



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS COGNITIVAS

TESIS

**EFFECTOS DE LA ESTIMULACIÓN DEL TACTO AFECTIVO
EN LA BÚSQUEDA DE INTERACCIÓN SOCIAL Y
NIVELES DE OXITOCINA EN EL CEREBRO EN UN
MODELO DE AUTISMO EN ROEDORES INDUCIDO POR
ACIDO VALPROICO.**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS COGNITIVAS

PRESENTA:

ERIKA MONTIEL GARCÍA

DIRECTOR DE TESIS: DR. GERMÁN OCTAVIO LÓPEZ RIQUELME

COMITÉ REVISOR: DR. HÉCTOR SOLÍS CHAGOYÁN

DRA. MARÍA DE JESÚS ROVIROSA HERNÁNDEZ

DR. JORGE MANZO DENES

DRA. MARÍA MARCELA OSORIO BERISTAIN

CUERNAVACA, MORELOS

AGOSTO, 2026

Erika Montiel García

A mi familia, especialmente a mi esposo y a mis hijos, por ser mi refugio, mi motor y mi inspiración.

Agradezco al Dr. Germán Octavio López Riquelme, director de esta tesis, por su orientación, confianza y valiosas aportaciones académicas, las cuales contribuyeron de manera significativa al desarrollo y consolidación de este trabajo.

Al Dr. Eduardo Lira, por enseñarme el manejo de animales de laboratorio y compartir generosamente sus conocimientos y experiencia. Asimismo, agradezco su apoyo en la gestión y donación de los animales experimentales y las facilidades brindadas a través del bioterio.

A los integrantes de mi comité tutorial: la Dra. Ma. de Jesús Roviroso Hernández, el Dr. Jorge Manzo Denes, el Dr. Héctor Solís Chagoyán y la Dra. Marcela Osorio Beristain, por sus observaciones, sugerencias y valiosas aportaciones que enriquecieron esta investigación.

A la Dra. Diana Castillo Padilla, por el apoyo y orientación brindados durante las etapas iniciales de este proyecto, sus aportaciones fueron importantes para el desarrollo de esta investigación.

Al Dr. Acevedo, a Elizabeth, por recibirme en su laboratorio, brindarme su apoyo y conocimientos, además de facilitar las condiciones necesarias para la realización de parte importante del trabajo experimental.

Al Dr. César Soria, por su invaluable apoyo en los procedimientos de extracción y conservación de tejido, por compartir sus conocimientos, trasladarse hasta Cuernavaca para colaborar directamente en esta etapa del proyecto y por el préstamo de equipo indispensable para su realización.

A la Dra. Nayeli Monterrosas, por el préstamo de material y equipo para el mantenimiento de los animales experimentales, que contribuyeron al adecuado desarrollo del trabajo.

A Vanessa y Luis Rios por su apoyo valioso y acompañamiento en el laboratorio.

A los voluntarios acariciadores y evaluadores que brindaron su invaluable tiempo para la culminación de este trabajo.

A Antonio Calleja, por su creatividad, dedicación y apoyo constante durante esta investigación. Su contribución fue fundamental en el diseño y construcción del dispositivo utilizado para estandarizar la velocidad de las caricias durante la estimulación táctil afectiva.

A Álvaro Calleja, por acompañarme durante numerosos fines de semana y periodos vacacionales en el laboratorio. Su entusiasmo, curiosidad y compañía hicieron más significativo este proceso.

A mis padres, mis hermanos y a Francis, por su apoyo incondicional a lo largo de este proceso. Su ejemplo de trabajo y perseverancia han sido una fuente constante de inspiración.

En especial, quiero agradecer a Marco Calleja por estar presente en cada etapa de este camino, por su apoyo incondicional, su comprensión y generosidad. Su compañía, paciencia y ayuda constante fueron fundamentales para alcanzar esta meta.

Índice general

Índice general	1
Índice de figuras	3
Índice de tablas	6
Resumen	9
Planteamiento De La Investigación	10
Contexto y problema central: TEA, alteraciones sociales y sensoriales	11
Pregunta de investigación e hipótesis generales.....	13
Aporte conceptual: tacto afectivo en la cognición social del TEA.....	15
Aporte metodológico: modelo VPA y análisis conductual	17
Diseño general del estudio.....	19
Resultados esperados, alcance y limitaciones	21
Capítulo 1. Autismo y cognición social.....	24
1.1. Estrategia de búsqueda y revisión bibliográfica	25
1.2. TEA: definición y dominios nucleares	26
1.3. Cognición social en TEA.....	26
1.4. Alteraciones sensoriales en TEA	28

1.5.	Oxitocina y conducta social en TEA	29
1.6.	Modelos animales del TEA	33
1.7.	Conclusión del capítulo	37
Capítulo 2. Cognición social, tacto afectivo y bases biológicas comparadas.....		40
2.1	El sistema táctil como puerta de entrada a la cognición social	41
2.2	Mecanismos neurofisiológicos del tacto afectivo: fibras táctiles C y vías centrales 43	
2.3	Función del tacto afectivo en la interacción social y la regulación emocional	45
2.4	Perspectiva evolutiva y comparada del tacto afectivo.....	49
2.5	Ontogenia del tacto afectivo	51
2.6	Tacto afectivo y oxitocina en el contexto del TEA.....	54
Capítulo 3. Evaluación experimental del modelo VPA y del efecto del tacto afectivo.		58
3.1	Introducción.....	59
3.2	Objetivos, preguntas de investigación e hipótesis	60
3.3	Materiales y métodos.....	63
3.4	Resultados.....	91
3.5	Discusión	115
Capítulo 4. Conclusiones Generales.....		133
4.1	Hallazgos principales.....	134

4.2	Limitaciones del estudio	135
4.3	Líneas futuras y prospectivas de investigación	136
	Bibliografía.....	138
	Anexos	154

Índice de figuras

Figura 1.	Cuarto de alojamiento de los animales durante el estudio	66
Figura 2.	Pesaje de las crías para calcular dosis de tratamiento.	68
Figura 3.	Procedimiento de administración de valproato de sodio para la inducción del modelo experimental de autismo.....	69
Figura 4.	Diseño general del Estudio 1 para la evaluación conductual del modelo VPA postnatal.....	70
Figura 5.	Montaje experimental de la prueba de campo abierto.	71
Figura 6.	Montaje experimental de la prueba de enterramiento de canicas.	72
Figura 7.	Aparato utilizado en la prueba de tres cámaras.	74
Figura 8.	Dispositivo visual diseñado para controlar la velocidad de la estimulación táctil afectiva.....	78
Figura 9.	Procedimiento de estimulación táctil afectiva.....	78
Figura 10.	Detección de la posición del animal mediante AnyMaze	80

Figura 11. Regiones de interés (ROI) utilizadas en el análisis de la prueba de tres cámaras	82
Figura 12. Distribución de la distancia total recorrida durante la prueba de campo abierto en los grupos SS y VPA.....	92
Figura 13. Distribución de tiempo relativo de permanencia en la zona central durante la prueba de campo abierto en los grupos SS y VPA	94
Figura 14. Distribución de la velocidad promedio en la zona central durante la prueba de campo abierto en los grupos SS y VPA	94
Figura 15. Distribución de la distancia recorrida en la zona central durante la prueba de campo abierto en los grupos SS y VPA.....	95
Figura 16. Distribución del tiempo relativo de inmovilidad en la zona central durante la prueba de campo abierto en los grupos SS y VPA	95
Figura 17. Distribución de tiempo relativo de permanencia en la periferia durante la prueba de campo abierto en los grupos SS y VPA.	97
Figura 18. Distribución de la distancia recorrida en la periferia durante la prueba de campo abierto en los grupos SS y VPA.....	97
Figura 19. Distribución de la velocidad promedio en la periferia durante la prueba de campo abierto en los grupos SS y VPA.....	98
Figura 20. Distribución del tiempo relativo de inmovilidad en la periferia durante la prueba de campo abierto en los grupos SS y VPA.	98
Figura 21, Distribución del número total de canicas enterradas durante la prueba de enterramiento de canicas en los grupos SS y VPA.	99

Figura 22. Distribución de la latencia al enterramiento durante la prueba de enterramiento de canicas en los grupos SS y VPA.	100
Figura 23, Tasa de enterramiento durante la prueba de enterramiento de canicas en los grupos SS y VPA.	101
Figura 24. Distribución del índice de sociabilidad basado en interacción directa (SI_snout) durante la fase de sociabilidad de la prueba de tres cámaras en los grupos SS y VPA.	102
Figura 25. Distribución del índice de sociabilidad basado en el tiempo de contacto directo (SI_contacto) durante la fase de sociabilidad de la prueba de tres cámaras en los grupos SS y VPA.....	103
Figura 26, Distribución del índice de preferencia social espacial (SI_camara) durante la fase de sociabilidad de la prueba de tres cámaras en los grupos SS y VPA.	104
Figura 27. Distribución del índice de novedad social basado en interacción directa (SPI_snout) durante la fase de novedad social de la prueba de tres cámaras en los grupos SS y VPA.....	105
Figura 28. Distribución del índice de novedad social basado en el tiempo de contacto directo (SPI_contacto) durante la fase de novedad social de la prueba de tres cámaras en los grupos SS y VPA.	106
Figura 29. Índice de sociabilidad basado en interacción directa (SI_snout) de la prueba de tres cámaras en función del tratamiento y la estimulación táctil.....	108
Figura 30. Índice de sociabilidad basado en frecuencia de contacto (SI_contacto) durante la fase de sociabilidad de la prueba de tres cámaras en función del tratamiento y la estimulación táctil.	109

Figura 31. Índice de preferencia espacial (SI_cámara) durante la fase de sociabilidad de la prueba de tres cámaras en función del tratamiento y la estimulación táctil.	111
Figura 32. Distancia total recorrida durante la prueba de tres cámaras en función del tratamiento y la estimulación táctil.....	113
Figura 33. Velocidad media durante la prueba de tres cámaras en función del tratamiento y la estimulación táctil.....	114
Figura 34. Modelo teórico propuesto para explicar cómo el tacto afectivo podría incrementar la exploración sin producir un aumento claro de la sociabilidad	131

Índice de tablas

Tabla 1. Definición e interpretación de las variables en la prueba de campo abierto	83
Tabla 2. Definición e interpretación de las variables en la prueba de canicas	84
Tabla 3. Definición e interpretación de variables de la fase 1 de la prueba de 3 cámaras ...	86
Tabla 4. Definición e interpretación de variables de la fase 2 de la prueba de 3 cámaras ...	87
Tabla 5. Estadísticos descriptivos del conteo manual de eventos de jaula B	89
Tabla 6. Estadísticos descriptivos de la distancia total recorrida durante la prueba de campo abierto	92
Tabla 7. Estadísticos descriptivos y comparación entre grupos para las variables conductuales evaluadas en la zona central del campo abierto.....	93
Tabla 8. Estadísticos descriptivos y comparación entre grupos para las variables conductuales evaluadas en la periferia del campo abierto.....	96

Tabla 9. Estadísticos descriptivos y comparación entre grupos para las variables evaluadas en la prueba de enterramiento de canicas	99
Tabla 10. Frecuencia de animales que presentaron conducta de enterramiento durante la prueba de enterramiento de canicas.....	100
Tabla 11. Estadísticos descriptivos e índices de sociabilidad de la fase 1 de la prueba de tres cámaras en los grupos SS y VPA.....	102
Tabla 12. Estadísticos descriptivos e índices de preferencia por novedad social durante la fase 2 de la prueba de tres cámaras en los grupos SS y VPA.....	104
Tabla 13. Resultados del ANOVA de dos vías para el índice de sociabilidad basado en interacción directa (SI_snout).....	107
Tabla 14. Estadísticos descriptivos del índice de sociabilidad basado en interacción directa (SI_snout)	108
Tabla 15. Resultados del ANOVA de dos vías para el índice de sociabilidad basado en interacción directa (SI_contacto).....	108
Tabla 16. Estadísticos descriptivos del índice de sociabilidad basado en frecuencia de contacto (SI_contacto).....	109
Tabla 17. Resultados del análisis de varianza (ANOVA) de dos vías para el índice de preferencia espacial (SI_cámara).....	110
Tabla 18. Estadísticos descriptivos del índice de preferencia espacial (SI_cámara).....	110
Tabla 19. Resultados del ANOVA de dos vías para la distancia total recorrida (cm).....	112
Tabla 20. Estadísticos descriptivos de la distancia total recorrida (cm).....	112

Tabla 21. Resultados del ANOVA de dos vías para la velocidad media (cm/s)	113
Tabla 22. Estadísticos descriptivos de la velocidad media (cm/s).....	114

Resumen

El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por alteraciones en la cognición social y en el procesamiento sensorial, incluido el tacto afectivo. Este tipo de contacto es procesado por las fibras táctiles C (TC), especializadas en responder a caricias suaves y asociadas con la liberación de oxitocina, un neuromodulador implicado en la formación de vínculos sociales, el apego, la conducta prosocial, entre otras. Diversos estudios han reportado alteraciones en el sistema oxitocinérgico en personas con TEA, lo que sugiere una posible relación entre las dificultades sociales y las alteraciones en el procesamiento del tacto afectivo. El objetivo de esta investigación fue evaluar los efectos de la estimulación del tacto afectivo sobre la conducta social en un modelo experimental de autismo inducido por ácido valproico (VPA) en ratas, considerando la posible participación del sistema oxitocinérgico. Para ello se desarrollaron dos estudios complementarios. El primero tuvo como propósito validar la eficacia del modelo VPA postnatal mediante la evaluación de conductas sociales, locomotoras y repetitivas a través de las pruebas de tres cámaras, campo abierto y enterramiento de canicas. El segundo evaluó los efectos de un protocolo de estimulación táctil afectiva dirigido a fibras TC mediante un diseño factorial 2×2 conformado por grupos VPA y controles con y sin estimulación. Los resultados mostraron que la administración postnatal de VPA en DPN10 produce un fenotipo compatible con características conductuales de autismo leve, evidenciando alteraciones sutiles en la organización de la conducta. Asimismo, la estimulación táctil afectiva se asoció con incrementos significativos en la velocidad de desplazamiento y la distancia recorrida, sugiriendo efectos sobre procesos relacionados con la exploración y la interacción con el entorno. La participación de la oxitocina no pudo establecerse de manera directa, por lo que permanece como una línea de investigación posterior.

Planteamiento De La Investigación

Contexto y problema central: TEA, alteraciones sociales y sensoriales

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) forma parte de los trastornos del neurodesarrollo, un conjunto de afecciones que inician durante la infancia y se caracterizan por un retraso o alteraciones en las funciones vinculadas a la maduración del sistema nervioso central (World Heath Organization, 2013). En términos clínicos, el TEA se caracteriza por dificultades en la interacción social, dificultades en la comunicación, conductas restrictivas y repetitivas en el comportamiento (American Psychiatric Asociation, 2014), y además se estima que el 95% de las personas con TEA exhiben una reactividad inusual a estímulos sensoriales, incluido el tacto (Espenhahn et al., 2023; Orefice et al., 2016), conductas que podrían persistir hasta la edad adulta (Cascio et al., 2008).

Las perspectivas sobre los trastornos del procesamiento sensorial sugieren que las dificultades en la modulación y discriminación sensorial derivan de un funcionamiento ineficiente del sistema nervioso central (Miller et al., 2009), por lo tanto se producen respuestas y comportamientos desproporcionados o poco ajustados a las demandas del entorno. Por un lado, en la hipersensibilidad sensorial existe una respuesta demasiado intensa a estímulos débiles; mientras que en la hiposensibilidad sensorial la respuesta es débil o necesita un estímulo extremadamente fuerte para notar su presencia (Yujie et al., 2023).

Cuando estas alteraciones se presentan en el dominio del tacto afectivo, especialmente relevante para la cognición social, gestos cotidianos como caricias, abrazos o el simple contacto cercano pueden percibirse como excesivamente invasivos o, por el contrario, casi irrelevantes (Li et al., 2022). De este modo, se ve comprometido un canal de comunicación no verbal afectiva que, en condiciones típicas, resulta central para iniciar y mantener los vínculos sociales (Walker & McGlone, 2013) . El tacto afectivo se define como un tipo específico de contacto cutáneo, caracterizado por un toque suave y de baja intensidad, es decir, una caricia (Walker et al., 2017a). Se considera una forma de comunicación no verbal con un papel esencial en la formación y el mantenimiento de los vínculos sociales (Morrison

et al., 2010) ya que permite transmitir emociones de forma directa y favorecer la cercanía emocional entre las personas. La mayoría de las relaciones íntimas prosperan apoyadas en este tipo de contacto (Schirmer et al., 2023)

En el TEA, tanto las disfunciones en la interacción social y las dificultades en la integración sensorial resultan especialmente evidentes (Phaik Ooi et al., 2017). Por lo tanto, las personas con este trastorno presentan respuestas atípicas al tacto afectivo, ya que por un lado puede ser experimentado como aversivo por las personas hipersensibles, mientras que para quienes presentan hiposensibilidad este mismo contacto carece de relevancia social y afectiva (Yujie et al., 2023). En ambos casos, se ha observado que la estimulación del tacto afectivo conduce a una respuesta reducida en regiones cerebrales asociadas con la cognición social, incluyendo la corteza insular, la corteza orbitofrontal, la corteza cingulada anterior, la amígdala y el estriado ventral, estructuras que participan en la integración de la información táctil, la valoración hedónica del contacto y la motivación para la interacción social (Chevallier et al., 2012; Li et al., 2022; McGlone et al., 2014). Esto sugiere que el circuito neurobiológico que, en condiciones típicas, vincula el contacto táctil con la experiencia de cercanía, seguridad y recompensa social podría estar alterado en el TEA.

Al mismo tiempo, algunos estudios sugieren que el tacto afectivo está estrechamente relacionado con la liberación de oxitocina, mediada por la activación de las fibras táctil-C, un tipo de aferentes cutáneos de conducción lenta especializados en procesar caricias suaves y lentas (Walker et al., 2017b). La oxitocina actúa como hormona y neuromodulador implicado en el apego, las conductas prosociales y la interacción social (Li et al., 2022). En individuos con TEA se ha observado que los niveles de oxitocina suelen ser significativamente más bajos en comparación con las personas neurotípicas (Moerkerke et al., 2021), lo que ha llevado a plantear en diversas investigaciones, un vínculo entre las dificultades sociales con alteraciones en los sistemas oxitocinérgicos (Chaliha et al., 2020a; Schiavi et al., 2019; Schneider & Przewłocki, 2005)

Sin embargo, aunque se ha estudiado el papel de la oxitocina en el comportamiento social y se han explorado intervenciones basadas en su administración exógena, los resultados han sido inconsistentes (Phaik Ooi et al., 2017). Por otro lado, aún se sabe relativamente poco sobre cómo la estimulación controlada del tacto afectivo, dirigida específicamente a las fibras táctil-C, puede modular la oxitocina a nivel cerebral y, a través de ello, influir en la búsqueda de interacción social, especialmente en el contexto del TEA (Yujie et al., 2023).

El problema central que aborda esta tesis se sitúa precisamente en ese cruce: el TEA como trastorno con disfunciones sociales y sensoriales, las alteraciones en la percepción del tacto afectivo, y la posible participación de la oxitocina como mediador de la conducta social. Abordar esta perspectiva como una aproximación para comprender los mecanismos neurobiológicos que subyacen a las disfunciones en la cognición a través del uso de un modelo animal de TEA, permitirá un mejor entendimiento en la complejidad de este trastorno.

Pregunta de investigación e hipótesis generales

La evidencia disponible sugiere que:

1. El TEA se caracteriza por disfunciones en la interacción social y dificultades en la integración del tacto, incluyendo el tacto afectivo.
2. El tacto afectivo, a través de la activación de fibras táctil-C, está asociado a la liberación de oxitocina, una neurohormona involucrada en propiciar conductas de apego y comportamiento prosocial.
3. Las personas con TEA suelen presentar niveles más bajos de oxitocina y respuestas atípicas al tacto afectivo (Li et al., 2022; Moerkerke et al., 2021; Yujie et al., 2023).

A pesar de ello, la literatura sobre la relación directa entre estimulación del tacto afectivo, oxitocina cerebral y cambios en la sociabilidad sigue siendo limitada y en muchos aspectos, contradictoria (Meyer-lindenberg et al., 2011; Yamasue & Domes, 2017).

Las mediciones de oxitocina se han realizado principalmente a nivel periférico (saliva o sangre) y se han combinado con escalas subjetivas de conducta, lo que dificulta establecer relaciones claras entre la modulación de oxitocina central y los procesos en la cognición social.

En este contexto, la pregunta central de este trabajo es:

¿La estimulación con tacto afectivo, que activa las fibras táctil C, tendrá efectos en la modulación de Oxitocina para producir cambios en el comportamiento social en un modelo de TEA inducido por ácido valproico?

De manera más específica, se pretende conocer si el tacto afectivo mejorará el comportamiento en la interacción social en ratas con un fenotipo tipo TEA inducido por ácido valproico (VPA) y, en caso afirmativo, si estos cambios pudieran estar relacionados con aumentos en los niveles de oxitocina en el cerebro.

La hipótesis general que guía este trabajo se expresa del siguiente modo:

El TEA presenta disfunciones en el comportamiento social y alteraciones sensoriales, incluido el tacto afectivo. Estos individuos presentan niveles bajos de oxitocina, un mediador de las conductas sociales. La estimulación del tacto afectivo incrementa los niveles de oxitocina; por lo tanto, la estimulación del tacto afectivo en un modelo de autismo en ratas inducido por valproato de sodio incrementará los niveles de oxitocina cerebral, específicamente en el núcleo paraventricular del hipotálamo, mejorando la interacción social en ratas con TEA inducido por VPA.

A partir de esta hipótesis general se derivan predicciones específicas sobre los grupos experimentales (VPA con y sin tacto afectivo, controles con y sin estimulación), que se desarrollan con más detalle en el capítulo de metodología y en el planteamiento de hipótesis por estudio.

Aporte conceptual: tacto afectivo en la cognición social del TEA

El tacto es parte de las submodalidades de la sensibilidad somática (Cabeza, Lozada, Mario, et al., 2018). Además de transmitir estímulos de temperatura, vibración y dolor, proporciona experiencias subjetivas de placer somático (Besser, 2022), siendo fundamental en la cognición social tanto en humanos como en animales (Sefidgar et al., 2016). En particular, el tacto afectivo ha sido un campo de creciente interés en las neurociencias, debido al rol que desempeña en el desarrollo social, la regulación emocional y la interacción entre individuos (Kryklywy et al., 2023).

Los estudios de neurofisiología sitúan a las fibras táctil-C (TC) como las responsables de recibir la información sensorial necesaria para la mediación de las respuestas afectivas al tacto suave y placentero (Gordon et al., 2013). La información que procesan estas fibras no solo llegan a las áreas somatosensoriales, sino que se integra en una red social cerebral que incluye de forma destacada la corteza insular, corteza orbitofrontal, así como regiones límbicas y de cognición social como la amígdala y el cuerpo estriado (McGlone et al., 2014; Olausson et al., 2010). Estudios de resonancia magnética, de personas con TEA, muestran una menor activación de estas áreas al procesar información proveniente de las fibras TC (Yujie et al., 2023).

También se ha sugerido que el tacto afectivo está organizado funcionalmente en torno a una dimensión motivacional-afectiva que codifica su valencia de agrado/desagrado y, por lo tanto, su relevancia motivacional (Morrison et al., 2010). Los pacientes con TEA responden menos a la estimulación táctil neutra y positiva en comparación con la estimulación táctil

negativa (Cascio et al., 2008), lo que sugiere una falla en la interpretación de señales de relevancia social.

En el contexto del TEA, este marco conceptual adquiere una relevancia particular, porque sitúa al tacto afectivo como un posible mecanismo puente entre la alteración sensorial, las dificultades en cognición social y los mecanismos neurológicos que lo subyacen. Aproximadamente el 95 % de las personas con TEA presenta reactividad inusual a estímulos sensoriales, incluido el tacto (Espenhahn et al., 2023; Orefice et al., 2016) de modo que el tacto afectivo en personas hiposensibles puede ser experimentado como irrelevante, mientras que las hipersensibles lo experimentan como aversivo o doloroso (Li et al., 2022). Si bien ambas respuestas son opuestas en intensidad, convergen en una codificación atípica en valencia y relevancia emocional (Li et al., 2022), además de una alteración en las respuestas neuronales que procesan las fibras TC (Voos et al., 2013).

De forma convergente, estudios en modelos animales con mutaciones en genes asociados a TEA, como *Mecp2*, *Gabrb3*, *Shank3* y *Fmr1*, han descrito disfunción somatosensorial e hipersensibilidad al tacto suave (Orefice et al., 2016), lo que sugiere que las alteraciones en las vías táctiles afectivas pueden comprometer, desde etapas tempranas, la construcción de experiencias táctiles placenteras que normalmente sostienen el apego, la regulación emocional y, en última instancia, el desarrollo de la cognición social.

El aporte conceptual de esta tesis consiste en integrar estos elementos en un mismo marco:

- El TEA como trastorno con disfunciones sociales y sensoriales.
- El tacto afectivo como canal privilegiado para la regulación afectiva y la construcción de vínculos.
- Las fibras táctil-C como base neurofisiológica de ese canal.
- La oxitocina como posible mediadora entre la estimulación táctil y la conducta social.

Desde este marco, se plantea que comprender la relación entre tacto afectivo, oxitocina y sociabilidad en un modelo experimental de TEA puede aportar elementos relevantes para entender algunos de los mecanismos que subyacen a las dificultades en la cognición social en este trastorno.

Aporte metodológico: modelo VPA y análisis conductual

Para investigar los aspectos neurobiológicos relacionados con el TEA se han empleado diversos biomodelos, entre ellos el de roedores inducido por ácido valproico (VPA) administrado de manera pre o postnatal (Schneider & Przewłocki, 2005). Este modelo es considerado confiable para simular características del TEA, ya que cumple con criterios de validez de constructo, aparente y predictiva, lo que permite comprender los mecanismos neurobiológicos que subyacen a las conductas que caracterizan a este trastorno (Chaliha et al., 2020b; Pérez et al., 2022; Schiavi et al., 2019; Wu et al., 2021).

En la presente tesis se utiliza este modelo para generar un fenotipo tipo TEA en ratas mediante la administración de VPA en una etapa temprana del desarrollo postnatal, comparándolo con crías tratadas con solución salina. Sobre esta base se construyen dos estudios metodológicos:

1. El primer estudio de validación conductual del modelo VPA, que tiene como objetivo validar la eficacia del tratamiento de ácido valproico para producir síntomas asociados al fenotipo de TEA, mediante un grupo experimental con VPA y un grupo control con SS para comparar los estados basales del comportamiento y las posibles alteraciones que deriven del tratamiento. Como análisis de conducta para determinar los efectos del tratamiento, se emplearon las siguientes pruebas estandarizadas.
 - La prueba de enterramiento de canicas, para evaluar conductas repetitivas y de tipo compulsivo.
 - La prueba de campo abierto, para valorar la locomoción, la exploración y posibles indicadores de ansiedad.

- La prueba de tres cámaras, para medir el índice de sociabilidad y la preferencia por un estímulo social frente a uno no social o novedoso.
2. El segundo estudio tiene por objetivo comprobar si la intervención con tacto afectivo, en la que se implementa un protocolo de estimulación táctil suave sobre el dorso de los animales, dirigida a fibras táctil-C, puede producir cambios en el comportamiento social y un incremento en los niveles subcorticales de oxitocina. Para validar los efectos de la estimulación táctil, se empleó un diseño 2x2 de tratamiento e intervención, para generar 4 grupos: VPA $\pm$ tacto afectivo y SS $\pm$ tacto afectivo. Para medir y comparar los efectos del tratamiento e intervención, se realizó la prueba de tres cámaras donde se obtuvo el índice de sociabilidad y el índice de preferencia espacial en los cuatro grupos.

Metodológicamente, el estudio aporta también el uso de herramientas de análisis de comportamiento basadas en registro en video y procesamiento automatizado de softwares, para el seguimiento de puntos corporales, definición de regiones de interés (ROIs), análisis de trayectorias, tiempos de permanencia y contactos con estímulos sociales. Esta aproximación reduce la dependencia de medidas puramente subjetivas y permite obtener métricas cuantitativas finas de la interacción social, como el número de toques del hocico a las jaulas estímulo, el tiempo de permanencia en cada cámara y patrones de exploración.

Adicionalmente al uso de herramientas automatizadas, se realizó una validación del análisis automatizado de video frente al conteo realizado por observadores humanos entrenados. Antes de aceptar las métricas generadas por el software como indicadores de conducta, se tomó un video muestra para ser puntuado de manera independiente por un grupo de observadores, lo que permitió construir un patrón de referencia. A partir de estos registros fue necesario ajustar los parámetros del software, como los umbrales de detección del movimiento, la duración mínima de cada evento y la delimitación espacial de las regiones de interés y la inferencia de puntos, hasta lograr que las estimaciones automáticas se acercaran de manera consistente a las medidas obtenidas por los humanos. Este proceso supuso un reto

metodológico importante, debido a que implicó traducir criterios de observación y apreciación e inferencia, en reglas cuantitativas precisas que el programa pudiera aplicar de forma estable.

De manera complementaria, se diseñó un dispositivo electrónico para estandarizar la velocidad de la caricia durante la estimulación táctil afectiva, lo que permite controlar de forma más estricta la intensidad y el ritmo del estímulo. Este dispositivo, basado en un microcontrolador y señales visuales, guía al experimentador para mantener una velocidad constante de recorrido sobre el dorso del animal, aproximándose mejor a las condiciones óptimas de activación de fibras TC descritas en la literatura.

Las aportaciones metodológicas antes descritas, ofrecen a este trabajo una solidez particular, al combinar un biomodelo de TEA validado, pruebas conductuales bien caracterizadas y el uso de análisis automatizado y estandarización del tacto afectivo, lo que permiten estudiar de manera más objetiva y controlada la relación entre estimulación táctil, sociabilidad y oxitocina.

Diseño general del estudio

El diseño general del trabajo se organiza en dos grandes estudios complementarios:

Estudio 1: Validación del modelo VPA

En este estudio se buscó confirmar que la administración postnatal de VPA genera en ratas Wistar un fenotipo compatible con alteraciones tipo TEA. Para ello se utilizaron 14 crías de rata Wistar, distribuidas en un grupo de 7 animales tratados con VPA, conformado por 6 hembras y 1 macho, y un grupo control de 7 hembras tratadas con solución salina (SS). Una vez que los animales alcanzaron la edad juvenil, se aplicaron las siguientes pruebas conductuales para determinar la eficacia del VPA como agente inductor del fenotipo de autismo:

- **Prueba de enterramiento de canicas:** en la que se evalúa el número de canicas enterradas, la latencia al enterramiento de la primera canica y la evolución del comportamiento a lo largo de la sesión. Esta prueba permite medir conductas repetitivas y de tipo compulsivo.
- **Prueba de campo abierto:** donde se registran parámetros como la distancia total recorrida, el tiempo en la zona central y periférica, velocidad promedio por zonas y tiempos sin movimiento, con el fin de evaluar la actividad locomotora y posibles indicadores de ansiedad.
- **Prueba de tres cámaras:** que permite medir la preferencia por un estímulo social frente a una jaula vacía (sociabilidad) y, en una segunda fase, la preferencia por un estímulo social nuevo frente a uno ya conocido (novedad social).

Los datos de estas pruebas se registraron en video y se analizaron de manera combinada mediante observación estructurada y software de análisis automatizado, lo que proporciona una base empírica para afirmar que el modelo utilizado reproduce rasgos conductuales relevantes del TEA.

Estudio 2: Estimulación de tacto afectivo en el modelo VPA

Una vez validado el modelo, el segundo estudio se centró en medir la eficacia de la estimulación del tacto afectivo con una muestra de 38 ratas macho, de las cuales 20 recibieron estimulación y 18 no fueron estimuladas. En esta etapa se conformaron cuatro grupos experimentales a partir de dos factores: exposición a VPA (sí/no) y estimulación de tacto afectivo (sí/no), de modo que se obtuvieron los siguientes grupos:

- Grupo experimental VPA + estimulación de tacto afectivo (**VPA+E**).
- Grupo control 1 VPA sin estimulación (**VPA-E**).
- Grupo control 2 sin VPA + estimulación de tacto afectivo (**SS+E**).

- Grupo control 3 sin VPA ni estimulación (**SS-E**).

En los grupos con estimulación, las ratas recibieron sesiones diarias de 10 minutos de estimulación de tacto afectivo manual, aplicando un toque suave y rítmico sobre el dorso, durante un periodo de 30 días, en una ventana horaria controlada. El protocolo se estandarizó mediante el dispositivo electrónico descrito anteriormente y la participación de experimentadores entrenados y cegados al tratamiento.

Tras el periodo de estimulación, se evaluó la búsqueda de interacción social mediante la prueba de tres cámaras, centrada en la fase de sociabilidad. Se cuantifican variables como el tiempo de permanencia en la cámara con estímulo social, el número de aproximaciones y toques del hocico a la jaula con la rata estímulo, así como índices derivados de sociabilidad.

Finalmente, los animales del estudio 2 fueron eutanizados y se extrajo tejido cerebral de regiones de interés como el hipotálamo, hipocampo y lóbulos frontales, para su conservación y posterior análisis de oxitocina. Aunque en el marco temporal de esta tesis no se completan todos los análisis neuroquímicos planeados, la recolección de tejido establece la base para futuras investigaciones que vinculen directamente los cambios conductuales observados con la modulación de oxitocina a nivel central.

De esta forma, el diseño general articula una fase de validación del modelo VPA y una fase de intervención con tacto afectivo, permitiendo evaluar tanto si el modelo reproduce rasgos tipo TEA como si la estimulación táctil afectiva puede modificar la sociabilidad en este contexto.

Resultados esperados, alcance y limitaciones

A partir de la literatura revisada y de las hipótesis planteadas, se esperan los siguientes patrones generales:

- En el estudio 1, se espera que las ratas tratadas con VPA muestren un incremento en

conductas repetitivas en la prueba de enterramiento de canicas, alteraciones en la actividad locomotora y/o en el patrón centro–periferia en campo abierto, y una menor sociabilidad y novedad social en la prueba de tres cámaras, en comparación con las ratas control tratadas con solución salina. Estos resultados apoyarían la validez del modelo VPA como fenotipo tipo TEA.

- En el estudio 2, se espera que el grupo VPA+E presente un incremento significativo en la búsqueda de interacción social (mayor tiempo en la cámara social, mayor número de toques del hocico a la jaula estímulo) y en el índice de preferencia por novedad social (mayor tiempo y número de toques en jaula de estímulo nuevo *vs* estímulo conocido) en comparación con el grupo VPA–E, indicando un efecto positivo de la estimulación de tacto afectivo sobre la sociabilidad en el contexto del modelo VPA. Asimismo, se prevé que el grupo control sin VPA pero con estimulación táctil (SS+E) pueda mostrar una ligera mejora en la sociabilidad respecto al control sin estimulación (SS–E), sugiriendo que el tacto afectivo refuerza las interacciones sociales incluso en animales sin alteraciones tipo TEA.

En el plano neuroquímico, la hipótesis original plantea que la estimulación táctil afectiva incrementará los niveles de oxitocina cerebral, particularmente en núcleos hipotálamicos y que estos cambios se asociarán con las mejoras observadas en la conducta social. Sin embargo, debido a las limitaciones de tiempo y recursos, el análisis completo de oxitocina a nivel cerebral no se llevó a cabo dentro del periodo de la presente tesis, quedando como una línea de trabajo futura. En este sentido, el alcance de los resultados se centra principalmente en la dimensión conductual y en la preparación de las condiciones para un análisis neuroquímico posterior.

Entre las limitaciones del estudio se encuentran:

- El tamaño de muestra y el uso de un único modelo de TEA (VPA), que si bien es ampliamente utilizado, no captura la heterogeneidad del espectro autista en humanos.

- Para el estudio 1 de validación de la eficacia del VPA, la muestra estuvo conformada principalmente por hembras, lo que podría sesgar la interpretación de los resultados, con respecto al dimorfismo sexual en la respuesta al fármaco.
- La posible influencia de variables como el manejo, el estrés o la variabilidad individual en la respuesta al tacto afectivo, a pesar de los esfuerzos por estandarizar el protocolo de estimulación y mantener a los experimentadores cegados al tratamiento.
- El hecho de que las mediciones de oxitocina cerebral se plantean como objetivo, pero su análisis detallado se pospone para trabajos futuros, limitando por ahora la posibilidad de establecer una relación causal directa entre la modulación de oxitocina y los cambios de conducta observados.

A pesar de estas limitaciones, el estudio ofrece un aporte relevante al integrar, en un mismo marco, el TEA, el tacto afectivo, las fibras táctil-C, la oxitocina y un modelo animal validado, utilizando herramientas conductuales y metodológicas robustas. Los resultados esperados pueden contribuir a esclarecer el papel del tacto afectivo como posible modulador de la sociabilidad en el contexto del TEA y abrir nuevas vías para el desarrollo de intervenciones sensoriales complementarias a los abordajes tradicionales.

Capítulo 1. Autismo y cognición social

1.1. Estrategia de búsqueda y revisión bibliográfica

El contenido del capítulo se construyó a partir de una revisión narrativa de la literatura científica. Para ello se realizaron búsquedas en bases de datos especializadas en ciencias de la salud y neurociencias como PubMed, Scopus y Web of Science, así como en documentos de organismos internacionales y manuales clínicos.

Las búsquedas se llevaron a cabo utilizando descriptores en inglés y en español, relacionados con los ejes centrales del trabajo: *autism spectrum disorder* / *trastorno del espectro autista*, *social cognition* / *cognición social*, *social behavior* / *comportamiento social*, *sensory processing* / *procesamiento sensorial*, *sensory integration* / *integración sensorial*, *oxytocin* / *oxitocina*, *affective touch* / *tacto afectivo*, *social touch* / *tacto social*, *valproic acid model* / *modelo de ácido valproico*, entre otros. Estos términos se combinaron con operadores booleanos para refinar los resultados. Por ejemplo, se emplearon expresiones del tipo:

- ("autism spectrum disorder" OR ASD) AND ("social cognition" OR "social behavior")
- autism AND ("sensory processing" OR "sensory integration")
- ("autism spectrum disorder" OR ASD) AND "oxytocin"
- (autism OR ASD) AND ("affective touch" OR "social touch")

Asimismo, se utilizó la estrategia de búsqueda en bola de nieve, revisando las listas de referencias de los artículos clave para identificar trabajos adicionales relevantes. Se dio prioridad a artículos de revisión, metaanálisis y estudios empíricos en humanos sobre TEA y cognición social, a la literatura clásica y contemporánea sobre integración sensorial y a estudios sobre modelos animales de autismo, en especial el modelo inducido por ácido valproico. Esta estrategia permitió integrar una visión amplia y actualizada del TEA, su dimensión social y su relación con el procesamiento sensorial.

1.2. TEA: definición y dominios nucleares

El trastorno del espectro autista (TEA) actualmente se define como un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por dos dominios nucleares principales: dificultades persistentes en la comunicación e interacción social y patrones restringidos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades, que se manifiestan desde las primeras etapas del desarrollo y producen un deterioro clínicamente significativo en el funcionamiento cotidiano (American Psychiatric Association, 2014). La Clasificación Internacional de Enfermedades también describe al TEA como un espectro de alteraciones en la reciprocidad social, la comunicación y la flexibilidad conductual (World Health Organization, 2013).

En las últimas décadas se ha consolidado la noción de espectro, que enfatiza la heterogeneidad en los perfiles cognitivos, lingüísticos y adaptativos, así como en el nivel de apoyo requerido. Esta variabilidad incluye desde personas con discapacidad intelectual asociada hasta individuos con cociente intelectual en rango promedio o superior, pero con dificultades marcadas en cognición social y ajustes contextuales (Reviriego et al., 2022).

Adicionalmente, el DSM-5 incorpora como especificador la presencia de alteraciones sensoriales de hiper o hiporreactividad a estímulos sensoriales o intereses inusuales por aspectos sensoriales del entorno, lo que subraya la importancia del procesamiento sensorial en la expresión clínica del TEA (American Psychiatric Association, 2014).

1.3. Cognición social en TEA

La cognición social se refiere al conjunto de procesos mentales mediante los cuales las personas perciben, interpretan y responden a la información social, incluyendo el reconocimiento de expresiones emocionales, la atribución de estados mentales, la empatía y la comprensión de normas y señales sociales implícitas. Estos procesos permiten anticipar la conducta de otros, ajustar la propia conducta y sostener vínculos recíprocos (Beaudoin & Beauchamp, 2020).

Estas habilidades se desarrollan de manera proactiva desde la infancia hasta la adolescencia, a medida que los individuos aprenden a percibir, reconocer, procesar e integrar señales sociales que suelen ser sutiles, múltiples, cambiantes e incluso contradictorias (Beaudoin & Beauchamp, 2020). En términos neurobiológicos, la cognición social requiere sistemas neuronales capaces de procesar la percepción de señales sociales y conectar esa percepción con la motivación, la emoción y el comportamiento adaptativo (Adolphs, 2003).

Dentro de la cognición social se incluyen funciones que van desde procesos básicos, como orientar la atención hacia rostros o voces, hasta formas avanzadas de mentalización y juicio social. (Phaik Ooi et al., 2017) Se han descrito dos formas de cognición social que guían la conducta. Por un lado, la cognición social implícita se caracteriza por respuestas rápidas, automáticas e inconscientes; por otro, la cognición social explícita es más lenta y deliberada, y depende de recursos cognitivos de alto nivel y del aprendizaje cultural (Bölte, 2025). Aunque la mayoría de los estudios sobre cognición social se ha centrado en estímulos visuales para abordar la complejidad de la interacción entre individuos, es fundamental reconocer que las relaciones sociales se apoyan también en otras modalidades sensoriales (Adolphs, 2003). En este marco, el tacto afectivo puede entenderse como una forma de cognición social principalmente implícita, ya que sus respuestas emergen tempranamente en el desarrollo y se expresan en gran medida de manera innata.

Las fallas en la cognición social del TEA se han descrito típicamente como dificultades en la atención conjunta, la teoría de la mente y comprensión de contextos sociales (Reviriego et al., 2022). Si bien, estas dificultades repercuten tanto en la reciprocidad socioemocional como en el desarrollo y mantenimiento de relaciones con pares, algunas personas en el espectro pueden aprender estrategias compensatorias mediante procesos cognitivos de alto nivel que permitan afrontar estos desafíos en las interacciones (Hull et al., 2017). En este contexto, el estudio de modalidades menos exploradas en la cognición social, como el tacto afectivo y las vías aferentes C, adquiere relevancia para comprender cómo se construye o se fractura la cognición social en el autismo en niveles de cognición de bajo nivel.

1.4. Alteraciones sensoriales en TEA

Aunque la patogénesis de los síntomas nucleares del TEA aún no se comprende del todo, uno de los desenlaces más consistentes es la presencia de disfunción social. Desde una perspectiva del desarrollo, el funcionamiento social típico depende en gran medida de una estimulación sensorial adecuada y organizada durante las etapas tempranas de la vida, que contribuye a la maduración de los circuitos neurales implicados en la cognición social (Yujie et al., 2023). En este contexto, el tacto ocupa un lugar privilegiado, porque constituye una vía primaria de contacto con los cuidadores y con el entorno social desde el nacimiento. Cuando la entrada táctil se interrumpe o resulta atípica en la infancia, se ha descrito un impacto negativo duradero sobre las funciones sociales en la edad adulta (Yujie et al., 2023).

La integración de la información procedente de los distintos sistemas sensoriales es central para la organización del comportamiento adaptativo. Desde la Teoría de la Integración Sensorial de Ayres se ha propuesto que el cerebro funciona como un sistema autoorganizado, en el que la modulación y discriminación adecuadas de las sensaciones son necesarias para transformar los impulsos sensoriales en percepciones con significado y a partir de ellas, generar respuestas adaptadas al entorno (Ayres, 2010; Lane, Mailloux, et al., 2019; Lane, Schoen, et al., 2019; Moya & Matesanz, 2012). Este proceso de integración sensorial implica la participación coordinada de diversas estructuras del sistema nervioso central, que ajustan de forma dinámica el flujo de información, ya sea inhibiendo o facilitando señales y favorecen el establecimiento de conexiones neuronales funcionales (Moya & Matesanz, 2012). Sobre esta base neurobiológica se construyen no solo las habilidades motoras y perceptivas, sino también las competencias sociales.

En el TEA, múltiples estudios han documentado la presencia de patrones de hiper e hiporreactividad sensorial (Espenhahn et al., 2023), así como respuestas que pueden variar según el contexto (Camarata et al., 2020; Lane, Schoen, et al., 2019; Miller et al., 2009). Mientras algunas personas reaccionan de forma exagerada a estímulos cotidianos como

ruidos, luces y contacto físico leve; otras parecen poco sensibles a señales que normalmente resultarían relevantes (Yujie et al., 2023). Estas diferencias reflejan alteraciones en la forma en que el sistema nervioso central detecta, filtra e integra la información sensorial. De manera específica, se han descrito alteraciones en la percepción e interpretación del tacto (Espenhahn et al., 2023), particularmente cuando el contacto se produce en un contexto social, como caricias o abrazos (Cascio et al., 2008). Dado que el contacto físico cumple un papel fundamental en la regulación emocional y en la construcción de vínculos (Morrison, 2016), un perfil táctil atípico podría resultar en respuestas sociales inadaptadas.

Los estudios sobre percepción táctil en el autismo han recurrido a informes subjetivos de padres y maestros centrados en la observación de respuestas emocionales y conductuales al contacto físico. Estos reportes han permitido describir la frecuencia y el impacto funcional de las diferencias táctiles, pero no ofrecen información sobre la neurofisiología subyacente (Espenhahn et al., 2023).

En la práctica clínica se han desarrollado intervenciones que buscan modular la experiencia sensorial, incluido el tacto, con el objetivo de disminuir conductas desadaptativas asociadas a la desorganización sensorial (Miller et al., 2009). La evidencia sobre su eficacia sigue siendo limitada y variable, no tanto porque carezcan de efecto, sino porque su evaluación mediante diseños experimentales tradicionales a gran escala resulta metodológicamente compleja (Camarata et al., 2020). Por esta razón resulta necesario incorporar enfoques psicofísicos que permitan comprender y evaluar de forma más directa y objetiva los mecanismos que subyacen a la percepción táctil en el autismo.

1.5. Oxitocina y conducta social en TEA

La oxitocina es un neuropéptido sintetizado principalmente en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo. Desde allí, las neuronas oxitocinérgicas proyectan a la neurohipófisis, donde se libera a la circulación periférica, pero también envían colaterales a múltiples regiones del sistema nervioso central, actuando como neuromodulador (Li et al.,

2022). A nivel cerebral, la oxitocina se distribuye hacia áreas sensoriales implicadas en la detección de estímulos socialmente relevantes y hacia circuitos dopaminérgicos, como el estriado ventral y el núcleo accumbens, que contribuyen a codificar el valor de recompensa de dichos estímulos (Havranek et al., 2024; Li et al., 2022). Esta red incluye también la amígdala, la ínsula y regiones prefrontales, que participan en la regulación emocional, la evaluación de la saliencia social y la respuesta al estrés (Li et al., 2022; Yujie et al., 2023).

Desde una perspectiva del desarrollo, diversas revisiones coinciden en que la oxitocina es un componente central del sistema biológico de apego y cuidado parental, influyendo en la sensibilidad del cuidador, la conducta de cuidado y la formación de lazos afectivos tempranos ((Li et al., 2022; Yoshida, Sachine; Hiromasa, 2021; Yujie et al., 2023). Estudios en modelos animales muestran que la señalización oxitocinérgica durante periodos críticos puede modular de forma duradera la conducta social y la respuesta al estrés en la vida adulta (Ross & Young, 2009). En ratas sometidas a estrés temprano, el tratamiento posparto con oxitocina a través de la madre revirtió alteraciones conductuales y produjo cambios en el metaboloma plasmático y cerebral (Morley-Fletcher et al., 2024). De forma más general, oxitocina y vasopresina se han descrito como neuropéptidos clave en la regulación evolutiva de la cognición y de comportamientos sociales complejos, incluyendo exploración social, reconocimiento, agresión, ansiedad y aprendizaje del miedo (Meyer-lindenbergl et al., 2011).

En este contexto, se ha planteado que anomalías en la producción, secreción o distribución de oxitocina en el cerebro, al menos en ciertas etapas del desarrollo, podrían ser críticas para la patogénesis de trastornos neuropsiquiátricos caracterizados por déficits sociales, entre ellos el TEA (Havranek et al., 2024). Las neuronas oxitocinérgicas pueden liberar el péptido tanto a través de terminales axonales como desde somas y dendritas, lo que permite patrones de señalización muy variados; pequeñas alteraciones en este sistema podrían traducirse en diferencias significativas en la manera en que el cerebro marca la relevancia y el valor emocional de las señales sociales (Havranek et al., 2024; Li et al., 2022).

La investigación clínica ha explorado si estos mecanismos se reflejan en alteraciones medibles del sistema oxitocinérgico en el TEA. Un metaanálisis de niveles endógenos de oxitocina indicó diferencias moderadas entre personas con TEA y controles neurotípicos, aunque con una gran heterogeneidad asociada a la edad, al tipo de muestra (plasma, saliva) y a las técnicas de cuantificación utilizadas (Moerkerke et al., 2021). Otros trabajos señalan que en algunos subgrupos los niveles periféricos de oxitocina podrían estar reducidos (Havranek et al., 2024). En niños con TEA se ha descrito, además, una asociación entre niveles basales de oxitocina, marcadores de estrés como el cortisol y la metilación del gen del receptor de oxitocina (OXTR), lo que apunta a una interacción compleja entre vulnerabilidad genética/epigenética y experiencias ambientales en la configuración del fenotipo social (Evenepoel et al., 2023). En conjunto, estos datos sugieren la presencia de disfunciones oxitocinérgicas en parte de la población con TEA, pero no apoyan la existencia de un déficit uniforme ni de un biomarcador único (Evenepoel et al., 2023; Moerkerke et al., 2021; Reviriego et al., 2022).

Sobre esta base, se ha planteado que fallas en la señalización de la oxitocina podrían contribuir a las disfunciones sociales características del TEA, al alterar la codificación de la saliencia de las claves sociales, la experiencia de recompensa ante el contacto con otros y la regulación del estrés en situaciones interpersonales (Li et al., 2022; Yujie et al., 2023). Esta hipótesis ha impulsado numerosos ensayos con oxitocina exógena, principalmente por vía intranasal. Una revisión de Yamasue y Domes (2017) recoge estudios en los que la administración intravenosa de oxitocina redujo conductas repetitivas y mejoró la comprensión del habla afectiva, mientras que ensayos intranasales mostraron, en algunos casos, un mejor reconocimiento de expresiones faciales, mayor cooperación, incremento de la confianza hacia los pares y mayor fijación de la mirada en comparación con grupos control. Estudios de neuroimagen complementan estos hallazgos al mostrar que la oxitocina puede aumentar la respuesta de la amígdala derecha y de regiones como el cuerpo estriado, el núcleo accumbens, el surco temporal superior y áreas premotoras ante estímulos sociales frente a no sociales (Yamasue & Domes, 2017).

Sin embargo, cuando se consideran de manera conjunta los ensayos clínicos, los resultados son inconsistentes: algunas investigaciones reportan mejoras modestas en cognición social o interacción, mientras que otras no encuentran efectos significativos o los observan solo en subgrupos específicos (Moerkerke et al., 2021; Reviriego et al., 2022; Li et al., 2022). Las variaciones en dosis, duración del tratamiento, edad, comorbilidades, contexto de administración y tareas empleadas hacen difícil extraer conclusiones firmes y sugieren que la respuesta a la oxitocina exógena es altamente dependiente del contexto y de las características individuales (Li et al., 2022; Yujie et al., 2023). En lugar de actuar como “interruptor” directo de la conducta social, la oxitocina parece modular la saliencia y el valor emocional de las señales ya presentes en el entorno (Li et al., 2022; Yujie et al., 2023).

La evidencia de modelos animales de autismo aporta apoyo adicional a esta visión. En ratones con mutación en *Cntnap2*, que muestran déficits de sociabilidad, la administración aguda de oxitocina exógena, produjo una mejoría inmediata y de corta duración de los déficits sociales, mientras que la estimulación de su liberación endógena mediante un agonista a una edad temprana produjo cambios en la sociabilidad más duraderos, mostrando la importancia de la ventana del desarrollo (Peñagarikano et al., 2015). Otros estudios en roedores han demostrado que manipular el sistema oxitocinérgico, ya sea mediante fármacos, modificaciones del receptor o intervenciones en periodos críticos, altera la exploración social, las preferencias de contacto, el cuidado parental y la respuesta al estrés social (Li et al., 2022; Meyer-lindenberg et al., 2011; Morley-Fletcher et al., 2024). Aunque no son directamente extrapolables a humanos, estos datos refuerzan la idea de que la oxitocina constituye una base neurobiológica importante de las conductas sociales y que su disfunción puede contribuir a fenotipos tipo TEA.

En este marco, el tacto afectivo emerge como una vía privilegiada para activar el sistema oxitocinérgico. El contacto suave sobre la piel, especialmente en contextos de seguridad relacional, se asocia con incrementos de oxitocina, disminución de cortisol y cambios en redes cerebrales implicadas en la cognición social (Li et al., 2022; Besser, 2022; Yujie et al.,

2023). En un estudio piloto con niños con TEA, sesiones de masaje realizadas por las madres se vincularon con aumentos en las concentraciones salivares de oxitocina, lo que sugiere que las interacciones táctiles estructuradas y emocionalmente significativas pueden modular este sistema también en el autismo (Tsuji et al., 2015). De manera convergente, se ha planteado que una respuesta atípica al tacto social, descrita en múltiples estudios sobre sensibilidad táctil en TEA, podría limitar la activación oxitocinérgica asociada al contacto, contribuyendo tanto a la evitación del tacto como a la menor recompensa percibida en las interacciones cercanas (Cascio et al., 2008; Li et al., 2022; Yujie et al., 2023).

Las revisiones anteriormente expuestas, sitúa a la oxitocina como un nexo biológico entre procesamiento sensorial (en particular táctil) y conducta social. En el TEA, las evidencias de alteraciones en niveles endógenos, variación genética en OXTR, resultados parciales de ensayos con administración de oxitocina exógena y hallazgos en modelos animales apoyan la idea de que las disfunciones del sistema oxitocinérgico, contribuyen en cierta medida, a las dificultades en la cognición social. Al mismo tiempo, los datos sobre tacto afectivo y liberación de oxitocina abren la posibilidad de intervenciones sensoriales basadas en contacto como una posible vía de modulación del sistema oxitocinérgico, más allá de la administración farmacológica directa.

1.6. Modelos animales del TEA

Los modelos animales han sido una herramienta central para explorar los mecanismos neurobiológicos de condiciones neuropsiquiátricas como en TEA, con el objetivo de poner a prueba hipótesis que no pueden abordarse directamente en humanos para proponer nuevas terapias (Peñagarikano et al., 2015). En roedores se han desarrollado modelos que reproducen fenotipos de autismo a partir de alteraciones genéticas específicas, como el *Shank3*, *Mecp2*, *Fmr1*, entre otros y de manipulaciones ambientales durante el desarrollo con la administración de fármacos o bien, de la combinación de ambas aproximaciones, con el objetivo de capturar distintos niveles de la compleja etiología del trastorno (Servadio et al., 2015; Wagner et al., 2006).

Aunque ningún modelo recapitula íntegramente el cuadro clínico humano debido a su heterogeneidad, muchos de ellos convergen en tres dominios conductuales: sociabilidad reducida, incremento de comportamientos repetitivos y alteraciones en la comunicación social (Chaliha et al., 2020b; Servadio et al., 2015).

Dentro de los modelos ambientales, el modelo inducido por ácido valproico (VPA por sus siglas en inglés) se ha consolidado como uno de los más utilizados y mejor caracterizados (Chaliha et al., 2020b). El VPA es un fármaco antiepiléptico y estabilizador del estado de ánimo que actúa, entre otros mecanismos, como inhibidor de histona-desacetilasas (Phiel et al., 2001). En humanos, la exposición prenatal a este compuesto se ha asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar TEA, lo que ha proporcionado una base sólida de validez de constructo para su uso en modelos animales (Chaliha et al., 2020b; Elnahas et al., 2021; Rodier et al., 1996).

En roedores, la administración de VPA durante periodos críticos del desarrollo embrionario, produce alteraciones morfológicas en estructuras del tronco encefálico y del cerebelo, similares a las descritas en estudios postmortem de personas con TEA (Rodier et al., 1996; Wagner et al., 2006). Estas modificaciones estructurales se acompañan de cambios consistentes en la conducta social y en otros dominios presentes en este trastorno.

La validez conductual del modelo VPA se apoya en un conjunto amplio de pruebas que evalúan distintos aspectos del repertorio socio-comunicativo del roedor. En el paradigma de tres cámaras, los animales expuestos a VPA muestran menor sociabilidad, es decir, pasan menos tiempo explorando a un congénere frente a un objeto inanimado y una reducida preferencia por la novedad social, en comparación con animales control (Chaliha et al., 2020b; Moy et al., 2004; Schneider & Przewłocki, 2005)). En crías y adultos se han documentado alteraciones en las vocalizaciones ultrasónicas, tanto en su frecuencia como en su patrón de emisión, lo que se interpreta como un análogo de la comunicación social atípica observada en el TEA (Mony et al., 2016; Chaliha et al., 2020). En cuanto a los comportamientos repetitivos, pruebas como el enterramiento de canicas y el registro de

grooming excesivo muestran un incremento robusto de conductas estereotipadas en roedores tratados con VPA (Deacon, 2006; Schneider & Przewłocki, 2005). Adicionalmente, en la prueba de campo abierto se han descrito patrones de locomoción y exploración alterados, junto con indicadores de ansiedad aumentada, que complementan el fenotipo social (Schneider & Przewłocki, 2005; Chaliha et al., 2020). Estudios más recientes han incorporado tareas específicas de procesamiento sensorial, evidenciando hiper o hiporreactividad a estímulos táctiles, auditivos y nociceptivos en animales expuestos al VPA (Chaliha et al., 2020b; Elnahas et al., 2021).

En paralelo a la caracterización conductual, el modelo VPA ha permitido identificar una serie de alteraciones neurobiológicas que resultan consistentes con lo observado en humanos. Por ejemplo, se ha encontrado que la exposición postnatal temprana a VPA puede alterar la gliogénesis y dar lugar a comportamientos tipo autista en ratas, lo que pone en evidencia su impacto sobre procesos clave de maduración glial y sináptica (Mony et al., 2016). Otros estudios han dirigido la atención hacia el cerebelo, donde se han reportado cambios en la expresión de receptores GABAérgicos en el vermis, así como modificaciones en receptores endocannabinoides que incluso pueden ser moduladas mediante estimulación musical, con efectos conductuales asociados (Monje-Reyna et al., 2019; Pérez et al., 2022). En cuanto a la amígdala, también se han descrito alteraciones en la expresión génica relacionadas con la neurotransmisión y la plasticidad sináptica en modelos expuestos a VPA, lo que podría ayudar a entender algunas de las dificultades en la regulación emocional y la respuesta a claves sociales (Oguchi-Katayama et al., 2013). Estos hallazgos apuntan a que el VPA induce una disfunción en circuitos cortico-límbico-cerebelosos implicados en la integración sensorial y la conducta social.

La validez del modelo VPA se refuerza al considerar las distintas dimensiones clásicas de evaluación. En términos de validez de constructo, el uso de un agente teratógeno con evidencia epidemiológica sólida en humanos, administrado durante periodos críticos del neurodesarrollo, resulta consistente con hipótesis actuales sobre la vulnerabilidad prenatal en

el TEA (Chaliha et al., 2020; Rodier et al., 1996). La validez aparente se apoya en la reproducción sistemática de un fenotipo conductual que combina sociabilidad reducida, conductas repetitivas y comunicación alterada, equivalente a los dominios nucleares del TEA (Moy et al., 2004; Deacon, 2006; Schneider & Przewłocki, 2005). Por último, distintos estudios han mostrado validez predictiva, en la medida en que intervenciones farmacológicas o ambientales pueden atenuar parcial o totalmente las alteraciones observadas. Por ejemplo, ambientes enriquecidos y manipulaciones sensoriales específicas han demostrado modular tanto las alteraciones cerebelosas como ciertos déficits sociales y repetitivos en ratas VPA (Monje-Reyna et al., 2019; Pérez et al., 2022; Servadio et al., 2015).

No obstante, este modelo no agota la explicación del fenómeno. Otros enfoques han puesto énfasis en sistemas neuromoduladores relacionados con la motivación social. Por ejemplo, la ausencia del receptor opioide μ se ha asociado con déficits marcados en apego y sociabilidad (Moles et al., 2004), mientras que diversas evidencias apuntan a alteraciones en los sistemas de recompensa, particularmente en el estriado y sus aferencias dopaminérgicas (Servadio et al., 2015). Desde esta perspectiva, las dificultades sociales no implicarían únicamente un problema de interacción, sino también una posible disminución en el valor motivacional de los estímulos sociales.

La literatura disponible indica que los modelos animales del TEA, y en particular el modelo VPA, proporcionan un andamiaje sólido para estudiar cómo las perturbaciones tempranas del neurodesarrollo alteran la integración sensorial, la valoración de las señales sociales y la organización de la conducta repetitiva. Esta base es especialmente relevante para el presente trabajo, que busca explorar hasta qué punto intervenciones centradas en el tacto afectivo pueden modular estos circuitos alterados y, con ello, influir en la conducta social en un modelo roedor de TEA.

1.7. Conclusión del capítulo

El presente capítulo tuvo como propósito construir un marco teórico que permitiera comprender la conducta social en el trastorno del espectro autista (TEA) desde una perspectiva integradora, articulando tres ejes principales: la cognición social, el procesamiento sensorial y los mecanismos neurobiológicos asociados, particularmente el sistema oxitocinérgico. A partir de la revisión realizada, es posible identificar que las alteraciones sociales características del TEA no pueden explicarse únicamente desde déficits cognitivos de alto nivel, como la teoría de la mente o el procesamiento explícito de la información social, sino que también involucran procesos más básicos, relacionados con la forma en que el organismo percibe, integra y asigna valor a los estímulos del entorno.

En este sentido, la cognición social emerge como un proceso complejo y multinivel, en el que convergen mecanismos perceptivos, emocionales y motivacionales. Su desarrollo depende en gran medida de la adecuada organización de la experiencia sensorial desde etapas tempranas de la vida. La evidencia revisada sugiere que, en el TEA, las alteraciones en el procesamiento sensorial podrían desempeñar un papel central en la configuración de las dificultades sociales. El tacto, como una de las primeras vías de interacción con el entorno y con los cuidadores, participa activamente en la regulación emocional, la construcción del apego y la atribución de significado a las interacciones sociales. Por ello, un procesamiento táctil atípico podría afectar no solo la percepción del contacto, sino también su valor emocional y motivacional.

A nivel neurobiológico, el sistema oxitocinérgico se presenta como un candidato relevante para explicar esta interrelación entre procesamiento sensorial y conducta social. La oxitocina no solo participa en la formación de vínculos y en la regulación del estrés, sino que también modula la saliencia de las señales sociales y su valor de recompensa. Sin embargo, la evidencia clínica muestra un panorama heterogéneo: aunque existen indicios de alteraciones en este sistema en algunas personas con TEA, no se ha identificado un patrón uniforme ni un

biomarcador consistente. Asimismo, los ensayos con administración exógena de oxitocina han arrojado resultados variables, lo que sugiere que su efecto depende en gran medida del contexto, de las características individuales y de la integridad de los circuitos involucrados.

Frente a estas limitaciones, cobra relevancia el estudio de vías alternativas de modulación del sistema oxitocinérgico, particularmente aquellas que se apoyan en procesos naturales del organismo. En este contexto, el tacto afectivo se plantea como una vía potencialmente privilegiada, ya que constituye un estímulo sensorial que, bajo condiciones adecuadas, puede activar circuitos relacionados con la afiliación social y la regulación emocional. Esta perspectiva permite replantear la intervención no únicamente desde un enfoque farmacológico, sino también desde aproximaciones sensoriales que podrían influir de manera más ecológica en los sistemas neurobiológicos implicados.

Por otro lado, los modelos animales, en particular el modelo inducido por ácido valproico (VPA), ofrecen una herramienta valiosa para explorar estas relaciones en condiciones controladas. Como se ha expuesto, este modelo reproduce de manera consistente múltiples dimensiones del fenotipo conductual y neurobiológico asociado al TEA, incluyendo alteraciones en la sociabilidad, conductas repetitivas y procesamiento sensorial. Si bien ningún modelo animal captura la complejidad total del trastorno, el modelo VPA proporciona un marco experimental sólido para estudiar cómo las perturbaciones tempranas del neurodesarrollo pueden impactar la organización de la conducta social.

La evidencia revisada permite sostener que la conducta social en el TEA debe entenderse como el resultado de la interacción entre múltiples sistemas, donde la percepción sensorial, la regulación emocional y los circuitos de recompensa se encuentran estrechamente interrelacionados. Desde esta perspectiva, las dificultades sociales no implican únicamente una incapacidad para interactuar, sino también una posible alteración en la forma en que los estímulos sociales son percibidos, integrados y valorados.

Este marco conceptual justifica el planteamiento del presente trabajo, orientado a explorar si la estimulación del tacto afectivo puede modular la conducta social en un modelo animal de TEA. Al situar el tacto como un punto de convergencia entre lo sensorial y lo social, y a la oxitocina como un posible mediador neurobiológico de esta relación, se abre la posibilidad de comprender la cognición social desde una perspectiva más integrada y, potencialmente, de identificar nuevas vías de intervención que complementen los enfoques tradicionales.

Capítulo 2. Cognición social, tacto afectivo y bases biológicas comparadas

2.1 El sistema táctil como puerta de entrada a la cognición social

El tacto es una de las modalidades sensoriales más ampliamente distribuidas en el reino animal. Se ha descrito en mamíferos, insectos e incluso invertebrados, lo que subraya su papel fundamental para la interacción con el entorno y con otros individuos (Cabeza, Lozada, Pérez, et al., 2018). A diferencia de otros sistemas sensoriales cuyas células receptoras se concentran en órganos específicos, los receptores táctiles se encuentran dispersos por prácticamente toda la superficie corporal, principalmente en la piel (Mueller et al., 2023).

La piel es el órgano sensorial del tacto por excelencia. En el ser humano adulto cubre cerca de 1,8 m², lo que la convierte en el órgano de mayor tamaño; además de actuar como barrera frente al medio externo, contribuye de manera decisiva a la termorregulación (Shiffman, 2004). La recepción de estímulos táctiles depende de millones de células sensitivas distribuidas en la mayoría de los tejidos, que transmiten información desde la periferia al sistema nervioso central (Jenkins & Lumpkin, 2017; Mueller et al., 2023). Dicha información es captada por neuronas mecanosensoriales que responden a señales como presión, vibración, textura y temperatura, y que proyectan hacia la médula espinal y diversas regiones encefálicas donde se integran para generar percepciones táctiles y respuestas adaptativas (McGlone et al., 2014).

Clásicamente se distinguen tres grandes cualidades cutáneas: presión o tacto, temperatura y dolor (Shiffman, 2004). Cada centímetro cúbico de tejido contiene cientos de receptores, cuya distribución y organización varían según la región corporal y la función que cumplen. En la piel con vello, por ejemplo, se han descrito alrededor de cinco millones de folículos pilosos en humanos; cada raíz está rodeada al menos por una terminación nerviosa libre, lo que confiere alta sensibilidad al movimiento del pelo (Mueller et al., 2023).

La sensibilidad cutánea no es homogénea. La piel pilosa tiende a ser más sensible a estímulos suaves y en movimiento, mientras que la piel glabra (palmas de manos y plantas de los pies)

está especialmente adaptada a la exploración de la textura y el deslizamiento de objetos (Jenkins & Lumpkin, 2017). En esta última se concentran terminaciones encapsuladas especializadas: los corpúsculos de Pacini responden a vibraciones de alta frecuencia; los de Merkel a la presión sostenida; los de Ruffini al estiramiento de la piel; y los de Meissner al tacto ligero y dinámico (Cabeza, Lozada, Pérez, et al., 2018).

Además de la localización, la organización funcional del sistema táctil se apoya en distintas modalidades de inervación mecanorreceptora asociadas a la intensidad del estímulo y a la velocidad de conducción. Los mecanorreceptores de umbral bajo (LTMR, por sus siglas en inglés) responden a estímulos suaves de baja intensidad, mientras que los de umbral alto (HTMR) se activan ante estímulos de intensidad potencialmente nociva (Jenkins & Lumpkin, 2017; Vallbo et al., 1999). Entre los LTMR mielinizados destacan las fibras A β y A δ : las primeras son las más rápidas y transmiten información sobre tacto discriminativo, vibración y presión, permitiendo respuestas motoras precisas y una representación detallada del entorno; las fibras A δ , de menor calibre, participan en la transmisión de información térmica y nociceptiva (Abraira & Ginty, 2013; La Rosa et al., 2024).

En contraste, los LTMR no mielinizados corresponden a las fibras táctiles C (TC). Estas fibras conducen los impulsos de forma más lenta debido a su pequeño diámetro y a la ausencia de mielina, y están particularmente implicadas en el procesamiento del tacto social y afectivo. Responden de forma preferente a estímulos mecánicos suaves y lentos, como las caricias, y participan en la regulación emocional y social del contacto físico (McGlone et al., 2014).

Desde una perspectiva funcional, puede distinguirse entre percepciones táctiles (ser tocado por algo o alguien) y sensaciones hápticas (exploración activa mediante el movimiento), las cuales difieren en la complejidad del procesamiento involucrado (Mueller et al., 2023). El tacto discriminativo aprovecha la presión, textura, vibración y deslizamiento para extraer información sobre las propiedades físicas de los objetos durante la manipulación (McGlone

et al., 2014). Sin embargo, esta dimensión exploratoria convive con otra dimensión del tacto más directamente ligada a la experiencia hedónica y social, en la que las fibras TC desempeñan un papel central.

La visión clásica situaba la corteza somatosensorial como núcleo integrador de la información táctil. No obstante, estudios recientes en piel peluda de ratón sugieren que la organización anatómica de las fibras LTMR y sus proyecciones centrales favorece una integración temprana en el asta dorsal de la médula espinal, donde convergen aferencias de distintos tipos de mecanorreceptores (McGlone et al., 2014). Solo una parte de los LTMR proyecta a los núcleos de la columna dorsal del tronco encefálico; el resto, junto con los HTMR, termina en el asta dorsal, lo que ha llevado a proponer que esta región constituye un primer nivel de integración de la señal táctil antes de su transmisión a centros superiores.

Sobre esta base general, se integra un subsistema especializado en el tacto afectivo. Este sistema conecta directamente con redes cerebrales implicadas en la cognición social, lo que convierte al tacto en una puerta de entrada privilegiada para comprender cómo se construyen los vínculos sociales y cómo pueden alterarse en condiciones como el TEA.

2.2 Mecanismos neurofisiológicos del tacto afectivo: fibras táctiles C y vías centrales

Los estudios de neurofisiología han identificado a las fibras táctiles C como un componente clave del sistema táctil de bajo umbral, asociado al tacto afectivo. Estas fibras, presentes en la piel con vello, muestran una sensibilidad selectiva a estímulos lentos, suaves y de baja intensidad, como las caricias, y se consideran fundamentales para la mediación de respuestas emocionales positivas al tacto (McGlone et al., 2014; Olausson et al., 2010; Schirmer et al., 2023).

Los trabajos pioneros de Adrian y Zotterman en 1926 sobre fibras de umbral bajo marcaron un punto de inflexión en la comprensión de la fisiología táctil al diferenciar entre mecanorreceptores nociceptivos de umbral alto y receptores especializados en estímulos placenteros de umbral bajo (Schirmer et al., 2023). Décadas más tarde, Vallbo et al. (1999) describieron en humanos un tipo de aferente C de conducción lenta con características congruentes con las fibras TC: respuesta óptima a estimulación mecánica suave, velocidad de conducción baja y correlación estrecha con la experiencia subjetiva de tacto agradable.

Desde entonces, diversos estudios han confirmado que las fibras TC responden de manera óptima a estímulos de velocidad específica en la piel con vello (Vallbo et al., 1999), siendo 3 cm/s la velocidad que, según varios estudios, genera la mayor activación y sensación placentera (Croy et al., 2019; Löken et al., 2009). Este hallazgo, reportado por Löken et al. (2009), destaca que esta velocidad proporciona la máxima frecuencia de disparo en las fibras TC y está asociada con una percepción subjetiva de confort y bienestar. Sin embargo, el rango general de activación efectiva de estas fibras se extiende de 1 a 10 cm/s, aunque velocidades fuera de este intervalo no producen la misma respuesta placentera, lo que subraya su especialización funcional en el tacto afectivo (McGlone et al., 2014).

En la médula espinal, las aferencias TC hacen sinapsis principalmente en la lámina I del asta dorsal, donde también convergen señales nociceptivas y termoceptivas. Investigaciones recientes han identificado interneuronas que expresan receptores de prokinetina 2, así como neuronas sensoriales que producen este péptido, las cuales parecen desempeñar un papel relevante en la codificación y transmisión de estímulos asociados al tacto placentero (Besser, 2022).

La señal procedente de las fibras TC es transmitida desde la médula hacia la corteza insular posterior, región implicada en la regulación de la homeostasis, el procesamiento de estados corporales y la percepción interoceptiva (McGlone et al., 2012; Olausson et al., 2010). Sin embargo, la activación relacionada con el tacto afectivo no se limita a la ínsula. Gordon et al.

(2013) mostraron que la estimulación preferente de fibras TC activa también una red más amplia de regiones asociadas con la percepción y la cognición social, que incluye el surco temporal superior posterior, áreas temporales mediales, regiones prefrontales y corteza cingulada dorsoanterior.

Este patrón de activación ha llevado a proponer que la piel, a través de las fibras TC, funciona como un “órgano social”, capaz de transmitir información que va más allá de las propiedades físicas del estímulo, codificando también su significado afectivo y relacional (Morrison et al., 2010). Mientras el sistema táctil rápido, basado en fibras mielinizadas, sostiene la detección precisa de presión, vibración y dolor, el sistema táctil lento, centrado en las TC, proporciona una base neurobiológica para la construcción de un “cerebro social táctil” (McGlone et al., 2014).

En este marco, la valoración hedónica de las sensaciones táctiles actúa como una guía para seleccionar qué contactos buscar y cuáles evitar, influyendo de manera indirecta en la supervivencia al modular la aproximación o el retraimiento social (Ellingsen et al., 2016). De este modo, el sistema de fibras TC se sitúa en la intersección entre procesamiento sensorial, emoción y cognición social, y constituye un punto clave para comprender cómo el tacto puede modular vínculos, regulación del estrés y conducta social.

2.3 Función del tacto afectivo en la interacción social y la regulación emocional

En las especies sociales, las interacciones físicas representan un canal central para el intercambio de información relevante en la construcción y mantenimiento de lazos sociales (Manning, A.; Stamp, 2012). Aunque buena parte de la investigación sobre cognición social se ha centrado en estímulos visuales y auditivos, el tacto ha ganado reconocimiento como una modalidad de comunicación social de igual importancia, capaz de transmitir y modular estados afectivos de manera precisa (Morrison et al., 2010).

El tacto no solo permite percibir información térmica, dolorosa o relacionada con el prurito, sino que también participa en la generación de experiencias subjetivas asociadas al placer somático (Besser, 2022) y resulta fundamental para múltiples interacciones emocionales tanto en humanos como en otros mamíferos (Sefidgar et al., 2016). Formas de contacto como las caricias, los abrazos o el acicalamiento constituyen componentes esenciales de la comunicación social y del establecimiento de vínculos afectivos. Este tipo de estimulación no solo fortalece las relaciones entre individuos, sino que también favorece la regulación emocional y la reducción del estrés (Besser, 2022). Por ejemplo, se ha demostrado que la estimulación táctil de ratas sometidas a estrés postnatal favorece la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo y mejora el rendimiento en tareas de aprendizaje espacial y memoria (Guerrero et al., 2016).

El tacto afectivo ha sido señalado como un modulador importante de áreas cerebrales involucradas en el sistema de recompensa, como la ínsula y la corteza orbitofrontal, regiones asociadas con la experiencia de placer y bienestar (McGlone et al., 2014). Diversos estudios destacan su papel en la conexión social, la promoción de conductas de apego y la reducción de la reactividad al estrés (Mcglone et al., 2012; Olausson et al., 2010; Voos et al., 2013; Walker et al., 2017a). También se ha descrito que este tipo de contacto activa el sistema parasimpático, disminuyendo la frecuencia cardíaca y la percepción de dolor (Li et al., 2022). En roedores, la estimulación táctil similar al contacto social incrementa la resiliencia al estrés crónico, mitiga el aislamiento social y actúa como refuerzo positivo en paradigmas de preferencia de lugar (Besser, 2022; Walker et al., 2022; Yu et al., 2022).

Desde una perspectiva funcional, el tacto afectivo ocupa un lugar central en el establecimiento de vínculos de apego, especialmente al inicio del desarrollo. Estudios clásicos en primates han mostrado que el contacto físico regular con los cuidadores reduce el estrés y favorece la adaptación social en la vida adulta (Harlow, 1985). En humanos, el contacto cercano genera sensaciones de seguridad y conexión, influyendo en la percepción de cercanía y en la calidad de las relaciones interpersonales (Field, 2010).

La teoría del apego de Bowlby (1977) conceptualiza el apego como una necesidad biológica: los individuos buscan proximidad con sus figuras de cuidado porque ello ha tenido un valor adaptativo a lo largo de la evolución. El contacto físico se considera una conducta fundamental, tan importante como la alimentación o la conducta sexual. Los experimentos de Harlow y Zimmermann (1959) con monos Rhesus mostraron que las crías preferían una “madre” de tela suave a una “madre” de alambre que proporcionaba alimento, enfatizando que el confort físico puede tener una prioridad incluso mayor que la satisfacción de necesidades nutricionales. En humanos, las conductas de apego también se sostienen en el contacto cercano y, en particular, en formas de tacto afectivo que generan sensaciones de confianza y proximidad emocional (Schachner et al., 2005)

El tacto afectivo no solo contribuye al apego, sino también a la cohesión y estabilidad social en especies altriciales y cooperativas. Su capacidad para reducir el estrés y fomentar el bienestar emocional lo convierte en un catalizador del fortalecimiento de las relaciones (Gallace & Spence, 2010). Los efectos del tacto pueden aumentar el agrado por un individuo o lugar y promover la conducta prosocial (Morrison et al., 2010; Yu et al., 2022). Esta relación se explica, en parte, por la activación de circuitos cerebrales de recompensa durante el contacto físico (McGlone et al., 2014).

Aunque tradicionalmente la cognición social se ha estudiado sobre todo a partir de estímulos visuales y auditivos, el trabajo de Morrison et al. (2010) subraya que el tacto puede comunicar emociones como ira, miedo, disgusto, amor, gratitud y simpatía con un nivel de precisión comparable al de otras modalidades. Hertenstein et al. (2006) mostraron que las personas son capaces de expresar e interpretar al menos seis emociones distintas exclusivamente a través del tacto.

Sin embargo, la experiencia subjetiva del contacto físico no es uniforme. La necesidad de aproximación y contacto social es un sistema de comportamiento estable, pero flexible y sensible a variaciones del contexto (Ainsworth et al., 2015). Estudios transculturales

muestran que el tacto hedónicamente positivo aparece de forma consistente en las interacciones humanas, aunque la frecuencia y las normas que regulan el contacto varían entre culturas. Latinoamericanos, franceses e italianos se describen como culturas de alto contacto físico, mientras que en países como Estados Unidos o Inglaterra el contacto interpersonal se desincentiva en ciertos contextos (Field, 2010; Morrison et al., 2010).

Asimismo, Morrison et al. (2010) distinguen tres categorías de tacto social: tacto simple (contacto breve e intencional, como tocar el hombro o estrechar la mano), tacto prolongado (contacto piel con piel mantenido, como abrazar o tomar la mano) y tacto dinámico (movimiento continuo sobre la piel, como caricias). Cada una de estas formas se modula por normas culturales, de género y por el tipo de relación, influyendo en la interpretación emocional del contacto (Bruno et al., 2023; Gallace & Spence, 2010).

Ellingsen et al. (2016) proponen que, para que se genere una experiencia subjetiva de placer o malestar a partir del tacto, deben converger al menos tres componentes: atención al estímulo, modelos predictivos sobre su significado y señales contextuales adicionales que permitan definir su valencia. En este sentido, la recepción pasiva de estímulos táctiles no basta para producir una experiencia hedónica; intervienen factores “descendentes” cognitivos y afectivos que moldean la interpretación final. Esto explica por qué el mismo contacto puede ser reconfortante en un contexto relacional seguro y resultar intrusivo o amenazante en otros.

En conjunto, estos hallazgos permiten entender el tacto afectivo como una forma de cognición social implícita, donde el cuerpo y la piel participan activamente en la lectura y producción de señales sociales. Esta perspectiva es relevante para el TEA, en la medida en que alteraciones en la sensibilidad táctil y en la interpretación del contacto pueden traducirse en dificultades sociales de base neurobiológica.

2.4 Perspectiva evolutiva y comparada del tacto afectivo

La mayoría de los organismos dispone de algún mecanismo para interactuar físicamente con el entorno, lo que permite detectar obstáculos, localizar alimento u ocupar refugios (Cabeza, Lozada, Pérez, et al., 2018). Incluso en organismos muy simples, el contacto directo con el medio es esencial para la supervivencia. En organismos unicelulares, la membrana responde de forma inespecífica a distintos estímulos; en organismos multicelulares, en cambio, han surgido unidades receptoras especializadas que desencadenan respuestas neurales ante determinados tipos de estímulos táctiles (Shiffman, 2004).

En mamíferos marinos como las nutrias, la sensibilidad de las patas delanteras y de las vibrisas faciales se ha asociado a la detección de vibraciones dentro y fuera del agua y a la obtención eficiente de alimento (Strobel et al., 2018). En aves acuáticas, los mecanorreceptores homólogos a los de la piel glabra humana se localizan en el pico y permiten explorar el entorno mediante el tacto (Ziolkowski et al., 2022). Estos ejemplos ilustran cómo el sistema táctil se adapta a las demandas ecológicas de cada especie.

Más allá del uso del tacto para la exploración del entorno, la búsqueda de contacto físico se extiende a muchas especies como mecanismo de cuidado parental y protección. En equinodermos, por ejemplo, se ha descrito que la cría permanece en contacto estrecho con el progenitor en estructuras especializadas hasta alcanzar una etapa más madura (Byrne et al., 2024). En mamíferos sociales, el contacto físico dentro del grupo cumple funciones de regulación emocional, cohesión y negociación de jerarquías (Hertenstein, Verkamp, et al., 2006; Ainsworth et al., 2015).

El tacto afectivo ha sido documentado de forma amplia en primates y se reconoce como un medio central para fortalecer y nutrir vínculos sociales (Charbonneau et al., 2024; McGlone et al., 2014)). El acicalamiento, en particular, se relaciona con el desarrollo social y con la aptitud reproductiva de los individuos (Besser, 2022). Aunque tiene beneficios de higiene, se

realiza con una frecuencia y duración mayores a las estrictamente necesarias para esta función, lo que sugiere un rol afectivo y social adicional (McGlone et al., 2014). El tiempo de acicalamiento varía según el estatus social, y se utiliza también como vía de reconciliación tras conflictos, como señal en el inicio de interacciones sexuales y como recompensa por conductas cooperativas (Hertenstein, Keltner, et al., 2006; Hertenstein, Verkamp, et al., 2006). Desde esta perspectiva filogenética, el tacto afectivo aparece como un comportamiento conservado que beneficia tanto al individuo como al grupo, reforzando la cohesión y la estabilidad social (Ainsworth et al., 2015; Hertenstein, Verkamp, et al., 2006).

En términos neurobiológicos, las fibras TC –características de los mamíferos– se han vinculado estrechamente con estos comportamientos. Los bebés mamíferos, ya sean altriciales o precoces, comparten la necesidad de contacto prolongado con sus madres durante la lactancia, lo que refuerza conductas de apego esenciales para la supervivencia (Croy et al., 2022a; Yoshida, Sachine; Hiromasa, 2021). Este contacto contribuye tanto al desarrollo físico como al bienestar emocional y a la consolidación de relaciones afectivas estables dentro del grupo.

En ratas neonatas, la estimulación táctil mediante lamidos maternos se ha asociado con efectos positivos sobre conductas sociales y cognitivas; beneficios similares se han observado cuando el estímulo se sustituye por un cepillado artificial (Hellstrom et al., 2012). En bebés humanos prematuros, las terapias de masaje y el contacto piel con piel (“método canguro”) han demostrado mejorar el crecimiento, la maduración fisiológica y reducir la morbilidad y mortalidad (Croy et al., 2022a; Field, 2019).

En el plano neuroquímico, se ha acumulado evidencia de que el contacto físico actúa como un estímulo gratificante. Estudios en primates señalan que el acicalamiento incrementa la liberación de opiáceos endógenos, como las endorfinas, produciendo efectos placenteros, y que la oxitocina participa como base neurobiológica del vínculo social generado durante

estos episodios ((Besser, 2022; Croy et al., 2019; Li et al., 2022; Mcglone et al., 2012; Olausson et al., 2010).

Charbonneau et al. (2024) exploraron los correlatos neurales del tacto afectivo en monos Rhesus mediante fMRI, comparando la respuesta al tacto lento (3 cm/s) con la del tacto discriminativo más rápido (15 cm/s). Encontraron una activación significativamente mayor en la ínsula y en la corteza cingulada anterior durante el tacto afectivo, así como cambios en la frecuencia cardíaca, incluso bajo anestesia, lo que sugiere que el tacto lento se codifica como experiencia placentera a nivel central. La coincidencia de estos patrones con los observados en humanos sugiere que los mecanismos del sistema nervioso central implicados en el tacto afectivo han sido conservados a lo largo de la evolución de los primates (Charbonneau et al., 2024; Kryklywy et al., 2023).

Finalmente, aunque las fibras TC se consideran una característica de los mamíferos (Walker & McGlone, 2013), la necesidad de contacto físico para la regulación social y emocional no se restringe a este grupo. En aves se describen comportamientos de cuidado parental y de apego, como la impronta filial, que combinan señales táctiles con otras modalidades y permiten a las crías mantenerse cerca de sus cuidadores (Mota-Rojas et al., 2023). Es probable que, en distintas especies sociales, hayan evolucionado soluciones anatómicas y fisiológicas diversas para cumplir funciones análogas a las del tacto afectivo en mamíferos.

2.5 Ontogenia del tacto afectivo

La piel, como principal interfaz con el entorno, desempeña un papel decisivo en la configuración de la vida afectiva y social desde etapas muy tempranas (Gallace & Spence, 2010)). El tacto es el primer sentido en madurar en los mamíferos, lo que resalta su importancia para la supervivencia y el desarrollo inicial (Croy et al., 2022).

Durante la gestación, a partir de la semana 12 aproximadamente, el feto comienza a recibir estímulos táctiles mediante el movimiento del líquido amniótico y el contacto con las paredes

uterinas. Hacia el tercer trimestre, el sistema táctil muestra un grado de maduración suficiente para sostener experiencias sensoriales más complejas (Field, 2010). Estas interacciones tempranas con el entorno intrauterino contribuyen a establecer las bases de la sensibilidad cutánea y la integración sensorial en el cerebro en desarrollo.

Tras el nacimiento, el tacto afectivo adquiere un mayor protagonismo. Los recién nacidos reciben estimulación táctil constante durante el amamantamiento, el contacto piel con piel, las caricias y los abrazos (Field, 2010). Se ha demostrado que, desde los primeros meses, la estimulación preferencial de fibras TC genera respuestas robustas en la corteza insular, incluso más pronunciadas que las producidas por fibras A β , lo que sugiere que el “cerebro social táctil” está operativo desde etapas muy tempranas (Besser, 2022; Croy et al., 2022a; Gordon et al., 2013).

El tacto afectivo en la infancia refuerza el vínculo entre el bebé y su cuidador, cimenta las bases del apego (Bowlby, 1977) y contribuye a la regulación emocional, la organización del estrés y el desarrollo de circuitos neurales implicados en la interacción social (Besser, 2022; Gordon et al., 2013; McGlone et al., 2014).

Las intervenciones basadas en el tacto han mostrado beneficios especiales en neonatos vulnerables. En bebés prematuros, las terapias de masaje se han asociado a un mayor aumento de peso, mejor digestión y calidad del sueño, así como a cambios favorables en la mielinización y el sistema inmune (Diego et al., 2014; Field, 2019). El método canguro, que implica contacto piel con piel prolongado, se ha relacionado con una reducción de la morbilidad y mortalidad, subrayando la importancia del tacto afectivo para la salud y el desarrollo temprano (Croy et al., 2022a)

El impacto del tacto se extiende más allá de la primera infancia. El contacto afectivo moldea las estructuras y funciones cerebrales asociadas con la interacción social y la respuesta

emocional, creando un contexto propicio para el aprendizaje social y la comprensión del comportamiento no verbal (McGlone et al., 2014; Schachner et al., 2005).

Croy (2019), en un estudio con niños, adolescentes y adultos, mostró que la preferencia por la estimulación táctil placentera es comparable entre grupos de edad, y que los patrones de activación neuronal asociados al tacto dirigido a fibras TC son similares en niños en edad escolar y adultos, especialmente en la ínsula posterior y el surco temporal posterior (Besser, 2022). Esto sugiere una continuidad en el modo en que el tacto afectivo es procesado a lo largo del desarrollo.

A lo largo de la adolescencia y la adultez, el contacto social continúa desempeñando un papel esencial en el desarrollo neural, fisiológico y conductual (Besser, 2022; Hertenstein, Keltner, et al., 2006). La teoría del apego postula que, incluso en la adultez, el contacto físico sigue siendo una necesidad básica en situaciones de estrés intenso, cuando se activa el sistema de apego (Ainsworth et al., 2015; Bowlby, 1977)

En la vida adulta, la calidad de las interacciones no verbales influye de forma directa en la salud mental y en la satisfacción con las relaciones. Debrot et al. (2013) encontraron que las parejas con mayor frecuencia de contacto físico reportan vínculos afectivos más fuertes y duraderos. El tacto hacia la pareja se reconoce como una forma de interacción no verbal que comunica afecto y puede potenciar la comunicación emocional de otras modalidades (Gallace & Spence, 2010; Hertenstein, Keltner, et al., 2006).

Algunos autores han sugerido que la necesidad de tacto afectivo podría incluso intensificarse en la vejez, cuando disminuyen las oportunidades de interacción social táctil. Además, la autoestimulación de las fibras TC no produce los mismos efectos neurales que el contacto recibido de otra persona, aun cuando resulta relajante, lo que refuerza el carácter intrínsecamente social de este sistema (Croy et al., 2022a; McGlone et al., 2014).

La literatura disponible respalda el hecho de que el tacto afectivo acompaña al individuo desde el periodo prenatal hasta la vejez, modulando de forma continua la configuración del “cerebro social táctil”. Esta trayectoria a lo largo del desarrollo resulta especialmente relevante cuando se considera el impacto que podrían tener alteraciones tempranas del sistema táctil sobre la cognición social y la conducta en el TEA.

2.6 Tacto afectivo y oxitocina en el contexto del TEA

La evidencia revisada sugiere que el tacto afectivo constituye un punto de convergencia entre sistemas sensoriales, redes cerebrales sociales y sistemas neuroendocrinos implicados en procesos de la cognición social.

Como se discutió en el capítulo anterior, la oxitocina es un neuropéptido sintetizado en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo, cuyos axones proyectan a la neurohipófisis para su liberación periférica, y que también se libera dentro del sistema nervioso central, donde actúa sobre regiones como la amígdala, la ínsula, el estriado ventral y la corteza prefrontal (Besser, 2022; Li et al., 2022; Yujie et al., 2023). Esta organización le permite modular la saliencia de las señales sociales, el valor de recompensa del contacto con otros y la respuesta al estrés.

El tacto afectivo se ha identificado como una vía privilegiada de activación del sistema oxitocinérgico. El contacto suave sobre la piel, especialmente en contextos de seguridad relacional, se asocia con incrementos de oxitocina, reducción de cortisol y cambios en redes cerebrales implicadas en cognición social (Besser, 2022; Friedrich et al., 2022; Li et al., 2022; McGlone et al., 2014; Yujie et al., 2023). En ratas, se ha observado que caricias suaves aumentan los niveles plasmáticos de oxitocina incluso cuando los animales se encuentran inconscientes (Stock & Uvnäs-Moberg, 1988) lo que sugiere que la vía periférica táctil puede desencadenar respuestas neuroendocrinas relativamente automáticas. Otros estudios en

modelos animales indican que la estimulación táctil social activa vías relacionadas con la resiliencia al estrés y la preferencia por contextos asociados al contacto (Yu et al., 2022).

El sistema oxitocinérgico no actúa de manera aislada. Su función se integra con sistemas dopaminérgicos y opioides implicados en la recompensa y en el mantenimiento de vínculos (Chen et al., 2022; McGlone et al., 2014). En primates, el acicalamiento aumenta la liberación de opiáceos endógenos, produciendo efectos gratificantes, y en ratones la ausencia de receptores opioides en crías reduce su preferencia por la madre (McGlone et al., 2014; Moles et al., 2004). De modo similar, manipular la señalización oxitocinérgica durante periodos críticos puede modificar de manera duradera la conducta social y la respuesta al estrés (Li et al., 2022; Meyer-lindenberg et al., 2011; Morley-Fletcher et al., 2024).

En el caso del TEA, se han descrito alteraciones tanto en el procesamiento del tacto social como en distintos componentes del sistema oxitocinérgico. Metaanálisis y estudios recientes apuntan a diferencias en los niveles endógenos de oxitocina, así como a asociaciones entre la metilación del gen del receptor OXTR, los niveles de cortisol y diversas características del fenotipo social (Evenepoel et al., 2023; Havranek et al., 2024; Moerkerke et al., 2021; Reviriego et al., 2022). Además, se han documentado perfiles atípicos de sensibilidad táctil, especialmente en el ámbito del tacto social, que están caracterizados por respuestas de hiper o hiporreactividad que pueden afectar la experiencia del contacto interpersonal (Cascio et al., 2008; Espenhahn et al., 2023; Yujie et al., 2023). La evidencia de estos hallazgos ha motivado el interés por comprender de qué manera los procesos táctiles y la señalización oxitocinérgica podrían relacionarse con las dificultades sociales observadas en el TEA.

Los estudios de intervención aportan elementos relevantes para esta discusión. Los ensayos con oxitocina exógena, principalmente administrada por vía intranasal, han mostrado efectos modestos o inconsistentes sobre la cognición social en TEA; algunas investigaciones reportan mejoras en reconocimiento emocional, cooperación o contacto ocular, mientras que otras no encuentran efectos claros o los observan únicamente en determinados subgrupos (Moerkerke

et al., 2021; Reviriego et al., 2022; Yamasue & Domes, 2017). Esta heterogeneidad ha llevado a plantear que la oxitocina no actúa como un determinante directo de la conducta social, sino como un modulador cuya influencia depende de la interacción con otros procesos biológicos, sensoriales y contextuales (Li et al., 2022; Yujie et al., 2023).

Por otro lado, las intervenciones basadas en tacto afectivo han sido propuestas como una forma más ecológica de influir sobre los sistemas biológicos implicados en la conducta social. En un estudio piloto con niños con TEA, Tsuji et al. (2015) observaron que sesiones de masaje realizadas por las madres se asociaron a aumentos en las concentraciones salivares de oxitocina. Aunque estos resultados deben interpretarse con cautela debido al carácter exploratorio del estudio, sugieren que las experiencias táctiles afectivas conservan la capacidad de activar el sistema oxitocinérgico en personas con autismo. Esta observación resulta relevante porque plantea la posibilidad de que las interacciones táctiles emocionalmente significativas contribuyan a modular procesos relacionados con la regulación del estrés y la experiencia del contacto social.

La literatura sobre estimulación táctil en animales converge en la misma dirección: lamidos maternos, cepillado o acicalamiento social se asocian con adaptaciones favorables en la conducta social, la reactividad al estrés y la organización de circuitos neuroendocrinos (Hellstrom et al., 2012; Morley-Fletcher et al., 2024; Yu et al., 2022). En modelos murinos de autismo, como el *Cntnap2*, la administración de oxitocina o la estimulación de su liberación endógena ha permitido restaurar parcialmente la conducta social, lo que sugiere que intervenir sobre estos circuitos puede revertir, al menos en parte, ciertos fenotipos sociales (Peñagarikano et al., 2015).

Los datos disponibles permiten proponer un modelo conceptual en el que el tacto afectivo, mediado por fibras TC, constituye una entrada periférica que activa redes cerebrales sociales y sistemas neuroendocrinos como la oxitocina. A través de estas vías, el tacto afectivo modula la saliencia de las señales sociales, la experiencia de recompensa asociada al contacto y la

capacidad de regulación del estrés. En el TEA, alteraciones táctiles y disfunciones oxitocinérgicas podrían interactuar para reducir la motivación social y favorecer fenotipos de evitación social y conducta repetitiva. Este modelo ofrece un marco para interpretar el trabajo experimental de la presente tesis, que explora si la estimulación táctil de tipo afectivo, aplicada de forma controlada en un modelo roedor de TEA inducido por ácido valproico, puede modular circuitos relacionados con la oxitocina y, con ello, influir en la expresión de los fenotipos sociales y repetitivos.

***Capítulo 3. Evaluación experimental del modelo VPA
y del efecto del tacto afectivo.***

3.1 Introducción

El trastorno del espectro autista (TEA) se caracteriza por alteraciones en la interacción social, así como por patrones conductuales repetitivos y atípicos en el procesamiento sensorial (Yujie et al., 2023). En este contexto, los modelos animales han permitido aproximarse a los mecanismos neurobiológicos subyacentes a estas alteraciones. Entre ellos, el modelo inducido por ácido valproico (VPA) ha sido ampliamente utilizado debido a su capacidad para reproducir, en distintos grados, características conductuales análogas a las observadas en el TEA, incluido el dominio social.

Por otro lado, en los últimos años ha cobrado relevancia el papel del tacto afectivo como un modulador potencial de la cognición social. Este tipo de estimulación, mediado por fibras C-táctiles y vinculado con sistemas neuroendocrinos como el oxitocinérgico, ha sido asociado con procesos de regulación emocional y vinculación social. Sin embargo, su efecto específico en modelos animales de TEA, así como su posible impacto sobre la conducta social, aún no se comprende en su totalidad.

A partir de este marco, el presente capítulo integra la metodología, los resultados y su discusión en torno a un diseño experimental compuesto por dos estudios complementarios. El primero de ellos se orientó a evaluar la validez del modelo VPA para inducir alteraciones conductuales asociadas al TEA, mediante pruebas de campo abierto, enterramiento de canicas y el paradigma de tres cámaras. El segundo estudio tuvo como objetivo analizar si la estimulación del tacto afectivo, administrada en etapas tempranas del desarrollo, puede modular la conducta social en este modelo, evaluando indicadores de sociabilidad, preferencia espacial y actividad locomotora.

De manera general, se plantea que la estimulación táctil podría influir en la conducta social a través de mecanismos asociados a la regulación neuroendocrina, particularmente mediante la modulación del sistema oxitocinérgico. No obstante, dado que en el presente estudio no se

realizó una medición directa de oxitocina, esta relación se aborda como una posible vía explicativa de los efectos conductuales observados.

En las siguientes secciones se describe el diseño experimental, las condiciones de trabajo con los sujetos, los procedimientos específicos de cada estudio y las estrategias de análisis conductual y estadístico empleadas. Posteriormente, se presentan los resultados obtenidos y su interpretación en función de los objetivos planteados.

3.2 Objetivos, preguntas de investigación e hipótesis

3.2.1 Planteamiento del problema

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) se caracteriza por disfunciones en la interacción social, la comunicación y la integración sensorial, incluido el procesamiento del tacto afectivo. Este tipo de contacto consiste en un toque suave y placentero vinculado a la cognición social, que promueve las interacciones interpersonales y conductas de apego. Durante la estimulación de tacto afectivo se activan fibras C-táctiles en la piel, las cuales tienen el potencial de modular los niveles de oxitocina, una neurohormona crucial para el establecimiento de relaciones sociales y la formación de vínculos emocionales.

Estudios previos han sugerido que los niveles de oxitocina en personas con TEA son más bajos en comparación con individuos neurotípicos. Asimismo, se ha propuesto que intervenciones basadas en contacto físico, como masajes o caricias, pueden influir en este sistema; sin embargo, los resultados han sido inconsistentes. Estas inconsistencias podrían deberse, entre otros factores, al uso de medidas indirectas o periféricas que no reflejan necesariamente los niveles centrales de oxitocina en estructuras clave como el hipotálamo.

El uso de modelos animales de TEA permite estudiar estos procesos bajo condiciones controladas. En particular, la exposición al VPA durante etapas tempranas del desarrollo se ha utilizado como un modelo que reproduce alteraciones conductuales relevantes. No

obstante, aún no se ha explorado de manera sistemática si la estimulación de tacto afectivo puede modular la conducta social en este modelo, ni su posible relación con el sistema oxitocinérgico a nivel central.

3.2.2 Objetivo general

Evaluar si la estimulación del tacto afectivo en un modelo de TEA en ratas inducido por ácido valproico (VPA) administrado en etapas tempranas del desarrollo modula la conducta social, considerando su posible relación con mecanismos asociados al sistema oxitocinérgico.

3.2.3 Objetivos específicos

- Validar conductualmente el modelo VPA postnatal en ratas Wistar mediante pruebas de sociabilidad, campo abierto y enterramiento de canicas.
- Evaluar el efecto de la estimulación de tacto afectivo sobre la conducta social en ratas con y sin exposición a VPA.
- Analizar la conducta locomotora como variable complementaria en la interpretación de la sociabilidad.
- Establecer un marco exploratorio para la relación entre estimulación táctil y oxitocina a nivel central.

3.2.4 Preguntas de investigación

- ¿La exposición a VPA durante la etapa temprana postnatal en ratas Wistar produce alteraciones compatibles con rasgos tipo TEA?
- ¿La estimulación del tacto afectivo tiene el potencial de modular la conducta social en un modelo de TEA inducido por VPA?
- ¿Puede plantearse una relación entre la estimulación de tacto afectivo y el sistema oxitocinérgico como mecanismo explicativo de los cambios conductuales observados?

3.2.5 Hipótesis general

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) presentan disfunciones en el comportamiento social y alteraciones sensoriales, incluido el tacto afectivo. Se ha descrito que las personas con TEA presentan niveles más bajos de oxitocina, una neurohormona implicada en procesos de la cognición social, y que intervenciones basadas en contacto físico pueden modular este sistema. Por lo anterior, se formularon una hipótesis general y un conjunto de hipótesis específicas para cada estudio.

Hg: La exposición a VPA en etapas tempranas del desarrollo inducirá en ratas Wistar conductas asociadas al TEA, y la estimulación de tacto afectivo en este modelo tendrá el potencial de modular la interacción social, dejando abierta la posibilidad de una relación con mecanismos del sistema oxitocinérgico.

3.2.6 Hipótesis y predicciones del Estudio 1 (Modelo VPA)

Hipótesis del estudio 1

H1: La administración de VPA en una etapa temprana postnatal inducirá en ratas Wistar conductas asociadas con rasgos tipo TEA, caracterizado por alteraciones en la sociabilidad, alteraciones motoras y en conductas repetitivas en comparación con ratas control tratadas con solución salina.

Predicciones del estudio 1

- Las ratas tratadas con VPA presentaran un menor índice de sociabilidad y una menor preferencia por la novedad del estímulo social en comparación con las ratas control tratadas con solución salina.
- Las ratas tratadas con VPA presentarán alteraciones en los patrones motores y de exploración respecto a las ratas control.
- Las ratas tratadas con VPA presentarán un incremento en conductas estereotipadas en contraste con las ratas control.

3.2.7 Hipótesis y predicciones del Estudio 2 (Tacto afectivo)

Hipótesis del Estudio 2

H2A: En ratas con fenotipo tipo TEA inducido por VPA, la estimulación de tacto afectivo incrementará el índice de interacción social en comparación con ratas VPA sin estimulación.

Predicciones del Estudio 2

- Las ratas tratadas con VPA que reciban estimulación de tacto afectivo mostrarán un incremento significativo en la interacción social.
- El grupo VPA sin estimulación no mostrará mejoras en la interacción social, lo que indica que el fenotipo tipo TEA inducido por VPA afecta los procesos de cognición social
- El grupo control sin VPA, pero con estimulación de tacto afectivo mostrará niveles de interacción social ligeramente mayores que el grupo sin VPA y sin estimulación. Esto sugeriría que el tacto afectivo puede reforzar la conducta social incluso en animales sin un fenotipo tipo TEA.
- El grupo sin VPA y sin estimulación presentará niveles de interacción social dentro de un rango normal, lo que sugiere la ausencia de alteraciones propias del TEA.

3.3 Materiales y métodos

3.3.1 Diseño general de la investigación

Se realizó un diseño experimental en ratas Wistar orientado a evaluar los efectos de la exposición postnatal temprana a ácido valproico (VPA) y de la estimulación de tacto afectivo sobre la conducta social y otros dominios conductuales relevantes para el trastorno del espectro autista (TEA).

La investigación se organizó en dos estudios complementarios. El Estudio 1 tuvo como objetivo validar conductualmente el modelo VPA postnatal mediante la evaluación de actividad locomotora, conductas repetitivas y sociabilidad. El Estudio 2 se centró en analizar

el efecto de la estimulación de tacto afectivo sobre la conducta social en este modelo, utilizando un diseño factorial 2×2 que combinó el tratamiento farmacológico (VPA vs solución salina) y la intervención táctil (con estimulación vs sin estimulación).

3.3.2 Sujetos Experimentales y condiciones de alojamiento

Animales

Se utilizaron ratas Wistar (*Rattus norvegicus*), procedentes del bioterio de La facultad de medicina de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Para la generación de crías se utilizaron hembras preñadas que fueron entregadas en su última semana de gestación antes del parto para su habituación a las condiciones del cuarto donde estuvieron alojadas de forma individual hasta el parto.

Las crías se distribuyeron en los distintos grupos experimentales de acuerdo con el diseño descrito en la sección 3.4, procurando equilibrar el número de animales por grupo. Se seleccionaron 39 crías macho y 13 hembras, que conformaron una N total de 52 crías, de las cuales 14 se asignaron al estudio 1 (modelo VPA) y 38 al estudio 2 (estimulación del tacto afectivo en el modelo VPA).

Las hembras adultas se utilizaron únicamente para la gestación y lactancia, y no formaron parte de los análisis conductuales y una vez concluido su ciclo fueron eutanasiados de forma humanitaria.

Para las pruebas de comportamiento se utilizaron 11 ratas destinadas exclusivamente a funcionar como estímulo social. Tenían entre 4 y 6 semanas de edad y no provenían de la misma descendencia que los animales experimentales. Estas ratas se mantuvieron alojadas en un rack separado para asegurar que fueran completamente desconocidas al momento de los ensayos conductuales.

Todos los animales se encontraban clínicamente sanos al inicio del estudio, sin signos aparentes de enfermedad, malformaciones ni alteraciones motoras. Durante el desarrollo del protocolo se monitoreo de forma rutinaria el estado general, el peso corporal y el comportamiento, con el fin de detectar posibles criterios de exclusión.

Condiciones de alojamiento

Los animales se mantuvieron en una sala de uso exclusivo para el presente estudio con temperatura controlada y aire acondicionado en 23 °C, con ciclo luz–oscuridad de 12-12 horas.

El alojamiento se realizó de acuerdo con la NOM-062-ZOO-1999, especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio, respetando las dimensiones mínimas de espacio por animal. Se utilizaron jaulas de acrílico con viruta limpia como sustrato, organizadas de la siguiente manera:

- Ratas hembra gestantes: jaulas de acrílico de $47 \times 32 \times 20$ cm, una rata por jaula.
- Ratas hembra con crías lactantes: jaulas de acrílico de $47 \times 32 \times 20$ cm, una hembra con su camada por jaula.
- Ratas jóvenes destetadas: tras el destete, las crías se alojaron individualmente en jaulas de acrílico de $19 \times 29 \times 12$ cm durante una semana para garantizar que tuvieran acceso al agua y alimento. Después de una semana, se alojaron de forma individual en jaulas de acrílico con dimensiones mayores de $47 \times 32 \times 20$ cm de modo que se evitara el contacto físico directo entre ellas y se igualaran las condiciones con los grupos experimentales.
- Ratas estímulo: Fueron alojadas en un rack independiente del área donde se encontraban los animales experimentales. Se mantuvieron en grupos de 2 a 3 individuos por jaula con dimensiones de $47 \times 32 \times 20$ cm.



Figura 1. Cuarto de alojamiento de los animales durante el estudio

La limpieza de las jaulas y el recambio de sustrato se realizaron con la frecuencia recomendada por la NOM-062-ZOO-1999, siendo dos veces por semana, se procuró minimizar el estrés por manipulación. Cada procedimiento de limpieza se registró en una bitácora para el control de fecha, responsable y probables observaciones.

En todos los casos, los procedimientos se realizaron bajo condiciones estandarizadas de alojamiento (ciclo luz–oscuridad 12:12, temperatura controlada y acceso *ad libitum* de agua y alimento) y de acuerdo con la NOM-062-ZOO-1999, así como por las normas institucionales para el uso ético de animales de laboratorio de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

3.3.3 Consideraciones éticas y criterios de exclusión

Todos los procedimientos de manejo y alojamiento se llevaron a cabo atendiendo a los principios de bienestar animal enunciados por la NOM-062-ZOO-1999 y a las normas institucionales para el uso de animales de laboratorio de la Facultad de Medicina de la

UAEM. Los animales se observaban periódicamente para detectar síntomas de enfermedad, dolor o sufrimiento, en caso de identificarse alguna condición anómala que comprometiera su bienestar, el sujeto debía ser retirado del estudio y de ser necesario proceder a su eutanasia.

Los criterios de exclusión contemplaron: a) presencia de malformaciones evidentes al nacer, b) signos de enfermedad durante la lactancia y/o a lo largo del estudio, c) signos evidentes de aletargamiento o dificultades motoras evidentes, d) bajo peso y/o porcentaje de ganancia de peso insuficiente. Los casos que cumplieron alguno de estos criterios fueron documentados y no se incluyeron en los análisis estadísticos finales.

3.3.4 Estudio 1 Modelo VPA

Se enfocó en evaluar la presencia de síntomas de autismo en el modelo VPA postnatal, empleando dos grupos de animales: un grupo tratado con VPA y un grupo control tratado con solución salina (SS). Las crías recibieron una dosis única de VPA o SS por vía subcutánea (400 mg/kg) en el día postnatal 10 (DPN10) y permanecieron con la madre hasta el destete en DPN21. Posteriormente, se alojaron en grupo. Se evaluaron tres dominios conductuales que determinaron la presencia de sintomatología de autismo en los sujetos: Actividad locomotora con la prueba conductual de campo abierto, conductas repetitivas o estereotipadas con la prueba de enterramiento de canicas y el índice de sociabilidad y novedad social con la prueba de sociabilidad de tres cámaras. Estos ensayos conductuales se aplicaron de forma secuencial en la adolescencia temprana a partir de DPN 34 al DPN 36.

3.3.4.1 Inducción del modelo VPA

Se utilizó el modelo inducción de rasgos tipo TEA inducido por ácido valproico (VPA) en etapa postnatal temprana. Se recibieron a las hembras preñadas en su última semana de gestación para producir a las crías tratadas. Posterior al parto, las camadas permanecieron con la madre sin manipulaciones adicionales, excepto la limpieza rutinaria de las jaulas.

Cumplido el DPN10, cada cría fue pesada de manera individual para calcular la dosis correspondiente a su peso. Se utilizó ácido valproico al 98 % (Sigma-Aldrich), disuelto en solución salina fisiológica estéril al 0.9 %. Para su administración se utilizó una micropipeta para tomar con precisión el volumen requerido para cada animal, el cual se cargó en una jeringa de insulina U-100 de 1 mL/cc, ajustando el volumen final para administrar una dosis de 400 mg/kg vía subcutánea, aplicada en la región dorsal del cuello (Monje-Reyna et al., 2019). Las inyecciones se realizaron durante la fase de luz en un horario fijo entre las 8:00 y 10:00 de la mañana, en una sala de procedimientos separada del área de alojamiento, utilizando material estéril y equipo de protección personal básico (guantes y bata).



Figura 2. Pesaje de las crías para calcular dosis de tratamiento.

Las crías asignadas al grupo control en el DPN10 recibieron solución salina fisiológica al 0.9 %, en un volumen equivalente al calculado para la inyección de VPA, utilizando el mismo tipo de jeringa y el mismo procedimiento de aplicación para igualar las condiciones de ambos tratamientos. Para reducir el estrés materno, las inyecciones se realizaron en un cuarto

distinto al de alojamiento de las madres, de modo que estas no escucharan las vocalizaciones de las crías durante el procedimiento.

Una vez inyectadas, las crías se colocaron nuevamente en la jaula con la madre y se evitó su manipulación posterior hasta el destete que ocurrió en el DPN21. A partir del destete se inició un registro semanal de peso corporal y del estado general de los animales, que se mantuvo durante el resto del protocolo experimental.

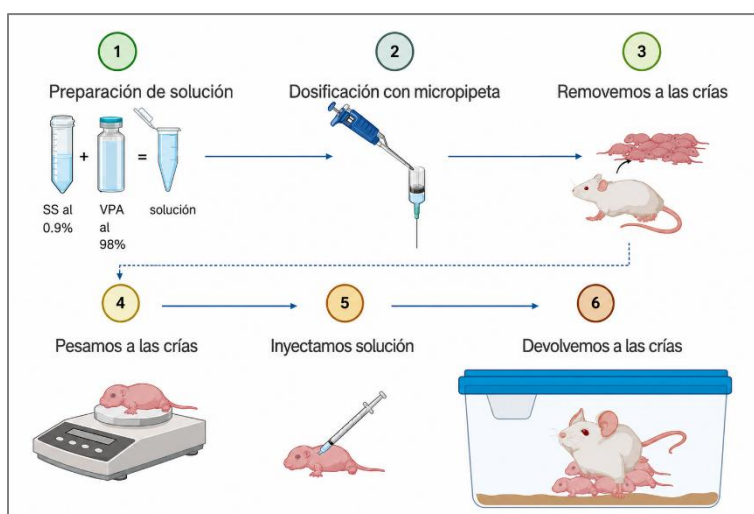


Figura 3. Procedimiento de administración de valproato de sodio para la inducción del modelo experimental de autismo

El esquema muestra la secuencia seguida para la administración de valproato de sodio (VPA) a las crías en el día postnatal 10 (DPN10). Inicialmente, se preparó la solución experimental mediante la dilución de VPA al 98 % en solución salina estéril al 0.9 % (1). Posteriormente, se calculó y cargó con micropipeta el volumen correspondiente para cada animal (2). Las crías fueron retiradas temporalmente de la camada (3) y pesadas individualmente para determinar la dosis de administración de acuerdo con su peso corporal (4). A continuación, se administró una dosis única de VPA de 400 mg/kg por vía subcutánea (SC) (5). Finalmente, las crías fueron devueltas a su caja de alojamiento junto con la madre y el resto de la camada para continuar con su desarrollo normal (6). Los animales del grupo control recibieron un volumen equivalente de solución salina al 0.9 %, administrado por la misma vía y siguiendo el mismo procedimiento experimental.

Con el propósito de evaluar la presencia de alteraciones conductuales asociadas al trastorno del espectro autista en el modelo VPA postnatal, se diseñó una secuencia de evaluaciones que permitió analizar distintos dominios del comportamiento. La Figura 4 resume el diseño general del estudio y la cronología de las evaluaciones realizadas.

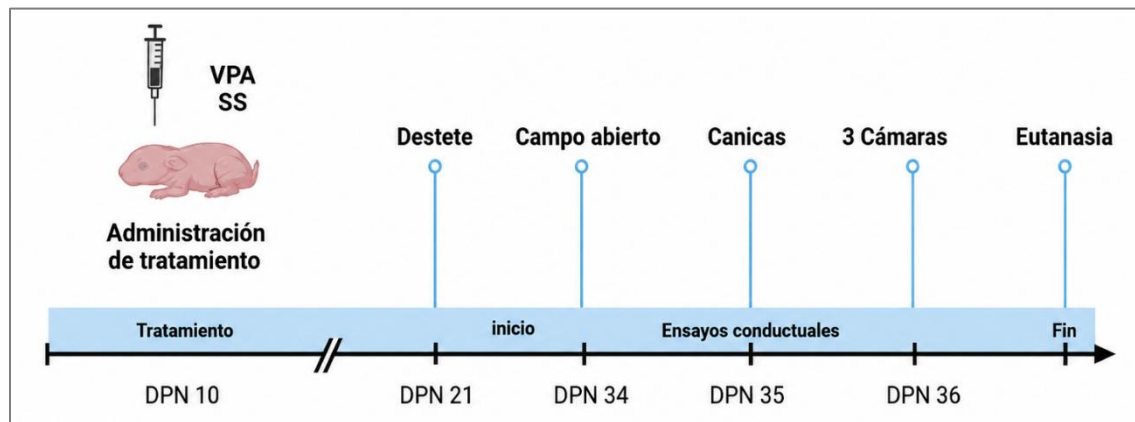


Figura 4. Diseño general del Estudio 1 para la evaluación conductual del modelo VPA postnatal.

El diagrama muestra la secuencia experimental empleada para evaluar la presencia de características conductuales asociadas al trastorno del espectro autista en un modelo animal inducido mediante valproato de sodio (VPA). En el día postnatal 10 (DPN10), las crías recibieron una administración única de VPA (400 mg/kg, vía subcutánea) o solución salina al 0.9 % (SS), conformando los grupos experimental (VPA; n = 7) y control (SS; n = 7). El destete se realizó en el DPN21. Posteriormente, durante la etapa juvenil, los animales fueron sometidos a una batería de pruebas conductuales para evaluar distintos dominios del comportamiento: campo abierto en el DPN34 para analizar actividad locomotora y conductas relacionadas con ansiedad, prueba de canicas en el DPN35 para evaluar conductas repetitivas y estereotipadas, y prueba de tres cámaras en el DPN36 para examinar sociabilidad y novedad social. Al finalizar las evaluaciones conductuales, los animales fueron eutanasiados de acuerdo con los procedimientos establecidos por el protocolo experimental.

3.3.4.2 Prueba de campo abierto

Instrumento

La prueba de campo abierto (Open Field Test) es uno de los paradigmas conductuales más empleados para evaluar la actividad exploratoria, conductas motoras y las respuestas relacionadas con ansiedad en roedores y su aplicación ha sido ampliamente documentada (Cummins & Walsh, 1976; Prut & Belzung, 2003). En este estudio, los ensayos se realizaron en una caja de plexiglás de 60 × 60 × 40 cm, con piso oscuro y paredes blancas para evitar estímulos visuales externos. El área se dividió en dos zonas: una zona central y una zona periférica correspondiente a la franja cercana a las paredes.

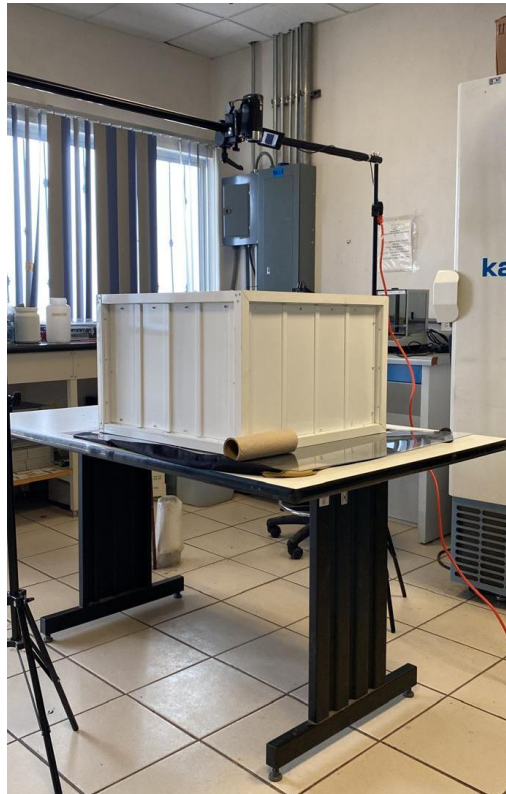


Figura 5. Montaje experimental de la prueba de campo abierto.

La imagen muestra la arena utilizada para evaluar la actividad locomotora y las conductas relacionadas con ansiedad. El comportamiento de los animales fue registrado mediante una cámara ubicada sobre el centro de la arena para su posterior análisis con DeepLabCut.

Procedimiento

En el día postnatal 34 (DPN34), cada animal fue trasladado individualmente a una sala distinta a la de alojamiento y se dejó durante 5 minutos para su adaptación. Posteriormente, se colocó en el centro del aparato y se le permitió explorar libremente durante 10 minutos. La sesión fue registrada en video desde una vista cenital. Todos los ensayos se realizaron en fase de luz, entre las 8:00 y 10:00 h.

Variables registradas

A partir de los registros conductuales se obtuvieron las siguientes variables:

- Distancia total recorrida
- Tiempo de permanencia en zona central y periférica

- Distancia recorrida en cada zona
- Velocidad promedio en centro y periferia
- Tiempo de inmovilidad en cada zona

Estas variables se utilizaron para evaluar la actividad locomotora general y el patrón de exploración centro–periferia.

3.3.4.3 Enterramiento de canicas

Instrumento

La prueba de enterramiento de canicas, es una prueba conductual utilizada en el campo del comportamiento animal, para evaluar la conducta de enterramiento en roedores bajo condiciones estandarizadas, siendo de utilidad en el estudio de conductas repetitivas y de ansiedad en distintos modelos experimentales (Deacon, 2006). En este estudio, la prueba se llevó a cabo en una caja estándar para roedores de $32 \times 47 \times 20$ cm, con aproximadamente 5 cm de viruta limpia como sustrato. Se utilizaron canicas de vidrio de tamaño y color uniforme.



Figura 6. Montaje experimental de la prueba de enterramiento de canicas.

La imagen muestra la disposición de las canicas sobre el sustrato utilizado para evaluar conductas repetitivas y estereotipadas mediante la prueba de enterramiento de canicas. Durante la prueba, se registró el número de canicas enterradas por cada animal como indicador de comportamiento repetitivo.

Procedimiento

En el día postnatal 35 (DPN35), se realizó la prueba de enterramiento de canicas para evaluar conductas repetitivas o estereotipadas en los grupos VPA y solución salina (SS).

Un día previo a la prueba, cada animal fue habituado al aparato introduciéndolo individualmente en la caja sin canicas durante 15 minutos. Al día siguiente, para la sesión experimental, se colocaron 15 canicas limpias distribuidas en tres filas de manera uniforme sobre la superficie del sustrato.

Posteriormente, el animal fue introducido en la caja y se le permitió explorar libremente durante 30 minutos, con registro en video desde una vista cenital. Al finalizar la prueba, se retiró al animal y se contabilizó el número de canicas enterradas, considerando como enterrada aquella cuya superficie estuviera cubierta al menos en dos tercios ($\geq 2/3$).

Las sesiones se realizaron en fase de luz, entre las 8:00 y 10:00 h, manteniendo el mismo horario para la habituación y la prueba.

Variables registradas

- Número total de canicas enterradas al finalizar los 30 minutos
- Número de canicas enterradas acumuladas a los 5, 10, 15, 20 y 30 minutos
- Latencia al enterramiento de la primera canica (en segundos)
- Estas variables se utilizaron como indicadores de conductas repetitivas y estereotipadas.

3.3.4.4 Prueba de 3 cámaras

Instrumentos

La prueba de tres cámaras para medir interacción social (Three-Chamber Social interaction

test), es ampliamente utilizada para evaluar la sociabilidad y la preferencia por novedad social en roedores (Mony et al., 2016; Moy et al., 2004). La prueba se llevó a cabo en una caja de plexiglás de tres compartimentos comunicados ($35 \times 75 \times 30$ cm), compuesto por una cámara central y dos cámaras laterales conectadas mediante aberturas que permitían el libre tránsito del animal. En cada cámara lateral se colocó una jaula cilíndrica de alambre que permitía el contacto olfativo, pero impedía el contacto físico directo.

Las ratas utilizadas como estímulo social fueron machos Wistar de entre 4 y 6 semanas de edad, alojados en un rack independiente para asegurar que fueran desconocidos para los animales experimentales. La ubicación del estímulo social en la cámara izquierda o derecha se contrabalanceó entre sujetos.

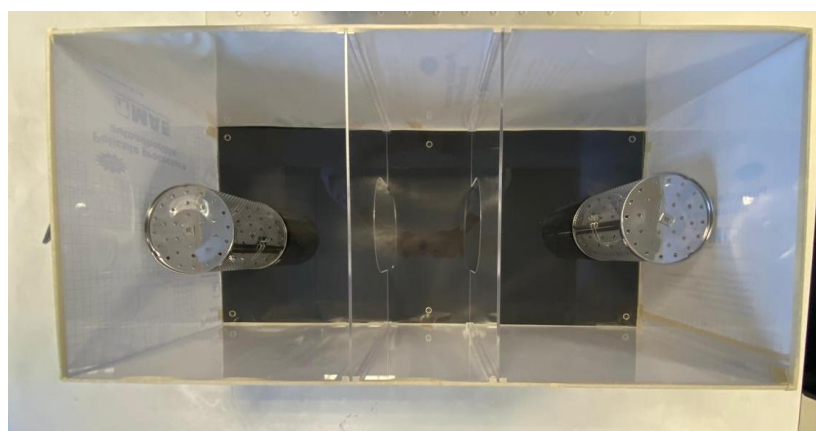


Figura 7. Aparato utilizado en la prueba de tres cámaras.

Sistema compuesto por tres compartimentos comunicados entre sí y dos jaulas de estímulo ubicadas en las cámaras laterales, utilizado para evaluar la sociabilidad y la novedad social en los animales experimentales.

Procedimiento

En el día postnatal 36 (DPN36), se realizó la prueba de tres cámaras para evaluar sociabilidad y novedad social.

Previo a la prueba, cada animal se habituó durante 10 minutos a la sala experimental y posteriormente durante 5 minutos al aparato sin presencia de estímulos sociales. Tras la habituación, el aparato se limpió con etanol al 70%.

La prueba constó de dos fases consecutivas:

Fase 1 – Sociabilidad

Se colocó una rata estímulo en una de las jaulas laterales (jaula A), mientras que la jaula opuesta permaneció vacía (jaula B). El animal de prueba se introdujo en la cámara central y se le permitió explorar libremente durante 10 minutos.

Fase 2 – Novedad social

Se mantuvo el estímulo social inicial en su posición y se introdujo una nueva rata desconocida en la jaula previamente vacía. El animal de prueba se reintrodujo y se le permitió explorar durante 10 minutos adicionales.

Los ensayos se realizaron en fase de luz, entre las 8:00 y 10:00 h, y fueron registrados en video desde una vista cenital.

Variables registradas

Para ambas fases se registraron:

- Tiempo de contacto del hocico con cada jaula
- Número de contactos del hocico con cada jaula

Adicionalmente, en la fase de sociabilidad se registró:

- Tiempo de permanencia en la cámara social
- Tiempo de permanencia en la cámara no social

Estas variables se utilizaron para evaluar la interacción social directa y la preferencia social de los animales.

3.3.5 Estudio 2: Estimulación del tacto afectivo

Este estudio se centró en analizar los efectos de la estimulación de tacto afectivo sobre la conducta social en un modelo de TEA inducido por VPA.

3.3.5.1 Diseño experimental (2x2)

Se utilizaron ratas Wistar macho provenientes de distintas camadas, dado que en el modelo VPA se ha reportado un fenotipo conductual tipo TEA más marcado en este sexo, lo que permite obtener efectos más robustos y reducir la variabilidad asociada a diferencias sexuales.

Se empleó un diseño factorial 2×2 con los factores:

Tratamiento farmacológico: VPA vs solución salina (SS)

Intervención: con estimulación táctil (+E) vs sin estimulación (–E)

Se conformaron cuatro grupos experimentales:

VPA+E (n=10)

VPA–E (n=9)

SS+E (n=10)

SS–E (n=9)

Todos los animales recibieron una inyección única de VPA (400 mg/kg) o solución salina en el DPN10. Posteriormente, fueron destetados en el DPN21 y alojados de forma individual para evitar el contacto físico entre ellos.

3.3.5.2 Protocolo de estimulación táctil

La estimulación de tacto afectivo se aplicó en los grupos VPA+E y SS+E mediante caricias suaves y lentas sobre la región dorsal del animal, con el objetivo de activar fibras táctiles C.

Las sesiones fueron realizadas por nueve participantes entrenados y cegados al tratamiento farmacológico de cada animal. Cada sesión tuvo una duración de 10 minutos y se llevó a cabo una vez al día durante 30 días consecutivos, entre las semanas 3 y 7 de edad.

Durante la estimulación, los animales fueron sostenidos suavemente con una mano enguantada, mientras que las caricias se aplicaron con la mano sin guante para mantener el contacto a temperatura corporal. Las caricias se realizaron en dirección rostro–cola, de manera continua y a velocidad constante.

Se desarrolló un dispositivo electrónico (véase ilustración 1) con el propósito de estandarizar la velocidad de las caricias (~ 3 cm/s), aplicadas a los animales durante los procedimientos experimentales. El sistema se construyó a partir de un microcontrolador ESP32 y fue programado con lenguaje C++ para ofrecer una guía visual que permitiera mantener un ritmo constante y reproducible en la estimulación táctil.

El funcionamiento del dispositivo se basa en la introducción de dos parámetros: la velocidad de la caricia (en cm/s) y la longitud del animal (en cm). A partir de estos valores, el sistema calcula automáticamente el tiempo que debe durar cada recorrido completo de la caricia.

Para facilitar su aplicación, el dispositivo utiliza tres luces LED que se encienden de manera secuencial, indicando el inicio, el punto medio y el final del recorrido. Esta secuencia visual permite al experimentador ajustar el movimiento de forma uniforme sin necesidad de realizar cálculos durante el procedimiento. Entre cada ciclo se incluye una breve pausa de 2 segundos para permitir a regresar a su posición inicial la mano del experimentador.

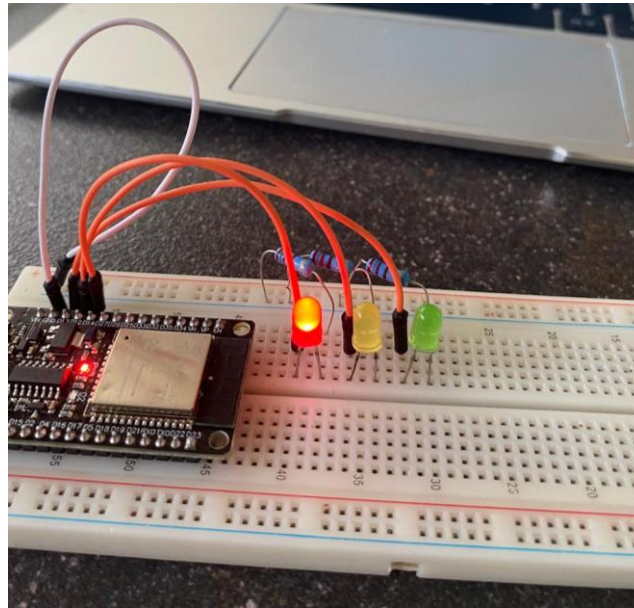


Figura 8. Dispositivo visual diseñado para controlar la velocidad de la estimulación táctil afectiva.

Sistema basado en señales luminosas secuenciales utilizado para estandarizar la velocidad de las caricias aplicadas durante la estimulación táctil afectiva. La luz verde indicó el inicio del recorrido, la luz amarilla el punto medio y la luz roja el final de la trayectoria



Figura 9. Procedimiento de estimulación táctil afectiva

La imagen muestra la aplicación manual de las caricias sobre el dorso del animal, guiada por un dispositivo de señales luminosas diseñado para mantener una velocidad constante durante la estimulación táctil afectiva.

Los grupos sin estimulación (VPA-E y SS-E) únicamente fueron manipulados para su cuidado rutinario.

Durante todo el periodo se registró el peso corporal semanal y se llevó una bitácora conductual en la que se documentaron variables como actividad, excreciones, intentos de escape y nivel de relajación.

3.3.5.3 Evaluación conductual (tres cámaras)

Una vez finalizado el periodo de estimulación, se evaluó la conducta social mediante la prueba de tres cámaras, utilizando el mismo aparato descrito en el Estudio 1.

En este estudio se aplicó únicamente la fase de sociabilidad. Tras una habituación de 5 minutos al aparato, se colocó una rata estímulo desconocida en una de las cámaras laterales, mientras que la cámara opuesta contenía una jaula vacía. El animal de prueba se introdujo en la cámara central y se le permitió explorar durante 10 minutos.

Los ensayos se realizaron en fase de luz, entre las 8:00 y 10:00 h, y se registraron en video desde una vista cenital. La ubicación del estímulo social se contrabalanceó entre sujetos.

Variables registradas

- Tiempo de contacto del hocico con la jaula social
- Tiempo de contacto con la jaula vacía
- Número de contactos del hocico con cada jaula
- Tiempo de permanencia en la cámara social
- Tiempo de permanencia en la cámara no social
- Distancia total recorrida
- Velocidad promedio

Estas variables se utilizaron para evaluar la interacción social y la preferencia social de los animales.

3.3.6

3.3.7 Análisis de datos

3.3.7.1 Procesamiento de datos conductuales

Los registros conductuales obtenidos en las diferentes pruebas fueron analizados mediante herramientas de seguimiento automatizado y registro manual, dependiendo de la naturaleza de la variable evaluada.

Prueba de campo abierto

Para la prueba de campo abierto, los videos fueron analizados utilizando el software AnyMaze, definiendo regiones de interés correspondientes a la zona central y periférica del aparato. A partir del seguimiento automático se obtuvieron parámetros locomotores y espaciales del animal.

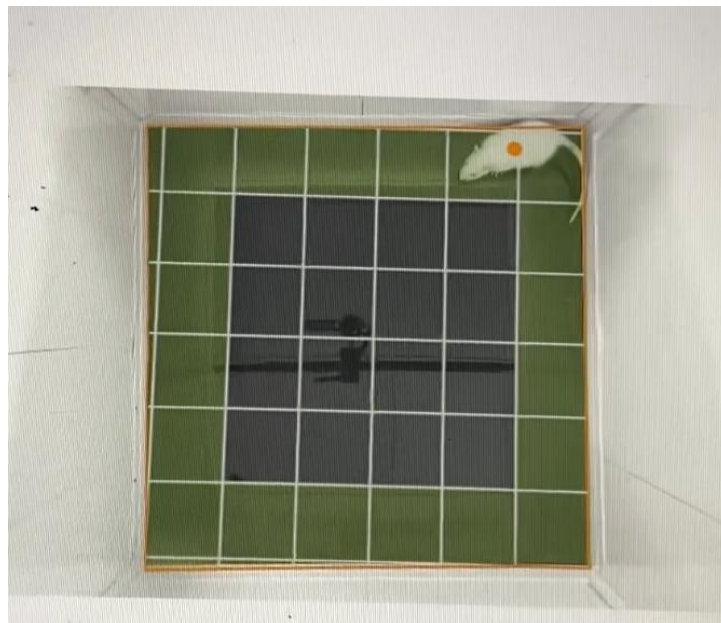


Figura 10. Detección de la posición del animal mediante AnyMaze

Captura del software AnyMaze durante la prueba de campo abierto, mostrando la identificación automática del animal en la zona periférica de la arena experimental.

Prueba de enterramiento de canicas

En la prueba de enterramiento de canicas, el análisis se realizó mediante conteo manual a partir de los videos registrados. Para ello, los videos fueron analizados de manera independiente por dos observadores que desconocían la asignación de los animales a los grupos experimentales. Cada observador registró el número de canicas enterradas en cada uno de los intervalos de tiempo, así como la latencia al enterramiento de la primera canica.

Prueba de 3 cámaras

Los videos de la prueba de tres cámaras se analizaron mediante el software de libre acceso DeepLabCut (DLC). Se inicio realizando el entrenamiento de la red neural para el reconocimiento de los puntos corporales de los animales. Para ello, se seleccionaron 474 frames de videos aleatorios, en los que se etiquetaron los siguientes puntos corporales: *snout*, *head*, *ear_left*, *ear_right*, *shoulder*, *spine1*, *spine2*, *hand_left* y *hand_right*. (imagen)

El entrenamiento se ejecutó con lenguaje Python en un entorno con GPU NVIDIA bajo Windows 11, usando un entorno Conda (*dlc231-gpu*). El proceso de entrenamiento comenzó el 27/06/2025 a las 9:08 h y concluyó el 30/06/2025 a las 2:26 h, con una duración total de aproximadamente 65 horas con 18 minutos. A partir de este entrenamiento, DLC generó las coordenadas (x, y) cuadro a cuadro de cada punto corporal para todos los videos. (ver anexo2)

En los análisis de la prueba de tres cámaras se utilizaron principalmente las coordenadas del punto *snout*. Para realizar el conteo de las variables también se definieron regiones de interés (ROIs) que definían las zonas asignadas para el análisis y cuantificación de datos. Se definieron las tres cámaras del aparato como: cámara social, central y vacia. También se delimitaron mediante polígono las jaulas A y B. En la Fase 1, la jaula A se definió como estímulo social (estimulo social 1) y la jaula B como jaula vacía; en la Fase 2, la jaula C correspondió a la rata conocida y la jaula N a la rata nueva (estimulo social 2).

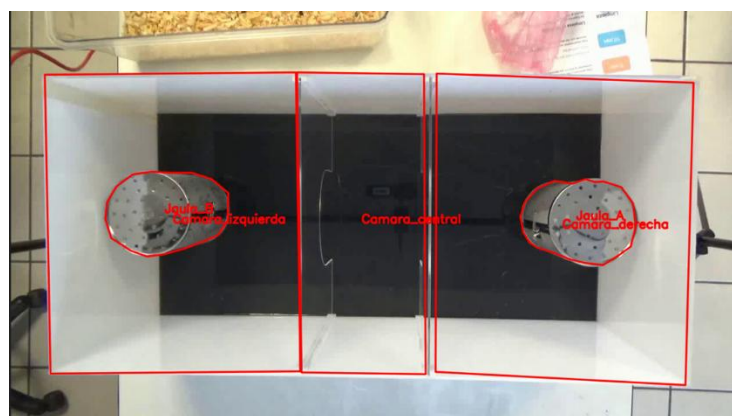


Figura 11. Regiones de interés (ROI) utilizadas en el análisis de la prueba de tres cámaras

Las zonas delimitadas en DeepLabCut permitieron cuantificar la permanencia del animal en cada cámara y las interacciones dirigidas hacia las jaulas de estímulo durante la evaluación de sociabilidad y novedad social. En la interfaz del software, las regiones de interés correspondientes a los compartimentos del aparato se identifican como cámara izquierda, cámara central y cámara derecha. Asimismo, las etiquetas Jaula_A y Jaula_B corresponden, respectivamente, a la jaula que contiene el estímulo social y a la jaula vacía, independientemente de su ubicación dentro del aparato.

La distancia recorrida y la velocidad se calcularon a partir de las coordenadas obtenidas con DeepLabCut. Para evitar variaciones por movimientos del hocico, se usaron los puntos del cuerpo (shoulder, spine1 y spine2), promediando sus posiciones para representar el movimiento del animal. La distancia se obtuvo sumando los desplazamientos entre cada frame y la velocidad se calculó a partir de estos cambios en el tiempo.

3.3.7.2 Definición de variables e índices conductuales

Prueba de campo abierto

Para la prueba de campo abierto se definieron las siguientes variables:

- Distancia total recorrida: corresponde a la distancia total (en cm) que el animal recorrió durante los 10 minutos de prueba.
- Tiempo relativo de permanencia en zona central y periférica: porcentaje del tiempo total de la prueba que el animal permaneció en la zona central o periférica:

$$\text{Tiempo relativo (\%)} = \frac{\text{Tiempo de permanencia en la zona}}{\text{Tiempo total de la prueba}} \times 100$$

- Distancia recorrida por zona: distancia total (en cm) recorrida por el animal dentro de la zona central y la zona periférica.
- Velocidad promedio: velocidad media de desplazamiento (cm/s) calculada durante la prueba, tanto en el centro como en la periferia.
- Tiempo relativo de inmovilidad: proporción del tiempo total de la prueba en la que el animal permaneció inmóvil, expresada como porcentaje respecto a la duración total de la prueba:

$$\text{Tiempo relativo de inmovilidad}(\%) = \frac{\text{Tiempo de inmovilidad en zona}}{\text{Tiempo total de la prueba}} \times 100$$

La definición e interpretación de las variables evaluadas en la prueba de campo abierto se realizó con base en la literatura de este paradigma, el cual reconoce dichas variables como indicadores de actividad locomotora, exploración y conductas relacionadas con la ansiedad (Cummins & Walsh, 1976; Elnahas et al., 2021; Fereshetyan et al., 2021; Prut & Belzung, 2003).

Tabla 1. Definición e interpretación de las variables en la prueba de campo abierto

Variable	Interpretación
Distancia total recorrida (cm)	Actividad locomotora general y exploración del ambiente novedoso
Tiempo relativo de permanencia en zona central (%)	Conducta exploratoria asociada a menor ansiedad o menor conducta tipo ansiosa
Tiempo relativo en zona periférica (%)	Conducta tipo ansiosa asociada a tigmotaxis (preferencia por permanecer cerca de las paredes)
Distancia recorrida en zona central (cm)	Nivel de exploración del área aversiva/anxiogénica del campo abierto
Distancia recorrida en zona periférica (cm)	Exploración restringida a zona segura asociada a tigmotaxis y ansiedad exploratoria
Velocidad promedio en zona central (cm/s)	Patrón de actividad locomotora y exploración dentro de una zona considerada aversiva
Velocidad promedio en zona periférica (cm/s)	Patrón de desplazamiento locomotor en zonas de resguardo o seguridad
Tiempo relativo de inmovilidad (%)	Disminución de actividad locomotora espontánea durante la exposición al ambiente novedoso.

Prueba enterramiento de canicas

Para la prueba de enterramiento de canicas se definieron las siguientes variables conductuales:

- Número total de canicas enterradas: corresponde al número de canicas cubiertas al menos en dos tercios ($\geq 2/3$) de su superficie al finalizar los 30 minutos de prueba.
- Número de canicas enterradas acumuladas por intervalo de tiempo: se refiere al número de canicas que cumplían el criterio de enterramiento ($\geq 2/3$ cubiertas) en los minutos 5, 10, 15, 20 y 30 desde el inicio del ensayo.
- Latencia al enterramiento de la primera canica: definida como el tiempo (en segundos) transcurrido desde el inicio de la prueba hasta que la primera canica alcanzó el criterio de enterrada.

Las variables conductuales en esta prueba se definieron en base al protocolo experimental empleado en este estudio. La interpretación conductual de dichas variables se sustentaron con la literatura disponible, la cuál reconoce el número de canicas enterradas y la latencia al enterramiento como indicadores para caracterizar el patrón de enterramiento en roedores bajo condiciones experimentales estandarizadas (Deacon, 2006; Elnahas et al., 2021; Kim et al., 2014; Silverman et al., 2010)

Tabla 2. Definición e interpretación de las variables en la prueba de canicas

Variable	Interpretación
Número total de canicas enterradas al finalizar los 30 minutos	Expresión global de conductas repetitivas de excavación durante la prueba
Número de canicas enterradas acumuladas a los 5, 10, 15, 20 y 30 minutos	Patrón temporal y progresión de la conducta de enterramiento a lo largo de la prueba
Latencia al enterramiento de la primera canica (seg)	Tiempo requerido para iniciar la conducta de enterramiento, asociado al inicio de la respuesta exploratoria

Prueba de 3 cámaras

A partir de los videos se obtuvieron, para cada fase, medidas de interacción social directa y en el caso de la fase de sociabilidad, se midió también preferencia espacial.

Fase 1 (sociabilidad)

Se registraron las siguientes variables:

- Tiempo de contacto del hocico (snout) con la jaula A (estímulo social 1).
- Tiempo de contacto del hocico con la jaula B (vacía).
- Número de contactos del hocico con la jaula A (interacción social directa).
- Número de contactos del hocico con la jaula B.
- Tiempo total de permanencia en la cámara social.
- Tiempo total de permanencia en la cámara no social.

A partir de estas variables se calcularon los siguientes índices de sociabilidad. Con el fin de normalizar las diferencias individuales en el tiempo total de exploración, el cálculo de los índices se realizó siguiendo el procedimiento descrito por Elnahas et al. (2021).

- a) Índice de sociabilidad basado en interacción directa (SI_snout)

$$SI_{snout} = \frac{A - B}{A + B}$$

donde A corresponde al tiempo de contacto del hocico con la jaula que contiene al estímulo social y B al tiempo de contacto con la jaula vacía.

- b) Índice de sociabilidad basado en frecuencia de contacto (SI_contacto)

$$SI_{contacto} = \frac{A_c - B_c}{A_c + B_c}$$

donde A_c es el número de contactos del hocico con la jaula que contiene el estímulo social y B_c el número de contactos con la jaula vacía.

- c) Índice de sociabilidad basado en preferencia espacial (SI_camara)

$$SI_{camara} = \frac{T_s - T_{ns}}{T_s + T_{ns}}$$

donde T_s corresponde al tiempo de permanencia en la cámara social y T_{ns} al tiempo en la cámara no social.

Tabla 3. Definición e interpretación de variables de la fase 1 de la prueba de 3 cámaras

Variable	Índices	Interpretación
Tiempo de contacto (snout) con jaula social (A)	Índice de sociabilidad basado en interacción directa (SI_{snout}) $SI_{snout} = \frac{A - B}{A + B}$	Preferencia relativa por la interacción social directa respecto al estímulo no social
Tiempo de contacto (snout) con jaula vacía (B)		
Número de contactos (snout) con jaula social (A)	Índice de sociabilidad basado en frecuencia de contacto ($SI_{contacto}$) $SI_{contacto} = \frac{A_c - B_c}{A_c + B_c}$	Preferencia relativa por realizar contactos sociales respecto a contactos no sociales
Número de contactos (snout) con jaula vacía (B)		
Tiempo en cámara social (snout, head, shoulder)	Índice de sociabilidad basado en preferencia espacial (SI_{camara}) $SI_{camara} = \frac{T_s - T_{ns}}{T_s + T_{ns}}$	Preferencia relativa por permanecer en la cámara social respecto a la no social
Tiempo permanencia en cámara no social (snout, head, shoulder)		

La interpretación de los índices presentados en la Tabla 3, se elaboró con base en el procedimiento de cálculo descrito por Elnahas et al. (2021).

Fase 2 (novedad social)

En esta fase se evaluó únicamente la interacción social directa, ya que ambas cámaras contenían estímulos sociales, por lo que la preferencia espacial no se consideró una medida discriminativa.

Se registraron las siguientes variables:

- Tiempo de contacto del hocico con la jaula que contenía a la rata nueva (estímulo social 2).
- Tiempo de contacto del hocico con la jaula de la rata conocida (estímulo social 1).
- Número de contactos del hocico con la jaula del estímulo nuevo.
- Número de contactos del hocico con la jaula del estímulo conocido.

A partir de estas variables se calcularon los siguientes índices de preferencia por la novedad social. Con el fin de normalizar las diferencias individuales en el tiempo total de exploración, el cálculo de los índices se realizó siguiendo el procedimiento descrito por Elnahas et al. (2021), adaptándolo a las variables analizadas en este estudio.

a) Índice de preferencia por novedad basado en interacción directa (SPI_snout)

$$SPI_{snout} \frac{N - C}{N + C}$$

donde N representa el tiempo de contacto con el estímulo social nuevo y C el tiempo de contacto con el estímulo conocido.

b) Índice de preferencia por novedad basado en frecuencia de contacto (SPI_contacto)

$$SPI_{contacto} \frac{N_c C_c}{N_c C_c}$$

donde N_c corresponde al número de contactos del hocico con el estímulo nuevo y C_c al número de contactos con el estímulo conocido.

Tabla 4. Definición e interpretación de variables de la fase 2 de la prueba de 3 cámaras

Variable	Índices	Interpretación
Tiempo de contacto (snout) con jaula con estímulo nuevo (N)	Índice de preferencia por novedad basado en interacción directa (SPI_snout)	Preferencia relativa por el estímulo social novedoso respecto al conocido
Tiempo de contacto (snout) con jaula con estímulo conocido (C)	$SPI_{snout} \frac{N - C}{N + C}$	
Número de contactos (snout) con estímulo novedoso (Nc)	Índice de preferencia por novedad basado en frecuencia de contacto (SPI_contacto)	Preferencia relativa por realizar contactos hacia el estímulo novedoso
Número de contactos con estímulo conocido (Cc)	$SPI_{contacto} \frac{N_c C_c}{N_c C_c}$	

Al igual que en la fase 1 de sociabilidad, la interpretación de variables de la fase 2 de novedad social se adaptó de lo descrito por Elnahas et al. (2021).

Conducta locomotora

De manera complementaria al análisis de la conducta social, en el Estudio 2 se evaluaron variables de actividad locomotora con el fin de controlar posibles efectos del tratamiento y de la estimulación táctil sobre el movimiento general de los animales.

A partir de las coordenadas obtenidas mediante DeepLabCut, se estimó el desplazamiento del animal utilizando los puntos corporales del eje central (shoulder, spine1 y spine2), promediando sus posiciones para representar el movimiento global. Las coordenadas en píxeles fueron convertidas a centímetros mediante el factor de escala:

$$Factor\ de\ escala = \frac{Longitud\ real\ (cm)}{longitud\ en\ pixeles}$$

Se definieron las siguientes variables:

- Distancia total recorrida: distancia total (cm) recorrida por el animal durante la prueba.
- Velocidad promedio: velocidad media de desplazamiento (cm/s) a lo largo del ensayo.

Estas variables se utilizaron como medidas complementarias para la interpretación de la conducta social, permitiendo descartar que posibles diferencias en sociabilidad estuvieran asociadas a cambios en la actividad locomotora.

3.3.7.3 Validación del método de análisis con DeepLabCut

Para validar la precisión del conteo automatizado de toques a las jaulas, se realizó un ejercicio de comparación humano–software. Se seleccionó un video representativo de la prueba de tres cámaras y se pidió a 15 participantes, que desconocían la condición experimental del animal, que contaran manualmente el número de veces que el hocico de la rata tocaba la jaula A y la jaula B. Para ello, cada participante observó el video y utilizó un contador electrónico

independiente al software para registrar los toques en cada jaula, siguiendo la misma definición empleada en DeepLabCut, es decir, considerando un contacto cada vez que el punto *snout* ingresaba a la región de interés (ROI) de la jaula.

De cada participante se obtuvo un conteo para la jaula A y otro para la jaula B. A partir de estos registros se calcularon medidas descriptivas del conteo manual, incluyendo la media, desviación estándar e intervalo de confianza al 95%, y estos valores se compararon con los conteos obtenidos mediante el análisis automatizado.

Para la jaula A, el conteo manual presentó una media de ($M = 54.87$), con una desviación estándar de ($DE = 9.53$) y un intervalo de confianza al 95% ($IC\ 95\% = [49.59, 60.14]$), con un rango de valores entre 36 y 68. El valor obtenido mediante DeepLabCut fue de 61, ubicándose ligeramente por encima del límite superior del intervalo de confianza, pero dentro del rango observado en los registros humanos. Considerando la variabilidad interobservador, esta diferencia se interpreta como mínima y consistente con la dispersión propia del conteo manual.

Para la jaula B, el conteo manual mostró una media de ($M = 10.80$), con una desviación estándar de ($DE = 2.34$) y un intervalo de confianza al 95% ($IC\ 95\% = [9.51, 12.09]$), con un rango de 7 a 15. El valor obtenido mediante DeepLabCut fue de 14, situándose por encima del intervalo de confianza, pero dentro del rango de variación observado entre los participantes.

Tabla 5. Comparación entre conteo manual y conteo automatizado de contactos con las jaulas

Región evaluada	Media conteo manual	DE	Rango conteo manual	Conteo DeepLabCut	Diferencia absoluta
Jaula A (estímulo social)	54.8	9.53	36-68	61	6.13
Jaula B (vacía)	10.80	2.33	7-15	14	3.20

Nota. Los valores manuales corresponden al conteo realizado por 15 observadores. La diferencia absoluta se calculó restando la media del conteo manual al valor obtenido mediante el conteo con DeepLabCut.

Las diferencias observadas entre el conteo automatizado y el conteo manual pueden atribuirse a la mayor sensibilidad del método automatizado, el cual permite detectar eventos de contacto

de muy corta duración a nivel de frames, que pueden no ser percibidos de manera consistente por los observadores humanos durante el conteo manual.

Durante este proceso se realizaron ajustes en parámetros del análisis, incluyendo la inferencia del punto *snout* y el rango de aproximación para la detección de contacto, hasta obtener un conteo cercano al reportado por los participantes. Con base en esta validación, el análisis del resto de los videos de la prueba de tres cámaras se realizó utilizando exclusivamente los datos automatizados proporcionados por DeepLabCut.

Los resultados obtenidos de la validación indican una concordancia adecuada entre el método automatizado y el conteo manual, y respaldan la validez del uso de DeepLabCut para el análisis de la conducta social.

3.3.7.4 Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software JASP (versión 0.96.0.0). Antes de comparar los grupos, se evaluó la normalidad de los datos mediante la prueba de Shapiro–Wilk, con el fin de determinar el tipo de prueba estadística más adecuada en cada caso.

En el Estudio 1, debido al tamaño reducido de la muestra y a que varias variables no cumplieron con el supuesto de normalidad, se utilizaron pruebas no paramétricas. En particular, se empleó la prueba U de Mann–Whitney para comparar los grupos VPA y solución salina (SS) en las distintas variables conductuales, incluyendo la prueba de campo abierto, enterramiento de canicas y los índices derivados de la prueba de tres cámaras.

En el Estudio 2, al trabajar con cuatro grupos experimentales (SS, SS+E, VPA y VPA+E), se utilizó la prueba de Kruskal–Wallis para analizar las variables de sociabilidad, ya que algunas de ellas no cumplieron con el supuesto de normalidad. Cuando fue necesario, se realizaron comparaciones adicionales entre grupos.

Por otro lado, en el análisis de la actividad locomotora del Estudio 2, los datos sí cumplieron con los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas, por lo que se utilizó un análisis de varianza (ANOVA) de dos vías.

En todos los análisis se consideró un nivel de significancia de $p < 0.05$.

3.3.8 Extracción y conservación de tejido cerebral

Al finalizar las evaluaciones conductuales del Estudio 2, los animales fueron eutanasiados mediante dislocación cervical, siendo éste un método humanitario aprobado por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos y establecido en la NOM-062-ZOO-1999. Inmediatamente después de la eutanasia se realizó la extracción rápida del encéfalo que se colocó en una plancha fría para conservar y mantener el tejido para su disección y extracción del hipotálamo, hipocampo y lóbulos frontales.

Los fragmentos de tejido se depositaron en tubos eppendorf de 1.5 ml rotulados y se congelaron rápidamente en hielo durante el proceso de disección, para posteriormente almacenarse a -70°C hasta su procesamiento. La intención original fue utilizar este material para cuantificar marcadores relacionados con oxitocina mediante técnicas de biología molecular; sin embargo, estos análisis neuroquímicos no pudieron realizarse dentro del periodo de la tesis. Por ello, el tejido cerebral permanece conservado y la evaluación de oxitocina se plantea como una línea de trabajo futura vinculada al presente estudio.

3.4 Resultados

3.4.1 Estudio 1: Validación del modelo VPA

3.4.1.1 Campo abierto (actividad locomotora)

Distancia total recorrida

Se evaluó la actividad locomotora general mediante la distancia total recorrida en la prueba de campo abierto. Para determinar la normalidad de los datos se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk, encontrándose una desviación significativa de la normalidad ($p = .039$). Por lo tanto, se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney U para comparar la distancia total recorrida entre los grupos.

Tabla 6. Estadísticos descriptivos de la distancia total recorrida durante la prueba de campo abierto

Grupo	N	M	DE
SS	7	23.63	4.59
VPA	7	22.54	6.13

Los resultados no mostraron diferencias significativas entre el grupo SS ($M = 23.63$, $DE = 4.60$) y el grupo VPA ($M = 22.54$, $DE = 6.13$) en la distancia total recorrida ($U = 28.00$, $p = .710$). El tamaño del efecto fue pequeño ($r = -0.143$), lo que sugiere una diferencia mínima entre los grupos.

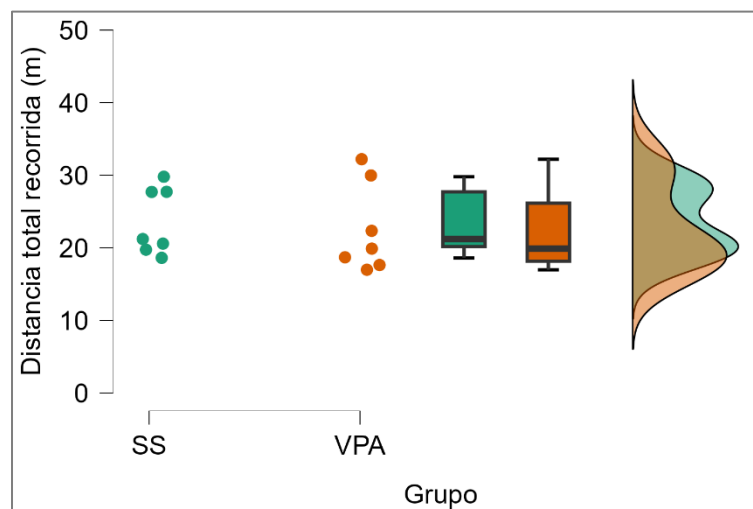


Figura 12. Distribución de la distancia total recorrida durante la prueba de campo abierto en los grupos SS y VPA

Nota. Los puntos representan los valores individuales de cada sujeto. Los diagramas de caja muestran la mediana, el rango intercuartílico y la dispersión de los datos, mientras que las curvas laterales representan la distribución de densidad de cada grupo. La distancia total recorrida se expresa en metros y constituye una medida de la actividad locomotora general y la exploración del ambiente novedoso. No se observaron diferencias significativas entre los grupos SS y VPA en la distancia total recorrida.

Comportamiento zona central

Se evaluó la normalidad de los datos mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Algunas variables no cumplieron con el supuesto de normalidad, particularmente en el grupo VPA. Debido a la desviación de la normalidad y al tamaño reducido de la muestra, se optó por utilizar pruebas no paramétricas (Mann–Whitney U) para las comparaciones entre grupos.

No se observaron diferencias significativas en el tiempo relativo de permanencia en el centro entre el grupo SS ($M = 4.624\%$, $DE = 2.170$) y el grupo VPA ($M = 2.748\%$, $DE = 1.423$) ($U = 38.00$, $p = .097$). Sin embargo, el grupo VPA mostró una menor permanencia en la zona central.

Tampoco se encontraron diferencias significativas en la distancia recorrida en la zona central (SS: $M = 2.89$, $DE = 0.98$; VPA: $M = 2.59$, $DE = 1.21$; $U = 30.00$, $p = .535$).

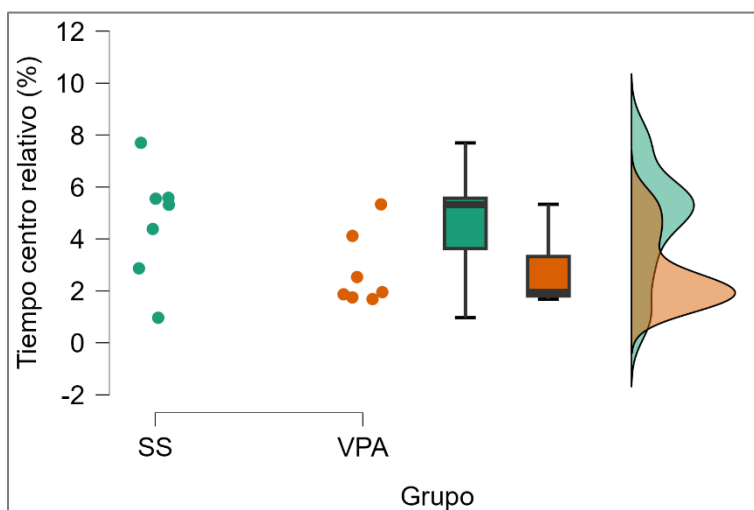
En contraste, se observaron diferencias significativas en la velocidad promedio en la zona central, siendo mayor en el grupo VPA ($M = 0.162$, $DE = 0.035$) en comparación con el grupo SS ($M = 0.117$, $DE = 0.036$) ($U = 8.00$, $p = .038$).

Asimismo, se encontraron diferencias significativas en el tiempo relativo de inmovilidad en el centro entre los grupos ($p = .020$). El grupo SS presentó un mayor porcentaje de tiempo inmóvil en la zona central ($M = 0.538$, $DE = 0.426$) en comparación con el grupo VPA ($M = 0.105$, $DE = 0.179$), con un tamaño del efecto grande ($r_{rb} = -0.735$).

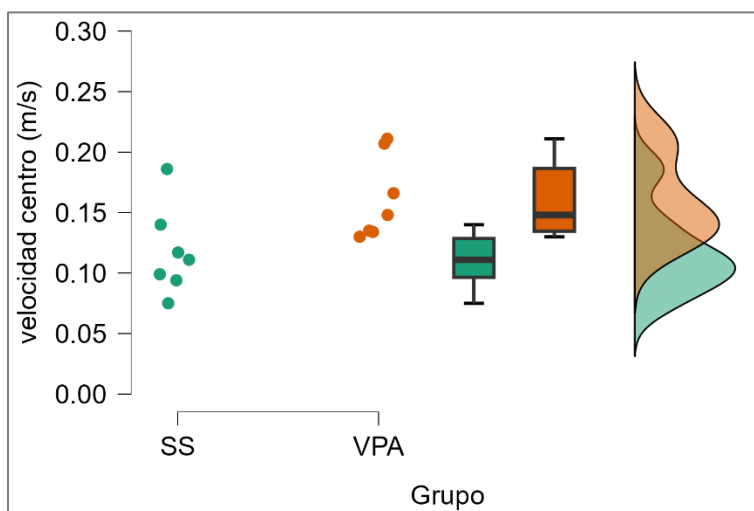
Tabla 7. Estadísticos descriptivos y comparación entre grupos para las variables conductuales evaluadas en la zona central del campo abierto

Variable	SS (M ± DE)	VPA (M ± DE)	U	p
Tiempo relativo de permanencia en el centro (%)	4.624 ± 2.170	2.748 ± 1.423	38.00	.097
Distancia recorrida en la zona central (m)	2.89 ± 0.98	2.59 ± 1.21	30.00	.535
Velocidad promedio en la zona central (m/s)	0.117 ± 0.036	0.162 ± 0.035	8.00	.038*
Tiempo relativo de inmovilidad en el centro (%)	0.538 ± 0.426	0.105 ± 0.179	42.50	.020*

M = media; DE = desviación estándar; U = estadístico de la prueba U de Mann–Whitney. * $p < .05$.



Los puntos representan los valores individuales de cada sujeto. Los diagramas de caja muestran la mediana, el rango intercuartílico y la dispersión de los datos, mientras que las curvas laterales representan la distribución de densidad de cada grupo. El tiempo relativo de permanencia en la zona central se expresa como porcentaje del tiempo total de la prueba y constituye una medida de la exploración del área central del campo abierto. No se observaron diferencias significativas entre los grupos SS y VPA en esta variable.



Los puntos representan los valores individuales de cada sujeto. Los diagramas de caja muestran la mediana, el rango intercuartílico y la dispersión de los datos, mientras que las curvas laterales representan la distribución de densidad de cada grupo. La velocidad promedio en la zona central se expresa en metros por segundo (m/s) y refleja la intensidad de la actividad locomotora cuando los animales exploran el área central del campo abierto. No se observaron diferencias significativas entre los grupos SS y VPA en esta variable.

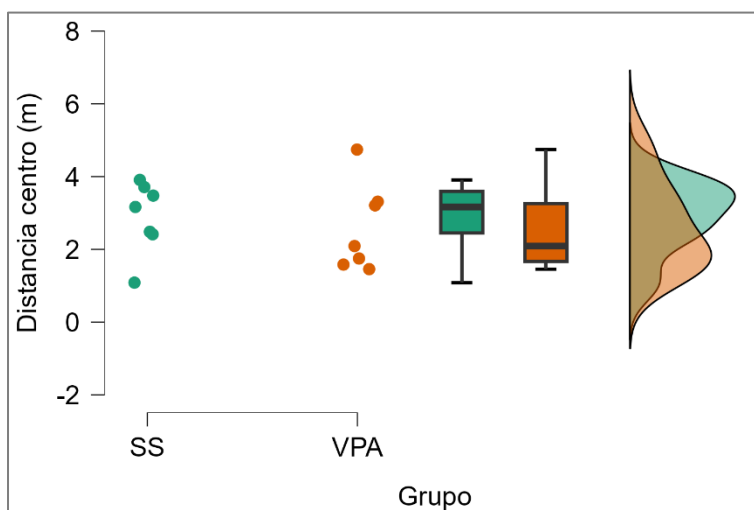


Figura 15. Distribución de la distancia recorrida en la zona central durante la prueba de campo abierto en los grupos SS y VPA

Los puntos representan los valores individuales de cada sujeto. Los diagramas de caja muestran la mediana, el rango intercuartílico y la dispersión de los datos, mientras que las curvas laterales representan la distribución de densidad de cada grupo. La distancia promedio al centro se expresa en metros (m) y refleja la proximidad de los animales a la zona central del campo abierto durante la prueba. No se observaron diferencias significativas entre los grupos SS y VPA en esta variable.

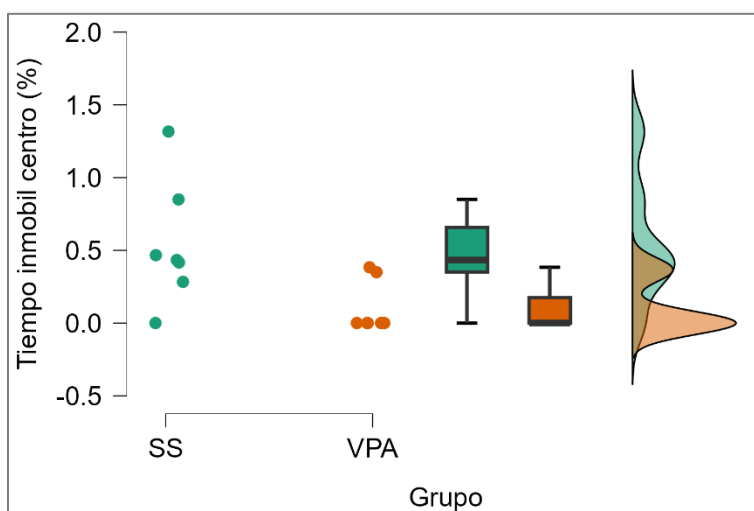


Figura 16. Distribución del tiempo relativo de inmovilidad en la zona central durante la prueba de campo abierto en los grupos SS y VPA

Los puntos representan los valores individuales de cada sujeto. Los diagramas de caja muestran la mediana, el rango intercuartílico y la dispersión de los datos, mientras que las curvas laterales representan la distribución de densidad de cada grupo. El tiempo relativo de inmovilidad en la zona central se expresa como porcentaje del tiempo total de permanencia en esta región y constituye una medida de la actividad exploratoria y permanencia estática en el centro del campo abierto. No se observaron diferencias significativas entre los grupos SS y VPA en esta variable.

Comportamiento en la periferia

La normalidad de los datos se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk, encontrándose desviaciones de la normalidad en algunas variables, particularmente en el grupo VPA. Por ello, y considerando el tamaño reducido de la muestra, se optó por utilizar la prueba no paramétrica de Mann–Whitney U para todas las comparaciones.

La prueba no mostró diferencias estadísticamente significativas en el tiempo relativo de permanencia en periferia ($U = 10.00$, $p = .073$). Descriptivamente, el grupo VPA presentó un mayor porcentaje de tiempo relativo en periferia ($M = 96.78\%$, $DE = 1.661$) en comparación con el grupo SS ($M = 93.81\%$, $DE = 2.551$). se observó una tendencia del grupo VPA a permanecer más tiempo en la periferia durante la prueba de campo abierto.

De igual forma, no se observaron diferencias significativas en la distancia recorrida en la periferia (SS: $M = 19.80$, $DE = 4.36$; VPA: $M = 19.45$, $DE = 5.46$; $U = 26.00$, $p = .902$), ni en la velocidad promedio (SS: $M = 0.035$, $DE = 0.007$; VPA: $M = 0.033$, $DE = 0.009$; $U = 29.50$, $p = .564$).

Tabla 8. Estadísticos descriptivos y comparación entre grupos para las variables conductuales evaluadas en la periferia del campo abierto

Variable	SS (M ± DE)	VPA (M ± DE)	U	p
Tiempo relativo de permanencia en periferia (%)	93.81 ± 2.551	96.78 ± 1.661	10.00	.073
Distancia recorrida en la periferia (m)	19.80 ± 4.36	19.45 ± 5.46	26.00	.902
Velocidad promedio en la periferia (m/s)	0.035 ± 0.007	0.033 ± 0.009	29.50	.564
Tiempo relativo de inmovilidad en la periferia (%)	55.09 ± 8.653	63.25 ± 9.916	12.00	.128

M = media; DE = desviación estándar; U = estadístico de la prueba U de Mann–Whitney.

Tampoco se observaron diferencias significativas en el tiempo relativo de inmovilidad en periferia entre el grupo SS ($M = 55.09\%$, $DE = 8.653$) y el grupo VPA ($M = 63.25\%$, $DE = 9.916$) ($U = 12.00$, $p = .128$); no obstante, descriptivamente, el grupo VPA mostró una mayor inmovilidad en la periferia.

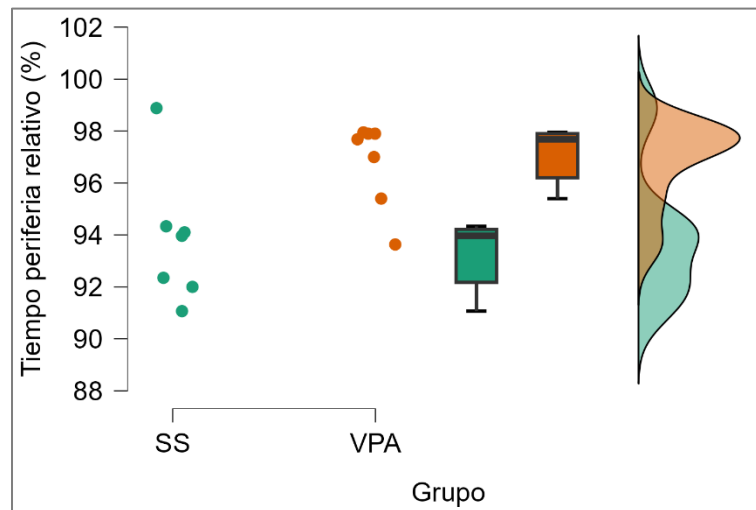


Figura 17. Distribución de tiempo relativo de permanencia en la periferia durante la prueba de campo abierto en los grupos SS y VPA.

. Los puntos representan los valores individuales de cada sujeto. Los diagramas de caja muestran la mediana, el rango intercuartílico y la dispersión de los datos, mientras que las curvas laterales representan la distribución de densidad de cada grupo. El tiempo relativo de permanencia en la periferia se expresa como porcentaje del tiempo total de la prueba y constituye una medida de la tendencia de los animales a permanecer cerca de las paredes del campo abierto. No se observaron diferencias significativas entre los grupos SS y VPA en esta variable.

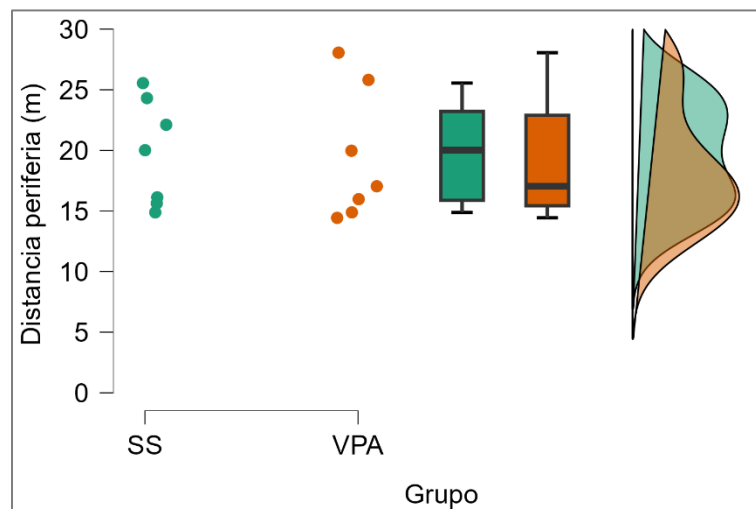


Figura 18. Distribución de la distancia recorrida en la periferia durante la prueba de campo abierto en los grupos SS y VPA.

Los puntos representan los valores individuales de cada sujeto. Los diagramas de caja muestran la mediana, el rango intercuartílico y la dispersión de los datos, mientras que las curvas laterales representan la distribución de densidad de cada grupo. La distancia recorrida en la periferia se expresa en metros y constituye una medida de la actividad locomotora realizada en las zonas adyacentes a las paredes del campo abierto. No se observaron diferencias significativas entre los grupos SS y VPA en esta variable.

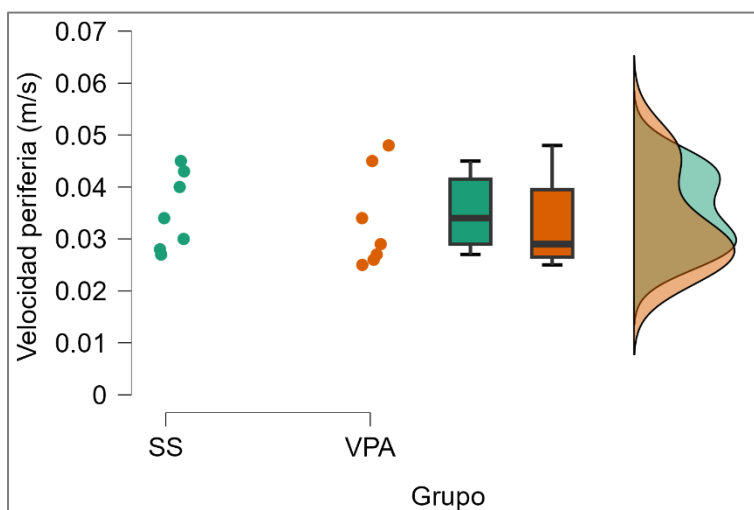


Figura 19. Distribución de la velocidad promedio en la periferia durante la prueba de campo abierto en los grupos SS y VPA.

Los puntos representan la media de la velocidad promedio en la periferia y los bigotes corresponden a los intervalos de confianza al 95 %. La velocidad se expresa en metros por segundo (m/s) y constituye una medida de la actividad locomotora desarrollada en las zonas periféricas del campo abierto.

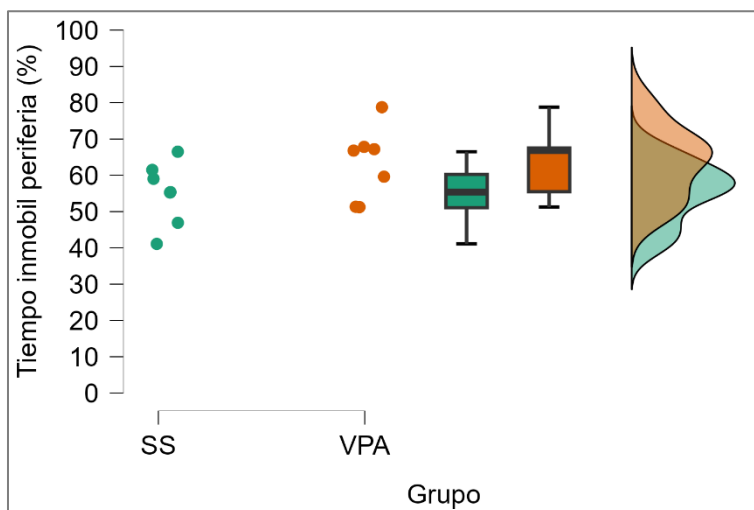


Figura 20. Distribución del tiempo relativo de inmovilidad en la periferia durante la prueba de campo abierto en los grupos SS y VPA.

Los puntos representan los valores individuales de cada sujeto. Los diagramas de caja muestran la mediana, el rango intercuartílico y la dispersión de los datos, mientras que las curvas laterales representan la distribución de densidad de cada grupo. El tiempo relativo de inmovilidad en la periferia se expresa como porcentaje del tiempo total de permanencia en esta región y constituye una medida de la actividad locomotora y permanencia estática en las zonas adyacentes a las paredes del campo abierto. No se observaron diferencias significativas entre los grupos SS y VPA en esta variable

3.4.1.2 Enterramiento de canicas

Se evaluó la conducta de enterramiento de canicas comparando el número total de canicas enterradas y la latencia para iniciar la conducta entre los grupos con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Los resultados sugieren que no existen diferencias significativas en el número total de canicas enterradas ($U = 30.50$, $p = 0.424$).

A pesar de no encontrarse diferencias significativas en la latencia al enterramiento de la primera canica ($t(12) = -1.088$, $p = 0.298$), el grupo VPA muestra una mayor latencia ($M = 1320$ s, $DE = 819.8$) en comparación con el grupo control ($M = 811.9$ s, $DE = 925.2$).

Tabla 9. Estadísticos descriptivos y comparación entre grupos para las variables evaluadas en la prueba de enterramiento de canicas

Variable	SS (M $\pm$ DE)	VPA (M $\pm$ DE)	U	p
Número total de canicas enterradas	6.57 $\pm$ 7.89	4.29 $\pm$ 7.32	30.50	.424
Latencia al enterramiento (s)	811.9 $\pm$ 925.2	1320.0 $\pm$ 819.8	15.50	.229

M = media; DE = desviación estándar; U = estadístico de la prueba U de Mann-Whitney; p= nivel de significancia.

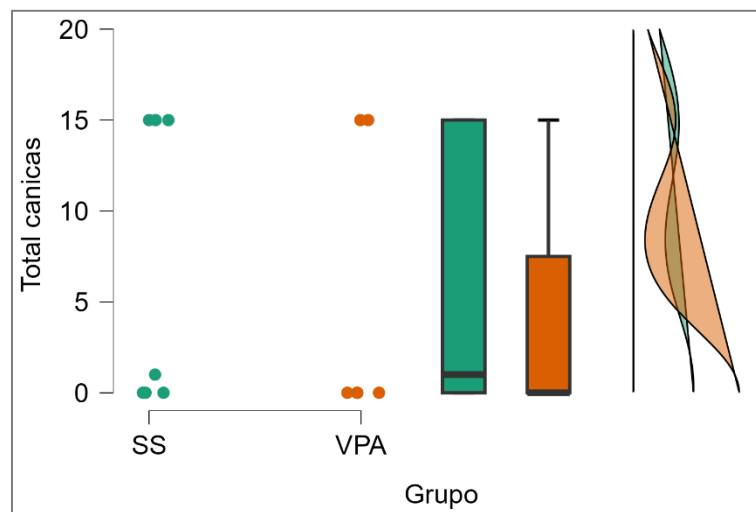


Figura 21, Distribución del número total de canicas enterradas durante la prueba de enterramiento de canicas en los grupos SS y VPA.

Los puntos representan los valores individuales de cada sujeto. Los diagramas de caja muestran la mediana, el rango intercuartílico y la dispersión de los datos, mientras que las curvas laterales representan la distribución de densidad de cada grupo. El número total de canicas enterradas constituye una medida de la conducta repetitiva y exploratoria evaluada durante la prueba. No se observaron diferencias significativas entre los grupos SS y VPA en esta variable.

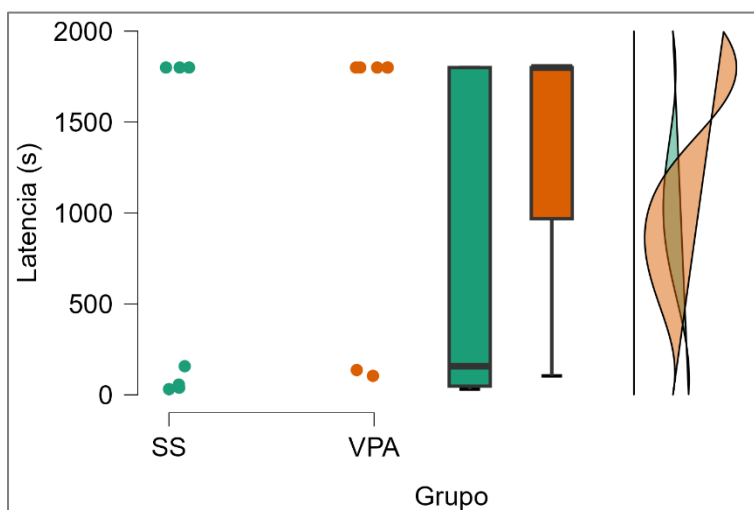


Figura 22. Distribución de la latencia al enterramiento durante la prueba de enterramiento de canicas en los grupos SS y VPA.

Los puntos representan los valores individuales de cada sujeto. Los diagramas de caja muestran la mediana, el rango intercuartílico y la dispersión de los datos, mientras que las curvas laterales representan la distribución de densidad de cada grupo. La latencia se expresa en segundos y corresponde al tiempo transcurrido desde el inicio de la prueba hasta la aparición de la conducta de enterramiento. No se observaron diferencias significativas entre los grupos SS y VPA en esta variable.

La distribución individual del número de canicas enterradas mostró un patrón heterogéneo en ambos grupos, con valores concentrados en los extremos (0 y 15 canicas). Se evaluó la proporción de animales que presentaron conducta de enterramiento durante la prueba. Del total de animales evaluados, 3 de 7 individuos del grupo SS (42.9 %) y 2 de 7 individuos del grupo VPA (28.6 %) enterraron al menos una canica durante la prueba. Para comparar la frecuencia de animales que realizaron la conducta de enterramiento entre grupos, se realizó una prueba de Fisher, la cual no mostró diferencias significativas entre los grupos ($p = 1.000$), indicando que la proporción de animales que presentaron conducta de enterramiento fue similar en ambos grupos.

Tabla 10. Frecuencia de animales que presentaron conducta de enterramiento durante la prueba de enterramiento de canicas

Grupo	No enterró (0)	Enterró (1)	Total
SS	3	4	7
VPA	5	2	7
Total	8	6	14

La categoría 0 corresponde a animales que no enterraron ninguna canica durante la prueba, mientras que la categoría 1 corresponde a animales que enterraron al menos una canica. La comparación entre grupos se realizó mediante la prueba exacta de Fisher ($p = 1.000$).

Debido a la ausencia de diferencias significativas en el número total de canicas enterradas, se realizó un análisis adicional de la tasa de enterramiento (canicas/minuto) considerando únicamente a los sujetos que presentaron la conducta de enterramiento. A nivel descriptivo, los animales del grupo VPA mostraron una mayor tasa de enterramiento durante los primeros 5 minutos de la prueba (2.7 canicas/min), mientras que los animales del grupo SS presentaron una tasa menor en ese mismo intervalo (1.25 canicas/min). Posteriormente, la tasa de enterramiento disminuyó en ambos grupos, aunque los animales SS continuaron mostrando episodios de enterramiento en intervalos posteriores (15 y 20 minutos), mientras que en el grupo VPA la conducta se concentró principalmente en las etapas iniciales de la prueba.

Estos resultados sugieren que, aunque no se observaron diferencias significativas en la cantidad total de canicas enterradas, existen diferencias descriptivas en el patrón temporal de la conducta. Los animales VPA tendieron a concentrar el enterramiento en los primeros minutos de la sesión, mientras que los animales SS mostraron una distribución más gradual de la conducta a lo largo del tiempo

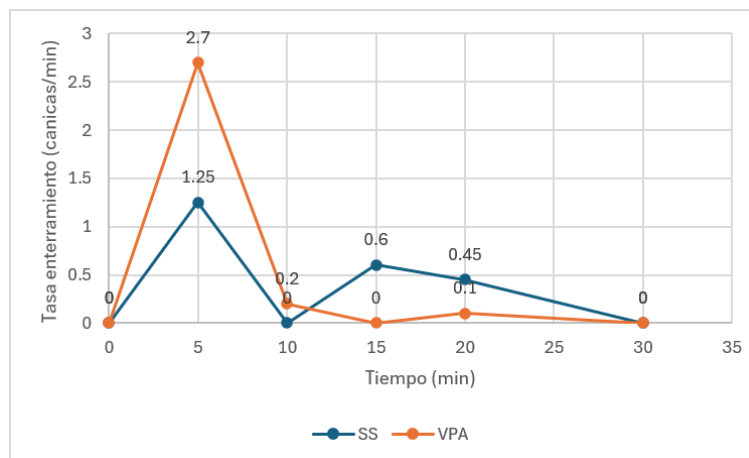


Figura 23, Tasa de enterramiento durante la prueba de enterramiento de canicas en los grupos SS y VPA.

La gráfica muestra la tasa media de enterramiento expresada en canicas por minuto (canicas/min) en los diferentes intervalos de tiempo de la prueba. El análisis se realizó únicamente con los animales que presentaron conducta de enterramiento (SS, $n = 3$; VPA, $n = 2$). Valores más altos indican una mayor velocidad de ejecución de la conducta de enterramiento. Esta gráfica se presenta únicamente de forma descriptiva

3.4.1.3 Tres cámaras

Fase 1 sociabilidad

La sociabilidad se evaluó mediante índices normalizados derivados del tiempo de interacción directa (SI_snout), la frecuencia de contactos (SI_contacto) y la preferencia espacial (SI_camara).

Tabla 11. Estadísticos descriptivos e índices de sociabilidad de la fase 1 de la prueba de tres cámaras en los grupos SS y VPA

Variable	SS (M ± DE)	VPA (M ± DE)
Índice de sociabilidad basado en interacción directa (SI_snout)	0.788 ± 0.151	0.587 ± 0.668
Índice de sociabilidad basado en frecuencia de contacto (SI_contacto)	0.667 ± 0.228	0.647 ± 0.306
Índice de sociabilidad basado en preferencia espacial (SI_cámara)	0.788 ± 0.151	0.587 ± 0.668

Nota. M = media; DE = desviación estándar. Los valores positivos indican preferencia por el estímulo social respecto al estímulo no social. Valores cercanos a cero indican ausencia de preferencia, mientras que valores negativos reflejan preferencia por el estímulo no social.

Los resultados obtenidos de la prueba U de Mann-Whitney no mostró diferencias significativas entre los grupos SS y VPA en el índice de sociabilidad basado en el tiempo de interacción directa (SI_snout; $U = 25.00$, $p = 1.000$). A nivel descriptivo, el grupo SS presentó valores promedio mayores ($M = 0.788$, $DE = 0.151$) que el grupo VPA ($M = 0.587$, $DE = 0.668$), lo que sugiere una mayor preferencia social en el grupo control.

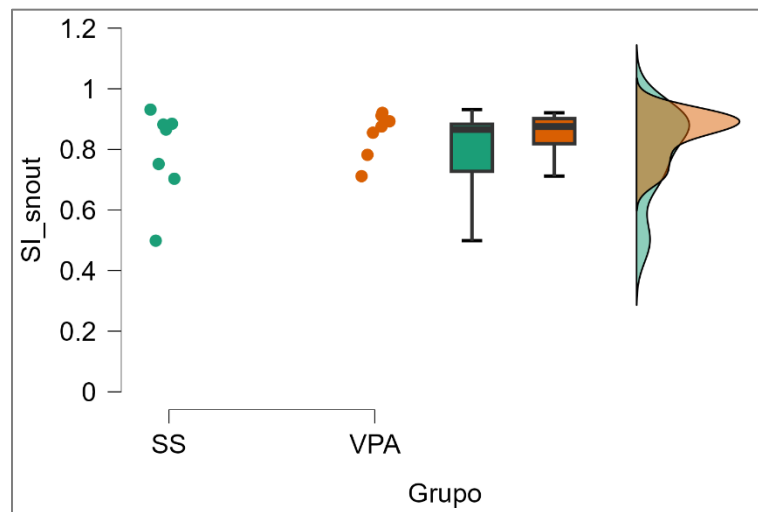


Figura 24. Distribución del índice de sociabilidad basado en interacción directa (SI_snout) durante la fase de sociabilidad de la prueba de tres cámaras en los grupos SS y VPA.

Los puntos representan los valores individuales de cada sujeto. Los diagramas de caja muestran la mediana y el rango intercuartílico, mientras que las curvas laterales representan la distribución de densidad de los datos. Se observa que ambos grupos presentan valores predominantemente positivos del índice de sociabilidad, lo que indica una preferencia por el estímulo social frente al estímulo no social.

De manera similar, no se observaron diferencias significativas en el índice basado en la frecuencia de contactos (SI_{contacto} ; $U = 26.00$, $p = .902$), con valores promedio comparables entre el grupo SS ($M = 0.667$, $DE = 0.228$) y el grupo VPA ($M = 0.647$, $DE = 0.306$).

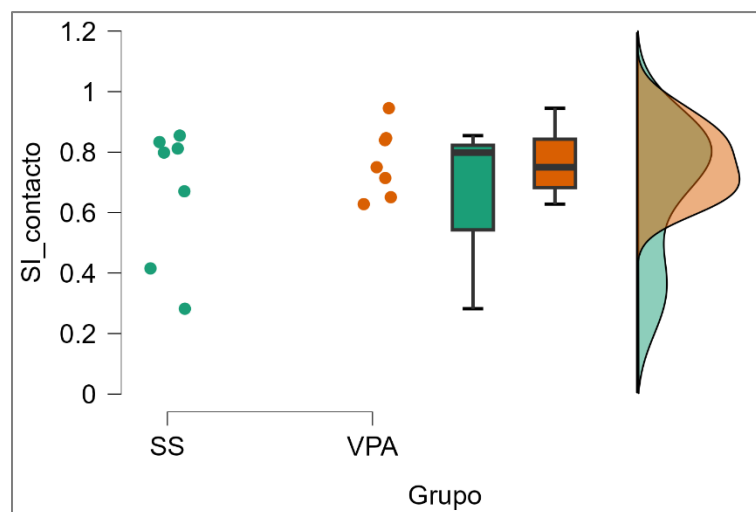


Figura 25. Distribución del índice de sociabilidad basado en el tiempo de contacto directo (SI_{contacto}) durante la fase de sociabilidad de la prueba de tres cámaras en los grupos SS y VPA.

Los puntos representan los valores individuales de cada sujeto. Los diagramas de caja muestran la mediana y el rango intercuartílico, mientras que las curvas laterales representan la distribución de densidad de los datos. Ambos grupos presentaron valores positivos del índice SI_{contacto} , lo que indica una preferencia por el estímulo social frente al estímulo no social. El grupo SS mostró una mayor dispersión de los datos, con algunos sujetos presentando valores relativamente bajos del índice, mientras que el grupo VPA exhibió una distribución más concentrada en valores intermedios y altos. A pesar de estas diferencias descriptivas en la variabilidad, las distribuciones de ambos grupos presentan una amplia superposición, consistente con la ausencia de diferencias significativas entre los grupos en este índice de sociabilidad.

En cuanto al índice de preferencia espacial (SI_{camara}), tampoco se encontraron diferencias significativas entre grupos ($U = 25.00$, $p = 1.000$). No obstante, de forma descriptiva, el grupo SS presentó valores promedio mayores ($M = 0.788$, $DE = 0.151$) en comparación con el grupo VPA ($M = 0.587$, $DE = 0.668$), siendo consistente con el patrón observado en el índice basado en interacción directa.

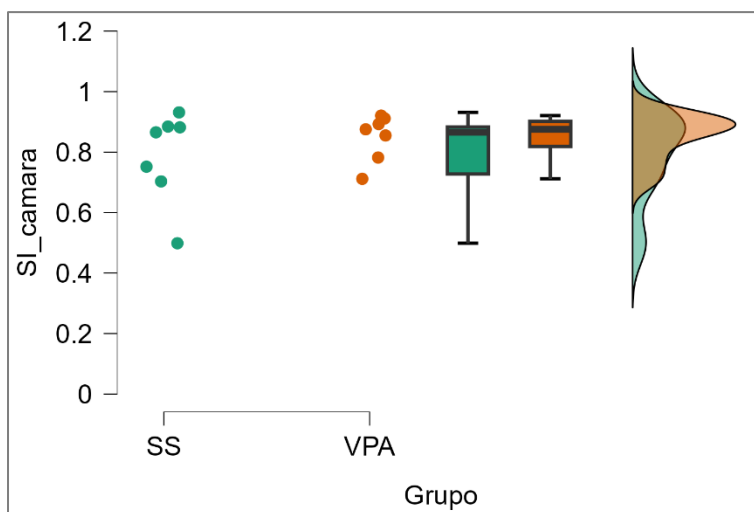


Figura 26, Distribución del índice de preferencia social espacial (SI_camara) durante la fase de sociabilidad de la prueba de tres cámaras en los grupos SS y VPA.

Los puntos representan los valores individuales de cada sujeto. Los diagramas de caja muestran la mediana y el rango intercuartílico, mientras que las curvas laterales representan la distribución de densidad de los datos. Ambos grupos presentaron valores positivos del índice SI_camara, indicando una preferencia por la cámara que contenía el estímulo social. El grupo SS mostró una mayor dispersión de los datos, con algunos sujetos exhibiendo valores relativamente bajos del índice, mientras que los animales del grupo VPA presentaron una distribución más concentrada en valores altos. A nivel descriptivo, los animales VPA tendieron a mostrar valores ligeramente superiores del índice de preferencia espacial en comparación con el grupo control. Sin embargo, las distribuciones de ambos grupos presentan una amplia superposición, consistente con la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en este índice.

Los resultados indican que ambos grupos muestran preferencia por el estímulo social frente al estímulo no social; sin embargo, a nivel descriptivo, el grupo VPA muestra valores de sociabilidad más bajos en comparación con el grupo control.

Fase 2 novedad social

La preferencia por novedad social se evaluó mediante índices normalizados derivados del tiempo de interacción directa (SPI_snout) y de la frecuencia de contactos (SPI_contacto).

Tabla 12. Estadísticos descriptivos e índices de preferencia por novedad social durante la fase 2 de la prueba de tres cámaras en los grupos SS y VPA

Variable	SS (M ± DE)	VPA (M ± DE)	U	p
Índice de preferencia por novedad social basado en interacción directa (SPI_snout)	0.405 ± 0.366	0.002 ± 0.335	32.00	.138
Índice de preferencia por novedad social basado en frecuencia de contacto (SPI_contacto)	0.359 ± 0.332	0.004 ± 0.280	33.00	.101

M = media; DE = desviación estándar; U = estadístico de la prueba U de Mann–Whitney. Valores positivos indican preferencia por el estímulo social novedoso respecto al estímulo social familiar. Valores cercanos a cero indican ausencia de preferencia entre ambos estímulos.

El análisis mediante la prueba de Mann–Whitney U no mostró diferencias significativas entre los grupos SS y VPA en el índice basado en el tiempo de interacción directa (SPI_snout; U = 32.00, p = .138). Sin embargo, a nivel descriptivo, el grupo SS presentó valores positivos (M = 0.405, DE = 0.366), indicando preferencia por el estímulo social novedoso, mientras que el grupo VPA mostró valores cercanos a cero (M = 0.002, DE = 0.335), sugiriendo ausencia de preferencia por la novedad social.

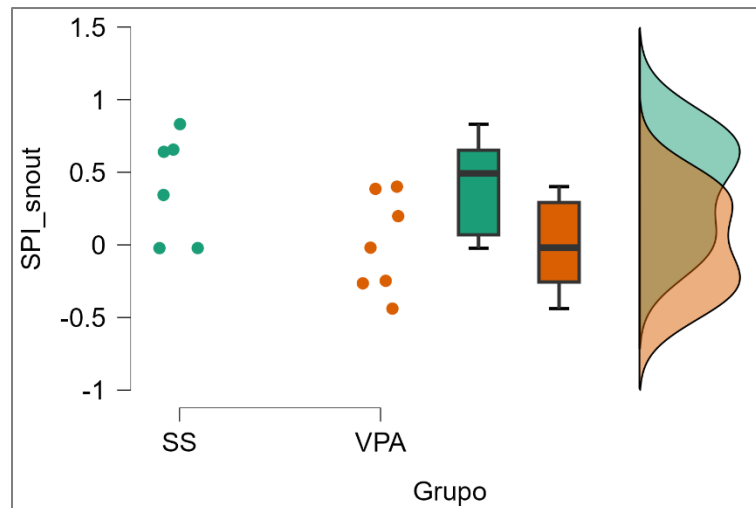


Figura 27. Distribución del índice de novedad social basado en interacción directa (SPI_snout) durante la fase de novedad social de la prueba de tres cámaras en los grupos SS y VPA.

Los puntos representan los valores individuales de cada sujeto. Los diagramas de caja muestran la mediana y el rango intercuartílico, mientras que las curvas laterales representan la distribución de densidad de los datos. El grupo SS presentó una tendencia hacia valores positivos del índice SPI_snout, indicando una mayor interacción con el estímulo social novedoso respecto al estímulo familiar. En contraste, los animales del grupo VPA mostraron una distribución más heterogénea, con valores tanto positivos como negativos, reflejando una menor consistencia en la preferencia por la novedad social.

De manera similar, no se encontraron diferencias significativas en el índice basado en la frecuencia de contactos (SPI_contacto; U = 33.00, p = .101). No obstante, el grupo control

mostró valores promedio positivos ($M = 0.359$, $DE = 0.332$), mientras que el grupo VPA presentó valores cercanos a cero ($M = 0.004$, $DE = 0.280$), replicando el patrón observado en el índice basado en tiempo de interacción.

A pesar de no se encontraron diferencias significativas, a nivel descriptivo se observa que los animales del grupo control muestran preferencia por la novedad social, mientras que los animales del grupo VPA presentan una respuesta reducida o ausente hacia estímulos sociales novedosos.

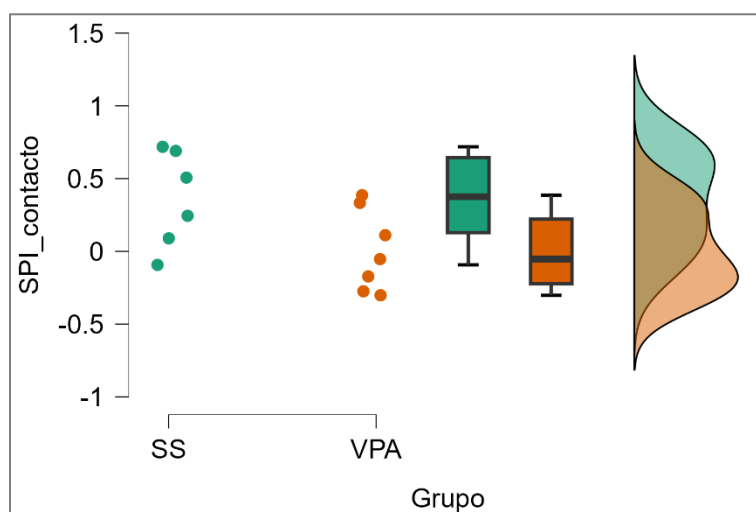


Figura 28. Distribución del índice de novedad social basado en el tiempo de contacto directo ($SPI_contacto$) durante la fase de novedad social de la prueba de tres cámaras en los grupos SS y VPA.

Los puntos representan los valores individuales de cada sujeto. Los diagramas de caja muestran la mediana y el rango intercuartílico, mientras que las curvas laterales representan la distribución de densidad de los datos. El grupo SS presentó predominantemente valores positivos del índice $SPI_contacto$, indicando una mayor interacción con el estímulo social novedoso en comparación con el estímulo familiar.

3.4.2 Estudio 2: Efecto de la estimulación táctil sobre la conducta social

En este estudio se evaluó el efecto de la estimulación táctil sobre la conducta social en los cuatro grupos experimentales (SS, SS+E, VPA y VPA+E) mediante la prueba de tres cámaras. Para ello, se analizaron tres índices de sociabilidad: el índice basado en tiempo de interacción directa (SI_snout), el índice basado en frecuencia de contacto ($SI_contacto$) y el índice basado en preferencia espacial ($SI_cámara$). Con el fin de evaluar los efectos del tratamiento

(SS vs. VPA), la estimulación táctil (sin estimulación vs. con estimulación) y su interacción, se realizaron análisis de varianza ANOVA de dos vías para cada uno de los índices.

3.4.2.1 Sociabilidad basada en interacción directa (SI_snout)

El análisis mediante ANOVA de dos vías no mostró efectos significativos del tratamiento, la estimulación táctil ni de la interacción entre ambos factores sobre el índice de sociabilidad basado en interacción directa (SI_snout).

Tabla 13. Resultados del ANOVA de dos vías para el índice de sociabilidad basado en interacción directa (SI_snout).

Fuente de variación	F	p	ω^2
Tratamiento	0.346	.560	0.000
Estimulación	1.101	.302	0.003
Tratamiento $\times$ Estimulación	1.570	.219	0.015

Se evaluaron los efectos del tratamiento (SS vs. VPA), la estimulación táctil (sin estimulación vs. con estimulación) y la interacción entre ambos factores sobre el índice de sociabilidad basado en interacción directa (SI_snout). F= análisis de varianza; p= nivel de significancia; ω^2 = tamaño del efecto

A nivel descriptivo, los animales del grupo control sin estimulación (SS) presentaron los valores más altos del índice de sociabilidad ($M = 0.821$, $DE = 0.096$). La estimulación táctil se asoció con una disminución de este índice en los animales control (SS+E; $M = 0.662$, $DE = 0.227$). En contraste, los animales expuestos a VPA mostraron valores similares independientemente de la estimulación táctil (VPA: $M = 0.694$, $DE = 0.323$; VPA+E: $M = 0.708$, $DE = 0.097$). Aunque se observa una tendencia descriptiva a una reducción de la sociabilidad en los animales control estimulados y un ligero incremento en los animales VPA estimulados, estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

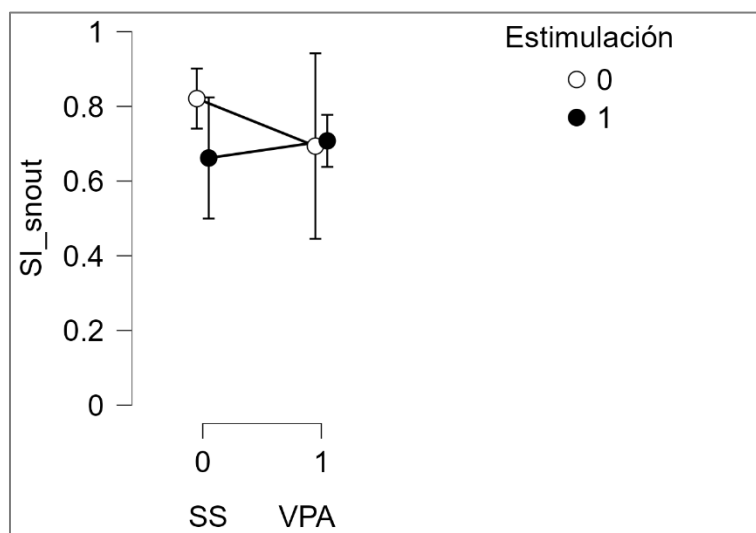


Figura 29. Índice de sociabilidad basado en interacción directa (SI_snout) de la prueba de tres cámaras en función del tratamiento y la estimulación táctil.

Los puntos representan la media del índice de sociabilidad basado en interacción directa (SI_snout) para cada grupo y los bigotes corresponden a los intervalos de confianza al 95 %. Los círculos blancos representan a los animales sin estimulación táctil y los círculos negros a los animales con estimulación táctil. Valores positivos del índice indican preferencia por la interacción con el estímulo social respecto al estímulo no social. No se observaron efectos significativos del tratamiento, de la estimulación táctil ni de la interacción entre ambos factores.

Tabla 14. Estadísticos descriptivos del índice de sociabilidad basado en interacción directa (SI_snout)

Grupo	N	M	DE
SS	8	0.821	0.096
SS+E	10	0.662	0.227
VPA	9	0.694	0.323
VPA+E	10	0.708	0.097

M = media; DE = desviación estándar. Valores positivos indican preferencia por el estímulo social respecto al estímulo no social. Valores cercanos a cero indican ausencia de preferencia, mientras que valores negativos reflejan preferencia por el estímulo no social.

3.4.2.2 Sociabilidad basada en frecuencia de contacto (SI_contacto)

El análisis mediante ANOVA de dos vías no mostró efectos significativos del tratamiento, la estimulación táctil ni de la interacción entre ambos factores sobre el índice de sociabilidad basado en la frecuencia de contacto (SI_contacto).

Tabla 15. Resultados del ANOVA de dos vías para el índice de sociabilidad basado en interacción directa (SI_contacto)

Fuente de variación	F	p	ω^2
Tratamiento	0.006	.939	0.000
Estimulación	0.874	.357	0.000
Tratamiento $\times$ Estimulación	0.843	.365	0.000

Se evaluaron los efectos del tratamiento (SS vs. VPA), la estimulación táctil (sin estimulación vs. con estimulación) y la interacción entre ambos factores sobre el índice de sociabilidad basado en frecuencia de contacto (SI_contacto). F = análisis de varianza; p = nivel de significancia; ω^2 = tamaño del efecto.

A nivel descriptivo, los animales del grupo control sin estimulación (SS) presentaron los valores promedio más altos del índice de sociabilidad ($M = 0.668$, $DE = 0.154$). La estimulación táctil se asoció con una disminución de este índice en los animales control (SS+E; $M = 0.537$, $DE = 0.238$). De manera similar, los animales expuestos a VPA mostraron valores comparables entre las condiciones sin estimulación (VPA; $M = 0.597$, $DE = 0.289$) y con estimulación táctil (VPA+E; $M = 0.596$, $DE = 0.138$).

Tabla 16. Estadísticos descriptivos del índice de sociabilidad basado en frecuencia de contacto (SI_contacto)

Grupo	N	M	DE
SS	8	0.668	0.154
SS+E	10	0.537	0.238
VPA	9	0.597	0.289
VPA+E	10	0.596	0.138

M = media; DE = desviación estándar. Valores positivos del índice indican preferencia por el estímulo social respecto al estímulo no social. Valores cercanos a cero indican ausencia de preferencia, mientras que valores negativos reflejan preferencia por el estímulo no social.

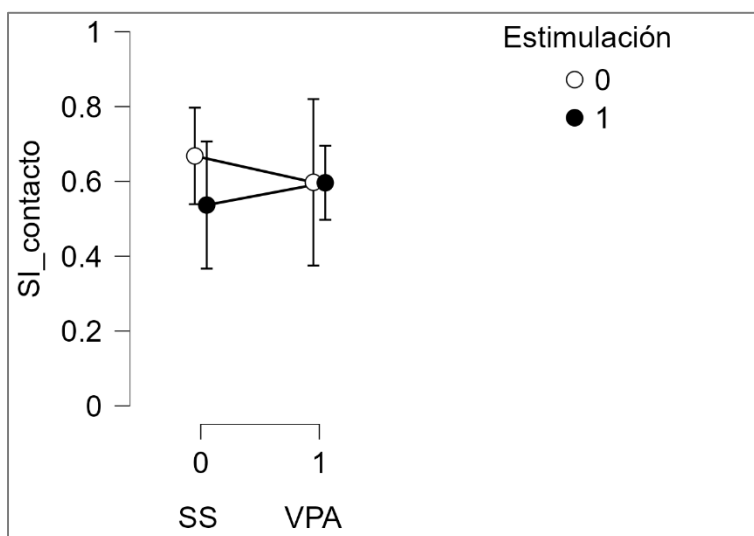


Figura 30. Índice de sociabilidad basado en frecuencia de contacto (SI_contacto) durante la fase de sociabilidad de la prueba de tres cámaras en función del tratamiento y la estimulación táctil.

Los puntos representan la media del índice de sociabilidad basado en frecuencia de contacto (SI_contacto) para cada grupo y los bigotes corresponden a los intervalos de confianza al 95 %. Los círculos blancos representan a los animales sin estimulación táctil y los círculos negros a los animales con estimulación táctil. Valores positivos del índice indican preferencia por el estímulo social respecto al estímulo no social. No se observaron efectos significativos del tratamiento, de la estimulación táctil ni de la interacción entre ambos factores.

3.4.2.3 Preferencia espacial (SI_cámara)

El análisis mediante ANOVA de dos vías mostró un efecto significativo de la estimulación táctil sobre el índice de preferencia espacial ($P=0.26$) con un tamaño del efecto moderado ($\omega^2 = 0.105$). En contraste, no se observaron efectos significativos del tratamiento ni de la interacción entre el tratamiento y la estimulación táctil.

Tabla 17. Resultados del análisis de varianza (ANOVA) de dos vías para el índice de preferencia espacial (SI_cámara)

Fuente de variación	F	p	ω^2
Tratamiento	0.044	.835	0.000
Estimulación	5.398	.026*	0.105
Tratamiento $\times$ Estimulación	2.450	.127	0.035

M = media; DE = desviación estándar. Valores positivos del índice indican preferencia por la cámara que contiene el estímulo social respecto a la cámara que contiene el objeto inanimado. Valores cercanos a cero indican ausencia de preferencia espacial, mientras que valores negativos reflejan preferencia por la cámara no social.

A nivel descriptivo, los animales del grupo control sin estimulación (SS) presentaron los valores promedio más altos del índice de preferencia espacial ($M = 0.677$, $DE = 0.099$). La estimulación táctil se asoció con una disminución de este índice en los animales control (SS+E; $M = 0.401$, $DE = 0.286$). De manera similar, los animales expuestos a VPA mostraron una reducción del índice tras la estimulación táctil (VPA: $M = 0.581$, $DE = 0.232$; VPA+E: $M = 0.527$, $DE = 0.181$).

Tabla 18. Estadísticos descriptivos del índice de preferencia espacial (SI_cámara)

Grupo	N	M	DE
SS	8	0.677	0.099
SS+E	10	0.401	0.286
VPA	9	0.581	0.232
VPA+E	10	0.527	0.181

M = media; DE = desviación estándar. El índice de preferencia espacial (SI_cámara) representa la proporción de tiempo que los animales permanecieron en la cámara asociada al estímulo social respecto al tiempo total de exploración de las cámaras laterales. Valores más altos indican una mayor preferencia espacial por la cámara social.

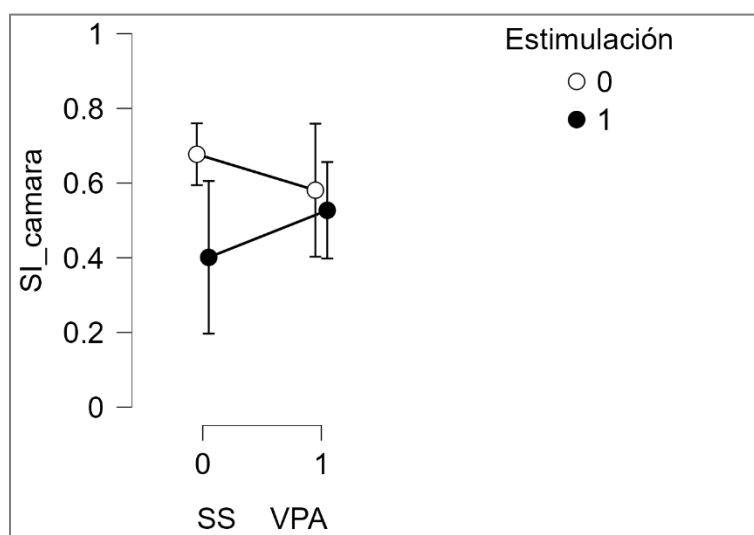


Figura 31. Índice de preferencia espacial ($SI_{cámara}$) durante la fase de sociabilidad de la prueba de tres cámaras en función del tratamiento y la estimulación táctil.

Los puntos representan la media del índice de preferencia espacial ($SI_{cámara}$) para cada grupo y los bigotes corresponden a los intervalos de confianza al 95 %. Los círculos blancos representan a los animales sin estimulación táctil y los círculos negros a los animales con estimulación táctil. Valores positivos del índice indican preferencia por la cámara que contiene el estímulo social respecto a la cámara que contiene el objeto inanimado. Se observó un efecto significativo de la estimulación táctil sobre el índice de preferencia espacial, mientras que no se encontraron efectos significativos del tratamiento ni de la interacción entre ambos factores.

3.4.2.4 Actividad Locomotora

Adicionalmente, con el fin de complementar la caracterización conductual en los efectos de la estimulación táctil afectiva, se analizaron variables de locomoción derivadas de las trayectorias obtenidas mediante DeepLabCut. Estas incluyeron la distancia total recorrida, expresada en centímetros (cm), y la velocidad media, expresada en centímetros por segundo (cm/s), como indicadores de la actividad exploratoria general de los animales durante la prueba.

Se evaluó el cumplimiento de los supuestos de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk para cada uno de los grupos experimentales. Los resultados indicaron que no hubo desviaciones significativas de la normalidad en ninguna de las condiciones ($p > 0.05$ en todos los casos), por lo tanto se determinó el uso de pruebas paramétricas. Asimismo, se verificó la

homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Levene, la cual no resultó significativa ($F(3,33) = 1.327$, $p = 0.282$), confirmando que las varianzas entre grupos eran comparables.

Para evaluar los efectos del tratamiento (SS vs. VPA), la estimulación táctil (sin estimulación vs. con estimulación) y la interacción entre ambos factores sobre la actividad locomotora, se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de dos vías para cada una de las variables locomotoras.

Distancia total recorrida

El análisis mediante ANOVA de dos vías mostró un efecto significativo de la estimulación táctil sobre la distancia total recorrida ($p = .005$), con un tamaño de efecto grande ($\omega^2 = 0.184$). En contraste, no se observaron efectos significativos del tratamiento, ni de la interacción entre tratamiento y estimulación.

Tabla 19. Resultados del ANOVA de dos vías para la distancia total recorrida (cm)

Fuente de variación	F	p	ω^2
Tratamiento	0.001	.973	0.000
Estimulación	9.140	.005	0.184
Tratamiento $\times$ Estimulación	1.163	.289	0.004

Se evaluaron los efectos del tratamiento (SS vs. VPA), la estimulación táctil (sin estimulación vs. con estimulación) y la interacción entre ambos factores sobre la distancia total recorrida. F = estadístico de análisis de varianza; p = nivel de significancia; ω^2 = tamaño del efecto.

A nivel descriptivo, los animales que recibieron estimulación táctil recorrieron mayores distancias que aquellos sin estimulación, independientemente del tratamiento experimental. Los grupos estimulados presentaron las medias más altas de distancia recorrida (SS+E: M = 7168 cm; VPA+E: M = 6461 cm), mientras que los grupos sin estimulación mostraron valores menores (SS: M = 4393 cm; VPA: M = 5145 cm). Estos resultados sugieren que la estimulación táctil afectiva incrementó la actividad exploratoria general de los animales durante la prueba.

Tabla 20. Estadísticos descriptivos de la distancia total recorrida (cm)

Grupo	N	M	DE
SS	8	4393	1137
SS+E	10	7168	2294
VPA	9	5145	2326
VPA+E	10	6461	2078

Se presentan los estadísticos descriptivos de la distancia total recorrida para cada grupo experimental. M = media; DE = desviación estándar; EE = error estándar de la media; CV = coeficiente de variación.

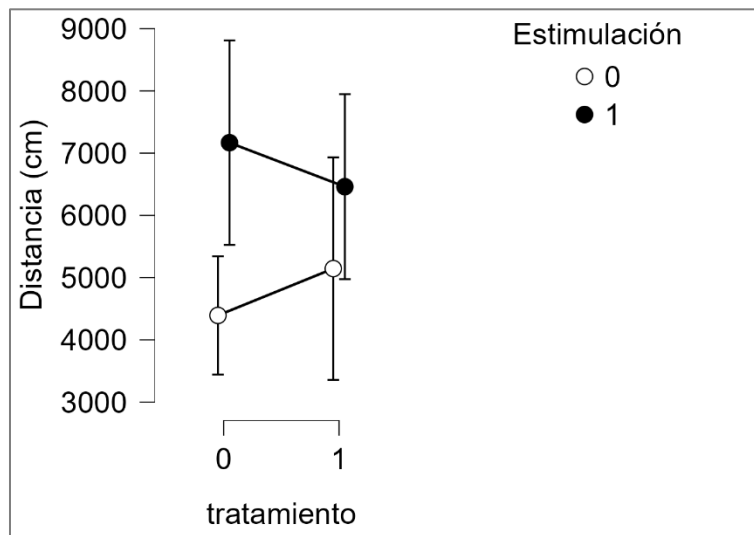


Figura 32. Distancia total recorrida durante la prueba de tres cámaras en función del tratamiento y la estimulación táctil.

Los puntos representan las medias de cada grupo y las barras de error corresponden al intervalo de confianza al 95%. Se observa que los grupos que recibieron estimulación táctil presentaron mayores distancias recorridas que los grupos sin estimulación, tanto en los animales control como en los expuestos a VPA. En ausencia de estimulación, el grupo VPA mostró una distancia recorrida ligeramente superior a la del grupo SS. Sin embargo, tras la estimulación táctil, ambos grupos incrementaron la distancia recorrida, siendo este aumento más evidente en el grupo control.

Velocidad Media

El análisis mediante ANOVA de dos vías mostró un efecto significativo de la estimulación táctil sobre la velocidad media de desplazamiento ($p = .005$), además se muestra un tamaño del efecto grande ($\omega^2 = 0.185$). No se encontraron efectos significativos del tratamiento ni de la interacción entre tratamiento y estimulación.

Tabla 21. Resultados del ANOVA de dos vías para la velocidad media (cm/s)

Fuente de variación	F	p	ω^2
Tratamiento	0.002	.965	0.000
Estimulación	9.234	.005	0.185
Tratamiento $\times$ Estimulación	1.180	.285	0.004

Se evaluaron los efectos del tratamiento (SS vs. VPA), la estimulación táctil (sin estimulación vs. con estimulación) y la interacción entre ambos factores sobre la velocidad media. F = estadístico de análisis de varianza; p = nivel de significancia; ω^2 = tamaño del efecto.

A nivel descriptivo, los animales que recibieron estimulación táctil presentaron velocidades medias superiores a las observadas en los grupos sin estimulación, independientemente del tratamiento experimental. Los grupos estimulados presentaron las medias más altas de velocidad de desplazamiento (SS+E: M = 11.41 cm/s; VPA+E: M = 10.30 cm/s), mientras que los grupos sin estimulación mostraron valores menores (SS: M = 7.021 cm/s; VPA: M = 8.224 cm/s). Estos resultados sugieren que la estimulación táctil afectiva favoreció un incremento de la actividad locomotora general de los animales durante la prueba.

Tabla 22. Estadísticos descriptivos de la velocidad media (cm/s)

Grupo	N	M	DE
SS	8	7.021	1.813
SS+E	10	11.41	3.729
VPA	9	8.224	3.614
VPA+E	10	10.30	3.165

Se presentan los estadísticos descriptivos de la velocidad media de desplazamiento para cada grupo experimental. M = media; DE = desviación estándar; EE = error estándar de la media; CV = coeficiente de variación. La velocidad se expresa en centímetros por segundo (cm/s).

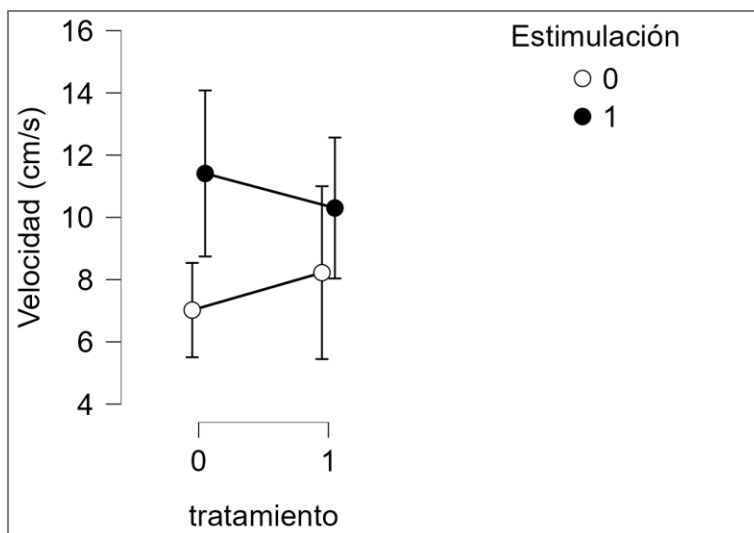


Figura 33. Velocidad media durante la prueba de tres cámaras en función del tratamiento y la estimulación táctil

Nota. Se muestra la velocidad media de desplazamiento de los animales durante la prueba de tres cámaras. Se observa que los grupos que recibieron estimulación táctil (círculos negros) presentaron velocidades medias superiores a las observadas en los grupos sin estimulación (círculos blancos), tanto en los animales control (SS) como en los expuestos a VPA.

Asimismo, las líneas del gráfico muestran una tendencia similar entre ambos tratamientos, lo que sugiere que el efecto de la estimulación fue consistente independientemente de la exposición prenatal a VPA.

3.5 Discusión

3.5.1 Interpretación general

El presente trabajo se planteó desde dos aproximaciones, por un lado, evaluar la capacidad del modelo inducido por ácido valproico en la etapa postnatal para reproducir alteraciones conductuales asociadas al trastorno del espectro autista, y por otro, explorar si la estimulación mediante tacto afectivo podía modular la conducta social dentro de este modelo. Los resultados obtenidos no solo permiten valorar el comportamiento del modelo experimental, sino que también abren preguntas relevantes sobre los mecanismos que subyacen a la conducta social y su posible modulación.

De manera general, los hallazgos muestran un patrón que no coincide completamente con lo reportado en la literatura para el modelo de exposición al VPA. Diversos estudios han descrito que este modelo se caracteriza por una marcada disminución de la sociabilidad y de la preferencia por la novedad social, un incremento de las conductas repetitivas y estereotipadas, así como alteraciones relacionadas con la ansiedad y la exploración (Schneider & Przewłocki, 2005; Kim et al., 2014; Chaliha et al., 2020b; Elnahas et al., 2021). En el presente estudio, a pesar de no encontrarse diferencias significativas en los índices de sociabilidad y novedad social, si existió una tendencia hacia una disminución de estos índices en el grupo VPA. De forma contraria a las conductas descritas en estudios previos; en el grupo VPA analizado, no se observó un incremento en el total de canicas, que sería un indicador de la presencia de conducta repetitiva en este modelo (Chaliha et al., 2020b; Elnahas et al., 2021).

Lejos de invalidar el modelo o el enfoque experimental, estos resultados sugieren que la expresión conductual del fenotipo tipo TEA es más variable de lo que suele asumirse y que depende de múltiples factores, entre ellos el sexo de los animales (Chaliha et al., 2020b; Hull

et al., 2017; Lai et al., 2015), el tiempo de exposición al VPA, las condiciones de evaluación y la forma en que se operacionaliza la conducta social (Elnahas et al., 2021; Wagner et al., 2006).

En este contexto, los datos obtenidos invitan a replantear la conducta social no únicamente como una variable que aumenta o disminuye de forma lineal, sino como un fenómeno que refleja la interacción entre distintos componentes, como los procesos de motivación social, procesamiento sensorial y valoración de estímulos sociales (Chevallier et al., 2012; Miller et al., 2009). Esta perspectiva resulta compatible con modelos más recientes en los que se plantea que las alteraciones en el TEA, no necesariamente responden a un déficit primario de la conducta social, sino a las modificaciones en los procesos por lo cuales son estímulos sociales son percibidos, procesados y adquieren una relevancia para el individuo (Chevallier et al., 2012; Shamay-tsoory & Abu-akel, 2015).

Bajo esta perspectiva, el papel del tacto afectivo adquiere una relevancia especial. Más que funcionar únicamente como un estímulo externo, este tipo de contacto puede influir en la forma en que el organismo procesa y responde a la información social (Mcglone et al., 2012; Walker et al., 2017b). Sin embargo, los resultados del presente estudio sugieren que sus efectos no son necesariamente directos ni uniformes, lo que apunta a la existencia de otros mecanismos que pudieran intervenir para modular esta conducta.

Una posible vía para entender esta interacción es el sistema oxitocinérgico. La oxitocina ha sido ampliamente relacionada con la conducta social, la afiliación y la respuesta al contacto físico (Shamay-tsoory & Abu-akel, 2015; Walker et al., 2017a), y se ha propuesto que su liberación puede ser modulada por estímulos táctiles suaves y repetitivos (Croy et al., 2022a; Walker et al., 2022). En este sentido, el tacto afectivo podría actuar como un modulador indirecto de la conducta social a través de la activación de estos circuitos. No obstante, el hecho de que en este estudio no se hayan observado cambios conductuales claros en la dirección esperada sugiere que dicha modulación no depende únicamente de la presencia del

estímulo táctil, sino también del estado previo del sistema, de la historia del organismo y del contexto en el que ocurre la interacción.

Los resultados obtenidos en ambos estudios ponen de manifiesto la complejidad de los procesos que subyacen a la conducta social en modelos de autismo. Más que confirmar de manera lineal las hipótesis planteadas, los datos obtenidos señalan la necesidad de adoptar una visión más integrada, en la que los factores sensoriales, neurobiológicos y contextuales se consideren de manera conjunta para comprender la variabilidad observada en este trastorno.

3.5.2 Discusión del Estudio 1 (Modelo VPA)

El objetivo del Estudio 1 fue determinar si la administración postnatal de ácido valproico era capaz de inducir un fenotipo conductual compatible con alteraciones características del TEA. De manera general, los resultados mostraron que los animales expuestos al VPA en el día 10 postnatal, presentaron modificaciones en la conducta social y exploratoria; sin embargo dichas alteraciones fueron menos marcadas que las descritas en la mayoría de los modelos clásicos de exposición prenatal (Elnahas et al., 2021; Schneider & Przewłocki, 2005; Wagner et al., 2006). En particular, se observó una tendencia a la disminución de los índices de sociabilidad y novedad social, sin diferencias significativas con respecto al grupo control, mientras que las alteraciones en la conducta repetitiva no se produjo un patrón visible en el aumento de número de canicas, pero sí en la organización temporal del enterramiento. Además, también se observaron algunos cambios específicos en los parámetros relacionados con la exploración central, como la velocidad y tiempo de permanencia en esta zona, lo que sugiere una modificación en la conducta exploratoria, más que una alteración motora generalizada.

Este patrón difiere parcialmente de lo descrito en modelos prenatales de VPA, donde se han reportado disminuciones consistentes en la sociabilidad y en la preferencia por la novedad social, acompañadas de un incremento en las conductas repetitivas y alteraciones más

evidentes en la exploración y la ansiedad (Schneider & Przewłocki, 2005; Kim et al., 2014; Chaliha et al., 2020b; Elnahas et al., 2021). No obstante, los resultados obtenidos son congruentes con estudios que han señalado que la magnitud del fenotipo depende de la ventana de exposición al VPA, observándose perfiles conductuales considerablemente más moderados cuando la administración ocurre durante el periodo postnatal (Wagner et al., 2006; Elnahas et al., 2021).

Una posible explicación de este comportamiento radica precisamente en el momento del desarrollo en que ocurrió la exposición al VPA. A diferencia de los modelos prenatales, en los que la administración coincide con etapas críticas de la neurogénesis y de la organización estructural del sistema nervioso (Rodier et al., 1996; Wagner et al., 2006), la exposición realizada en el presente estudio ocurrió durante el periodo postnatal temprano, etapa equivalente al final del desarrollo prenatal o al periodo neonatal temprano en humanos (Semple et al., 2013). Durante esta fase, aunque la organización general del sistema nervioso ya se encuentra establecida, continúan procesos de sinaptogénesis, crecimiento dendrítico, mielinización y refinamiento de circuitos neuronales (Semple et al., 2013). Por lo anterior, diversos autores proponen que la administración postnatal de VPA altera principalmente la organización funcional de las redes neuronales, más que su desarrollo estructural, dando lugar a fenotipos conductuales menos severos que los observados tras la exposición prenatal (Elnahas et al., 2021; Fereshetyan et al., 2021).

Esta interpretación resulta consistente con los resultados obtenidos en el presente estudio. Aunque los animales expuestos al VPA mostraron tendencias hacia una disminución de la conducta social y de la preferencia por la novedad social, estas alteraciones fueron considerablemente más discretas que las descritas en modelos prenatales. Fereshetyan et al. (2021) sugieren que la elevada plasticidad cerebral característica del desarrollo postnatal favorece procesos de reorganización y refinamiento de los circuitos neuronales capaces de compensar parcialmente las alteraciones inducidas por el VPA, por lo tanto, conforme avanza el desarrollo, las disfunciones provocadas por el VPA tienden a hacerse menos evidentes.

Aunque en el presente estudio las pruebas conductuales se realizaron durante la etapa juvenil, es probable que estos procesos de reorganización ya estuvieran ocurriendo, provocando que las alteraciones funcionales fueran menos marcadas que las alteraciones observadas en los modelos prenatales. Desde esta perspectiva, el patrón observado en este estudio podría reflejar una alteración funcional de la organización de la conducta, más que un deterioro conductual generalizado.

Otro aspecto que probablemente contribuyó a la expresión moderada del fenotipo fue la composición de la muestra utilizada para la caracterización del modelo. El grupo expuesto al VPA estuvo conformado por seis hembras y un macho, mientras que el grupo control estuvo integrado exclusivamente por hembras. Esto resulta relevante, ya que diversos estudios clínicos y experimentales han mostrado que las manifestaciones conductuales asociadas al TEA suelen ser más evidentes en machos que en hembras (Chaliha et al., 2020a; Hull et al., 2017; Lai et al., 2015), específicamente estudios previos de exposición al VPA han reportado que existe una diferencia en la magnitud de la expresión de la conducta tipo TEA que es dependiente del sexo de los animales (Oguchi-Katayama et al., 2013; Schneider & Przewłocki, 2005). Estas diferencias podrían estar relacionadas, al menos en parte, con la influencia de las hormonas esteroideas sobre el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso, las cuales participan en la regulación de múltiples procesos fisiológicos, neuroendocrinos y conductuales (McCarthy & Arnold, 2011). Por lo tanto, la predominancia de hembras en el presente estudio pudo contribuir a que las alteraciones conductuales observadas se manifestaran de forma más sutil y no alcanzaran diferencias significativas entre los grupos.

Prueba de campo abierto

En relación con la prueba de campo abierto, los resultados del presente estudio indican que el grupo expuesto a VPA no produjo alteraciones en la actividad locomotora general, lo que sugiere que la capacidad de desplazamiento basal se mantiene preservada. Este hallazgo

resulta relevante, ya que en algunos estudios con el modelo VPA se ha reportado un incremento en la locomoción, interpretado como un fenotipo de hiperactividad (Chaliha et al., 2020b; Mony et al., 2016; Schneider & Przewłocki, 2005). Sin embargo, este patrón no fue observado en el presente estudio, lo que sugiere que, en este caso, la exposición postnatal no afecta la actividad motora global. Este hallazgo contrasta parcialmente con estudios previos en modelos prenatales, donde se han reportado cambios tanto en la locomoción como en indicadores de ansiedad (Schneider & Przewłocki, 2005; Chaliha et al., 2020). Sin embargo, al analizar el comportamiento de manera más específica, emergen diferencias relevantes en la forma en que los animales exploran el entorno. Particularmente, en la zona central del campo abierto se observaron cambios en la velocidad y en el tiempo de inmovilidad, lo que indica que, aunque los animales del grupo VPA no evitan completamente esta zona, su patrón de exploración difiere del grupo control. Tradicionalmente, la permanencia en la periferia y la evitación del centro se han interpretado como indicadores de ansiedad, fenómeno conocido como *thigmotaxis* (Simon et al., 1994). Sin embargo, el patrón observado en este estudio no corresponde completamente a este perfil clásico, ya que los animales VPA no solo presentan una menor permanencia en la zona central, sino también una mayor velocidad de desplazamiento y menor inmovilidad cuando se encuentran en esta área.

Este comportamiento sugiere que las diferencias observadas no pueden explicarse únicamente en términos de ansiedad. De acuerdo con Prut y Belzung (2003), las variables obtenidas en la prueba de campo abierto reflejan la interacción entre actividad locomotora, la exploración del ambiente y la respuesta a la novedad. En este sentido, el patrón observado en el grupo VPA más que indicar una conducta ansiosa, podría reflejar una modificación del patrón de exploración del ambiente, evaluado mediante el desplazamiento del animal dentro de la prueba de campo abierto. Esta interpretación coincide con la propuesta de Fereshetyan et al. (2021), quienes plantean que el VPA postnatal induce alteraciones funcionales en las redes neuronales lo que se traduciría en un patrón de exploración menos estable o regulado al entorno.

Prueba de enterramiento de canicas

En la prueba de enterramiento de canicas, los resultados no mostraron diferencias significativas en el número total de canicas enterradas entre los grupos, lo que indica que, en términos cuantitativos, la exposición postnatal al VPA no produjo un incremento en esta conducta. Este hallazgo contrasta con lo reportado de manera consistente en la literatura, donde el modelo VPA se ha asociado con un aumento en el número de canicas enterradas, siendo este hecho interpretado como un indicador de conductas repetitivas (Kim et al., 2014; Schneider & Przewłocki, 2005; Servadio et al., 2015). No obstante, esta discrepancia invita a una interpretación más detallada de la conducta evaluada, más allá de su frecuencia total.

Algunos autores han señalado que el enterramiento de canicas no constituye una medida unidimensional de conducta repetitiva, sino que puede reflejar distintos procesos conductuales, incluyendo respuestas defensivas, exploración o componentes relacionados con ansiedad (Deacon, 2006). Bajo esta perspectiva, la ausencia de diferencias en la cantidad total de canicas enterradas no implica necesariamente la ausencia de alteraciones, ya que estas pueden manifestarse en la forma en que la conducta se organiza. Por ello, limitar el análisis al número total de canicas enterradas, como se realiza tradicionalmente en modelos de autismo (Chaliha et al., 2020b), puede dejar sin detectar diferencias en la dinámica de ejecución de la conducta.

De forma particular, realizar un análisis de la distribución temporal del enterramiento permite identificar diferencias en la forma en que la conducta inicia, se mantiene y se extingue a lo largo de la prueba, por lo tanto, estos aspectos no pueden ser medidos al considerar únicamente el número total de canicas al término de la prueba. En el presente estudio, esta aproximación permitió identificar que a pesar de que ambos grupos enterraron una cantidad similar de canicas y que incluso algunos no realizaron la conducta de excavación independientemente de su condición experimental, los animales expuestos a VPA concentraron la conducta durante los primeros minutos de la prueba, mientras que los

animales del grupo control la distribuyeron de manera más gradual. Estos resultados sugieren que la exposición postnatal al VPA no modificó la magnitud de la conducta de enterramiento, pero sí la forma en que se organizó temporalmente durante la prueba.

Adicionalmente, se observó una mayor latencia en el inicio del enterramiento en el grupo VPA, lo que indicaría que la administración del tratamiento produjo cambios en el inicio de la ejecución de esta conducta. Este hallazgo, junto con la variabilidad observada entre los sujetos, refleja que la respuesta conductual inducida por el VPA no se expresa de manera homogénea, lo que coincide con lo reportado previamente para este modelo experimental (Servadio et al., 2015).

Prueba de 3 cámaras

En la prueba de tres cámaras no se observaron diferencias significativas entre los grupos VPA y SS en los índices de sociabilidad ni de novedad social. Sin embargo, los animales expuestos al VPA mostraron consistentemente, valores menores en los índices de sociabilidad calculados a partir del tiempo de interacción directa, la frecuencia de contactos y el tiempo de permanencia en la cámara social. Igualmente, durante la fase de novedad social, los índices basados tanto en el tiempo como en la frecuencia de interacción tendieron a ser menores en el grupo VPA y se aproximaron a valores cercanos a cero en comparación con los animales control. Aunque estas diferencias no alcanzaron significancia estadística, la dirección del efecto coincide con lo descrito en estudios previos, donde los animales expuestos al VPA presentan una menor preferencia por el estímulo social y por la novedad social (Schneider & Przewłocki, 2005; Elnahas et al., 2021).

A pesar de ello, la tendencia observada en los índices de sociabilidad y novedad social resulta relevante, ya que apunta en la dirección esperada para un modelo de autismo y sugiere que los procesos relacionados con la evaluación y discriminación de estímulos sociales podrían ser más sensibles a los efectos del VPA que la motivación social básica. Esta interpretación

coincide con estudios que han mostrado que la interacción social y el reconocimiento social representan componentes parcialmente independientes de la cognición social, los cuales pueden afectarse diferencialmente en modelos animales de autismo (Ferguson et al., 2000; Roullet & Crawley, 2011).

Integración del estudio 1

Los hallazgos obtenidos en las distintas pruebas conductuales permiten identificar un patrón consistente que engloba los resultados particulares obtenidos en cada tarea y que apuntan hacia una alteración en la organización funcional del sistema nervioso. A diferencia de los modelos más severos en los que la exposición al VPA puede producir cambios en la estructura del sistema nervioso, la exposición posnatal que se eligió en el presente estudio no produjo una disminución generalizada de las conductas evaluadas, sino modificaciones en la forma en que estas se despliegan, caracterizadas por una menor regulación y dificultades en contextos que demandan un procesamiento más complejo. Este perfil sugiere la presencia de un fenotipo conductual más sutil en comparación con lo reportado en modelos prenatales, en los que suelen observarse déficits más marcados en la conducta social, alteraciones locomotoras más evidentes y un incremento en conductas repetitivas.

Este patrón se manifiesta de manera convergente en las distintas pruebas conductuales; en el campo abierto, mediante cambios en la organización de la conducta exploratoria; en el enterramiento de canicas, a través de una ejecución más concentrada y menos distribuida temporalmente; y en la prueba de tres cámaras, donde se observaron tendencias consistentes hacia un menor índice de sociabilidad y novedad social. Aunque no mostraron diferencias significativas, la dirección de los resultados sugiere una afectación leve de los procesos relacionados con la interacción social. En este sentido, estos resultados indican que las alteraciones inducidas por el VPA posnatal produce modificaciones sutiles en la organización y regulación de la conducta en contextos motores, repetitivos y sociales.

Desde una perspectiva neurobiológica, este perfil podría estar relacionado con alteraciones en los procesos de maduración y refinamiento de los circuitos neuronales, debido a que durante periodo postnatal temprano, el sistema nervioso atraviesa una etapa de intensa sinaptogénesis, crecimiento dendrítico y organización funcional de las redes neuronales (Semple et al., 2013). De acuerdo con esta idea, se ha propuesto que la exposición temprana al VPA puede inducir patrones de crecimiento neuronal excesivo pero desorganizado en regiones implicadas en el procesamiento de la información social y sensorial (Chomiak et al., 2013). Como consecuencia, podrían desarrollarse circuitos funcionalmente menos eficientes, capaces de sostener las conductas básicas, pero con una menor capacidad para modularlas y ajustarlas de manera flexible a las demandas del entorno.

Esta interpretación resulta consistente con el patrón conductual observado en el presente estudio, a pesar de que no se identificaron déficits marcados en las conductas evaluadas, se observaron modificaciones sutiles en la exploración, la ejecución de conductas repetitivas y el procesamiento de estímulos sociales. Por lo tanto, los hallazgos en el presente estudio sugieren una alteración en la organización y regulación de la conducta más que una pérdida de funciones específicas, lo que coincide con estudios previos (Fereshteyan et al., 2021).

La expresión de este fenotipo probablemente involucra la participación de sistemas neuromoduladores encargados de integrar información sensorial, motivacional y social. Entre ellos, el sistema oxitocinérgico ha recibido especial atención debido a su papel en la plasticidad sináptica, la modulación de la conducta social y la integración de señales contextuales y emocionales (Dölen et al., 2013). Sin embargo, la oxitocina no actúa de manera aislada, sino en interacción con otros sistemas de modulación, incluyendo circuitos dopaminérgicos, serotoninérgicos y de recompensa, los cuales contribuyen conjuntamente a la asignación de valor a los estímulos y a la regulación de la conducta.

Bajo esta perspectiva, el modelo postnatal empleado en el presente estudio resulta particularmente relevante, ya que permite identificar modificaciones funcionales sutiles sin

comprometer la expresión de conductas básicas. Esto lo convierte en un marco experimental adecuado para estudiar mecanismos de modulación conductual y para evaluar intervenciones dirigidas a sistemas neuromoduladores implicados en la organización de la conducta como el tacto afectivo, debido a su capacidad para influir sobre sistemas como el oxitocinérgico y otros circuitos involucrados en la integración de información sensorial, emocional y motivacional.

3.5.3 Discusión del Estudio 2 (Tacto afectivo)

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar si la estimulación táctil afectiva era capaz de modular la conducta social en un modelo animal de autismo inducido por VPA. Esta propuesta se fundamentó en la evidencia que señala que el tacto afectivo constituye una modalidad sensorial involucrada en la regulación de la conducta afiliativa y que su procesamiento puede activar sistemas neuromoduladores relacionados con la integración de información social, particularmente el sistema oxitocinérgico (Ellingsen et al., 2016; Walker et al., 2017a; Walker & McGlone, 2013). Además, se ha propuesto que este tipo de estimulación favorece la activación de circuitos implicados en la recompensa social y en la valoración de estímulos afiliativos (Walker et al., 2017a; Yu et al., 2022), lo que sustentó la hipótesis de que esta intervención podría favorecer la expresión de la conducta social en los animales expuestos al VPA.

Contrario a lo esperado, la estimulación táctil no produjo un incremento significativo en los índices de interacción social directa obtenidos mediante la prueba de tres cámaras. Tanto el índice basado en el tiempo de interacción con el estímulo social (SI_snout) como el índice basado en la frecuencia de contactos (SI_contacto) permanecieron sin diferencias significativas entre los animales estimulados y no estimulados. Aunque el grupo VPA estimulado mostró descriptivamente valores ligeramente superiores en el SI_snout, esta tendencia no fue consistente en las demás medidas de interacción social. Por lo tanto, bajo

las condiciones experimentales del presente estudio, la estimulación táctil afectiva no fue suficiente para incrementar la interacción social directa.

Estos hallazgos son contrarios con la evidencia que propone que el tacto afectivo favorece la afiliación social mediante la activación de circuitos relacionados con la recompensa y la liberación de neuromoduladores como la oxitocina (Ellingsen et al., 2016; Walker et al., 2017a; Yu et al., 2022). Sin embargo, la mayor parte de esta evidencia proviene de estudios centrados en los mecanismos neurofisiológicos del tacto o en modelos humanos (Hellstrom et al., 2012; Li et al., 2022; Tsuji et al., 2015), mientras que los estudios experimentales que evalúan directamente su efecto sobre índices de sociabilidad en modelos animales continúan siendo limitados. En este contexto, los resultados obtenidos sugieren que, al menos bajo las condiciones evaluadas, la estimulación táctil afectiva no produjo una modulación de la interacción social medida mediante la prueba de tres cámaras.

Un resultado particularmente relevante fue el observado en el índice de preferencia espacial (SI_cámara). A diferencia de los índices basados en interacción directa, la estimulación táctil produjo una disminución significativa de la preferencia por la cámara social tanto en los animales control como en aquellos expuestos al VPA. En modelos animales de autismo, una reducción de este índice suele interpretarse como un indicador de alteración de la sociabilidad (Schneider & Przewłocki, 2005; Chaliha et al., 2020a; Elnahas et al., 2021). Sin embargo, en el presente estudio este efecto estuvo asociado a la condición de estimulación y no al tratamiento con VPA, ya que se presentó de forma similar en ambos grupos experimentales estimulados.

La interpretación del SI_cámara debe considerarse junto con los cambios observados en la actividad locomotora. La distancia total recorrida y la velocidad media de desplazamiento aumentaron significativamente en los animales estimulados, independientemente de la exposición a VPA. La ausencia de un efecto del tratamiento y de una interacción entre

tratamiento y estimulación indica que este patrón no fue específico del fenotipo inducido por VPA, sino que representó una respuesta general a la intervención táctil.

De acuerdo con Prut y Belzung (2003), la distancia recorrida y la velocidad de desplazamiento constituyen medidas de actividad locomotora que también pueden relacionarse con la exploración de un ambiente novedoso. Sin embargo, estas variables no deben interpretarse de manera aislada como indicadores específicos de ansiedad, estrés o hiperactividad. En el presente estudio, el incremento de ambas medidas indica que los animales estimulados mostraron un patrón de desplazamiento más activo dentro del aparato, que podría ser compatible con una mayor exploración del entorno experimental.

Este aumento de la actividad locomotora pudo contribuir a que los animales distribuyeran su tiempo entre los diferentes compartimentos del aparato y permanecieran proporcionalmente menos tiempo en la cámara social. Desde esta perspectiva, la disminución del SI_cámara podría estar relacionada, al menos parcialmente, con una mayor movilidad y circulación dentro de la prueba, más que con una reducción específica de la interacción social. No obstante, esta explicación debe considerarse hipotética, ya que el presente estudio no incluyó medidas adicionales que permitieran diferenciar entre una modificación de la exploración, de la preferencia social o de otros procesos conductuales.

Los hallazgos indicaron que la estimulación táctil afectiva produjo efectos conductuales detectables, a pesar de que no se expresaron en la dirección planteada inicialmente. La intervención no incrementó los índices de interacción social directa y se asoció con una disminución de la preferencia espacial por la cámara social. Al mismo tiempo, se produjo un aumento significativo de la distancia recorrida y de la velocidad de desplazamiento en los grupos estimulados. Por lo tanto, el efecto más consistente de la estimulación táctil afectiva se manifestó en la actividad locomotora, más que en la modulación de la sociabilidad.

Estos hallazgos sugieren que los efectos del tacto afectivo podrían extenderse a procesos conductuales más amplios que la interacción social. En estudios previos como el de Hellstrom et al. (2012) se demostró que el lamido y acicalamiento materno, así como la estimulación táctil artificial, pueden activar vías serotoninérgicas en el hipocampo y participar en la regulación de mecanismos asociados a la respuesta al estrés. Este antecedente indica que el contacto táctil temprano tiene el potencial de influir en sistemas neuromoduladores relacionados con el estado interno y respuesta al entorno, aunque en el presente estudio no permite establecer una relación directa con el incremento en la actividad locomotora, si nos proporciona luz para comprender que la estimulación del tacto afectivo puede involucrar múltiples sistemas neuromodulares, entre ellos el oxitocinérgico.

En el siguiente apartado se plantea una propuesta teórica sobre la posible participación de la oxitocina en los cambios conductuales observados, reconociendo que esta interpretación es hipotética debido a que el presente estudio no incluyó mediciones neuroquímicas ni fisiológicas directas.

Propuesta teórica sobre la participación del sistema oxitocinérgico en los efectos observados

Aunque el presente estudio no incluyó una medición directa de los niveles de oxitocina, la literatura disponible permite considerar la participación potencial de este sistema en los efectos conductuales observados. Esta aproximación resulta particularmente relevante debido a que el tacto afectivo ha sido identificado como uno de los estímulos sensoriales con capacidad para activar circuitos asociados a la liberación de oxitocina endógena tanto en modelos animales como en humanos (Li et al., 2022; McGlone et al., 2014; Uvnäs-Morbeng et al., 2015). En este contexto, es posible plantear que la estimulación táctil empleada en el presente estudio pudo influir sobre sistemas neuromoduladores implicados en la regulación de la conducta, aun cuando no se observaron cambios significativos en las medidas clásicas de sociabilidad.

Tradicionalmente, la oxitocina ha sido asociada con procesos de afiliación, apego e interacción social, sin embargo, la evidencia disponible indica que sus funciones trascienden estos dominios y participan en mecanismos más amplios relacionados con la integración de información contextual, la asignación de relevancia a los estímulos y la regulación de la respuesta conductual (Bartz et al., 2011; Insel, 2010; Shamay-tsoory & Abu-akel, 2015). Esta visión es compatible con la amplia distribución anatómica del sistema oxitocinérgico, cuyas proyecciones alcanzan regiones implicadas en la regulación emocional, la motivación y la conducta social, incluyendo la amígdala, la corteza prefrontal, el área tegmental ventral y el núcleo accumbens (Havranek et al., 2024; Li et al., 2022).

Desde esta perspectiva, la oxitocina podría influir en la forma en que el sistema nervioso selecciona, integra y prioriza la información proveniente del entorno. Marlin et al. (2015) proponen que la señalización oxitocinérgica incrementa la relación señal-ruido en circuitos sensoriales, favoreciendo la detección y procesamiento de estímulos relevantes. De este modo, sus efectos no se limitarían a los estímulos sociales, sino que podrían extenderse a la evaluación de señales ambientales más generales.

A nivel funcional, estos efectos dependen en gran medida de la interacción entre la oxitocina y otros sistemas neuromoduladores. Diversos estudios han demostrado que la señalización oxitocinérgica puede modular la actividad de neuronas dopaminérgicas que proyectan desde el área tegmental ventral hacia el núcleo accumbens, una vía ampliamente relacionada con los procesos de recompensa y motivación (Hung et al., 2017). De forma complementaria, la oxitocina interactúa con sistemas serotoninérgicos implicados en la regulación emocional y la adaptación conductual, contribuyendo a la integración de información sensorial, emocional y contextual necesaria para ajustar la respuesta del organismo frente a las demandas del entorno (Dölen et al., 2013; Li et al., 2022).

Bajo este marco neurobiológico, resulta plausible plantear que la estimulación táctil afectiva haya influido sobre sistemas relacionados con la exploración y la interacción con el entorno

más que sobre mecanismos específicamente sociales. Una eventual activación de redes oxitocinérgicas y de sus interacciones con sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos podría favorecer estados conductuales caracterizados por una mayor disposición a explorar, investigar y responder a estímulos ambientales. Esta posibilidad resulta compatible con los resultados obtenidos, donde los efectos más consistentes de la estimulación se observaron en la velocidad de desplazamiento y la distancia recorrida, mientras que los cambios en sociabilidad fueron limitados.

Desde esta misma perspectiva, la disminución observada en la preferencia espacial por la cámara social podría interpretarse como una redistribución de la relevancia atribuida a los distintos estímulos presentes durante la prueba. En lugar de reflejar una reducción directa del interés social, es posible que la exploración del entorno y de sus características físicas adquiriera una importancia relativa mayor durante la tarea. No obstante, esta interpretación debe considerarse hipotética, ya que el presente estudio no evaluó directamente mecanismos de atención, procesamiento de saliencia o valoración de estímulos.

Finalmente, debe considerarse que la respuesta del sistema oxitocinérgico no es unidimensional. Como señalan Bartz et al. (2011) los efectos derivados de este neuropéptido dependen de la interacción dinámica entre múltiples redes neuronales y están modulados por las características previas del organismo y por el contexto en el que ocurre la estimulación. Desde esta perspectiva, la ausencia de cambios significativos en sociabilidad no implica necesariamente la ausencia de efectos conductuales. Por el contrario, los resultados obtenidos sugieren que el tacto afectivo podría influir sobre sistemas neuromoduladores implicados en la integración de información sensorial, motivacional y contextual, cuyos efectos pueden expresarse en distintos dominios conductuales, particularmente aquellos relacionados con la exploración y la regulación de la conducta.

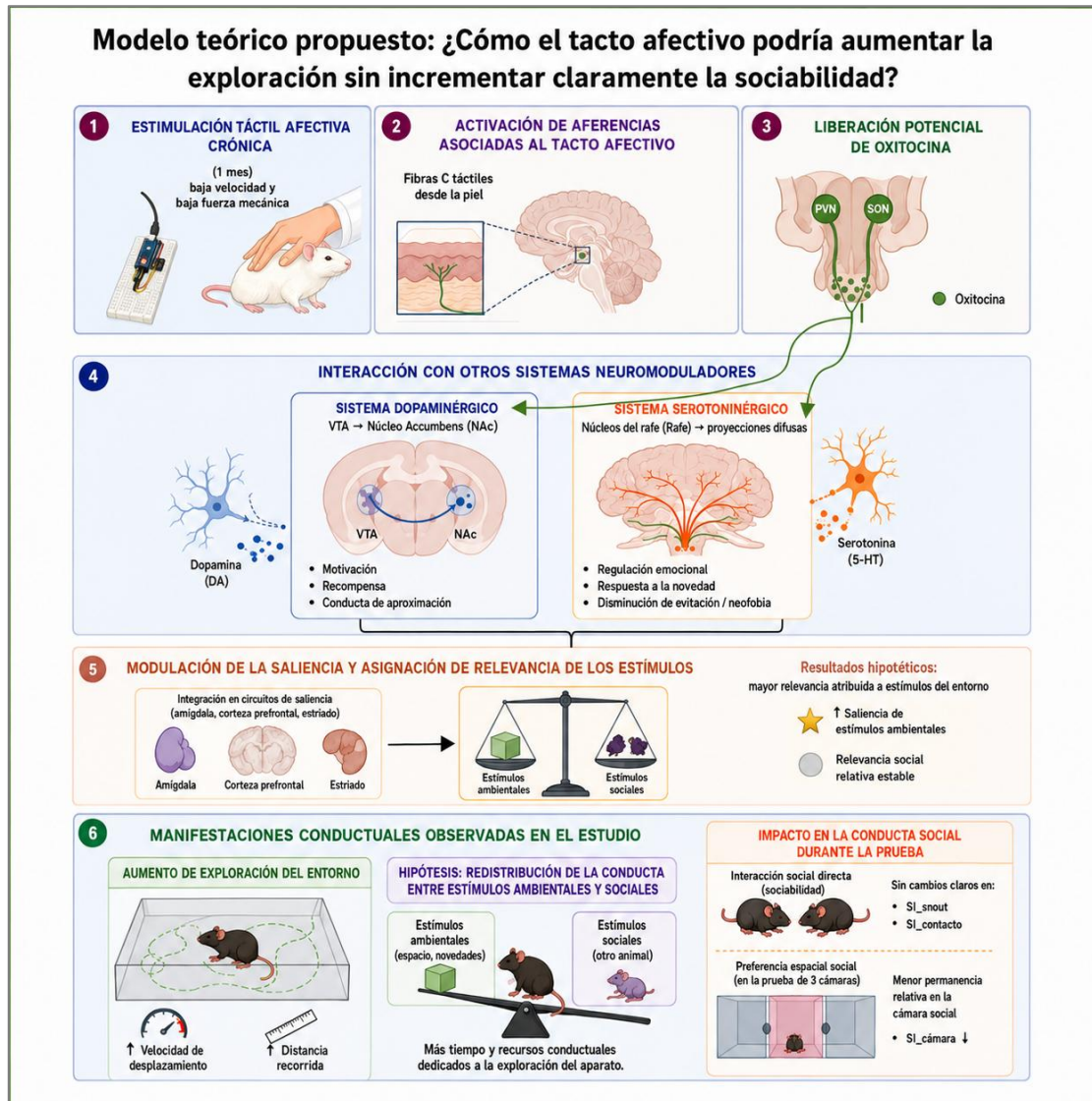


Figura 34. Modelo teórico propuesto para explicar cómo el tacto afectivo podría incrementar la exploración sin producir un aumento claro de la sociabilidad

La figura presenta una propuesta teórica basada en la literatura y en los resultados obtenidos en el presente estudio. El modelo plantea que la estimulación táctil afectiva crónica activa aferencias táctiles asociadas al tacto afectivo (fibras C táctiles), las cuales podrían favorecer la liberación de oxitocina a través de circuitos hipotalámicos. Posteriormente, la señalización oxitocinérgica interactuaría con sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos implicados en procesos de motivación, recompensa, regulación emocional y respuesta a la novedad. Como consecuencia, se propone una modulación de los circuitos de saliencia encargados de asignar relevancia a los estímulos presentes en el entorno.

Bajo esta hipótesis, la estimulación táctil afectiva incrementaría la relevancia atribuida a los estímulos ambientales, favoreciendo una mayor exploración del espacio experimental. Este proceso se manifestaría conductualmente mediante un aumento de la velocidad de desplazamiento y de la distancia recorrida observados en los animales estimulados. Al mismo

tiempo, se plantea una posible redistribución de los recursos conductuales entre estímulos ambientales y sociales, lo que podría explicar la disminución en la preferencia espacial por la cámara social (SI_cámara) sin modificaciones evidentes en los índices de interacción social directa (SI_snout y SI_contacto). El modelo representa una interpretación teórica de los hallazgos y no implica una demostración directa de los mecanismos neurobiológicos propuestos, ya que el estudio no incluyó mediciones neuroquímicas ni fisiológicas de los sistemas involucrados.

Capítulo 4. Conclusiones Generales

4.1 Hallazgos principales

La exposición postnatal al VPA produjo modificaciones conductuales sutiles, principalmente en la organización de la conducta exploratoria. Los animales del estudio 1 expuestos al VPA en la prueba de campo abierto mostraron mayor velocidad y menor inmovilidad en la zona central, sin alteraciones significativas en la distancia total recorrida. En cambio, no se encontraron diferencias significativas en el número de canicas enterradas ni en los índices de sociabilidad y novedad social. Estos resultados indican que el modelo postnatal empleado en el presente estudio no reprodujo de manera uniforme el fenotipo conductual clásico asociado al VPA, sino un perfil de alteraciones leves en la regulación y organización de la conducta.

En el estudio 2, la estimulación táctil afectiva no incrementó los índices de interacción social directa. Por el contrario, los animales estimulados presentaron una menor preferencia espacial por la cámara social, efecto que se observó tanto en los grupos VPA como en los controles. Debido a que esta disminución no estuvo acompañada de cambios significativos en el tiempo ni en la frecuencia de contacto con el estímulo social, no puede concluirse que la estimulación haya producido una reducción general de la sociabilidad.

El efecto más evidente de la estimulación táctil se observó en la actividad locomotora. Los animales estimulados recorrieron una mayor distancia y se desplazaron a mayor velocidad que los no estimulados, independientemente del tratamiento con VPA. Estos hallazgos muestran que la estimulación táctil sí modificó la conducta, aunque su efecto se expresó principalmente en el desplazamiento y velocidad durante la exploración del entorno, y no en un aumento de la interacción social.

De acuerdo con los hallazgos obtenidos, la hipótesis de que el tacto afectivo favorecería directamente la sociabilidad en los animales expuestos al VPA no fue respaldada. Los resultados indican que sus efectos conductuales pueden extenderse a procesos más amplios relacionados con la actividad locomotora, la exploración y la distribución espacial de la

conducta. La posible participación del sistema oxitocinérgico no pudo determinarse, debido a que no se realizaron las mediciones neuroquímicas correspondientes.

Finalmente, aunque la hipótesis original planteó que la manifestación de la conducta podría estar asociada con cambios en el sistema oxitocinérgico, el análisis de oxitocina cerebral no pudo completarse dentro del periodo de esta investigación. Por lo tanto, la participación de este sistema permanece como una posibilidad teórica que deberá ser evaluada de manera directa en estudios posteriores. Aun con esta limitación, los hallazgos obtenidos aportan evidencia relevante sobre los efectos conductuales del tacto afectivo en un modelo experimental de TEA y proporcionan una base para futuras investigaciones orientadas a esclarecer los mecanismos neurobiológicos involucrados.

4.2 Limitaciones del estudio

La interpretación de los resultados del presente estudio debe interpretarse considerando las limitaciones metodológicas y experimentales que pudieron haber influido en los hallazgos obtenidos.

Si bien el modelo de autismo inducido por ácido valproico es una de los más utilizados en estudios preclínicos del trastorno del espectro autista, ningún modelo tiene la capacidad de reproducir por completo la complejidad y heterogeneidad de este trastorno en humanos. Por ello, los resultados obtenidos deben entenderse como una aproximación experimental a algunos de los procesos conductuales y neurobiológicos asociados al TEA, más que como una extrapolación directa a la condición humana.

Una segunda limitación está relacionada con las características de las muestras utilizadas en ambos estudios. Mientras que el estudio de validación del modelo se realizó principalmente con hembras, la evaluación de la estimulación táctil afectiva se llevó a cabo en machos. Esta situación limita la posibilidad de realizar comparaciones directas entre ambos estudios y sugiere la necesidad de incorporar diseños balanceados por sexo en futuras investigaciones.

También debe considerarse el alojamiento individual de los animales del Estudio 2. Esta condición permitió controlar el contacto físico entre congéneres y asegurar que la estimulación táctil aplicada constituyera la principal fuente sistemática de contacto. Sin embargo, el aislamiento social puede modificar por sí mismo la conducta social, la actividad locomotora, la respuesta al estrés y distintos sistemas neuromoduladores.

Otra limitación importante corresponde a la ausencia de una medición directa de los mecanismos neurobiológicos propuestos para explicar los efectos observados. Si bien la discusión planteó la posible participación del sistema oxitocinérgico y de otros sistemas neuromoduladores asociados a la regulación de la conducta, la presente investigación no permite establecer relaciones causales entre dichos mecanismos y los cambios conductuales observados. Por lo tanto, las explicaciones neurobiológicas propuestas deben considerarse interpretaciones teóricas sustentadas en la literatura disponible, pero no demostradas experimentalmente en este estudio.

4.3 Líneas futuras y prospectivas de investigación

Los hallazgos obtenidos en la presente investigación abren la posibilidad de diversas líneas de trabajo orientadas a profundizar los mecanismos del tacto afectivo y su posible influencia conductual en modelos experimentales del trastorno del espectro autista.

Se propone que una línea de investigación complete el análisis neuroquímico inicialmente planteado, mediante la cuantificación de oxitocina y de sus receptores en las regiones cerebrales previamente recolectadas. Esto permitiría evaluar de manera directa si los cambios conductuales observados se encuentran asociados con modificaciones en la actividad del sistema oxitocinérgico y determinar la magnitud de dicha relación.

De forma complementaria, resulta pertinente ampliar el análisis hacia otros sistemas neuromoduladores que interactúan con la oxitocina. La evidencia actual señala una estrecha

relación entre los sistemas oxitocinérgico, dopaminérgico y serotoninérgico en la regulación de la conducta social, la exploración y los procesos motivacionales; por ello, futuras investigaciones podrían incorporar dichos sistemas.

Otra línea deriva de los resultados conductuales obtenidos, dado que la estimulación táctil afectiva produjo cambios más consistentes en variables relacionadas con la exploración y la locomoción que en los índices clásicos de sociabilidad, sería relevante examinar con mayor detalle el efecto de esta intervención sobre procesos como la respuesta a la novedad, la exploración ambiental y la asignación de relevancia a estímulos sociales y no sociales. Esto permitiría determinar si los efectos del tacto afectivo se expresan inicialmente en dominios conductuales más amplios que la interacción social directa.

Las líneas de investigación propuestas podrían contribuir a una comprensión más amplia de los mecanismos neurobiológicos asociados al tacto afectivo y de su posible papel en la modulación de procesos conductuales relevantes para el estudio del trastorno del espectro autista.

Bibliografía

Abraira, V. E., & Ginty, D. D. (2013). The sensory neurons of touch. *Neuron*, 79(4), 618–639. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.051>

Adolphs, R. (2003). Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(3), 165–178. <https://doi.org/10.1038/nrn1056>

Ainsworth, M., Blehar, M., Walters, E., & Wall, S. (2015). Patterns of Attachment. En Taylor & Francis group (Classic Ed). Psychology Press. https://doi.org/10.1007/978-0-230-80239-1_3

American Psychiatric Association. (2014). DSM-V Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales.

Amodeo, D. A., Jones, J. H., Sweeney, J. A., & Ragozzino, M. E. (2012). Differences in BTBR T + tf / J and C57BL / 6J mice on probabilistic reversal learning and stereotyped behaviors. *Behavioural Brain Research*, 227(1), 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.10.032>

Ayres, J. (2010). La integración sensorial y el niño (T. C. Lobo (ed.); primea edi). Trillas.

Bartz, J. A., Zaki, J., Bolger, N., & Ochsner, K. N. (2011). Social effects of oxytocin in humans: context and person matter. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(7), 301–309. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.05.002>

Beaudoin, C., & Beauchamp, M. H. (2020). Social cognition. En *Neurocognitive Development: Normative Development* (1a ed., Vol. 173). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00022-8>

Besser, M. (2022). Neuroanatomy of Affective Touch Sensation. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 45(2). <https://doi.org/10.26717/bjstr.2022.45.007175>

Bowlby, J. (1977). The making and breaking of affectional bonds. I. Aetiology and psychopathology in the light of attachment theory. An expanded version of the Fiftieth Maudsley Lecture, delivered before the Royal College of Psychiatrists, 19 November 1976. *British Journal of Psychiatry*, 130(3), 201–210. <https://doi.org/10.1192/bjp.130.3.201>

Bruno, F., Lau, C., Tagliaferro, C., Quilty, L. C., & Chiesi, F. (2023). Touch Avoidance with Close People and Strangers: Effects of Gender, Sexual Orientation, and Relationship Status. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*, 13(9), 1850–1858. <https://doi.org/10.3390/ejihpe13090134>

Byrne, M., Cisternas, P., O'Hara, T. D., Sewell, M. A., & Selvakumaraswamy, P. (2024). Evolution of Maternal Provisioning and Development in the Ophiuroidea: Egg Size, Larval Form, and Parental Care. *Integrative And Comparative Biology*, 64(6), 1536–1555. <https://doi.org/10.1093/icb/icae048>

Bölte, S. (2025). Neuroscience and Biobehavioral Reviews Social cognition in autism and ADHD. 169(January). <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2025.106022>

Cabeza, M., Lozada, A., Pérez, M., J, P., Romero, G., Rosas, L., Ruiz, G., & Torner, C. (2018). *Biología de los sistemas sensoriales: el tacto (Primera)*. Universidad Autónoma Metropolitana.

Camarata, S., Miller, L. J., & Wallace, M. T. (2020). Evaluating Sensory Integration/Sensory Processing Treatment: Issues and Analysis. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 14(November), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnint.2020.556660>

Cascio, C., McGlone, F., Folger, S., Tannan, V., Baranek, G., Pelphrey, K. A., & Essick, G. (2008). Tactile perception in adults with autism: A multidimensional psychophysical study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(1), 127–137. <https://doi.org/10.1007/s10803-007-0370-8>

Chaliha, D., Albrecht, M., Vaccarezza, M., Takechi, R., Lam, V., Al-Salami, H., & Mamo, J. (2020). A Systematic Review of the Valproic-Acid-Induced Rodent Model of Autism. *Developmental Neuroscience*, 42(1), 12–48. <https://doi.org/10.1159/000509109>

Charbonneau, J., Santistevan, A., Raven, E., Bennett, J., Russ, B., & Bliss-Moreau, E. (2024). Evolutionarily conserved neural responses to affective touch in. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 121(18), 1–11. <https://doi.org/10.1073/pnas.2322157121>

Chen, Y. N., Zheng, X., Chen, H. L., Gao, J. X., Li, X. X., Xie, J. F., Xie, Y. P., Spruyt, K., Shao, Y. F., & Hou, Y. P. (2022). Stereotaxic atlas of the infant rat brain at postnatal days 7–13. *Frontiers in Neuroanatomy*, 16(August), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnana.2022.968320>

Chomiak, T., Turner, N., Hu, B., & Aylsworth, A. (2013). *Affective behavioral deficits, aberrant developmental trajectories, and differential amygdala activation and sensory network dysfunction in the prenatal valproic acid rat model of autism*. *Behavioural Neurology*, 2013, Article 712758. <https://doi.org/10.1155/2013/712758>

Croy, I., Fairhurst, M. T., & McGlone, F. (2022). The role of C-tactile nerve fibers in human social development. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 43, 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2021.06.010>

Croy, I., Sehlstedt, I., Wasling, H. B., Ackerley, R., & Olausson, H. (2019). Gentle touch perception: From early childhood to adolescence. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 35, 81–86. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2017.07.009>

Cruz, A. D., Ragozzino, M. E., Mosconi, M. W., Shrestha, S., Cook, E. H., & Sweeney, J. A. (2013). Reduced Behavioral Flexibility in Autism Spectrum Disorders. 27(2), 152–160. <https://doi.org/10.1037/a0031721>

Deacon, R. M. J. (2006). Digging and marble burying in mice: Simple methods for in vivo identification of biological impacts. *Nature Protocols*, 1(1), 122–124. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.20>

Debrot, A., Schoebi, D., Perrez, M., & Horn, A. B. (2013). Touch as an Interpersonal Emotion Regulation Process in Couples' Daily Lives: The Mediating Role of Psychological Intimacy. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 39(10), 1373–1385. <https://doi.org/10.1177/0146167213497592>

Diego, M. A., Field, T., & Hernandez-Reif, M. (2014). Preterm infant weight gain is increased by massage therapy and exercise via different underlying mechanisms. *Early Human Development*, 90(3), 137–140. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.01.009>

Dölen, G., Darvishzadeh, A., Huang, K. W., & Malenka, R. C. (2013). HHS Public Access. 501(7466), 179–184. <https://doi.org/10.1038/nature12518.Social>

Ellingsen, D. M., Leknes, S., Løseth, G., Wessberg, J., & Olausson, H. (2016). The neurobiology shaping affective touch: Expectation, motivation, and meaning in the multisensory context. *Frontiers in Psychology*, 6(JAN), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01986>

Elnahas, E. M., Abuelezz, S. A., Mohamad, M. I., Nabil, M. M., Abdelraouf, S. M., Bahaa, N., Hassan, G. A., Ibrahim, E. A., Ahmed, A. I., & Aboul-Fotouh, S. (2021). Validation of prenatal *versus* postnatal valproic acid rat models of autism: A behavioral and neurobiological study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 108, 110185. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110185>

Espenhahn, S., Godfrey, K. J., Kaur, S., McMorris, C., Murias, K., Tommerdahl, M., Bray, S., & Harris, A. D. (2023). Atypical Tactile Perception in Early Childhood Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 53(7), 2891–2904. <https://doi.org/10.1007/s10803-022-05570-7>

Evenepoel, M., Moerkerke, M., Daniels, N., Chubar, V., Claes, S., Turner, J., Vanaudenaerde, B., Willems, L., Verhaeghe, J., Prinsen, J., Steyaert, J., Boets, B., & Alaerts, K. (2023). Endogenous oxytocin levels in children with autism: Associations with cortisol levels and oxytocin receptor gene methylation. *Translational Psychiatry*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02524-0>

Fereshetyan, K., Donaldson, E., Waxman, E. A., & Strekalova, T. (2021). *Early life exposure to valproic acid affects social behavior, BDNF expression and parvalbumin-positive interneurons in rats: Relevance to autism spectrum disorders*. *Scientific Reports*, 11(1), Article 23123. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02994-6>

Field, T. (2010). Touch for socioemotional and physical well-being: A review. *Developmental Review*, 30(4), 367–383. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2011.01.001>

Field, T. (2019). Pediatric massage therapy research: A narrative review. *Children*, 6(6), 1–12. <https://doi.org/10.3390/children6060078>

Friedrich, Y., Weidner, K., Püschel, I., & Croy, I. (2022). Physiology & Behavior Gentle as a mother ' s touch : C-tactile touch promotes autonomic regulation in preterm infants. 257(September). <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.113991>

Gallace, A., & Spence, C. (2010). The science of interpersonal touch: An overview. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(2), 246–259. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.10.004>

Gordon, I., Voos, A. C., Bennett, R. H., Bolling, D. Z., Pelphrey, K. A., & Kaiser, M. D. (2013). Brain mechanisms for processing affective touch. *Human Brain Mapping*, 34(4), 914–922. <https://doi.org/10.1002/hbm.21480>

Guerrero, M., Rubio, M., Portillo, W., & Márquez, R. (2016). Tactile stimulation effects on hippocampal neurogenesis and spatial learning and memory in prenatally stressed rats. *Brain Research Bulletin*, 124, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.03.003>

Harlow, H. F. (1985). The nature of love. *American Psychologist*, 13(12), 673–685. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3967-7_2

Havranek, T., Bacova, Z., & Bakos, J. (2024). Oxytocin , GABA , and dopamine interplay in autism. 58(2), 105–114. <https://doi.org/10.2478/enr-2024-0012>

Hellstrom, I. C., Dhir, S. K., Diorio, J. C., & Meaney, M. J. (2012). Maternal licking regulates hippocampal glucocorticoid receptor transcription through a thyroid hormone-serotonin-NGFI-A signalling cascade. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1601), 2495–2510. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0223>

Hertenstein, M. J., Keltner, D., App, B., Bulleit, B. A., & Jaskolka, A. R. (2006). Touch communicates distinct emotions. *Emotion*, 6(3), 528–533. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.6.3.528>

Hertenstein, M. J., Verkamp, J. M., Kerestes, A. M., & Holmes, R. M. (2006). The communicative functions of touch in humans, nonhuman primates, and rats: a review and synthesis of the empirical research. *Genetic, social, and general psychology monographs*, 132(1), 5–94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17345871>

Hull, L., Petrides, K. ., Allison, C., Smith, P., Baron-Cohen, S., Lai, M.-C., & Mnady, W. (2017). “Putting on My Best Normal”: Social Camouflaging in Adults with Autism Spectrum Conditions. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 10.1007/s10803-017-3166-5

Hung, L. W., Neuner, S., Polepalli, J. S., Beier, K. T., Wright, M., Walsh, J. J., Lewis, E. M., Luo, L., Deisseroth, K., Dölen, G., & Malenka, R. C. (2017). Gating of social reward by oxytocin in the ventral tegmental area. 1411(September), 1406–1411.

Insel, T. R. (2010). Review The Challenge of Translation in Social Neuroscience : A Review of Oxytocin , Neuron, 65(6), 768–779. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.005>

Jenkins, B. A., & Lumpkin, E. A. (2017). Developing a sense of touch. Development (Cambridge), 144(22), 4048–4090. <https://doi.org/10.1242/dev.120402>

Kanner, L. (1993). TRASTORNOS AUTISTAS DEL CONTACTO AFECTIVO Leo Kanner o Artículo original: Kanner, L. (1943). 149(1943).

Kim, J., Seung, H., Kwon, K. J., Ko, M. J., Lee, E. J., Oh, H. A., Choi, S., Kim, K. C., Gonzales, E. L., You, J. S., Choi, D., Lee, J., Han, S., Yang, S. M., Cheong, J. H., Shin, C. Y., & Bahn, G. H. (2014). Subchronic Treatment of Donepezil Rescues Impaired Social , Hyperactive , and Stereotypic Behavior in Valproic Acid-Induced Animal Model of Autism. 9(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104927>

Knudsen, E. I. (2004). Sensitive Periods in the Development of the Brain and Behavior. 1412–1425.

Kryklywy, J. H., Vyas, P., Maclean, K. E., & Todd, R. M. (2023). Characterizing affiliative touch in humans and its role in advancing haptic design. Annals of the New York Academy of Sciences, 1528(1), 29–41. <https://doi.org/10.1111/nyas.15056>

La Rosa, V. L., Geraci, A., Iacono, A., & Commodari, E. (2024). Affective Touch in Preterm Infant Development: Neurobiological Mechanisms and Implications for Child–Caregiver Attachment and Neonatal Care. Children, 11(11). <https://doi.org/10.3390/children11111407>

Lai, M.-C., Chakrabarti, B., Baron-cohen, S., Lombardo, M., & Auyeung, B. (2015). Sex/Gender Differences and Autism: Setting the Scene for Future Research. JAAC, 54(1), 11–24. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.10.003>

Lane, S. J., Mailloux, Z., Schoen, S., Bundy, A., May-Benson, T. A., Parham, L. D., Roley, S. S., & Schaaf, R. C. (2019). Neural foundations of ayres sensory integration®. *Brain Sciences*, 9(7). <https://doi.org/10.3390/brainsci9070153>

Li, Q., Zhao, W., & Kendrick, K. M. (2022). Affective touch in the context of development, oxytocin signaling, and autism. *Frontiers in Psychology*, 13(November), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.967791>

Löken, L. S., Wessberg, J., Morrison, I., McGlone, F., & Olausson, H. (2009). Coding of pleasant touch by unmyelinated afferents in humans. *Nature Neuroscience*, 12(5), 547–548. <https://doi.org/10.1038/nn.2312>

Manning, A.; Stamp, M. (2012). *An Introduction to Animal Behaviour*. En *The Quarterly Review of Biology* (1a ed.). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1086/412411>

Marlin, B. J., Mitre, M., James, A. D., Chao, M. V., & Froemke, R. C. (2015). Oxytocin enables maternal behaviour by balancing cortical inhibition. <https://doi.org/10.1038/nature14402>

McGlone, F., Olausson, H., Boyle, J. A., Jones-Gotman, M., Dancer, C., Guest, S., & Essick, G. (2012). Touching and feeling: Differences in pleasant touch processing between glabrous and hairy skin in humans. *European Journal of Neuroscience*, 35(11), 1782–1788. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08092.x>

McGlone, F., Wessberg, J., & Olausson, H. (2014). Discriminative and Affective Touch: Sensing and Feeling. *Neuron*, 82(4), 737–755. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.001>

Meyer-lindenberg, A., Domes, G., Kirsch, P., & Heinrichs, M. (2011). Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. 12(September). <https://doi.org/10.1038/nrn3044>

Miller, L. J., Nielsen, D. M., Schoen, S. A., & Brett-Green, B. A. (2009). Perspectives on sensory processing disorder: A call for translational research. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 3(SEP), 1–12. <https://doi.org/10.3389/neuro.07.022.2009>

Moerkerke, M., Peeters, M., de Vries, L., Daniels, N., Steyaert, J., Alaerts, K., & Boets, B. (2021). Endogenous Oxytocin Levels in Autism—A Meta-Analysis. *Brain Sciences*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/BRAINSKI11111545>

Moles, A., Kieffer, B. L., & D'Amato, F. R. (2004). Deficit in attachment behavior in mice lacking the μ -opioid receptor gene. *Science*, 304(5679), 1983–1986. <https://doi.org/10.1126/science.1095943>

Monje-Reyna, D., García-Hernández, L., Carrillo-Castilla, P., Coria-Ávila, G., Toledo-Cárdenas, M. R., Hernández-Aguilar, M. E., & Manzo-Denes, J. (2019). Increase of cerebellar endocannabinoids receptors following music stimulation of rats with postnatally induced autism . *Artículo de Investigación*. January.

Mony, T. J., Lee, J. W., Dreyfus, C., DiCicco-Bloom, E., & Lee, H. J. (2016). Valproic acid exposure during early postnatal gliogenesis leads to autistic-like behaviors in rats. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 14(4), 338–344. <https://doi.org/10.9758/cpn.2016.14.4.338>

Morley-Fletcher, S., Gaetano, A., Gao, V., Gatta, E., Van Camp, G., Bouwalerh, H., Thomas, P., Nicoletti, F., & Maccari, S. (2024). Postpartum Oxytocin Treatment via the Mother Reprograms Long-Term Behavioral Disorders Induced by Early Life Stress on the Plasma and Brain Metabolome in the Rat. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(5), 1–23. <https://doi.org/10.3390/ijms25053014>

Morrison, I. (2016). *ALE meta-analysis reveals dissociable networks for affective and discriminative aspects of touch*. *Human Brain Mapping*, 37(4), 1308–1320. <https://doi.org/10.1002/hbm.23103>

Morrison, I., Löken, L. S., & Olausson, H. (2010). The skin as a social organ. *Experimental Brain Research*, 204(3), 305–314. <https://doi.org/10.1007/s00221-009-2007-y>

Mosconi, M. W., Kay, M., Cruz, A. M. D., Seidenfeld, A., Guter, S., Stanford, L. D., Sweeney, J. A., Mosconi, M. W., Kay, M., Cruz, A. D., Seidenfeld, A., Guter, S., Stanford, L. D., & Sweeney, J. A. (2012). Impaired inhibitory control is associated with higher - order repetitive behaviors in autism spectrum disorders Impaired inhibitory control is associated with higher-order repetitive behaviors in autism spectrum disorders. 2009. <https://doi.org/10.1017/S0033291708004984>

Mota-Rojas, D., Marcet-Rius, M., Domínguez-Oliva, A., Buenhombre, J., Daza-Cardona, E. A., Lezama-García, K., Olmos-Hernández, A., Verduzco-Mendoza, A., & Bienboire-Frosini, C. (2023). Parental behavior and newborn attachment in birds: life history traits and endocrine responses. *Frontiers in Psychology*, 14(August), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1183554>

Moy, S. S., Nadler, J. J., Perez, A., Barbaro, R. P., Johns, J. M., Magnuson, T. R., Piven, J., & Crawley, J. N. (2004). Sociability and preference for social novelty in five inbred strains: An approach to assess autistic-like behavior in mice. *Genes, Brain and Behavior*, 3(5), 287–302. <https://doi.org/10.1111/j.1601-1848.2004.00076.x>

Moya, D., & Matesanz, B. (2012). La teoría de la integración sensorial. https://www.academia.edu/40879552/LA_TEORÍA_DE_LA_INTEGRACIÓN_SENSORIAL

Mueller, S. M., Winkelmann, C., & Grunwald, M. (2023). Human Touch in Healthcare. En *Human Touch in Healthcare*. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-67860-2>

Oguchi-Katayama, A., Monma, A., Sekino, Y., Moriguchi, T., & Sato, K. (2013). Comparative gene expression analysis of the amygdala in autistic rat models produced by

pre- and post-natal exposures to valproic acid. *Journal of Toxicological Sciences*, 38(3), 391–402. <https://doi.org/10.2131/jts.38.391>

Olausson, H., Wessberg, J., Morrison, I., McGlone, F., & Vallbo, Å. (2010). The neurophysiology of unmyelinated tactile afferents. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(2), 185–191. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.09.011>

Orefice, L. L. L., Zimmerman, A. L. L., Chirila, A. M. M., Sleboda, S. J. J., Head, J. P. P., & Ginty, D. D. D. (2016). Peripheral Mechanosensory Neuron Dysfunction Underlies Tactile and Behavioral Deficits in Mouse Models of ASDs. *Cell*, 166(2), 299–313. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.033>

Peñagarikano, O., Lázaro, M. T., Lu, X. H., Gordon, A., Dong, H., Lam, H. A., Peles, E., Maidment, N. T., Murphy, N. P., Yang, X. W., Golshani, P., & Geschwind, D. H. (2015). Exogenous and evoked oxytocin restores social behavior in the *Cntnap2* mouse model of autism. *Science Translational Medicine*, 7(271). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3010257>

Phaik Ooi, Y., Weng, S. J., Kossowsky, J., Gerger, H., & Sung, M. (2017). Oxytocin and Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmacopsychiatry*, 50(1), 5–13. <https://doi.org/10.1055/s-0042-109400>

Phiel, C. J., Zhang, F., Huang, E. Y., Guenther, M. G., Lazar, M. A., & Klein, P. S. (2001). Histone Deacetylase Is a Direct Target of Valproic Acid , a Potent Anticonvulsant , Mood Stabilizer , and Teratogen *. *Journal of Biological Chemistry*, 276(39), 36734–36741. <https://doi.org/10.1074/jbc.M101287200>

Prut, L., & Belzung, C. (2003). The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Behavioural Brain Research*, 143, 29–52. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(02\)00142-2](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(02)00142-2)

Pérez, J., Toledo, M., Herrera, D., Coria, G., García, L., Hernández, M., & Manzo, J. (2022). Effects of enriched environment on the expression of GABA receptors at the cerebellar vermis in the valproate rat model of autism. *Eneurobiologia*, 13(31), 1–10.

Reviriego, R. E., Bayón Yusta, J., Gutierrez Iglesias, A., & Galnares-Cordero, L. (2022). Trastornos del Espectro Autista: evidencia científica sobre la detección, el diagnóstico y el tratamiento.

Rodier, P. M., Ingram, J. L., Tisdale, B., Nelson, S., & Romano, J. (1996). Embryological origin for autism: Developmental anomalies of the cranial nerve motor nuclei. *Journal of Comparative Neurology*, 370(2), 247–261. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19960624\)370:2<247::AID-CNE8>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19960624)370:2<247::AID-CNE8>3.0.CO;2-2)

Ross, H. E., & Young, L. J. (2009). Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 30(4), 534–547. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.05.004>

Schachner, D. A., Shaver, P. R., & Mikulincer, M. (2005). Patterns of nonverbal behavior and sensitivity in the context of attachment relationships. *Journal of Nonverbal Behavior*, 29(3), 141–169. <https://doi.org/10.1007/s10919-005-4847-x>

Schiavi, S., Iezzi, D., Manduca, A., Leone, S., Melancia, F., Carbone, C., Petrella, M., Mannaioni, G., Masi, A., & Trezza, V. (2019). Reward-Related Behavioral, Neurochemical and Electrophysiological Changes in a Rat Model of Autism Based on Prenatal Exposure to Valproic Acid. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13(October), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00479>

Schirmer, A., Croy, I., & Ackerley, R. (2023). What are C-tactile afferents and how do they relate to “affective touch”? En *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 151). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105236>

Schneider, T., & Przewłocki, R. (2005). Behavioral alterations in rats prenatally to valproic acid: Animal model of autism. *Neuropsychopharmacology*, 30(1), 80–89. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300518>

Sefidgar, Y. S., MacLean, K. E., Yohanan, S., Van Der Loos, H. F. M. H., Croft, E. A., & Garland, E. J. (2016). Design and Evaluation of a Touch-Centered Calming Interaction with a Social Robot. *IEEE Transactions on Affective Computing*, 7(2), 108–121. <https://doi.org/10.1109/TAFFC.2015.2457893>

Semple, B. D., Blomgren, K., Gimlin, K., Ferriero, D. M., & Noble-haeusslein, L. J. (2013). Progress in Neurobiology Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. *Progress in Neurobiology*. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.04.001>

Servadio, M., Vanderschuren, L. J. M. J., & Trezza, V. (2015). Modeling autism-relevant behavioral phenotypes in rats and mice: Do “autistic” rodents exist? *Behavioural Pharmacology*, 26(6), 522–540. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000163>

Shamay-tsoory, S. G., & Abu-akel, A. (2015). The social salience hypothesis of oxytocin. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.020>

Shiffman, H. R. (2004). *Sensacion y Percepcion Un Enfoque Integrador* (p. 562). <https://books.google.com/books?id=l5swAAAACAAJ&pgis=1>

Stock, S., & Uvnäs-Moberg, K. (1988). Increased plasma levels of oxytocin in response to afferent electrical stimulation of the sciatic and vagal nerves and in response to touch and pinch in anaesthetized rats. *Acta Physiologica Scandinavica*, 132(1), 29–34. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1988.tb08294.x>

Strobel, S. M. K., Sills, J. M., Tim Tinker, M., & Reichmuth, C. J. (2018). Active touch in sea otters: In-air and underwater texture discrimination thresholds and behavioral strategies

for paws and vibrissae. *Journal of Experimental Biology*, 221(18).
<https://doi.org/10.1242/jeb.181347>

Tsuji, S., Yuhi, T., Furuhashi, K., Ohta, S., Shimizu, Y., & Higashida, H. (2015). Salivary oxytocin concentrations in seven boys with autism spectrum disorder received massage from their mothers: A pilot study. *Frontiers in Psychiatry*, 6(APR), 1–5.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00058>

Uvnäs-Morberg, K., Handlin, L., & Petersson, M. (2015). Self-soothing behaviors with particular reference to oxytocin release induced by non-noxious sensory stimulation. *Frontiers in psychology*.

Vallbo, Å. B., Olsson, H., & Westberg, J. (1999). Unmyelinated afferents constitute a second system coding tactile stimuli of the human hairy skin. *Journal of Neurophysiology*, 81(6), 2753–2763. <https://doi.org/10.1152/jn.1999.81.6.2753>

Voos, A. C., Pelphrey, K. A., & Kaiser, M. D. (2013). Autistic traits are associated with diminished neural response to affective touch. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 8(4), 378–386. <https://doi.org/10.1093/scan/nss009>

Wagner, G. C., Reuhl, K. R., Cheh, M., McRae, P., & Halladay, A. K. (2006). A new neurobehavioral model of autism in mice: Pre- and postnatal exposure to sodium valproate. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(6), 779–793.
<https://doi.org/10.1007/s10803-006-0117-y>

Walker, S. C., & McGlone, F. P. (2013). The social brain: Neurobiological basis of affiliative behaviours and psychological well-being. *Neuropeptides*, 47(6), 379–393.
<https://doi.org/10.1016/j.npep.2013.10.008>

Walker, S. C., Cavieres, A., Peñaloza-Sancho, V., El-Deredy, W., McGlone, F. P., & Dagnino-Subiabre, A. (2022). C-low threshold mechanoreceptive targeted dynamic touch modulates

stress resilience in rats exposed to chronic mild stress. *European Journal of Neuroscience*, 55(9–10), 2925–2938. <https://doi.org/10.1111/ejn.14951>

Walker, S. C., Trotter, P. D., Swaney, W. T., Marshall, A., & Mcglone, F. P. (2017a). C-tactile afferents: Cutaneous mediators of oxytocin release during affiliative tactile interactions? *En Neuropeptides* (Vol. 64, pp. 27–38). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2017.01.001>

Walker, S. C., Trotter, P. D., Swaney, W. T., Marshall, A., & Mcglone, F. P. (2017b). News and reviews C-tactile afferents: Cutaneous mediators of oxytocin release during affiliative tactile interactions? <https://doi.org/10.1016/j.npep.2017.01.001>

World Health Organization. (2013). *Autism spectrum disorders & other developmental disorders: From raising awareness to building capacity*. World Health Organization.

Wu, J., Dai, Y. C., Lan, X. Y., Zhang, H. F., Bai, S. Z., Hu, Y., Han, S. P., Han, J. S., & Zhang, R. (2021). Postnatal AVP treatments prevent social deficit in adolescence of valproic acid-induced rat autism model. *Peptides*, 137(December 2020). <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170493>

Yamasue, H., & Domes, G. (2017). *Oxytocin and Autism Spectrum Disorders*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/7854>

Yoshida, S., & Funato, H. (2021). *Physical contact in parent-infant relationship and its effect on fostering a feeling of safety*. *iScience*, 24(7), 102721. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102721>

Yu, H., Miao, W., Ji, E., Huang, S., Jin, S., Zhu, X., Liu, M. Z., Sun, Y. G., Xu, F., & Yu, X. (2022). Social touch-like tactile stimulation activates a tachykinin 1-oxytocin pathway to promote social interactions. *Neuron*, 110(6), 1051-1067.e7. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2021.12.022>

Yujie, H., Rong, Z., Erken, K., Jingjing, L., Junqi, W., Haiping, P., & Jun, G. (2023). *Social dysfunction in autism spectrum disorder: Touch and oxytocin. Advances in Psychological Science*, 31(5), 800–814. <https://doi.org/10.3724/SP.J.1042.2023.00800>

Ziolkowski, L. H., Gracheva, E. O., & Bagriantsev, S. N. (2022). Tactile sensation in birds: Physiological insights from avian mechanoreceptors. *Current Opinion in Neurobiology*, 74, 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2022.102548>

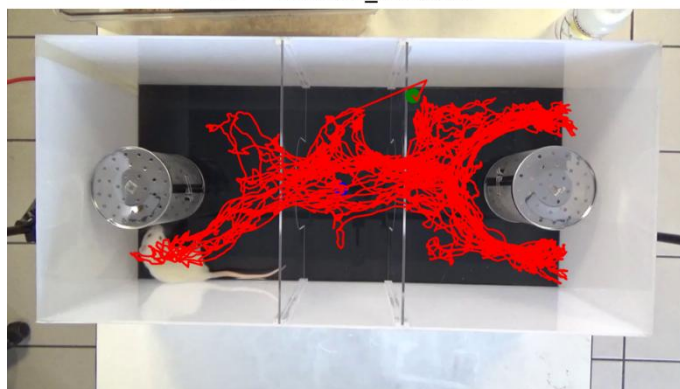
Anexos

ANEXO 1

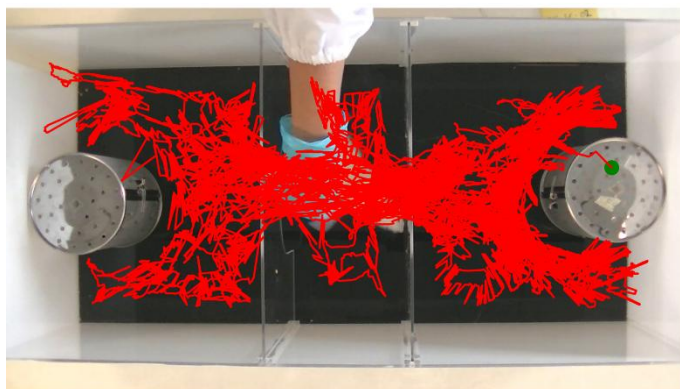
Trayectorias representativas obtenidas mediante DeepLabCut durante la prueba de tres cámaras.

Se muestran ejemplos de la reconstrucción de la trayectoria espacial de un sujeto perteneciente a cada grupo experimental (SS, SS+E, VPA y VPA+E). Las líneas rojas representan la posición estimada del animal a lo largo de la sesión experimental, generada a partir del seguimiento automatizado cuadro por cuadro mediante DeepLabCut. Estas trayectorias fueron utilizadas para el cálculo de variables conductuales como la distancia recorrida y los patrones de exploración espacial dentro del aparato de tres cámaras.

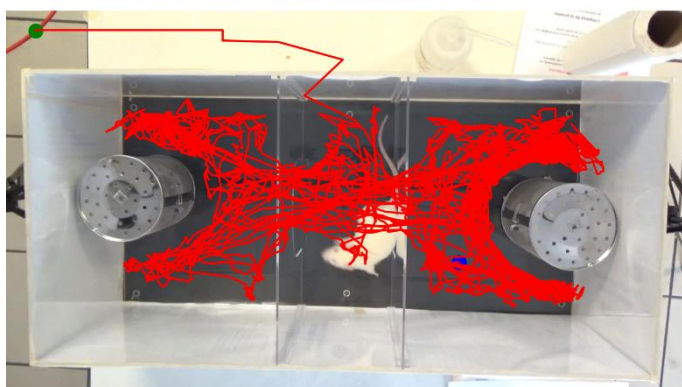
SS - C9SS05_cortado



SS+E - C16SE02



VPA - C4V03



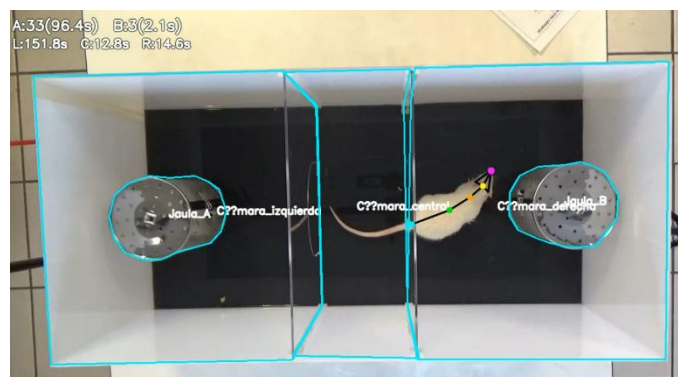
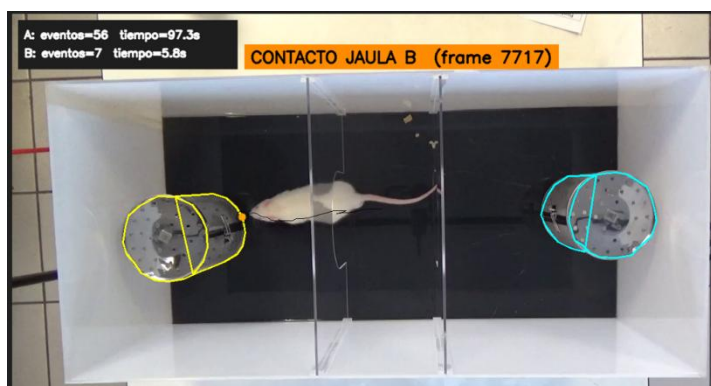
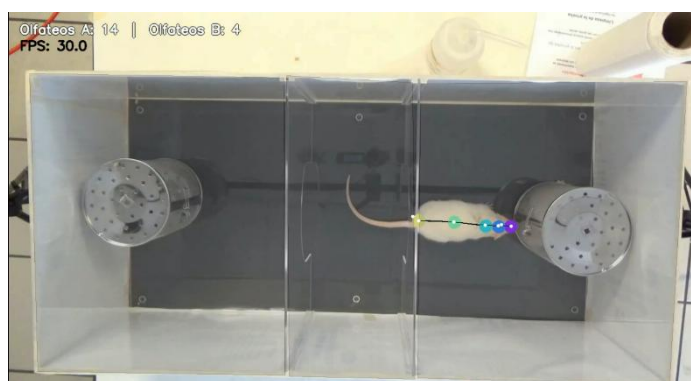
VPA+E - C8VE06



ANEXO 2

Ejemplos del procesamiento y análisis automatizado de videos mediante DeepLabCut.

Las imágenes muestran distintas etapas del análisis conductual realizado durante la prueba de tres cámaras. Se ilustran la delimitación de las regiones de interés (ROIs), el seguimiento automatizado de puntos corporales del animal, la identificación de eventos de contacto con los estímulos y la cuantificación de variables conductuales como el tiempo de permanencia, el número de contactos y la exploración de cada zona. Estas herramientas permitieron obtener de manera objetiva las medidas utilizadas en los análisis posteriores.





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS COGNITIVAS



Cuernavaca, Morelos a 18 de agosto de 2026.

Psic. Uriel Mendoza Acosta
Jefe de Posgrado y Vinculación
Centro de Investigación en Ciencias Cognitivas
Universidad Autónoma del Estado de Morelos
PRESENTE

Por medio de la presente le comunico que he leído la tesis EFECTOS DE LA ESTIMULACIÓN DEL TACTO AFECTIVO EN LA BÚSQUEDA DE INTERACCIÓN SOCIAL Y NIVELES DE OXITOCINA EN EL CEREBRO EN UN MODELO DE AUTISMO EN ROEDORES INDUCIDO POR ACIDO VALPROICO, que presenta la egresada:

Erika Montiel García

para obtener el grado de Maestra en Ciencias Cognitivas. Considero que dicha tesis está terminada por lo que doy mi **voto aprobatorio** para que se proceda a la defensa de la misma.

Baso mi decisión en lo siguiente:

La tesis de la alumna Erika Montiel propone el tacto afectivo como un mecanismo fundamental de cognición social bottom-up implicado en el desarrollo de la sociabilidad que participa en el establecimiento de los procesos básicos de cognición social, así como un mecanismo alterado parte del fenotipo autista involucrado en las alteraciones del sistema oxitocinérgico y la interacción social. En la tesis se propone que el tacto afectivo, el cual se ha visto que mejora algunos de los síntomas sociales del autismo en humanos y al ser una vía que activa núcleos oxitocinérgicos en el tálamo cerebral, podría participar en el desarrollo y la modulación de dichos núcleos y su actividad en la producción de oxitocina y, por ello, producir una mejora en los síntomas sociales del autismo. Para probar esta hipótesis, se evaluó el tratamiento con tacto afectivo en un modelo de autismo en ratas inducido por la administración postnatal de ácido valproico, así como la propia validación del modelo. En los resultados, se mostró que el modelo produce un fenotipo compatible con características conductuales de autismo leve. En segundo lugar, se pudo mostrar que el tratamiento con tacto afectivo produce mejorías significativas en algunos de los signos asociados al comportamiento alterado inducido por la administración de ácido valproico, lo cual sugiere que el tacto afectivo participa de manera importante tanto en las alteraciones de los mecanismos en el fenotipo autista como en la posible mejoría de los síntomas, y sugiriendo que la estimulación de las vías oxitocinérgicas podrían participar de manera importante en la mejoría de las personas con trastorno del espectro autista a través del tacto afectivo.



Av. Universidad 1001 Col. Chamilpa, Cuernavaca Morelos, México, 62209, Edificio 41,
Tel. 777 329 70 00, Ext. 3753 enlace.cincco@uaem.mx

UAEM
RECTORÍA
2023-2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS COGNITIVAS



CINCCO

Por lo anterior considero que la alumna ha desarrollado un excelente trabajo de investigación, que incluye la propuesta teórica, el diseño experimental, la metodología así como los aspectos cotidianos de la vida en el laboratorio como es el manejo de animales, la preparación de reactivos y soluciones, el análisis de resultados, así como la innovación con el desarrollo de un instrumento que determina el tiempo de tacto afectivo administrado a los animales, por lo que la alumna y la tesis se encuentran listas para pasar al examen de grado.

Sin más por el momento, quedo de usted

Atentamente

(e.firma UAEM)

Dr. Germán Octavio López Riquelme
PITC titular A
CINCCO, UAEM





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

GERMAN OCTAVIO LOPEZ RIQUELME | Fecha:2026-08-20 10:53:45 | FIRMANTE

AIPEti5Jn2W6fSAEpDuGergDjJlyQKSk1OOUK6FSCiNiR+n0I+kJZo3a7X8z36KQ4nMpQqJbtq9H+WJGx7GwTO6tz5026tkWYstr75rHGGTLjqE8M+a3NPY6+pNmIKztHYcUsFVy
ckMcfArqWsSDcV1DjfyZ30sktvahsF1S9BnbY7D0sMv5Ba5jmXpfWq4II6N5ek9zYkh29eniRY0Ub87vZW4S5vAPFZ1IRvmqvE2/mtrgs0GWt48I0+btOsx+olrgkmLE5bOQtKYCF4/
sfhRUmNt933VeAy7zavjqvovmv40/qYUTLkdCC5vWfkCsnA6WaD5e/TFDmkeiPkMPA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[mwyjVsk78](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/ILUE4S55I6ypdb0335Au2BAzk0cFYCDK>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS COGNITIVAS

Laboratorio de Neurobiología Cognitiva

Cuernavaca, Morelos, 24 de agosto de 2026

Psic. Uriel Mendoza Acosta
Jefe de Posgrado y Vinculación
Centro de Investigación en Ciencias Cognitivas
Universidad Autónoma del Estado de Morelos
PRESENTE

Por medio de la presente, comunico a usted que he leído la tesis intitulada: **EFFECTOS DE LA ESTIMULACIÓN DEL TACTO AFECTIVO EN LA BÚSQUEDA DE INTERACCIÓN SOCIAL Y NIVELES DE OXITOCINA EN EL CEREBRO EN UN MODELO DE AUTISMO EN ROEDORES INDUCIDO POR ACIDO VALPROICO**, que presenta el egresado:

Erika Montiel García

para obtener el grado de Maestro en Ciencias Cognitivas. Considero que dicha tesis está terminada por lo que doy mi **voto aprobatorio** para que se proceda a la defensa de la misma.

Bajo mi decisión en lo siguiente:

La tesis experimental presentada por la Lic. Montiel, tuvo una estructura bien planteada para poder cubrir su objetivo general y sus objetivos particulares. El análisis de los manuscritos que le permitieron plantear sus antecedentes y su marco teórico son bastante claros y eso le permitió sustentar la parte teórica de su tesis con solvencia. Sus resultados me parecen adecuados para la maestría y su conclusión está bien planteada. Considero que la tesis tiene la calidad esperada de una alumna del nivel de maestría y por lo tanto creo adecuado que la Lic. Montiel reciba el grado de Maestra en Ciencias Cognitivas.

Sin más por el momento, quedo de usted

Atentamente

(FIRMA ELECTRÓNICA UAEM)
DR. HÉCTOR SOLIS CHAGOYÁN
Profesor Investigador de Tiempo Completo



Av. Universidad 1001 Col. Chamilpa, Cuernavaca Morelos, México, 62209, Edificio 41,
Tel. 777 329 70 00, Ext. 2240, 3753, 3762 / hector.solis@uaem.mx

UAEM
RECTORÍA
2023-2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

HÉCTOR SOLÍS CHAGOYAN | Fecha:2026-08-24 11:19:32 | FIRMANTE

eaXgic0zv1HmKjsRNgZds9OzdWeXWVGPGzBS3qVULXjf2gzgOvtAuMxMzC1sLquKqzJmTbFxx0GUMTnZ6fsimsgs856fg2KxTlit8v5pi1wYDGHqI/g6Jf+AowKBWhFdwePsjTOoBi
vFGRBW22jJht4BKE/ZLgZiizM+L3L3K3d18nX9lrtoUrZnVv9LbECwJzJBWBSNI+XVRk30JZID4UkU8ux7ZWoaD0lJd3bclg97Bx0eAAioz1hdJ97/FAuq1qC7zeiuJQqc/ZVDFwxlm
i+MMu063lJpB+j0jNGqypilqiodPHVy8/JfflEleAB58CQJYeWDXGaD7Y9tTkhgA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[wh6j2MsYT](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/FW1gllrZccRuCETkxmUMulOBpuV5RbR1>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



Universidad Veracruzana

INSTITUTO DE NEUROETOLOGÍA

Xalapa, Ver a 17 de agosto de 2026

Psic. Uriel Mendoza Acosta
Jefe de Posgrado y Vinculación
Centro de Investigación en Ciencias Cognitivas
Universidad Autónoma del Estado de Morelos
PRESENTE

DR. Luis Castelazo s/n

KM 3.5
Carretera federal Xal.
Ver. Col. Industrial
Animas C.P. 91190
Xalapa, Ver.
México

Tel. 01 228 841-89-19

Fax. 841-89-20

Cuauhtemoc No. 41
Catemaco, Ver. México
C.P. 95870

Por medio de la presente le comunico que he leído la tesis **EFFECTOS DE LA ESTIMULACIÓN DEL TACTO AFECTIVO EN LA BÚSQUEDA DE INTERACCIÓN SOCIAL Y NIVELES DE OXITOCINA EN EL CEREBRO EN UN MODELO DE AUTISMO EN ROEDORES INDUCIDO POR ACIDO VALPROICO**, que presenta la egresada:

Erika Montiel García

para obtener el grado de Maestra en Ciencias Cognitivas. Considero que dicha tesis está terminada por lo que doy mi **voto aprobatorio** para que se proceda a la defensa de la misma.

Baso mi decisión en lo siguiente: La alumna ha desarrollado su proyecto de investigación de manera exitosa, demostrando su desempeño en cada examen tutorial. A su vez, se le agradece que la alumna haya considerado las observaciones solicitadas a su documento de tesis el cual muestra la calidad que se requiere para la obtención de su grado académico.

Sin más por el momento, quedo de usted.

ATENTAMENTE


Dra. María de Jesús Rovillosa Hernández
Investigador T.C.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

MARÍA DE JESÚS ROVIROSA HERNÁNDEZ | Fecha:2026-08-18 14:00:26 | FIRMANTE

om+e5UtmFiaZQZcVfzmmT7W2cw0pQSx2DvMHleT63GSGeS2E5VimKg9PaSPNjoUzk4b0fkzMG42eG73HmW0ckaT5ErpU0pQShsZnjMYKFaXt3jo7Z6F2O8tVqObIC5kPTD9QStyx0boITWj6kZhWdXn28pYcJMtSNX4FeQWBtMvhqKZLm/fMUbpUM3PaLEis+vPdBoW2ySNIYBYDhUKXDuljc1GtnrL7Pcq7/vXxauYIjH2QR/J0swfXBGgxKe9fyvKgWtJQHS6/NVfEPUs6X93istd0tMuoyfw2DKStLbWuZCNmWfV2KrrBSyTEBl1cP+ad/U/AapX175D6SiiTMQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



dT3OCHktu

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/IJNWwGMhMpNbd42T0e9V6z656TdnRt9>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



Universidad Veracruzana
Instituto de Investigaciones Cerebrales

Región Xalapa

Voto Aprobatorio
15/06/2026

Psic. Uriel Mendoza Acosta
Jefe de Posgrado y Vinculación
Centro de Investigación en Ciencias Cognitivas
Universidad Autónoma del Estado de México
Presente

Dr. Luis Castelazo s/n
Col. Industrial Ánimas
C.P. 91190
Xalapa, Ver.

Teléfono
(228) 841-8900
EXT. 13067

Correo Electrónico
jmanzo@uv.mx

Respetable Psic. Mendoza Acosta,

Por medio de la presente le comunico que he leído la tesis EFECTOS DE LA ESTIMULACIÓN DEL TACTO AFECTIVO EN LA BUSQUEDA DE INTERACCIÓN SOCIAL Y NIVELES DE OXITOCINA EN EL CEREBRO EN UN MODELO DE AUTISMO EN ROEDORES INDUCIDO POR ACIDO VALPROICO, que presenta la egresada:

Erika Montiel García

para obtener el grado de Maestra en Ciencias Cognitivas. Considero que dicha tesis está terminada por lo que doy mi **voto aprobatorio** para que se proceda a la defensa de la misma.

Baso mi decisión en lo siguiente:

Considero que se trata de un trabajo de investigación original, pertinente y bien estructurado, que aborda una temática de gran relevancia en el campo de las neurociencias y el estudio del trastorno del espectro autista. La autora demuestra un adecuado dominio del marco teórico, desarrolla una metodología consistente con los objetivos planteados y presenta resultados que aportan evidencia valiosa para la comprensión de la relación entre el tacto afectivo y la conducta social en un modelo experimental. Si bien existen algunos aspectos susceptibles de fortalecerse o profundizarse, como ocurre de manera natural en toda tesis académica de investigación, dichas observaciones no afectan la solidez general del estudio ni la validez de sus conclusiones. En consecuencia, considero que la tesis cumple satisfactoriamente con los requisitos académicos y científicos exigidos para la obtención del grado de Maestra en Ciencias Cognitivas, por lo que emito mi voto aprobatorio.

Sin más por el momento, quedo de usted

Atentamente,

"Lis de Veracruz: Arte, Ciencia, Luz"

Dr. Jorge Manzo Denes
Instituto de Investigaciones Cerebrales
Universidad Veracruzana
Xalapa, Ver.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

JORGE MANZO DENES | Fecha:2026-06-15 10:54:23 | FIRMANTE

i6n58hzA23BZB2m3IVX0eyhuN3WkDelleiCHvg0d2QQUepMI6b5OIP7SHHfxl4Bb7VibtjOh5LI6GYeOSnx14SCIsj6i8dblo0/67pMI6FOCn4VCx2eorWBqIQQteQBB5CJzqxivrLctQteWpVjy7SXJuqWntZrbuERXtCVLGP7XEgB2ngZLTx3NGrGrFtSIQMeQ1qvEtm4ly+fDOC0iFhhuqE98MBwP3pYxLu4DF5atxbYBoQkW5I44Y7YInSqntqEnKnW1RvAqxD8S8FPXl8k6rtFRcu8QpmYq9gDtABL89RrBtvgG4JxLU0pHD0eMCXSPmPMYQszq9AeGKitZgA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[uNRgiEwL0](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/nQSLIEtZVvpHrt9URKr4BTj39kg8XG7n>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN BIODIVERSIDAD Y CONSERVACIÓN

Agosto 20-2026

Psic. Uriel Mendoza Acosta
Jefe de Posgrado y Vinculación
Centro de Investigación en Ciencias Cognitivas
Universidad Autónoma del Estado de Morelos
PRESENTE

Por medio de la presente le comunico que he leído la tesis EFECTOS DE LA ESTIMULACIÓN DEL TACTO AFECTIVO EN LA BÚSQUEDA DE INTERACCIÓN SOCIAL Y NIVELES DE OXITOCINA EN EL CEREBRO EN UN MODELO DE AUTISMO EN ROEDORES INDUCIDO POR ACIDO VALPROICO, que presenta la egresada:

Erika Montiel García

para obtener el grado de Maestra en Ciencias Cognitivas. Considero que dicha tesis está terminada por lo que doy mi **voto aprobatorio** para que se proceda a la defensa de la misma.

Baso mi decisión en lo siguiente:

La tesis se desarrolló en varios capítulos de revisión y experimental. El trabajo es muy completo, en las revisiones de literatura, y bien desarrollado el experimento y la interpretación de los resultados. Por tal razón doy mi voto aprobatorio.

Sin más por el momento, quedo de usted

Atentamente

Firma electrónica

DRA. MARÍA MARCELA OSORIO BERISTAIN
PROFESORA INVESTIGADORA



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

MARIA MARCELA OSORIO BERISTAIN | Fecha:2026-08-20 10:50:47 | FIRMANTE

mMRCY/uu00ptWNkTSPqvhRhyuYNSR42FBlagx63q4wRRTSxRj8bBOoXqAUMu/rc2wxU/SHbOD4MEtOFiHSlvZw1IFwKKI2bhIW35sIJHzgc01gY6YMeWabYz9fuSu2Y1zb0nlqj7f4wY3596ddEX4wQo6mzaqpl0n3alkuHMOl+qybqsw6UNbHk0rm6cktvPJ0qdjWV/pl8iXmfl7QG0JRltJPpnnmAFvyD6eCITJk9SuBonJqE1jF9PZ7bKlhrpMVImC7bHPzTdQ/XKcbA4M54Yvt5oyp6qGl57g6bRHDwMlx3dqTIIKEKTcraPK9CJSygUmMH5i30bVOkv4do3vg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



qz8ueNYTP

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/XAPeohSE5K45mvk4NNrdzWT5CCKJBXNn>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029