### *Laberinto Elevado en Cruz*

En la prueba de laberinto elevado en cruz, cada individuo fue colocado en el centro del laberinto (intersección de los brazos). Los sujetos de experimentación tuvieron libre exploración al centro de los brazos. Cada ensayo duró 5 minutos y se realizó por triplicado. Se registró la entrada a los brazos abiertos, cerrados, el tiempo de exploración y de inmovilidad [81].

#### *Diagrama de trabajo*

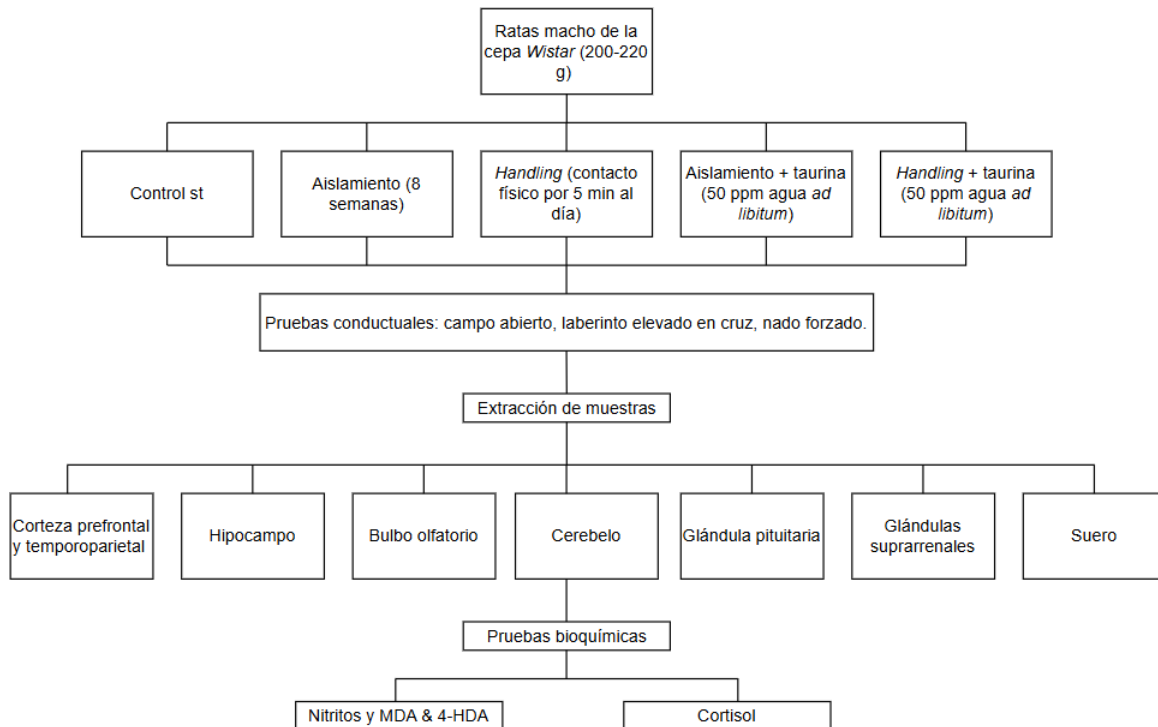


Figura 2. Diagrama de trabajo del protocolo de investigación “Efecto de la administración de taurina y Handling en un modelo de aislamiento social en rata”.

### *Análisis de datos*

#### *Pruebas bioquímicas e inmunoensayos*

Los datos de las determinaciones  $\text{NO}_2^-$ , MDA & 4-HDA fueron reportados como la concentración del analito correspondiente ( $\text{mM mg proteínas totales}^{-1}$ ). Y los datos de las determinaciones de cortisol se reportaron como  $\text{ng de cortisol mL}^{-1}$ . Los valores obtenidos se reportaron como el promedio  $\pm$  SEM de al menos 6 experimentos independientes. Los resultados de las pruebas bioquímicas e inmunoensayo fueron analizados con la prueba de ANOVA de dos vías y comparación múltiple, post hoc Tukey. Las comparaciones intragrupal se realizaron contra el grupo Control sin tratamiento (\*), el grupo Aislamiento y el grupo *Handling* (•) (^). El análisis estadístico se llevó a cabo con el software Graphpad 9.0.0. Se considerará al valor de  $P < 0.05$  como un indicador de diferencia estadísticamente significativa.

### *Pruebas conductuales*

Los resultados de las pruebas conductuales fueron obtenidos de 6 sujetos experimentales, los datos se encuentran presentados como el promedio  $\pm$  error estándar de la media (SEM) de experimentos repetidos por triplicado. Estos datos fueron analizados con la prueba de ANOVA de dos vías para datos no paramétricos (Tukey). Se realizaron comparaciones intergrupales contra el grupo Control sin tratamiento (\*), el grupo Aislamiento (^) y el grupo *Handling* (•). El análisis estadístico se llevó a cabo con el software Graphpad 9.0.0. Se considerará al valor de  $P < 0.05$  como un indicador de diferencia estadísticamente significativa.

### *Diseño estadístico*

#### *Hipótesis estadística*

La administración de taurina previene las alteraciones bioquímicas y conductuales causadas por el modelo de aislamiento en rata.

#### *Pruebas estadísticas*

##### *Datos paramétricos*

Los valores de las determinaciones bioquímicas ( $\text{NO}_2^-$ , MDA & 4-HDA), cortisol fueron analizados con la prueba de ANOVA de dos vías, post-hoc Tukey.

##### *Datos no paramétricos*

Los datos de las pruebas conductuales fueron clasificados con una distribución no paramétrica, por lo que serán analizados con una ANOVA de dos vías para datos no paramétricos (Tukey).

### *Logística*

#### *Recursos humanos*

El alumno Ricardo Daniel Cordero Mendoza (MPSS), la D. en C. Ana Karina Aguilar

Peralta (asesor metodológico) y el D. en C. Alejandro González Vázquez (asesor experto) participaron de forma activa en cada una de las etapas durante el desarrollo hasta la conclusión de este protocolo.

### *Recursos materiales*

El mantenimiento de los grupos experimentales, así como la ejecución de las pruebas conductuales se realizaron en las instalaciones de la facultad de Medicina, laboratorio 305 del 3MED2 de la BUAP. Mientras que las determinaciones bioquímicas, así como la cuantificación de los niveles de cortisol se realizaron en el Laboratorio de Investigaciones Químico-Clínicas de la Facultad de Ciencia Químicas en Ciudad Universitaria de la BUAP.

### *Recursos financieros*

El presente protocolo está soportado por la aprobación del proyecto "Uso de antioxidantes y *Handling* sobre el estrés en un modelo de aislamiento social" con el número de folio No. SIEP/052/2023, dicho proyecto que ya fue previamente aprobado por el comité de investigación y bioética de la facultad de enfermería cabe aclarar que no cuenta con financiamiento externo y la adquisición de los recursos correrá a cargo de los asesores experto y metodológico.

## Resultados

### PRUEBAS CONDUCTUALES

#### *CAMPO ABIERTO*

En la figura 1. se muestran los resultados de la prueba de campo abierto, la cual

nos permitió evaluar la actividad motora y el comportamiento emocional de los animales de experimentación en un espacio abierto y desconocido; esta prueba es útil para analizar la conducta exploratoria, el nivel de ansiedad y actividad general; para ello, se evaluaron parámetros como el número de cruces entre cuadrantes (Fig. 3A), el acicalamiento de los animales (Fig. 3B), el número de entradas al cuadro central (Fig. 3C), el número de estiramientos o conducta vertical (Fig. 3D), y el número de eventos dedicados a comportamientos específicos como micciones y defecaciones (Fig. 3E y 3F).

De acuerdo con los resultados, el grupo *Handling* + taurina mostró una reducción en la latencia de cruce en línea de  $32.91 \pm 10.77$  % ( $^{\circ}P = 0.0285$ ) cuando se compara respecto al grupo aislamiento + taurina (Fig. 3A). Además, la administración de taurina en el modelo de aislamiento causó un incremento en la conducta de acicalamiento de los animales ( $542.85 \pm 137.76$  % ( $**P = 0.0092$ );  $309.09 \pm 87.66$  % ( $^{\wedge}P = 0.0236$ )), en comparación con el grupo control y el grupo aislamiento, respectivamente (Fig. 3B). En cuanto a la conducta vertical (estiramiento), tanto el modelo de aislamiento social como el grupo *Handling* mostraron incrementos significativos, de  $37.70 \pm 125.21$  % ( $****P < 0.0001$ ) y  $363.63 \pm 166.49$  % ( $****P < 0.0001$ ), respectivamente, frente al grupo control sin tratamiento (Fig. 3D). Por otro lado, la administración con taurina en los grupos de aislamiento social y *Handling* redujo la latencia de estiramiento en  $95.46 \pm 2.36$  % ( $^^^^P < 0.0001$ ) y  $90.92 \pm 3.20$  % ( $^^^^P < 0.0001$ ), respectivamente, en comparación con el grupo aislamiento (Fig. 3D). La taurina en el grupo aislamiento ( $100 \pm 63.24$  % ( $****P < 0.0001$ )) y en el grupo *Handling* ( $100 \pm 63.24$  % ( $****P = 0.9933$ )) disminuyó la actividad vertical cuando se compara respecto al grupo *Handling* (Fig. 3D)

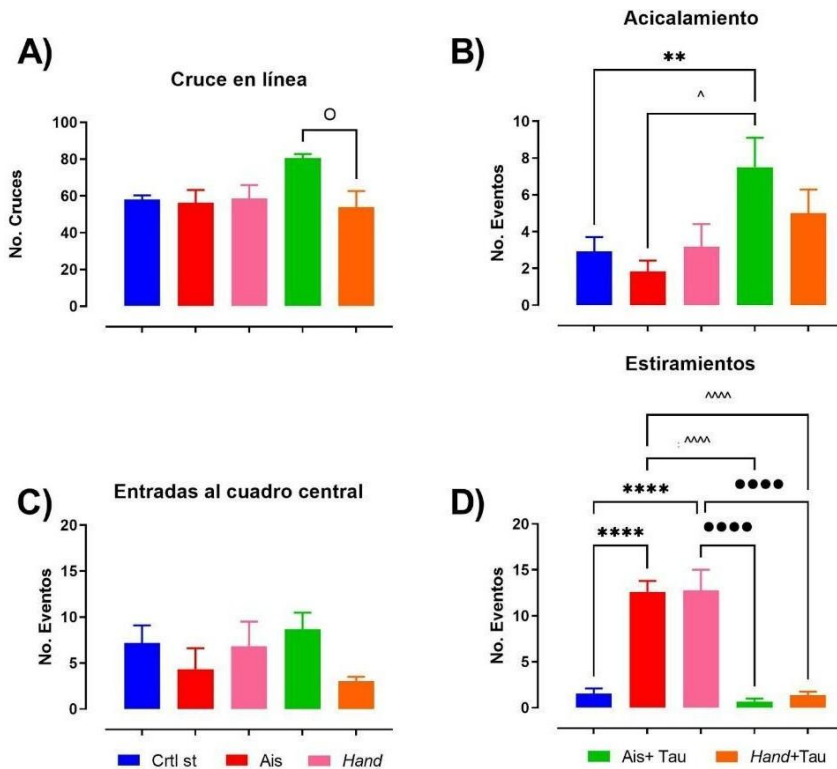


Figura 3. El *Handling* y la administración con taurina previenen las alteraciones exploratorias en el campo abierto. Los valores muestran el promedio  $\pm$  SEM. Los datos fueron analizados con la prueba de ANOVA de dos vías con post-hoc Tukey.

### LABERINTO ELEVADO EN CRUZ

En la figura 4. se muestran los resultados de la prueba del laberinto elevado en cruz la cual nos permitió evaluar la preferencia de los animales de experimentación a los espacios abiertos y cerrados, lo cual nos ayudó a observar la conducta exploratoria y de ansiedad, de acuerdo con la preferencia a los diferentes espacios. Para esto evaluamos el tiempo en brazos abiertos (Fig. 4A), tiempo en brazos cerrados (Fig. 4B) congelamiento (Fig. 4C) y acicalamiento (Fig. 4D).

Al evaluar el tiempo que permanecían los animales en los brazos abiertos se observó un decremento en la latencia en el grupo aislamiento ( $-68.73 \pm 15.19\%$  ( $*P = 0.0104$ ); así como también en los grupos administrados con taurina el aislamiento ( $-85.96 \pm 6.18\%$  ( $**P = 0.0011$ )) y el *Handling* ( $-89.11 \pm 6.58\%$  ( $***P = 0.0009$ )), respecto al grupo control. Mientras que los grupos administrados con taurina

aislamiento ( $-79.45 \pm 9.06\%$  ( $\bullet P = 0.0393$ ) y *Handling* ( $84.04 \pm 9.64\%$  ( $\bullet P = 0.0388$ )) mostraron una disminución en la latencia de permanencia respecto al grupo *Handling* (Fig. 4A). El siguiente parámetro evaluado fue la permanencia en los brazos cerrados (Fig. 4B). El aislamiento ( $57.55 \pm 11.75\%$  ( $**P = 0.0057$ )) y los grupos administrados con taurina aislamiento ( $40.59 \pm 28.43\%$  ( $**P = 0.0010$ )) y *Handling* ( $73.30 \pm 5.06\%$  ( $***P = 0.0005$ )) tuvieron un incremento en el tiempo que permanecieron los animales inmóviles respecto al grupo control. Así mismo, los grupos de aislamiento más taurina ( $17.85 \pm 23.83\%$ ,  $\bullet P = 0.0168$ ) y *Handling* + taurina ( $45.26 \pm 4.24\%$  ( $**P = 0.0098$ )) tuvieron un aumento respecto al grupo *Handling* (Fig. 4B). Por último, el análisis del comportamiento de congelamiento mostró que la administración con taurina en el modelo de aislamiento social incrementó la latencia en un  $222.22 \pm 100.98\%$  ( $**P = 0.0009$ ) respecto al grupo control y al grupo aislamiento ( $141.66 \pm 75.73\%$ ,  $**P = 0.0039$ ) (Fig. 4C). Mientras que, la administración de taurina y el *Handling* revierten la conducta de congelamiento respecto al grupo aislamiento más taurina ( $88.50 \pm 8.52\%$ ,  $***P < 0.0001$ ) (Fig. 4C). Al evaluar la conducta de acicalamiento observamos que no existieron cambios estadísticamente significativos en ninguno de los grupos experimentales (Fig. 4D).

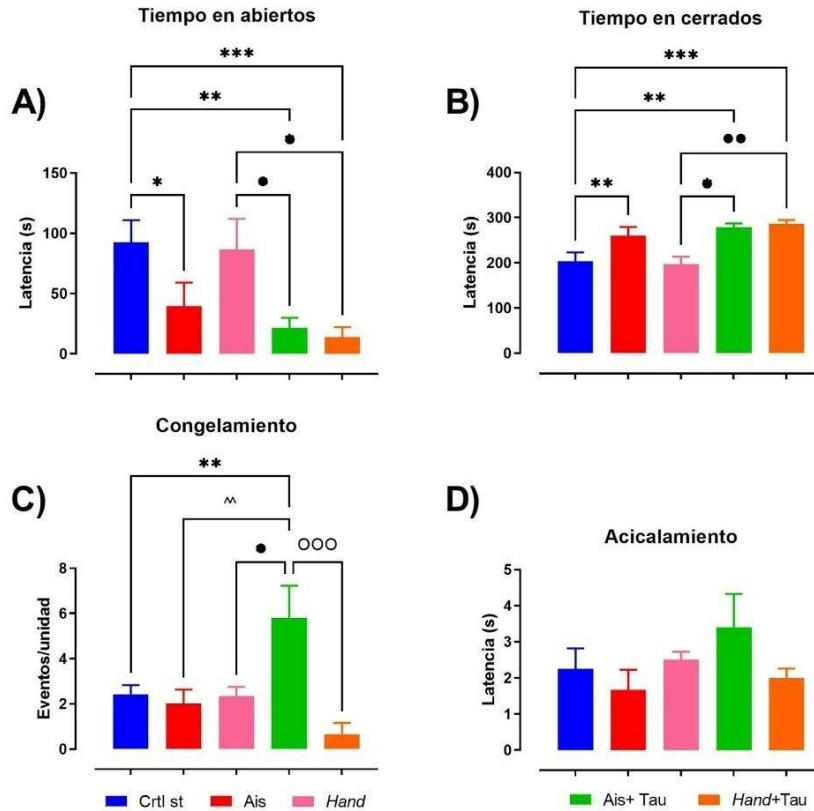


Figura 4. El *Handling* y la administración con taurina previenen las alteraciones exploratorias en el laberinto elevado en cruz. Los valores muestran el promedio  $\pm$  SEM. Los datos fueron analizados con la prueba de ANOVA de dos vías con post-hoc Tukey.

### NADO FORZADO

En la figura 3. se muestran los resultados de la prueba de nado forzado, la cual es una herramienta ampliamente utilizada para evaluar comportamientos relacionados con ansiedad y depresión en animales de experimentación. Esta prueba nos permitió observar la respuesta de los animales ante una situación de estrés agudo, midiendo parámetros como el tiempo de inmovilidad (Fig. 5A), latencia de inmovilidad (Fig. 5B), tiempo de escalada (Fig. 5C) y el tiempo de buceo (Fig. 5D). Estos indicadores proporcionan información sobre el estado emocional de los animales y su capacidad de afrontamiento frente a un desafío.

El grupo con el modelo de aislamiento y taurina mostró una reducción en la latencia de inmovilidad en  $98.75 \pm 0.36 \%$  ( $***P = 0.0003$ ) contra el grupo aislamiento

(Fig. 5B). Esto también se observó en el grupo *Handling* y taurina con una disminución en su latencia de inmovilidad cuando es comparado contra el grupo con el modelo de aislamiento ( $96.80 \pm 0.89 \%$ ,  $***P = 0.0002$ ) (Fig. 5B) y el grupo con el *Handling* ( $96.60 \pm 0.94 \%$ ,  $***P = 0.0004$ ) (Fig. 5B). Por último, esto también se observó al comparar al grupo *Handling* con respecto al grupo aislamiento con taurina ( $6230.97 \pm 1046.71 \%$ ,  $***P = 0.0006$ ) (Fig. 5B). En los demás parámetros evaluados no se encontraron cambios estadísticamente significativos.

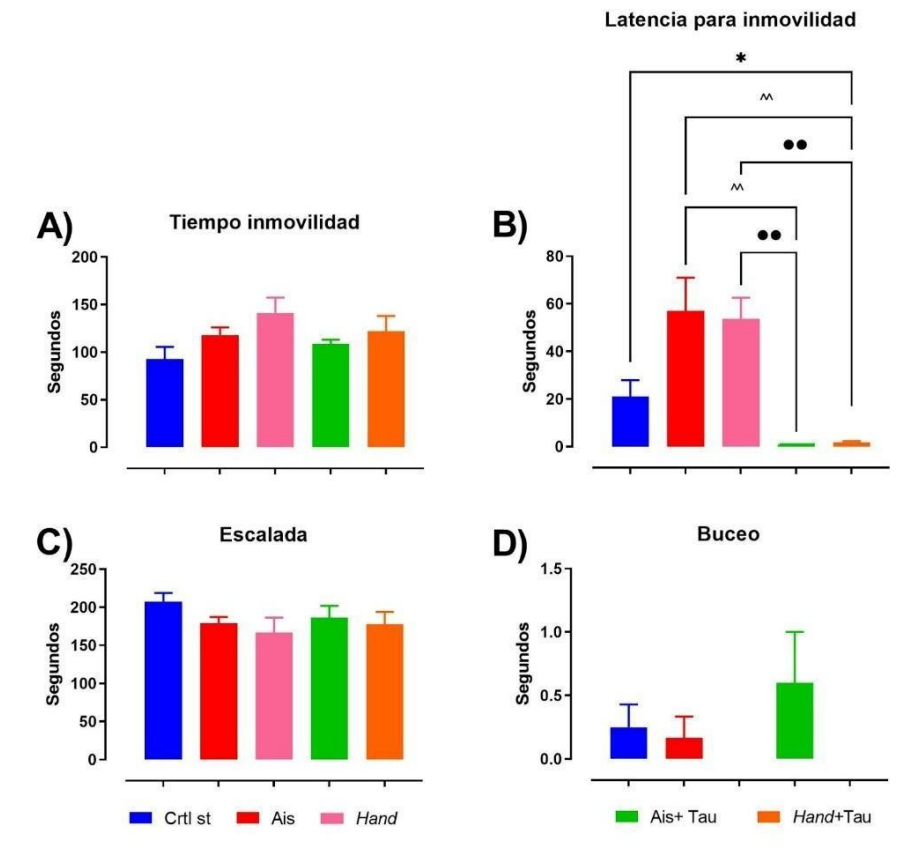


Figura 5. El *Handling* y la administración con taurina previenen las alteraciones conductuales en la prueba de nado forzado. Los valores muestran el promedio  $\pm$  SEM. Los datos fueron analizados con la prueba de ANOVA de dos vías con post-hoc Tukey.

## BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO

En las figuras 6. 7. y 8. se observan los resultados de los marcadores de estrés

oxidativo, en diversas áreas del cerebro y las glándulas suprarrenales. La taurina, puede ejercer un efecto antioxidante y antiinflamatorio que ayuda a reducir los niveles de estrés, mediante su capacidad para modular la respuesta del sistema nervioso y mejorar la función cardiovascular, ya que los nitritos están relacionados con la producción de óxido nítrico (NO), dado que los niveles pueden aumentar debido a la activación de vías proinflamatorias y oxidativas. Los resultados mostrados, evidencian el impacto de la taurina en los niveles de nitritos (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>), MDA & 4-HDA, dos indicadores clave de estrés oxidativo. La taurina demostró un efecto protector al reducir estos niveles, lo que sugiere su capacidad para mitigar el daño celular inducido por las ROS. Las regiones estudiadas fueron Bulbo Olfatorio (Fig. 6A, B), Corteza Prefrontal (Fig. 6C, D), Hipocampo (Fig. 6E, F), Corteza Temporoparietal (Fig. 7A, B), Cerebelo (Fig. 7C, D), Glándula Pituitaria (Fig. 8A, B), y Glándulas Suprarrenales (Fig. 8C, D).

Los resultados muestran que el modelo de aislamiento social de 8 semanas provocó el aumento en los niveles de NO<sub>2</sub><sup>-</sup> en bulbos olfatorios de 343.89 ± 127.97 % (\*P = 0.0246) (Fig. 6A), así como de MDA & 4-HDA en un 123.27 ± 19.56 % (\*\*P = 0.0011) (Fig. 6B), ambos respecto al Control. Todas las estrategias terapéuticas previnieron el aumento de los biomarcadores de estrés oxidativo (NO<sub>2</sub><sup>-</sup> y MDA & 4-HDA) provocado por el modelo de aislamiento: *Handling* (76.85 ± 6.01%, ^P = 0.0123 y 45.72 ± 14.75 %, ^P = 0.0483), taurina terapéutica (78.57 ± 7.59 %, ^P = 0.0159 y 68.00 ± 8.67 %, ^^P = 0.0005) y *Handling* + taurina (72.34 ± 6.74 %, ^P = 0.0195 y 49.01 ± 11.81 %, ^P = 0.0343).

En la corteza prefrontal no se reportan cambios estadísticamente significativos en los niveles de nitritos (Fig. 6C). Sin embargo, el aislamiento con el aumento en los niveles de MDA & 4-HDA en un 317.08 ± 45.54 % (\*\*P = 0.0056) al compararlo con el Control. Los grupos con la administración de taurina (Aislamiento + taurina y *Handling* + taurina) mostraron la disminución de los biomarcadores de lipoperoxidación en un 82.22 ± 6.56 % (^^P = 0.0045) y 87.17 ± 3.63 % (^P = 0.0026), respectivamente, cuando fueron comparados con el grupo con el Aislamiento. Además, en el grupo *Handling* + taurina hubo una reducción del 82.95

$\pm 4.82\%$  ( $\bullet P = 0.0369$ ) al compararlo con el grupo *Handling* (Fig. 6D).

En la región del hipocampo se observó el incremento en los niveles de nitritos en un  $1860.95 \pm 338.24\%$  ( $**P = 0.0013$ ) respecto al grupo control (Fig. 6E). Por otro lado, el *Handling* causó la disminución en un  $68.73 \pm 11.22\%$  ( $^{\wedge}P = 0.0240$ ) al compararlo con el grupo aislamiento (Fig. 6E). La taurina ante el modelo de aislamiento causó la reducción en los niveles de nitritos en un  $(82.28 \pm 5.51\%, ^{\wedge}P = 0.0016)$  (Fig. 6E) y de MDA & 4-HDA en un  $83.31 \pm 3.26\%$  ( $^{\wedge\wedge}P = 0.0004$ ) respecto al grupo aislamiento (Fig. 6F). Este mismo efecto se observó al compararlo con grupo *Handling*  $74.44 \pm 5.00\%$  ( $\bullet P = 0.0456$ ) (Fig. 6F). También se observó que el *Handling* más la taurina previnieron el incremento de nitritos en un  $68.43 \pm 11.44\%$  ( $^{\wedge}P = 0.0284$ ) comparado con el el grupo de aislamiento (Fig. 6E).

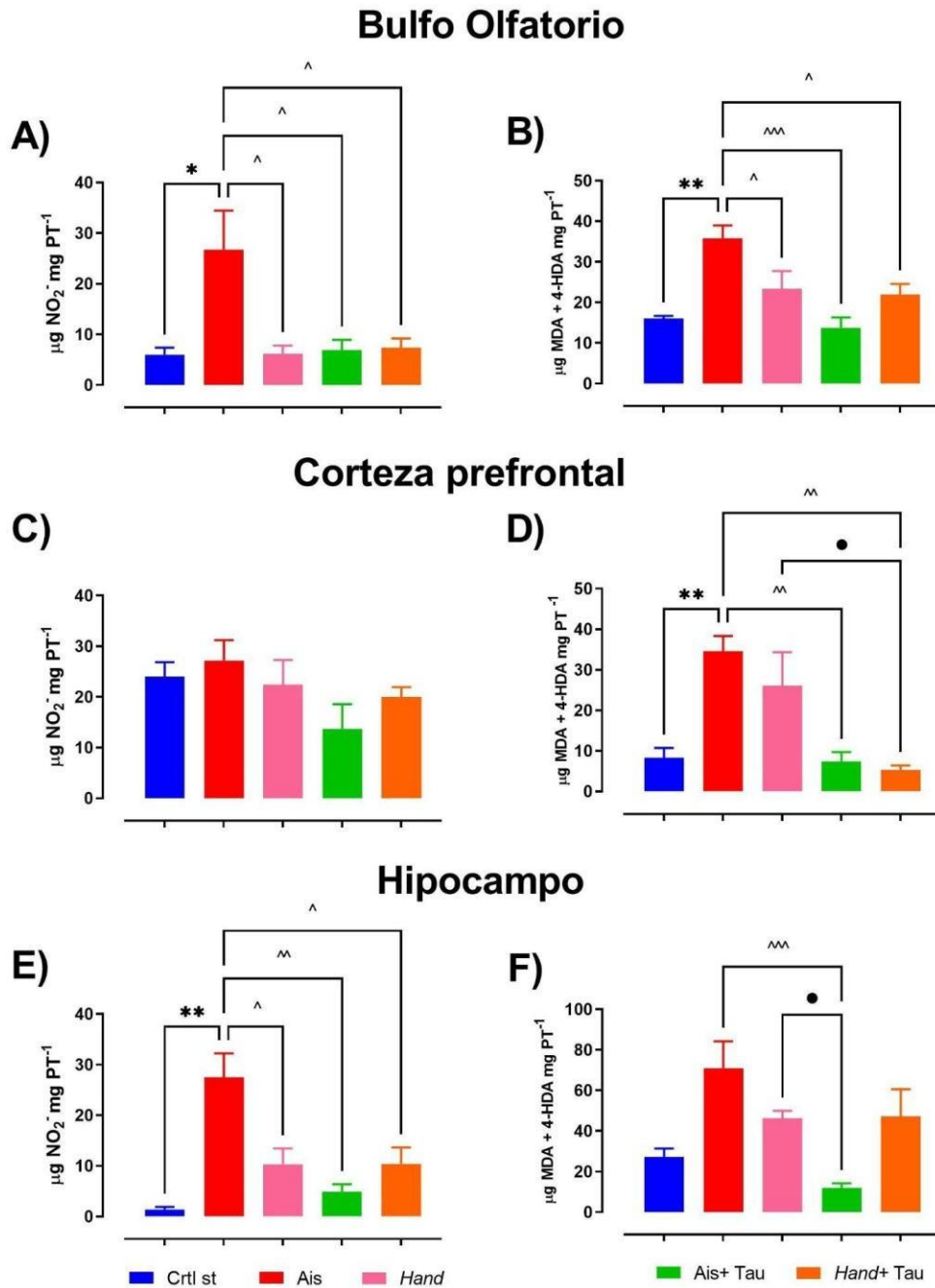


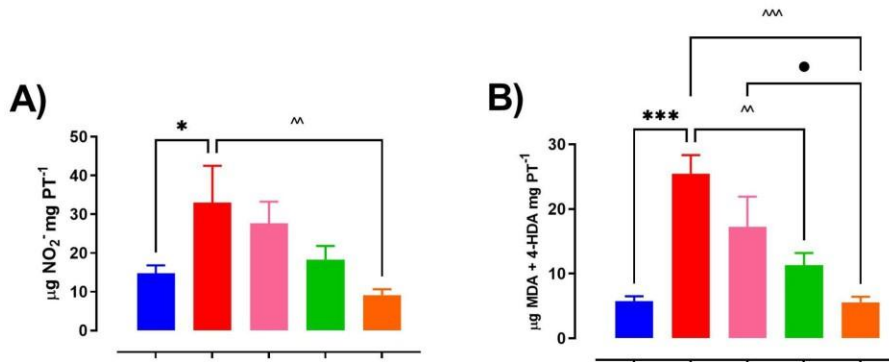
Figura 6. El *Handling* y la administración con taurina previenen el aumento del estrés nitrosativo en los bulbos olfatorios, corteza prefrontal e hipocampo. Los valores muestran el promedio  $\pm$  SEM. Los datos fueron analizados con la prueba de ANOVA de dos vías con post-hoc Tukey.

El aislamiento causó el incremento en los niveles de nitritos en  $124.02 \pm 65.55$  % ( $*P = 0.0363$ ) (Fig. 7A) y de MDA & 4-HDA en  $270.49 \pm 84.52$  % ( $***P =$

0.0007) (Fig. 7B) en la corteza temporoparietal, respecto al grupo control. De forma contraria, la combinación del *Handling* más la taurina previnieron los incrementos tanto de nitritos ( $72.25 \pm 4.60$  %,  $^{\wedge}P = 0.0047$ , Fig. 7A) como de MDA & 4-HDA ( $78.11 \pm 3.35$  %,  $^{\wedge\wedge}P = 0.0003$ , Fig. 7B), al compararlo contra el grupo aislamiento. Por otro lado, la taurina individual disminuyó los niveles de MDA & 4-HDA en un  $55.75 \pm 7.56$  % ( $^{\wedge}P = 0.0081$ ) comparada con el grupo del modelo de aislamiento (Fig. 7B). Un efecto similar se observó en el grupo de *Handling* + taurina con una disminución de  $67.63 \pm 4.95$  % ( $^{\bullet}P = 0.0496$ ) en la lipoperoxidación (Fig. 7B).

Los resultados muestran que, en el cerebelo, el modelo de aislamiento elevó los niveles de nitritos ( $130.73 \pm 88.77$  %,  $^*P = 0.0176$ ) (Fig. 7C) y de MDA & 4-HDA ( $240.34 \pm 13.15$  %,  $^{***}P = 0.0001$ ) (Fig. 7D) cuando es comparado contra el control. Por su parte, el *Handling* aumenta los niveles de MDA & 4-HDA en  $165.43 \pm 25.04$ % ( $^*P = 0.0133$ ) al compararlo con el grupo aislado (Fig. 7D). Las combinaciones de aislamiento + taurina y *Handling* + taurina previenen el incremento de los niveles de los biomarcadores de lipoperoxidación en  $63.36 \pm 6.35$  % ( $^{\wedge\wedge\wedge}P = <0.0001$ ) y  $71.81 \pm 10.98$  % ( $^{\wedge\wedge\wedge}P <0.0001$ ). Mientras que la taurina individual ante el aislamiento o combinada con el *Handling* disminuyen los niveles de lipoperoxidación en  $53.01 \pm 8.15$  % ( $^{\bullet\bullet}P = 0.0045$ ) y  $63.85 \pm 14.09$  % ( $^{\bullet\bullet\bullet}P = 0.0007$ ), respectivamente y comparados contra el grupo con *Handling* (Fig. 7D).

## Corteza temporoparietal



## Cerebelo

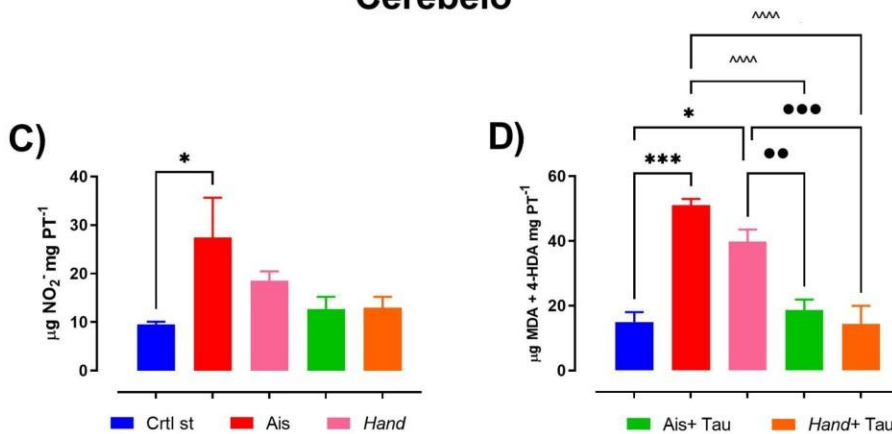


Figura 7. La administración terapéutica de taurina + *Handling* disminuye los niveles de estrés nitrosativo en corteza temporoparietal y cerebelo. Los valores muestran el promedio  $\pm$  SEM. Los datos fueron analizados con la prueba de ANOVA de dos vías con post-hoc Tukey.

El aislamiento social de 8 semanas provocó el incremento de ambos biomarcadores de estrés oxidativo  $166.67 \pm 126.32$  % ( $*P = 0.0355$ ) en nitritos (Fig. 8A) y  $234.54 \pm 75.46$  % ( $***P = 0.0003$ ) para MDA & 4-HDA (Fig. 8B) en la glándula pituitaria, comparados al grupo control sin tratamiento. La estrategia del *Handling* ayudó a disminuir los niveles de nitritos ( $85.41 \pm 9.64$  %,  $^{\wedge}P = 0.0128$ , Fig. 6A) y ( $43.24 \pm 10.68$  %,  $^{\wedge}P = 0.033$ , Fig. 8B), ambos respecto al grupo de aislamiento. Este mismo efecto lo observamos en el grupo con la taurina individual frente al aislamiento pues bloqueo el incremento de ambos marcadores de estrés, nitritos en  $71.40 \pm 7.09$  % ( $^{\wedge}P = 0.0413$ , Fig. 8A) y para la lipoperoxidación en  $58.83 \pm 8.94$  % ( $^{\wedge}P = 0.0026$ , Fig. 8B). También se observó que la combinación de *Handling* +

taurina previno el aumento de MDA & 4-HDA respecto al aislamiento ( $79.69 \pm 5.61$  % ( $^{***}P < 0.0001$ ) o al *Handling* ( $64.22 \pm 9.89$  % ,  $\bullet P = 0.0471$ ) (Fig. 8B). Por otra parte, se encontró que el grupo el *Handling* + taurina mostró un incremento de  $3120.07 \pm 1288.40$  % ( $\bullet P = 0.0108$ ) en los nitritos al compararlo con el grupo *Handling* en las glándulas suprarrenales (Fig. 8C).

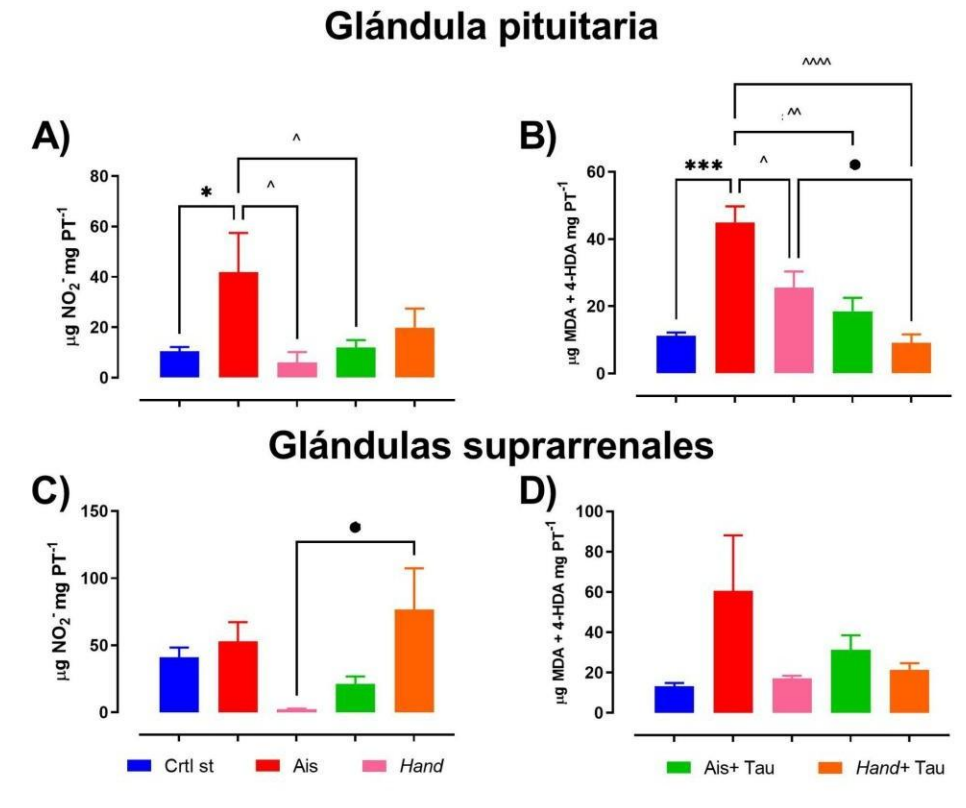


Figura 8. El *Handling* y la taurina como medio terapéutico modulan el estrés nitrosativo y oxidativo de la glándula pituitaria y suprarrenales. Los valores muestran el promedio  $\pm$  SEM. Los datos fueron analizados con la prueba de ANOVA de dos vías con post-hoc Tukey.

La figura 9 muestra el efecto de la taurina como modulador al reducir los niveles de cortisol, lo que demuestra su capacidad para combatir la respuesta del cuerpo al estrés. Observamos este efecto en las regiones de Glándula Pituitaria (Fig. 9A), Glándulas Suprarrenales (Fig. 9B) y Suero (Fig. 9C).

La estrategia de taurina terapéutica causó la reducción en los niveles de cortisol de  $42.27 \pm 7.84$  % ( $\bullet P = 0.0207$ ) en la glándula pituitaria (Fig. 9A) y de  $75.67 \pm 8.30$  %

(\* $P = 0.0255$ ) en las glándulas suprarrenales respecto al grupo Control (Fig. 9B). Un efecto similar lo observamos en los grupos aislamiento y *Handling* + taurina al mostrar la reducción en los niveles de cortisol en la glándula pituitaria,  $46.62 \pm 6.38$  % (\*\* $P = 0.0090$ ) y  $89.36 \pm 2.31$  % (\*\*\*\* $P < 0.0001$ ) respectivamente y comparados contra el control (Fig. 7A). Por otro lado, la estrategia de *Handling* + taurina disminuyó el cortisol en  $81.57 \pm 4.01$  % (^ $P = 0.0022$ ) respecto al aislamiento y  $80.07 \pm 4.34$  % (° $P = 0.0054$ ) y  $83.78 \pm 3.53$  % (•• $P = 0.0004$ ) respecto al grupo *Handling*. Interesantemente, la combinación de *Handling* + taurina mostró el incremento en los niveles de cortisol comparada con el grupo control ( $138.47 \pm 48.68$  %, \* $P = 0.0120$ ), aislamiento ( $219.80 \pm 65.29$  %, ^ $P = 0.0036$ ), *Handling* ( $119.07 \pm 44.72$  %, • $P = 0.0185$ ) y aislamiento + taurina ( $393.76 \pm 100.80$  %, °°° $P = 0.0008$ ) (Fig. 9C).

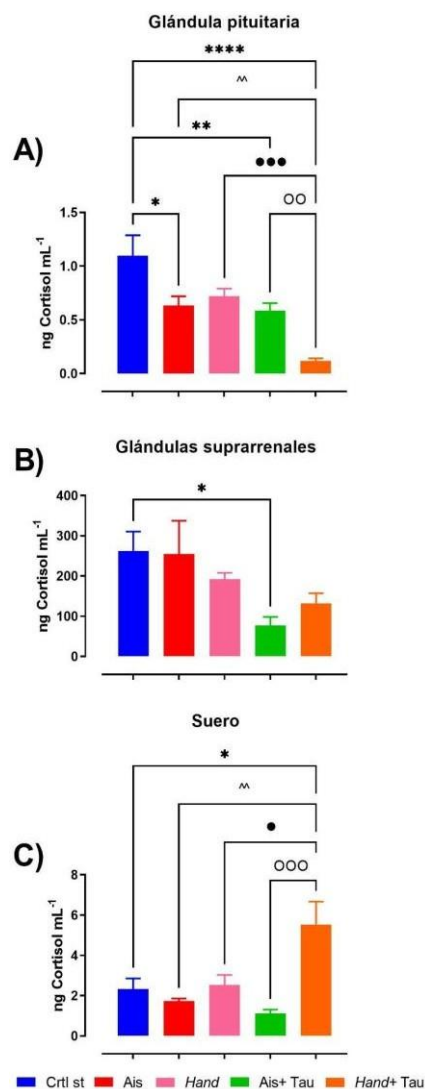


Figura 9. El *Handling* + taurina incrementa los niveles de cortisol en suero respecto al resto de los grupos. Los valores muestran el promedio  $\pm$  SEM (n=6). Los datos fueron analizados con la prueba de ANOVA de dos vías con post-hoc Tukey.

## Discusión

El modelo de aislamiento social durante 8 semanas modificó el comportamiento de los sujetos de experimentación. En las pruebas de campo abierto, laberinto elevado en cruz (LEC) y nado forzado. La evaluación conductual evidenció que el modelo de aislamiento social causó la disminución en la conducta de acicalamiento y el

aumento de la actividad vertical en la prueba de campo abierto. Asimismo, se observa que el aislamiento incrementa la estancia de los sujetos de experimentación en los brazos amurallados en el LEC. Por último, en la prueba de nado forzado se encontró un aumento en la latencia de inmovilidad. El modelo de *Handling* o la administración de taurina de 50 ppm previenen la aparición de algunas de las alteraciones conductuales provocadas por el aislamiento de 8 semanas.

Las alteraciones conductuales causadas por el aislamiento podrían estar relacionadas con el estrés, ya que en este grupo encontramos un incremento en los biomarcadores de estrés oxidativo (nitritos, MDA & 4-HDA) en diversas regiones cerebrales. El tratamiento de taurina (Ais + tau) y su combinación con el *Handling* (*Hand* + tau) previnieron el aumento del estrés oxidativo a nivel cerebral. Aunado a esto, estos tratamientos disminuyeron los niveles de cortisol en la glándula pituitaria, contradictoriamente en el grupo *Handling* + taurina se elevaron los niveles de cortisol en suero.

El aislamiento es un fenómeno social inducido, por la falta o nula interacción interpersonal debido a diversos factores, durante periodos cortos o prolongados de tiempo [92]. El aislamiento es considerado un tipo de estrés que puede ser propiciado por diferentes circunstancias como problemas laborales, académicos, familiares o sociales [93]. Uno de los principales signos y síntomas, es la ansiedad y esto depende del periodo de aislamiento, además, esta puede ir acompañada de insomnio, dificultad para concentrarse, agitación espontánea y frecuente, entre otros [94]. En la población económicamente activa esto representa un impedimento para sobrellevar su estilo y calidad de vida [95].

Los resultados mostraron que los individuos del grupo de aislamiento incrementaron la conducta vertical dentro del campo abierto. La exposición a un ambiente abierto pone en marcha mecanismos de "*lucha o huida*" que provoca una reacción exagerada en los sujetos que experimentan el aislamiento [2]. El aislamiento social altera el comportamiento de los individuos generando ansiedad y en casos graves, depresión [96]. En la prueba de laberinto elevado en cruz se

mostró que los sujetos con aislamiento pasan más tiempo en los brazos cerrados. Diversos reportes indican que en modelos de alta ansiedad se reduce el número de visitas y la exploración en los brazos abiertos e invierten más tiempo en los brazos cerrados en la prueba de laberinto elevado en cruz [89] lo que se podría interpretar como “pérdida de capacidad de decisión”.

En pacientes humanos, en los que se observó una carencia en la toma de decisiones, esto debido a que la ansiedad sobreactiva diversas regiones (núcleo estriado, amígdala, corteza prefrontal ventromedial y dorsolateral) relacionadas con el miedo, evaluación, análisis y toma de decisiones [97]. Por su parte, los resultados de la prueba nado forzado muestran el aumento de la latencia de inmovilidad en el grupo aislamiento, esto podría sugerir que las ocho semanas fueron suficientes para desencadenar una fuerte conducta de estrés [98]. Los reportes indican que los modelos de aislamiento generan hiperactividad orgánica como un mecanismo de protección y supervivencia reflejado el aumento de la inmovilidad [99].

Se ha reportado que los modelos de aislamiento social en ratas (aproximadamente de 11 semanas) contribuyen a la activación de una fuerte respuesta neuronal en la corteza prefrontal [99] e hipocampo [91], lo que altera la transcripción de BDNF, mGluR1 y mGluR2 relacionada a factores de transcripción de respuesta temprana (c-Fos, Arc, y Egr-1) [90], esto podría sugerir una interrupción de los circuitos neuronales que derivaría en la reducción en el comportamiento de exploración, muestra signos de retracción, reduce los intentos de supervivencia, disminuye su aseo y provoca su confinamiento en espacios cerrados [100].

El modelo de aislamiento provocó la disminución en los niveles de cortisol en la glándula, sin mostrar cambios en las glándulas suprarrenales y en suero. La respuesta ante el estrés está controlada por la capacidad de la comunicación hipotalámica-hipofisaria, así como a la sensibilidad tisular al cortisol para activar una retroalimentación negativa [101]. Sin embargo, ante una situación de estrés crónico, este tipo de retroalimentación pierde efectividad y normalmente, las glándulas

suprarrenales podrían experimentar hiperplasia e hipertrofia [102,103]. Además, tras periodos prolongados de estrés, los tejidos pueden cambiar su sensibilidad a glucocorticoides, presentar resistencia al cortisol, lo que incrementa la inflamación y deterioro orgánico a nivel renal, cardiaco, cerebral, esto se refleja en problemas cardiovasculares o conductuales como irritabilidad, fatiga, dolor y falta de concentración, esto conduce a cambios conductuales [104].

Los resultados de conducta muestran que el *Handling* por 8 semanas pudo desencadenar una respuesta neuronal que le permitiera a los sujetos de este grupo desarrollar mejor conducta exploratoria en espacios abiertos como amurallados. La interacción social a través de diferentes vías [105], es un componente determinante en la capacidad de los sujetos para disminuir el estrés [106]. El *Handling* es un tipo de familiarización con las ratas, ratones o conejos [107], es utilizado como una medida preventiva y segura que no genera estrés [108]. El efecto neuroprotector *Handling* puede ser mediado por la estimulación de vías de señalización de factores de crecimiento como BDNF y hormona del crecimiento (GH) y con ello reducir la lipoperoxidación e incrementar la defensa antioxidante en cerebro [109]. De hecho, el *Handling* tiene efectos ansiolíticos potenciales sobre el desarrollo neuronal de ratas adolescentes, al disminuir la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal [110]. Además, se ha reportado que el *Handling* podría ejercer un efecto neuroprotector al mejorar el aprendizaje espacial y la capacidad exploratoria [111].

Por su parte, el grupo con el protocolo de aislamiento social y la administración de taurina mostró un incremento de la exploración y conducta de autocuidado. También, se observó que este grupo mostraron una mayor inversión de tiempo en los brazos cerrados en la prueba de laberinto elevado en cruz, aunque presentaron más tiempo de congelamiento, además de disminuir la latencia de inmovilidad en la prueba de nado. La administración de taurina ha mostrado ejercer efecto ansiolítico y neuroprotector en modelos animales [112, 113, 114]. Los reportes indican que la taurina modula la actividad de circuitos glicinérgicos relevantes para la conducta de estrés inducida [115], e incrementa la vía de señalización Akt y ERK/BDNF y previene la depresión [116]. La taurina presenta

actividad global, pues ayuda a disminuir el sistema renina-angiotensina-aldosterona en ratas con hipertensión [117], así como a disminuir la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal [118]. Además, la taurina regula positivamente los niveles de TREM2 en modelos animales de senescencia para recuperar capacidades cognitivas espaciales [119].

La duración del aislamiento social causa estrés fisiológico en diferentes intensidades [120]. El aislamiento social utilizado en este trabajo provocó el incremento del estrés oxidativo en el cerebro. Esto podría indicar la susceptibilidad del cerebro ante modelos de estrés crónico. El incremento del tono simpático en situaciones de estrés activa mecanismos de adaptación y supervivencia que involucran la actividad neuronal en el hipotálamo, lo que deriva en la liberación de catecolaminas y cortisol a nivel adrenal. El cerebro es muy sensible a las catecolaminas y cortisol lo que perturba la comunicación neuronal en regiones relacionadas con el aprendizaje, memoria, comunicación y toma de decisiones. De hecho, el estrés crónico provoca cambios neuroquímicos en la corteza cerebral e hipocampo que se refleja en alteraciones conductuales [121]. Además, se ha demostrado que el aislamiento social es un estresor capaz de disminuir la respuesta antioxidante, lo que permite el aumento del estrés oxidativo y promueve un estado proinflamatorio que condiciona el funcionamiento cerebral.

Por un lado, la administración de taurina ha demostrado ejercer efectos antiinflamatorios y antioxidantes [122] en una amplia variedad de modelos de daño [123, 124, 125]. La taurina es considerada una molécula antioxidante proveniente del metabolismo de la cisteína [126], promueve el funcionamiento del metabolismo mitocondrial al proteger del estrés oxidativo a los complejos de la cadena transportadora de electrones [124]. La taurina incrementa la capacidad enzimática de la superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa, incrementa el efecto citoprotector a través de la regulación positiva de Bcl-2 [127]. En circulación periférica, se ha demostrado que la taurina estimula la producción de haloaminas de taurina en macrófagos [128], esto incrementa la actividad antioxidante y disminuye los niveles de mediadores inflamatorios como prostaglandina E2 (PGE2).

En cerebro, se ha reportado que estos derivados de taurina estimulan la actividad antioxidante dependiente de Nrf-2 [129, 130], además ayuda a bloquear la respuesta celular inducida por corticosterona [131].

Los pacientes con estrés crónico y extenuante muestran niveles bajos de micronutrientes importantes para mantener un estado de ánimo óptimo, entre ellos, la taurina [132]. La taurina juega un papel importante sobre el mantenimiento de circuitos serotoninérgicos [133]. Ha sido ampliamente estudiado el efecto citoprotector de la taurina en hipertensión [134] o síndrome metabólico [135]. La hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en condiciones de estrés podría ser modulada por la taurina. La taurina controla la actividad de neuronas GABAérgicas y glicinérgicas en la neurohipófisis para regular la liberación de hormonas [136]. También, puede ayudar a mitigar los efectos dañinos del estrés al bloquear la liberación de adrenalina a nivel adrenal [137]. Estos efectos resultan importantes, ya que la administración de taurina podría contribuir a la disminución de los efectos fisiológicos sobre el eje HHA así como en el sistema renina-angiotensina-aldosterona en modelos de estrés por hipertensión [118]. En modelos murinos la administración de taurina previene el aumento de cortisol en sangre y cerebro, además revierte los cambios neuroquímicos y conductuales inducidos por estrés moderado [43,138].

Hay que mencionar que la combinación del *Handling* y taurina 50 ppm es novedosa, existe poca evidencia que indique los efectos de esta combinación sobre la conducta animal. Sin embargo, sería erróneo descartar que los efectos de los tratamientos individuales se conserven o incluso que puedan sumar. De forma interesante, la combinación del *Handling* y taurina incrementó los niveles de cortisol en suero, sin embargo, no observamos alteración conductual alguna o aumento del estrés oxidativo. El aumento del cortisol en ausencia de estímulos o microambientes inflamatorios estimula la expresión de citocinas y receptores en monocitos para responder de forma efectiva ante procesos antiinflamatorios, como una especie de preconditionamiento [139]. La combinación de un ambiente enriquecido más la administración de taurina disminuyó la neuroinflamación y muerte celular, lo que

previno la pérdida de memoria en ratas diabéticas [140]. Mientras que, en modelos de ejercicio, la administración de taurina incrementa la actividad metabólica de tejido adiposo, reduce la inflamación sistémica y contrarresta el incremento de la adiposidad [141].

## Conclusiones

1. Los resultados obtenidos en este trabajo indican que el modelo de aislamiento social genera cambios conductuales asociados a un comportamiento ansiedad y depresión. Además, incrementa el estrés oxidativo, sin afectar los niveles de cortisol; lo que podría estar asociado a un agotamiento en el funcionamiento de la glándula suprarrenal, debido al aumento del estrés oxidativo.

2. Por su parte, la administración de taurina y el *Handling* ayudaron a revertir los cambios conductuales modificados por el modelo de aislamiento social. Asimismo, los tratamientos ejercieron un efecto neuroprotector al prevenir el aumento de los niveles de estrés oxidativo a nivel cerebral y glándulas suprarrenales, esto indicaría el potencial efecto mediador de la taurina y el *Handling* sobre eje HPA, y controlar los niveles de cortisol a nivel local y sistémico.

3. Aunque en el presente trabajo observamos los efectos neuroprotectores de la administración de taurina y el *Handling*, se necesitan más estudios para poder implementar estos protocolos como nuevas intervenciones en un nuevo modelo terapéutico para tratar la ansiedad y depresión en personas con estos padecimientos. Además sería necesario implementar criterios de inclusión y exclusión para poder evaluar con mayor precisión los efectos de los tratamientos propuestos en humanos en este trabajo.

# Bibliografía

1. López Santana Y, Díaz Berasategui Y, Cintra Hernández Y, Limonta Rodríguez R. Estrés, el “gran depredador”. *Revista Inf Científica* [Internet]. 2014;84(2):375-384. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=551757261019>
2. Organización de Apoyo al Desarrollo Educativo de la Infancia y la Adolescencia (Oa DEH). Asociación Nacional de Psicología Evolutiva y Educativa de la Infancia, Adolescencia y Mayores Badajoz, España [Internet]. Redalyc.org. [citado 14 may 2024]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3498/349832311003.pdf>
3. MAZ. El estrés y el riesgo para la salud [Internet]. MAZ; [citado 6 may 2024]. Disponible en: <http://www.uma.es/publicadores/prevencion/wwwuma/estres.pdf>
4. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* [Internet]. 2000;21(1):55–89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/edrv.21.1.0389>
5. Joëls M, Baram TZ. The neuro-symphony of stress. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2009;10(6):459–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2632>
6. Segrin C. Indirect effects of social skills on health through stress and loneliness. *Health Commun.* 2019 Jan;34(1):118–124. doi: 10.1080/10410236.2017.1384434.
7. Rivadeneyra-Domínguez E, Vázquez-Luna A, Díaz-Sobac R, Briones-Céspedes EE, Rodríguez-Landa JF. Participación del área CA1 del hipocampo en la incoordinación motora inducida por acetona cianohidrina en la rata. *Neurología* [Internet]. 2017;32(4):230–235. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.11.010>
8. Lombardini JB, Huxtable RJ, Bressler R. Taurine: its role in health and disease. In: Lombardini JB, Huxtable RJ, Bressler R, editors. *Taurine: its role in health and disease*. New York: Springer; 2020. p. 1–10
9. World Health Organization. COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide [Internet]. 2022 [citado 14 may 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide>
10. Nicolini H. Depresión y ansiedad en los tiempos de la pandemia de COVID-19. *Cir Cir* [Internet]. 2023;88(5):542–547. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2444-054X2020000500542](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2444-054X2020000500542)

11. Valtorta NK, Moore DC, Barron L, Stow D, Hanratty B. Older adults' social relationships and health care utilization: a systematic review. *Am J Public Health*. 2018;108(4):e1–e10.
12. Brüne M, Schaub D, Juckel G, Langdon R. Social skills and behavioral problems in schizophrenia: the role of mental state attribution, neurocognition and clinical symptomatology. *Psychiatry Res*. 2011;190(1):9–17. doi: 10.1016/j.psychres.2010.03.015.
13. Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* [Internet]. 1994;28(4):341–56. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956\(94\)90017-5](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956(94)90017-5)
14. Construction Reports [Internet]. Rise-cisa.ca. [citado 15 jul 2024]. Disponible en: <https://rise-cisa.ca>
15. Polanco A. Animal models: a review from three tests used in anxiety. *Suma Psicológica*. 2011;18(2):141–148. Disponible en: <https://www.scielo.org.co/pdf/sumps/v18n2/v18n2a11.pdf>
16. Segrin C. Social skills deficits associated with depression. *Clin Psychol Rev*. 2000;20(3):379–403. doi: 10.1016/S0272-7358(98)00104-4.
17. Monti PM. Multi-modal measurement of anxiety and social skills in a behavioral role-play test: generalizability and discriminant validity. *Behav Assess*. 1984;6(1):15–25.
18. Brandt L, Liu S, Heim C, Heinz A. The effects of social isolation, stress and discrimination on mental health. *Transl Psychiatry*. 2022 Sep 21;12(1):398. doi: 10.1038/s41398-022-02178-4.
19. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiol Rev* [Internet]. 2007;87(3):873–904. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>
20. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Encuesta Nacional sobre Discriminación (ENADIS) 2021 [Internet]. 2022 [citado 7 ago 2024]. Disponible en: [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2022/EDR/EDR2021\\_10.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2022/EDR/EDR2021_10.pdf)
21. Lodder GMA, Goossens L, Scholte RHJ, Engels RCM, Verhagen M. Adolescent loneliness and social skills: agreement and discrepancies between self-, meta-, and peer-evaluations. *J Youth Adolesc*. 2016;45(12):2406–2416. doi: 10.1007/s10964-016-0461-5.
22. Samentegeneenzaamheid.nl [Internet]. [citado 15 jul 2024]. Disponible en: <https://www.samentegeneenzaamheid.nl>
23. Monalisa-asso.fr0. [citado el 15 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.monalisa-asso.fr0>
24. Martins CF, Soares JP, Cortinhas A, Silva L, Cardoso L, Pires MA, et al. Pet's influence on humans' daily physical activity and mental health: a meta-analysis. *Front Public Health* [Internet]. 2023;11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2023.1196199>
25. Palomino-Oré C, Huarcaya-Victoria J. Trastornos por estrés debido

- a la cuarentena durante la pandemia por la COVID-19. *Horiz méd* [Internet]. 2020 [citado el 14 de mayo de 2024];20(4):e1218. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-558X2020000400010](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2020000400010)
26. Dunbar RIM. The social role of touch in humans and primates: Behavioural function and neurobiological mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2010;34(2):260–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.07.001>
  27. Giotakos O. Neurobiology of emotional trauma. *Psychiatrike* [Internet]. 2020;31(2):162–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22365/jpsych.2020.312.162>
  28. Morrison I. Keep calm and cuddle on: Social touch as a stress buffer. *Adapt Human Behav Physiol* [Internet]. 2016;2(4):344–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40750-016-0052-x>
  29. Sociedad de Neurología de Chile. *Revista Chilena de Neuropsiquiatría* [Internet]. Redalyc.org. [Citado el 14 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3315/331527722006.pdf>
  30. Ferrell-Torry AT, Glick OJ. The use of therapeutic massage as a nursing intervention to modify anxiety and the perception of cancer pain. *Cancer Nurs* [Internet]. 1993;16(2):93–101. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00002820-199304000-00002>
  31. Corral de Eusebio B. Conceptos de estrés relacionados con fisioterapia. *Rev Iberoam Fisioter Kinesiol* [Internet]. 2008;11(1):39–47. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1138-6045\(08\)71835-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1138-6045(08)71835-5)
  32. Acción de Evitar a toda Costa una Amenaza de vida o muerte, un Peligro Posible no es el cuerpo para huir o luchar – pero podrían padecerse incómodas cuando no sabes por qué están sucediendo. La Liberación de la Lucha o la Huida es un Modelo de Supervivencia Que Permite al Organismo Tener Estrategias de Afrontamiento las Suficientes Para el Control de su Propia Biología Reaccionaria –. P. Reacción de lucha o huida [Internet]. *Traumainformedoregon.org*. [Citado el 14 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://traumainformedoregon.org/wp-content/uploads/2016/07/Reaccion-de-lucha-o-huida.pdf>
  33. Dreisoerner A, Junker NM, Schlotz W, Heimrich J, Bloemeke S, Ditzen B, et al. Self-soothing touch and being hugged reduce cortisol responses to stress: A randomized controlled trial on stress, physical touch, and social identity. *Compr Psychoneuroendocrinol* [Internet]. 2021;8(100091):100091. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpnec.2021.100091>
  34. Murillo Cruz JL, Vidal Velázquez EA, Domínguez Vieyra NA, López Gómez A, Landa Ramírez E. Ansiedad y depresión en pacientes hospitalizados en un departamento de emergencias. *Psic y Sal* [Internet]. 2022;32(2):195–202. Disponible en:

- <http://dx.doi.org/10.25009/pys.v32i2.2741>
35. Vista de Ansiedad y depresión en pacientes hospitalizados en un departamento de emergencias [Internet]. *Psicologiaysalud.uv.mx*. [Citado el 14 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://psicologiaysalud.uv.mx/index.php/psicysalud/article/view/2741/4626>.
  36. Duval F, González F, Rabia H. Neurobiología del estrés. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr* [Internet]. 2010;48(4):307–18. Disponible en: <https://www.google.com/search?q=http://dx.doi.org/10.4067/s0717-92272010000500006>
  37. Inegi.org.mx. [Citado el 14 de mayo de 2024]. Disponible en: [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/ENBIARE\\_2021.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/ENBIARE_2021.pdf)
  38. Inegi.org.mx. [Citado el 14 de mayo de 2024]. Disponible en: [https://www.inegi.org.mx/contenidos/programas/enbiare/2021/doc/enbiare\\_2021\\_nota\\_tecnica.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/programas/enbiare/2021/doc/enbiare_2021_nota_tecnica.pdf)
  39. Zárate S, et al. Efectos Del Estrés Sobre Los Procesos de Plasticidad Y Neurogénesis: Una Revisión. *Universitas Psychologica* [Internet]. 2014;13(3). Disponible en: <https://doi.org/10.11144/javeriana.upsy13-3.eepp>
  40. Mahar I, Bambico FR, Mechawar N, Nobrega JN. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2014;38:173–92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.11.009>
  41. Cañas DP. Rol biológico y nutricional DE la taurina y Sus derivados. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2002;29(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75182002000300003>
  42. Gérard-Monnier D, Erdelmeier I, Régnard K, Moze-Henry N, Yadan J-C, Chaudière J. Reactions of 1-methyl-2-phenylindole with malondialdehyde and 4-hydroxyalkenals. Analytical applications to a colorimetric assay of lipid peroxidation. *Chem Res Toxicol* [Internet]. 1998;11(10):1176–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/tx9701790>
  43. Wu G-F, Ren S, Tang R-Y, Xu C, Zhou J-Q, Lin S-M, et al. Antidepressant effect of taurine in chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-05051-3>
  44. Mestriner FMAM, Benítez MLF, Müller A, et al. Determinación mediante la prueba del laberinto elevado en cruz del efecto ansiogénico en ratas de extractos de *Tabernaemontana solanifolia* A. DC. (Apocynáceas). *Rev Cubana Planta Med*. 2013;18(2):216-223
  45. Henckens, Hermans, Pu, Joels & Fernandez, 2009; Kim & Diamond, 2002; von Dawans, Fischbacher, Kirschbaum, Fehr & Heinrichs, 2012

46. Mehrabi F, Béland F. Effects of social isolation, loneliness and frailty on health outcomes and their possible mediators and moderators in community-dwelling older adults: A scoping review. *Arch Gerontol Geriatr.* 2020 Sep-Oct;90:104119. doi: 10.1016/j.archger.2020.104119. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32562956
47. Berkman LF, Glass T. Social Integration, Social Networks, Social Support, and Health.
48. DeFrancesco M, Schurr TA, Hofer A. Las restricciones de COVID-19 promovieron la nueva soledad en las personas mayores: un estudio prospectivo en una población de una clínica de memoria. *Frente Psiquiatría* [Internet]. 2024;15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1340498>
49. Leigh-Hunt N, Bagguley D, Bash K, Turner V, Turnbull S, Valtorta N, et al. Una visión general de las revisiones sistemáticas sobre las consecuencias para la salud pública del aislamiento social y la soledad. *Salud pública.* 2017;152:157–71. doi: 10.1016/j.puhe.2017.07.035
50. Loyola WS, Camillo CA, Torres CV, Probst VS. Efectos de un modelo de ejercicio basado en circuitos funcionales en una población mayor con diferentes niveles de participación social. *Geriatr Gerontol Int.* 2018;18:216–23. doi: 10.1111/ggi.13167
51. Subhani AR, Kamel N, Mohamad Saad MN, Nandagopal N, Kang K, Malik AS. Mitigation of stress: new treatment alternatives. *Cogn Neurodyn* [Internet]. 2018;12(1):1–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11571-017-9460-2>
52. Organización Mundial de la Salud. La clasificación CIE-10 de trastornos mentales y del comportamiento: criterios de diagnóstico para la investigación. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1993
53. MONALISA - Observatorio de la Soledad no Deseada [Internet]. SoledadES - Observatorio Estatal de la Soledad No Deseada; [citado el 24 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.soledades.es/inspiracion/experiencias/monalisa>
54. Campaña para acabar con la soledad [Internet]. SoledadES - Observatorio Estatal de la Soledad No Deseada; [citado el 24 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.soledades.es/inspiracion/iniciativas/encampaign-end-loneliness-en-ingles>
55. Canadian social survey: Loneliness in Canada (inglés). SoledadES - Observatorio Estatal de la Soledad No Deseada; Government of Canada, Canada S. Canadian Social Survey: Loneliness in Canada [Internet]. Statcan.gc.ca. 2021 [citado el 24 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/daily-quotidien/211124/dq211124e-eng.htm>
56. Isolation among older adults – causes & responses – [Internet]. Connect2Affect. AARP Foundation; 2020 [citado el 24 de junio de

- 2024]. Disponible en: <https://connect2affect.org/about-isolation/>
57. Lucassen PJ, et al. Regulation of adult neurogenesis and plasticity by (early) stress, glucocorticoids, and inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(9):a021303.
  58. Sapolsky, R. M. (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry*, 57(10), 925-935.
  59. McEwen, B. S. (1999). Stress and hippocampal plasticity. *Annual Review of Neuroscience*, 22, 105-122
  60. Segrin, C., & Rynes, K. N. (2009). The mediating role of positive relations with others in associations between depression, social skills, and perceived stress. *Journal of Research in Personality*, 43, 962–971. doi:10.1016/j.jrp.2009.05.01
  61. Bullinger AF, Zimmermann F, Kaminski J, Tomasello M. Different social motives in the gestural communication of chimpanzees and human children. *Dev Sci.* 2011 Jan;14(1):58-68. doi: 10.1111/j.1467-7687.2010.00952.x. PMID: 21159088.
  62. Heim C, Shugart M, Craighead WE, Nemeroff CB. Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. *Dev Psychobiol.* 2010 Nov;52(7):671-90. doi: 10.1002/dev.20494. PMID: 20882586.
  63. Henssler J, Stock F, van Bohemen J, Walter H, Heinz A, Brandt L. Mental health effects of infection containment strategies: quarantine and isolation—a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci [Internet].* 2021;271(2):223–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-020-01196-x>
  64. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. The link between childhood trauma and depression: Insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology [Internet].* 2008;33(6):693–710. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.03.008>
  65. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci [Internet].* 2009;10(6):434–45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2639>
  66. Cacioppo JT, Cacioppo S. The growing problem of loneliness. *Lancet [Internet].* 2018;391(10119):426. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30142-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30142-9)
  67. Leigh-Hunt N, Bagguley D, Bash K, Turner V, Turnbull S, Valtorta N, et al. An overview of systematic reviews on the public health consequences of social isolation and loneliness. *Public Health [Internet].* 2017;152:157–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.puhe.2017.07.035>
  68. Noone C, McSharry J, Smalle M, Burns A, Dwan K, Devane D, et al. Video calls for reducing social isolation and loneliness in older people: a rapid review. *Cochrane Libr [Internet].* 2020;2020(7). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd013632>

69. Hado E, Friss Feinberg L. Amid the COVID-19 pandemic, meaningful communication between family caregivers and residents of long-term care facilities is imperative. *J Aging Soc Policy* [Internet]. 2020;32(4–5):410–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/08959420.2020.1765684>
70. Hardy M-S, Fanaki C, Savoie C, Wilchesky M, Gagnon M-P, Laberge M, et al. Long-term care staffs' experience in facilitating the use of videoconferencing by cognitively impaired long-term care residents during the COVID-19 pandemic: a mixed-methods study. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2024;24(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12913-024-11095-9>
71. Liu S, Wegner L, Haucke M, Gates J, Adam M, Bärnighausen T. An entertainment-education video and written messages to alleviate loneliness in Germany: Pilot randomized controlled study. *JMIR Form Res* [Internet]. 2023;7:e43036. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2196/43036>
72. Mann F, Bone JK, Lloyd-Evans B, Frerichs J, Pinfold V, Ma R, et al. A life less lonely: the state of the art in interventions to reduce loneliness in people with mental health problems. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2017;52(6):627- 638.
73. Sood S, Riley AH, Alarcon KC. Entertainment-education and health and risk messaging. In: *Oxford Research Encyclopedia of Communication*. Oxford, United Kingdom. Oxford University Press; 2017;1-51.
74. The benefits of interventions for work-related stress. *Am J Public Health* [Internet]. 2001;91(2):270–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2105/ajph.91.2.270>
75. Weze C, Leathard HL, Grange J, Tiplady P, Stevens G. Healing by gentle touch ameliorates stress and other symptoms in people suffering with mental health disorders or psychological stress. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2007;4(1):115–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ecam/nel052>
76. Lawlor DA. The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *BMJ* [Internet]. 2001;322(7289):763–763. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.322.7289.763>
77. Sumioka H, Nakae A, Kanai R, Ishiguro H. Huggable communication medium decreases cortisol levels. *Sci Rep* [Internet]. 2013;3(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/srep03034>
78. Tang Y, Benusiglio D, Lefevre A, Hilfiger L, Althammer F, Bludau A, et al. Social touch promotes interfemale communication via activation of parvocellular oxytocin neurons. *Nat Neurosci* [Internet]. 2020;23(9):1125–37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41593-020-0674-y>
79. Neff KD, Germer CK. A pilot study and randomized controlled trial of the Mindful Self-compassion program. *J Clin Psychol* [Internet].

- 2013;69(1):28–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jclp.21923>
80. Kong WX, Chen SW, Li YL, Zhang YJ, Wang R, Min L, et al. Effects of taurine on rat behaviors in three anxiety models. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 2006;83(2):271–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2006.02.007>
81. Murayama A, Igarashi H, Yamada N, Aly HH, Molchanova N, Lin JS, et al. Antiviral effect of peptoids on hepatitis B virus infection in cell culture. *Antiviral Res* [Internet]. 2024;223(105821):105821. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2024.105821>
82. Sandi Pérez C. Implicación de los glucocorticoides en la consolidación de la memoria. *Rev Neurol* [Internet]. 2003;37(09):843. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.33588/rn.3709.2003407>
83. Hong JH, Nakamura JS, Berkman LF, Chen FS, Shiba K, Chen Y, et al. Are loneliness and social isolation equal threats to health and well-being? An outcome-wide longitudinal approach. *SSM Popul Health* [Internet]. 2023;23(101459):101459. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ssmph.2023.101459>
84. de Morree HM, Szabó BM, Rutten G-J, Kop WJ. Central nervous system involvement in the autonomic responses to psychological distress. *Neth Heart J* [Internet]. 2013;21(2):64–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12471-012-0351-1>
85. Buckman JEJ, Underwood A, Clarke K, Saunders R, Hollon SD, Fearon P, et al. Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: A four-phase systematic review and meta-synthesis. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2018;64:13–38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpr.2018.07.005>
86. Pepin R, Stevens CJ, Choi NG, Feeney SM, Bruce ML. Modifying Behavioral Activation to reduce social isolation and loneliness among older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2021;29(8):761–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jagp.2020.09.004>
87. Hoang P, King JA, Moore S, Moore K, Reich K, Sidhu H, et al. Interventions associated with reduced loneliness and social isolation in older adults: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2022;5(10):e2236676. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.36676>
88. Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Compr Physiol* [Internet]. 2016;6(2):603–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cphy.c150015>
89. Biedermann SV, Biedermann DG, Wenzlaff F, Kurjak T, Nouri S, Auer MK, et al. An elevated plus-maze in mixed reality for studying human anxiety-related behavior. *BMC Biol* [Internet]. 2017;15(1):125. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12915-017-0463-6>
90. Begni V, Sanson A, Pfeiffer N, Brandwein C, Inta D, Talbot SR, et al. Correction: Social isolation in rats: Effects on animal welfare and

- molecular markers for neuroplasticity. PLoS One [Internet]. 2021;16(2):e0248070. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0248070>
91. Ieraci A, Mallei A, Popoli M. Social isolation stress induces anxious-depressive-like behavior and alterations of neuroplasticity-related genes in adult male mice. *Neural Plast* [Internet]. 2016;2016:6212983. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6212983>
  92. Hawkey LC, Hughes ME, Waite LJ, Masi CM, Thisted RA, Cacioppo JT. From social structural factors to perceptions of relationship quality and loneliness: the Chicago health, aging, and social relations study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* [Internet]. 2008;63(6):S375-84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/geronb/63.6.s375>
  93. World Health Organization. Social isolation and loneliness [Internet]. Geneva: WHO; [cited 2025 Feb 20]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/social-determinants-of-health/demographic-change-and-healthy-ageing/social-isolation-and-loneliness>
  94. CDC. Health effects of social isolation and loneliness [Internet]. Social Connection. 2025 [cited 2025 Mar 31]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/social-connectedness/risk-factors/index.html>
  95. Bunea IM, Szentágotai-Tătar A, Miu AC. Early-life adversity and cortisol response to social stress: a meta-analysis. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2017;7(12):1274. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-017-0032-3>
  96. Brandt L, Liu S, Heim C, Heinz A. The effects of social isolation stress and discrimination on mental health. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2022;12(1):398. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-022-02178-4>
  97. Rangel A, Camerer C, Montague PR. A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2008;9(7):545–56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2357>
  98. Beery AK, Kaufer D. Stress, social behavior, and resilience: insights from rodents. *Neurobiol Stress* [Internet]. 2015;1:116–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ynstr.2014.10.004>
  99. Costa APR, Vieira C, Bohner LOL, Silva CF, Santos EC da S, De Lima TCM, et al. A proposal for refining the forced swim test in Swiss mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2013;45:150–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.05.002>
  100. Lezak KR, Missig G, Carlezon WA Jr. Behavioral methods to study anxiety in rodents. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2017;19(2):181–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31887/dcns.2017.19.2/wcarlezon>
  101. Mbiydzennyuy NE, Qulu L-A. Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and aggression.

- Metab Brain Dis [Internet]. 2024;39(8):1613–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-024-01393-w>
102. Ulrich-Lai YM, Figueiredo HF, Ostrander MM, Choi DC, Engeland WC, Herman JP. Chronic stress induces adrenal hyperplasia and hypertrophy in a subregion-specific manner. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2006;291(5):E965-73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00070.2006>
  103. Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN. The role of cortisol in chronic stress, neurodegenerative diseases, and psychological disorders. *Cells* [Internet]. 2023;12(23). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells12232726>
  104. Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E, Rabin BS, et al. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2012;109(16):5995–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1118355109>
  105. Venniro M, Golden SA. Taking action: empathy and social interaction in rats. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2020;45(7):1081–2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41386-019-0596-0>
  106. Lemos C, Salti A, Amaral IM, Fontebasso V, Singewald N, Dechant G, et al. Social interaction reward in rats has anti-stress effects. *Addict Biol* [Internet]. 2021;26(1):e12878. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/adb.12878>
  107. Baumans V. Environmental enrichment for laboratory rodents and rabbits: requirements of rodents, rabbits, and research. *ILAR J* [Internet]. 2005;46(2):162–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ilar.46.2.162>
  108. Bigelow LJ, Pope EK, MacDonald DS, Rock JE, Bernard PB. Getting a handle on rat familiarization: The impact of handling protocols on classic tests of stress in *Rattus norvegicus*. *Lab Anim* [Internet]. 2023;57(3):259–69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/00236772221142687>
  109. Taschetto Vey L, Zuquette Rosa H, Cristine Silva Barcelos R, Tironi Dias V, Izabel Ugalde Marques da Rocha M, Escobar Burger M. Neonatal handling increases neurogenesis, BDNF and GR in the hippocampus favoring memory acquisition in rats. *Brain Res* [Internet]. 2020;1745(146921):146921. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146921>
  110. Dobrakovová M, Kvetnanský R, Oprsalová Z, Jezová D. Specificity of the effect of repeated handling on sympathetic-adrenomedullary and pituitary-adrenocortical activity in rats. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 1993;18(3):163–74. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/0306-4530\(93\)90001-2](http://dx.doi.org/10.1016/0306-4530(93)90001-2)
  111. Cañete T, Blázquez G, Tobeña A, Giménez-Llort L, Fernández-Teruel A. Cognitive and emotional alterations in young Alzheimer's disease (3xTgAD) mice: effects of neonatal handling

- stimulation and sexual dimorphism. *Behav Brain Res* [Internet]. 2015;281:156–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2014.11.004>
112. Chen SW, Kong WX, Zhang YJ, Li YL, Mi XJ, Mu XS. Possible anxiolytic effects of taurine in the mouse elevated plus-maze. *Life Sci* [Internet]. 2004;75(12):1503–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2004.03.010>
113. Jung JH, Kim S-J. Anxiolytic action of taurine via intranasal administration in mice. *Biomol Ther (Seoul)* [Internet]. 2019;27(5):450–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4062/biomolther.2018.218>
114. Jangra A, Gola P, Singh J, Gond P, Ghosh S, Rachamalla M, et al. Emergence of taurine as a therapeutic agent for neurological disorders. *Neural Regen Res* [Internet]. 2024;19(1):62–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/1673-5374.374139>
115. Zhang CG, Kim S-J. Taurine induces anti-anxiety by activating strychnine-sensitive glycine receptor in vivo. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 2007;51(4):379–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000107687>
116. Kim S, Hong K-B, Kim S, Suh HJ, Jo K. Creatine and taurine mixtures alleviate depressive-like behaviour in *Drosophila melanogaster* and mice via regulating Akt and ERK/BDNF pathways. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):11370. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-68424-1>
117. Lv Q, Dong G, Cao S, Wu G, Feng Y, Mei L, et al. Effects of taurine on blood index of hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis of stress-induced hypertensive rat. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2015;803:613–21. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-15126-7\\_49](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-15126-7_49)
118. Lv Q, Dong G, Cao S, Wu G, Feng Y, Mei L, et al. Effects of taurine on blood index of hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis of stress-induced hypertensive rat. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2015;803:613–21. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-15126-7\\_49](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-15126-7_49)
119. Ahmed S, Ma N, Kawanokuchi J, Matsuoka K, Oikawa S, Kobayashi H, et al. Taurine reduces microglia activation in the brain of aged senescence-accelerated mice by increasing the level of TREM2. *Sci Rep* [Internet]. 2024;14(1):7427. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-024-57973-4>
120. McEwen BS. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1998;840(1):33–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x>
121. Wu G-F, Ren S, Tang R-Y, Xu C, Zhou J-Q, Lin S-M, et al. Antidepressant effect of taurine in chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):4989. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-05051-3>
122. Ripps H, Shen W. Review: taurine: a “very essential” amino

- acid. *Mol Vis*. 2012;18:2673–86.
123. Surai PF, Earle-Payne K, Kidd MT. Taurine as a natural antioxidant: From direct antioxidant effects to protective action in various toxicological models. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2021;10(12):1876. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/antiox10121876>
  124. Jong CJ, Sandal P, Schaffer SW. The role of taurine in mitochondria health: More than just an antioxidant. *Molecules* [Internet]. 2021;26(16):4913. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26164913>
  125. Liu C, Zhang W, Jiang P, Yv L, Lu W. The anti-stress effect of taurine in fish: Assessments based on repeat acute stress and animal individuality. *Aquaculture* [Internet]. 2022;561(738685):738685. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aquaculture.2022.738685>
  126. Stipanuk MH, Ueki I. Dealing with methionine/homocysteine sulfur: cysteine metabolism to taurine and inorganic sulfur. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2011;34(1):17–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-009-9006-9>
  127. Zhu X-Y, Ma P-S, Wu W, Zhou R, Hao Y-J, Niu Y, et al. Neuroprotective actions of taurine on hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats. *Brain Res Bull* [Internet]. 2016;124:295–305. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.06.010>
  128. Marcinkiewicz J, Walczewska M, Olszanecki R, Bobek M, Biedroń R, Dulak J, et al. Taurine haloamines and heme oxygenase-1 cooperate in the regulation of inflammation and attenuation of oxidative stress. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2009;643:439–50. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-75681-3\\_46](http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-75681-3_46)
  129. Seol S-I, Kang IS, Lee JS, Lee J-K, Kim C. Taurine chloramine-mediated Nrf2 activation and HO-1 induction confer protective effects in astrocytes. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2024;13(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/antiox13020169>
  130. Lee D-S, Cheong SH. Taurine have neuroprotective activity against oxidative damage-induced HT22 cell death through heme oxygenase-1 pathway. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2017;975 Pt 1:159–71. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1007/978-94-024-1079-2\\_14](http://dx.doi.org/10.1007/978-94-024-1079-2_14)
  131. Sun Q, Jia N, Yang J, Chen G. Nrf2 signaling pathway mediates the antioxidative effects of taurine against corticosterone-induced cell death in HUMAN SK-N-SH cells. *Neurochem Res* [Internet]. 2018;43(2):276–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-017-2419-1>
  132. Armbrorst D, Metzner C, Alteheld B, Bitterlich N, Rösler D, Siener R. Impact of a specific amino acid composition with micronutrients on well-being in subjects with chronic psychological stress and exhaustion conditions: A pilot study. *Nutrients* [Internet]. 2018;10(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu10050551>
  133. Becquet D, Hery M, Francois-Bellan AM, Giraud P, Deprez P,

- Faudon M, et al. Glutamate, GABA, glycine and taurine modulate serotonin synthesis and release in rostral and caudal rhombencephalic raphe cells in primary cultures. *Neurochem Int* [Internet]. 1993;23(3):269–83. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/0197-0186\(93\)90118-o](http://dx.doi.org/10.1016/0197-0186(93)90118-o)
134. Xu Y-J, Arneja AS, Tappia PS, Dhalla NS. The potential health benefits of taurine in cardiovascular disease. *Exp Clin Cardiol*. 2008 Summer;13(2):57–65.
135. Imae M, Asano T, Murakami S. Potential role of taurine in the prevention of diabetes and metabolic syndrome. *Amino Acids* [Internet]. 2014;46(1):81–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00726-012-1434-4>
136. Song Z, Hatton GI. Taurine and the control of basal hormone release from rat neurohypophysis. *Exp Neurol* [Internet]. 2003;183(2):330–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0014-4886\(03\)00105-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0014-4886(03)00105-5)
137. Nakagawa K, Kuriyama K. Effect of taurine on alteration in adrenal functions induced by stress. *Jpn J Pharmacol* [Internet]. 1975;25(6):737–46. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0021-5198\(19\)61021-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0021-5198(19)61021-8)
138. Mezzomo NJ, Fontana BD, Müller TE, Duarte T, Quadros VA, Canzian J, et al. Taurine modulates the stress response in zebrafish. *Horm Behav* [Internet]. 2019;109:44–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2019.02.006>
139. Yeager MP, Pioli PA, Guyre PM. Cortisol exerts bi-phasic regulation of inflammation in humans. *Dose Response* [Internet]. 2011;9(3):332–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2203/dose-response.10-013.Yeager>
140. Rahmeier FL, Zavalhia LS, Tortorelli LS, Huf F, Géa LP, Meurer RT, et al. The effect of taurine and enriched environment on behaviour, memory and hippocampus of diabetic rats. *Neurosci Lett* [Internet]. 2016;630:84–92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2016.07.032>
141. De Carvalho FG, Brandao CFC, Batitucci G, Souza A de O, Ferrari GD, Alberici LC, et al. Taurine supplementation associated with exercise increases mitochondrial activity and fatty acid oxidation gene expression in the subcutaneous white adipose tissue of obese women. *Clin Nutr* [Internet]. 2021;40(4):2180–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.044>
142. Haider S, Sajid I, Batool Z, Madiha S, Sadir S, Kamil N, Liaquat L, Ahmad S, Tabassum S, Khaliq S. Supplementation of taurine insulates against oxidative stress, confers neuroprotection and attenuates memory impairment in noise stress exposed male Wistar rats. *Neurochem Res*. 2020 Nov; 45(11):2762–74. Disponible en: doi: [10.1007/s11064-020-03127-7](https://doi.org/10.1007/s11064-020-03127-7).
143. Seidel U, Lüersen K, Huebbe P, Rimbach G. Taurine enhances iron-related proteins and reduces lipid peroxidation in

- differentiated C2C12 myotubes. *Antioxidants* (Basel). 2020 Oct 31;9(11):1071. doi: 10.3390/antiox9111071
144. Santora A, Neuwirth LS, L'Amoreaux WJ, El Idrissi A. The effects of chronic taurine supplementation on motor learning. In: El Idrissi A, L'Amoreaux WJ, editors. *Taurine 8: Physiological Roles and Mechanisms of Action. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol. 775. New York: Springer; 2013. p. 177–85. doi:10.1007/978-1-4614-6130-2\_15.
145. Santora A, Neuwirth LS, L'Amoreaux WJ, El Idrissi A. The effects of chronic taurine supplementation on motor learning. In: El Idrissi A, L'Amoreaux WJ, editors. *Taurine 8: Physiological Roles and Mechanisms of Action. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol. 775. New York: Springer; 2013. p. 177–85. doi:10.1007/978-1-4614-6130-2\_15.
146. Gonzalez-Vazquez A, Gomez-Diaz R, Blanco-Alvarez VM, Tomas-Sanchez C, Aguilar-Peralta AK, Gonzalez-Garcia MP, et al. Taurine increases zinc preconditioning-induced prevention of nitrosative stress, metabolic alterations, and motor deficits in young rats following intrauterine ischemia. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 May 6;2021:6696538. doi: 10.1155/2021/6696538.
147. Ghandforoush-Sattari M, Mashayekhi S, Krishna CV, Thompson JP, Routledge PA. Pharmacokinetics of oral taurine in healthy volunteers. *J Amino Acids*. 2010;2010:346237. doi: 10.4061/2010/346237.
148. Moludi J, Qaisar SA, Kadhim MM, Ahmadi Y, Davari M. Protective and therapeutic effectiveness of taurine supplementation plus low calorie diet on metabolic parameters and endothelial markers in patients with diabetes mellitus: a randomized, clinical trial. *Nutr Metab (Lond)*. 2022;19(1):49. doi:10.1186/s12986-022-00684-2

## Anexos

### Definiciones operacionales

Homogeneización: Maceramiento de tejidos biológicos por medios mecánicos.

Cuantificación espectrofotométrica: Determinación de moléculas a través de métodos colorimétricos en una longitud de onda determinada.

Inmunoensayo: Ensayo en que se hacen reaccionar un antígeno y un anticuerpo.

## Definiciones conceptuales

**Estrés oxidativo:** Desequilibrio entre las especies reactivas o radicales libres y la defensa antioxidante, en el que las primeras superan a las últimas.

**Neuroinflamación:** Estado de hiperactividad e hipersecreción de las células del tejido nervioso lo que promueve la presencia de mediadores inflamatorios ante un estímulo estresor.

**Ansiedad:** Estado en el que un sujeto se encuentra en una agitación orgánica continua ante un estímulo que aparentemente no representa peligro para él.

**Handling:** Manipulación física gradual y controlada en intervalos de tiempo.