

Revisión de tema

NEUROBIOLOGÍA DEL AMOR ROMÁNTICO

Diana Carolina Acosta-Quevedo¹
Iván Felipe Pradilla²
María Alejandra Palacios-Ariza³

1. Médico Especialista en Psiquiatría, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C., Colombia. Estudiante Maestría en Trastornos de la Conducta Alimentaria, Universidad Europea de Madrid, España.
2. Médico MSc en Epidemiología. Estudiante segundo año especialización en neurología. Grupo de Neurociencias de la Universidad del Rosario (NeURos), Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá D.C., Colombia.
3. Médico MSc en Epidemiología. Especialista en educación para profesionales de la salud. Instructor Asistente Unidad de Investigación, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá D.C., Colombia.

FINANCIACIÓN

No se obtuvo financiación externa para este estudio.

DECLARACIÓN DE ENVÍO

El contenido de este manuscrito proviene de una idea original de sus investigadores y no ha sido publicado previamente.

RESUMEN

El amor romántico es un sentimiento complejo característicamente dirigido hacia una sola persona, que involucra componentes eróticos, cognitivos, emocionales y conductuales. Estos componentes y su estrecha relación son difíciles de describir por separado. Esta dificultad es una consideración necesaria tanto para la investigación en modelos animales, como para estudios en seres humanos. Tomados de forma individual, cada uno de los procesos cognitivos se puede asociar a análogos en otros organismos, que sirven como punto de partida para el estudio de la neurobiología del amor. La presente revisión toma la perspectiva desde los factores neuroendocrinos involucrados en procesos cognitivos asociados al amor romántico. Las regiones neuroanatómicas involucradas se discuten en el contexto de la densidad de neurotransmisores y sus receptores, y de sus patrones de activación bajo diferentes estímulos en imágenes funcionales. El estudio de la neurobiología del amor romántico ha avanzado de forma significativa en los últimos años, con grandes contribuciones de modelos animales a imágenes funcionales.

Palabras clave: Amor; Neurobiología; Oxitocina; Vasopresina; Serotonina; Neuroimágenes funcionales.

Recibido: 06/04/2022

Aceptado: 22/09/2022

Correspondencia: mapalaciosar@unisanitas.edu.co

THE NEUROBIOLOGY OF ROMANTIC LOVE

ABSTRACT

Romantic love is a complex feeling typically directed towards a single person, involving erotic, cognitive, emotional and behavioral components. These components and the strong relationships between them are difficult to describe separately. This difficulty is a key consideration for animal research models and human studies alike. Taken individually, each of the cognitive processes can be related to analog processes in other organisms, which serve as the starting point for the study of the neurobiology of love. This review adopts a view based on the neuroendocrine factors associated with the cognitive processes involved in romantic love. The neuroanatomical regions involved are discussed in the context of neurotransmitter and receptor density, and of activation patterns triggered by different stimuli detected by means of functional imaging. The study of the neurobiology of romantic love has advanced significantly in recent years, with great contributions from animal models to functional imaging.

Key words: Love; Neurobiology; Oxytocin; Vasopressin; Dopamine; Serotonin; Functional neuroimaging.

INTRODUCCIÓN

El amor es una emoción humana con alta complejidad e impacto en las características de cualquier cultura. El amor romántico es tan solo uno de los tipos de amor identificados desde la antigüedad, pero quizás se preste con mayor facilidad a la indagación científica. A diferencia del Ágape (amor universal e incondicional), por ejemplo, es más sencillo pensar en un sustrato neurobiológico para el amor romántico (1). Esto se debe a que este tipo de amor está íntimamente ligado a la propagación de la especie, de modo que la expectativa de encontrar procesos análogos en otras especies es razonable.

El amor romántico es un sentimiento complejo característicamente dirigido hacia una sola persona, que involucra componentes eróticos, cognitivos, emocionales y conductuales. Estos componentes y su estrecha relación son difíciles (si no imposibles) de describir por separado. Por lo tanto, es importante mencionar que cualquier estudio de “amor romántico” es un estudio de un sentimiento con varios componentes, algunos de los cuales (ej. el erótico) pueden actuar independientemente de los demás (2). Sin

embargo, lo contrario no puede ser cierto, ya que todos los componentes anteriores constituyen ingredientes esenciales del amor romántico (3). La experiencia nos indica que la información visual desempeña un papel principal en despertar y mantener el amor romántico y, sin embargo, no se sabe con precisión cuales son los mecanismos neuronales que subyacen a este sentimiento complejo.

A pesar de que se tenga un argumento evolutivo para soportar la exploración de la neurobiología del amor romántico, es necesario adoptar una premisa adicional: la presunción de que la complejidad de las relaciones románticas es un fenómeno emergente producto de procesos cognitivos discretos (4,5). Esta premisa es un prerrequisito tanto para la investigación en modelos animales, como para estudios en seres humanos. Tomados de forma individual, cada uno de los procesos cognitivos se puede asociar a análogos en otros organismos, que sirven como punto de partida para el estudio de la neurobiología del amor (NBAR). La presente revisión tomará la perspectiva desde los factores neuroendocrinos involucrados en procesos cognitivos asociados al amor romántico. Las regiones neuroanatómicas involucradas se discutirán

en el contexto de la densidad de neurotransmisores y sus receptores, o de sus patrones de activación bajo diferentes estímulos en imágenes funcionales. La resonancia magnética funcional (RMF) es una técnica de neuroimagen capaz de detectar los cambios fisiológicos ocurridos en el cerebro relacionados con los procesos mentales, en este caso, relacionados con el amor romántico (6).

TODO INICIA CON UN MODELO ANIMAL: EL TOPILLO DE LA PRADERA

Los mecanismos involucrados en la formación de vínculos de pareja en animales se han entendido como el predecesor evolutivo del amor romántico en los seres humanos. Estos vínculos se caracterizan por compartir el territorio, el cuidado biparental de las crías, y el apareamiento preferencial sin o con exclusividad. Este último se denomina monogamia sexual, y es uno de los comportamientos que se usa como modelo en la NBAR. Sin embargo, la monogamia sexual es infrecuente en la naturaleza, lo que reduce el número de potenciales organismos para el estudio. Esto ha llevado a que el grueso de la investigación en la NBAR se derive de los topillos de la pradera (*Microtus ochrogaster*), que forman vínculos sexualmente monógamos de por vida (7).

Los topillos de la pradera cuentan además con una especie cercanamente relacionada que no exhibe monogamia sexual (*Microtus montanus*). Las diferencias en los patrones de expresión de neurotransmisores entre estas dos especies han permitido enriquecer modelos conceptuales del vínculo de pareja (8). Los animales que han formado este vínculo pasan más tiempo en contacto cercano con su pareja que con un animal introducido como estímulo, e incluso pueden mostrar agresividad hacia otros machos o hembras. Este modelo ha permitido dilucidar mecanismos que parecen estar conservados en seres humanos, y han sido una fuente valiosa de hipótesis de investigación. En particular, mucho de lo que se conoce alrededor del rol de la oxitocina y la vasopresina en la formación de vínculos de pareja se ha derivado del estudio de estos animales (Figura 1).

FIGURA 1: Paralelo de las funciones descubiertas en modelos animales de la oxitocina y la vasopresina.

Oxitocina
<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta el contacto social • Aumenta el deseo de formar pareja • Aumenta el vínculo social • Disminuye la agresión • Aumenta la relajación y el bienestar • Disminuye la ansiedad • Disminuye el estrés • Disminuye la liberación de glucocorticoides • Aumenta las contracciones uterinas • Aumenta el deseo sexual • Mejora la memoria y las funciones ejecutivas • Aumenta las funciones parasimpáticas autonómicas
Vasopresina
<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta los comportamientos sociales positivos • Aumenta la probabilidad de seleccionar pareja • Aumenta el apego • Aumenta los comportamientos agresivos territoriales • Agonista de la oxitocina, antagonista parcial • Aumenta la atracción • Disminuye la ansiedad • Aumenta la presión sanguínea • Modula la liberación de corticoides • Aumenta los comportamientos sexuales • Aumenta el circuito de recompensa • Mejora la memoria, el aprendizaje y la atención • Regulación simpática y parasimpática

OXITOCINA

La oxitocina (OT) es un péptido que ha sido involucrado en un gran número de comportamientos sociales, incluyendo el vínculo materno, comportamientos empáticos y la capacidad de identificar otros animales como agentes sociales (9-12). Esta hormona es sintetizada en los núcleos paraventricular (NPV) y supraóptico (NSO) del hipotálamo, cuyas proyecciones alcanzan tanto la hipófisis posterior, como otras regiones en el encéfalo que expresan receptores de oxitocina (ROT) (13). El uso clínico de la oxitocina se encuentra asociado a su liberación hipofisiaria, produciendo contracciones uterinas y estimulando la eyección de leche materna. Tras el parto, la liberación central de esta hormona es fundamental para la formación del vínculo materno (14). En efecto, en ratones con *knockout* del gen de la oxitocina se observa un incremento significativo en el abandono de la cría (15). Este primer vínculo, sin duda esencial para los mamíferos, se ha postulado

como predecesor evolutivo a la formación del vínculo de pareja (16).

En los topillos de la pradera se han observado efectos específicos e inespecíficos de la oxitocina en la formación del vínculo de pareja. De forma inespecífica, la infusión intraventricular de oxitocina facilita la formación de vínculos de pareja en estos animales (17). Por otro lado, al comparar la densidad de receptores en topillos monógamos y topillos promiscuos se identifican diferencias claras (18). En los topillos de la pradera se identificó una mayor densidad de receptores en la corteza prefrontal ventromedial, el núcleo accumbens (NA), la estría terminal, los núcleos medianos del tálamo y la amígdala lateral. En la especie promiscua de topillo (*M. montanus*), la distribución se concentró en el septo lateral, el núcleo ventromedial del hipotálamo y el núcleo cortical de la amígdala (19). La inhibición de los ROT en el septo lateral por medio de un antagonista puede eliminar la preferencia por la pareja en topillos machos (20). Adicionalmente, se ha mostrado que la supresión en la expresión del ROT por medio de ARN de interferencia en el NA impide la formación del vínculo de pareja en los topillos (21). Así mismo, ensayos de sobre-expresión del ROT en el NA realizados por el mismo grupo encontraron una facilitación de la creación del vínculo (22).

En humanos, el rol de la OT en comportamientos asociados con el amor romántico se ha estudiado por medio de neuroimágenes, mediciones en plasma y utilizando la aplicación intranasal de la misma. Los niveles plasmáticos de OT en personas que recientemente se han enamorado son considerablemente mayores que los de personas solteras (23). Por otro lado, los estudios de aplicación intranasal de OT han mostrado efectos sobre la distancia social entre hombres y mujeres, la atractividad de caras, e incluso la mediación de conflictos entre parejas (24-26). La aplicación intranasal de OT en hombres produjo un incremento en la calificación de atractividad al ver fotos de su pareja, pero no tuvo efecto en la atractividad de otras mujeres (27). El efecto de la familiaridad con la persona se controló utilizando imágenes de mujeres conocidas, sin observar cambios tras la administración

de OT. Este mismo estudio identificó un incremento en la señal dependiente de nivel de oxígeno en el NA y en el área tegmental ventral. Es interesante que el rol de los ROTs en el NA en etapas tempranas y más avanzadas del amor romántico se encuentre conservado en topillos y humanos.

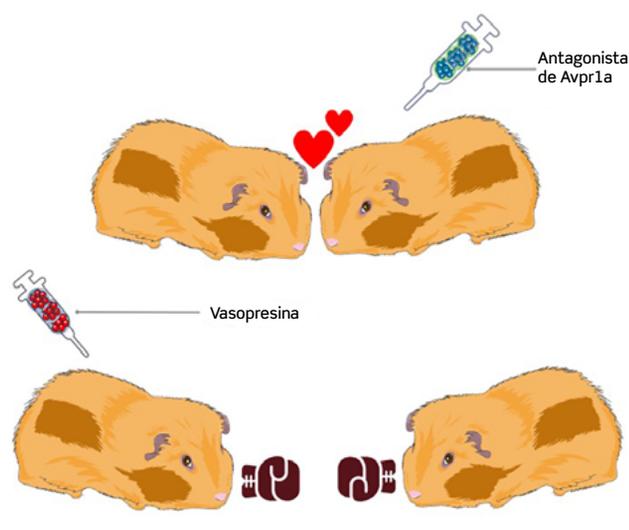
Otro hallazgo que se encuentra tanto en topillos como humanos es el de la distancia social tras la administración de OT. Un experimento aleatorizado, doble-ciego, y controlado por placebo quiso determinar tanto la distancia ideal de parada para una interacción con una mujer atractiva que a su vez era investigadora, como la distancia a la que los sujetos se sintieron un poco incómodos (26). El desenlace principal encontró que la administración de OT incrementaba de forma significativa la distancia ideal de parada sólo en sujetos en relaciones monógamas. Esto es comparable a los hallazgos de tiempo de contacto cercano entre topillos en los estudios de estimulación de OT (17).

VASOPRESINA

La oxitocina y la arginina vasopresina (AVP) son péptidos estructuralmente similares (difieren en sólo en dos aminoácidos). Sin embargo, la actividad de la AVP se extiende a distintos sistemas por medio de receptores específicos. En el cerebro, los receptores V1a modulan el comportamiento de los topillos de la mano con la OT (28). Como es el caso con los ROTs, los receptores de vasopresina (AVPr1a) muestran una distribución distinta entre las especies monógamas y promiscuas. En los topillos de la pradera, la densidad de los AVPr1a es alta en el pálido ventral (PV) en comparación con las especies promiscuas (*M. montanus*, *M. pennsylvanicus*) (29). También de forma similar a la OT, los ensayos de inhibición de AVPr1a en el PV muestran una reducción en la preferencia por la pareja en topillos machos, y su sobreexpresión induce comportamientos asociados con la formación del vínculo de pareja en *M. pennsylvanicus* (30). La densidad de AVPr1a en el septo lateral es también necesaria para el reconocimiento social y la formación del vínculo de pareja (20,31). La infusión de antagonistas del AVPr1a

puede además eliminar los comportamientos agresivos hacia topillos extraños usualmente observados en topillos de la pradera (Figura 2) (32). Esto ha demostrado algo similar en humanos, en donde la administración vasopresina intranasal aumenta la agresión defensiva en juegos tanto en hombres y mujeres, o los niveles de deshonestidad y agresividad en mujeres (33,34).

FIGURA 2: Efectos de la infusión de vasopresina y antagonistas del receptor de vasopresina (Avpr1a) en el topillo de la pradera.



El rol de esta hormona se ha centrado alrededor del reconocimiento social. Este actúa como prerrequisito para la formación del vínculo de pareja puesto que el animal debe primero fijar una imagen de la pareja (35). Esto ha sido replicado en humanos por medio de estudios de aplicación intranasal de vasopresina. Un estudio realizado por Zink et al. utilizando imágenes de resonancia magnética funcional y tareas de reconocimiento social implícito, se evaluó el efecto de la vasopresina en la actividad neuronal relacionada con la familiaridad social en hombres para determinar las regiones del cerebro implicadas. Este estudio concluyó que, para el grupo recibiendo placebo, la actividad en la unión temporoparietal izquierda se incrementa al observar caras no familiares, pero no al observar caras familiares (36).

DOPAMINA

La dopamina juega un papel crítico en la asociación de estímulos con recompensas y ha sido implicada en mecanismos de aprendizaje y adicción. La actividad de la dopamina en la formación del vínculo de pareja estaría mediada por la actividad de la OT y la AVP. El apareamiento estimula la liberación de dopamina de neuronas ubicadas en el área tegmental ventral al NA y a la corteza prefrontal medial, mediando la formación de la preferencia de pareja (37). Esta respuesta es inhibida por la administración de un antagonista del receptor de dopamina tipo D2. Por otro lado, la administración de un agonista de estos mismos receptores puede inducir esta respuesta incluso si no ha ocurrido apareamiento (38). La actividad de los receptores D2 está en contraposición a la de los receptores D1, cuya estimulación inhibe la formación del vínculo de pareja (39). El mantenimiento de este vínculo puede involucrar una reorganización en la actividad de receptores D1 y D2 en el NA tras la cohabitación con una hembra. Tras 2 semanas de cohabitación, se observa un incremento en la actividad de los receptores D1, sin cambios en la actividad de los receptores D2. Esto se hace manifiesto en la aparición de comportamientos agresivos hacia hembras y machos desconocidos (39). El tiempo es un elemento fundamental y es notable que estos comportamientos aparecen 24 horas tras el apareamiento, indicando que este mecanismo de neuro plasticidad en el NA no es fundamental para el establecimiento inicial del vínculo de pareja, pero sí juega un papel significativo en su mantenimiento.

Las neuronas ricas en receptores D2 se proyectan hacia el pálido ventral, que tiene una alta densidad de receptores AVPr1a, potencialmente integrando señales de estos dos sistemas (40). Por otro lado, la integración de los mecanismos de la OT y la dopamina puede ocurrir en el NA. El apareamiento estimula la liberación de dopamina por neuronas en el área tegmental ventral y en la corteza prefrontal medial hacia el NA. El apareamiento también produce la liberación de OT del núcleo paraventricular al NA y al área tegmental ventral, estimulando a

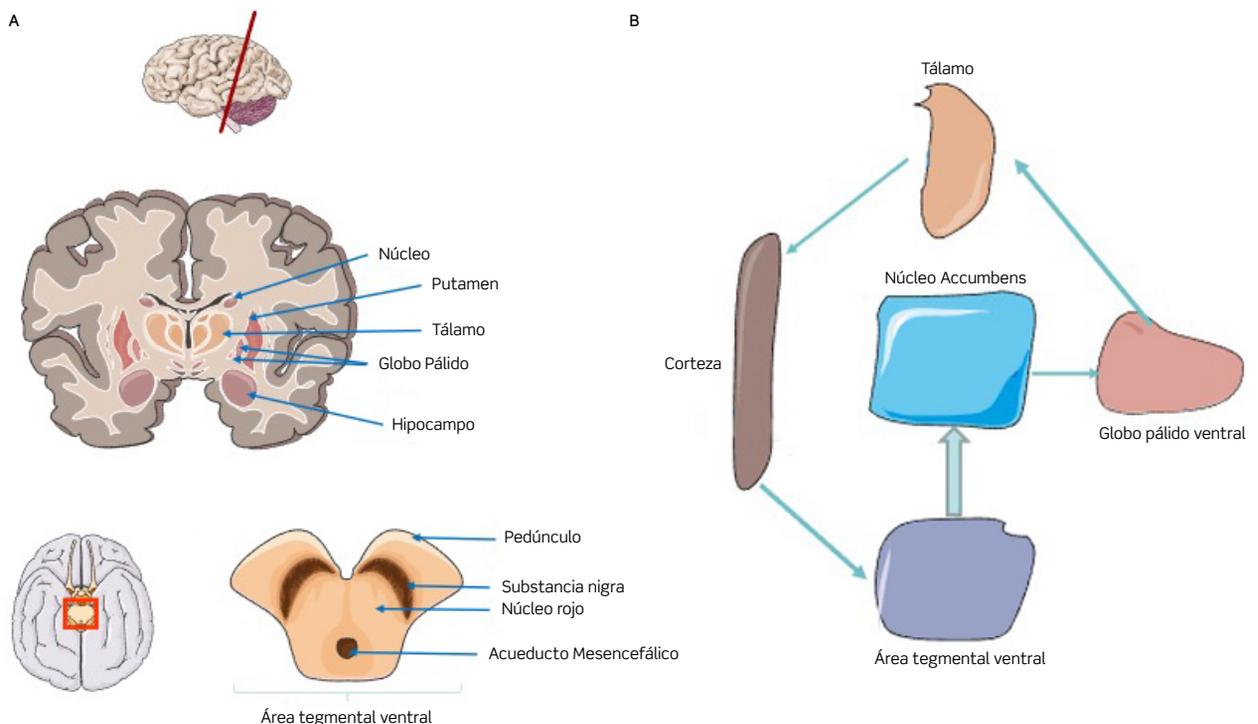
su vez la liberación de dopamina por el área tegmental ventral al NA. Esta confluencia de ambas señales en la liberación de dopamina en el NA es necesaria para activar mecanismos de recompensa en los topillos (41).

En humanos, se han reportado diferencias en la actividad dopaminérgica de la corteza orbitofrontal medial y prefrontal medial entre sujetos expuestos a imágenes de caras familiares y sujetos expuestos a las caras de sus parejas (42). Se ha observado también que los puntajes en la “Escala de observación de recompensa ambiental” (EROS por sus siglas en inglés), cuyo objetivo es estimar la noción de refuerzo medioambiental definido como la capacidad que tiene el individuo para evaluar la disponibilidad y acceso a reforzadores en su contexto inmediato, muestran una correlación significativa con polimorfismos del AVPr1A y del receptor de dopamina (43). Los puntajes en esa misma escala se correlacionaron con incrementos en la activación en la sustancia negra derecha y el lóbulo paracentral izquierdo, y desactivaciones en

la circunvolución frontal inferior. La activación de la sustancia negra, rica en dopamina, es consistente con observaciones de activación del sistema de recompensa por estímulos como el dinero y las sustancias adictivas (44). La activación de regiones ricas en actividad dopaminérgica se ha observado también en otras culturas, con niveles variables de tradicionalidad y modernidad, sugiriendo que responden a un mecanismo independiente de influencias culturales (45).

El área tegmental ventral, la NA y el caudado comprenden el sistema mesolímbico, y se asocian principalmente con el placer, la excitación general, la atención enfocada y la motivación para perseguir y adquirir recompensas. Estas regiones están mediadas principalmente por la actividad de la dopamina que dirige el sistema de recompensas, que se ven directamente asociadas con la adicción (46-48), y con el amor romántico en sus primeras etapas (3,44,45). El circuito dopaminérgico del cerebro social se representa a continuación en la figura 3.

FIGURA 3: El cerebro social (Humano). A. plano de corte cerebral. B. Circuito dopaminérgico



Modificado de: Marazziti D, Palermo S, Mucci F. The Science of Love: State of the Art. Adv Exp Med Biol. 2021;1331:249-54

PARALELOS ENTRE EL AMOR ROMÁNTICO Y LA ADICCIÓN

Las personas cuando experimentan el amor romántico en sus primeras etapas muestran algunas características comunes con la adicción, que van desapareciendo con el paso del tiempo (49). Las regiones cerebrales que se activan durante el amor romántico se superponen con las áreas asociadas a la adicción a las drogas. Estas áreas incluyen el área tegmental ventral, NA, el caudado, la ínsula, el cíngulo anterior dorsal y la corteza prefrontal dorso lateral (50). Además de las regiones superpuestas, hay regiones cerebrales adicionales que se activan solo durante el amor romántico o la adicción a las drogas (51). Específicamente, las regiones cerebrales activadas para el amor romántico incluyen el hipocampo, el cíngulo posterior, el precúneo, la unión temporo-parietal y el hipotálamo (50). Las regiones activadas de forma exclusiva en drogadictos incluyen la corteza prefrontal medial, el cíngulo anterior ventral, la corteza orbitofrontal medial, la circunvolución frontal inferior y la amígdala (49).

El cíngulo anterior dorsal es una de las áreas que se activan tanto en el amor romántico como en la adicción a las drogas. Esta área tiene como función monitorear los conflictos en el procesamiento de información que pueda tener el individuo y facilita ajustes compensatorios al control cognitivo (52). El cíngulo posterior es un área que se ve activada de forma exclusiva en el amor romántico y contribuye a la cognición y confianza social (53). Durante el amor romántico, en las primeras etapas (1-7 meses) se observa una mayor activación en el cíngulo anterior dorsal que se asocia con un pensamiento obsesivo. Con el aumento de la duración de la relación amorosa (8-17 meses) se genera una activación en el cíngulo posterior indicando que la cognición y la confianza social aumentan significativamente en la pareja (54).

En el estudio de Aron et al. del año 2005 se observa que la activación al ver a la persona amada se produjo en áreas ricas en dopamina asociadas con la recompensa y la motivación en los mamíferos. La activación en el área tegmental ventral izquierda se

correlacionó con el atractivo facial y la activación en el caudado anteromedial derecho se correlacionó con la intensidad de la pasión romántica. Las características adictivas de la relación desaparecen en promedio a los 6 meses después de enamorarse inicialmente, lo que las convierte en posibles blancos terapéuticos en las adicciones (54).

En cuanto a las vías neuronales que tienen que ver con los síntomas en las adicciones, la activación de la corteza prefrontal ventral (área que se activa exclusivamente en la adicción), se correlaciona con la fuerza de las ansias en personas con adicción a las drogas (55). Por otro lado, la activación de la corteza prefrontal dorso lateral (se activa tanto en adicción como en amor romántico), se correlaciona con la supresión de los antojos de drogas (56). Por ejemplo, en pacientes fumadores adictos que son expuestos a videos con instrucciones para evitar la recaída después de un programa de desintoxicación, se activa la corteza prefrontal dorsolateral y disminuye su actividad la corteza prefrontal ventral.

SEROTONINA

La serotonina (5-HT) es un neurotransmisor clave involucrado en la inhibición sexual femenina (57). La manipulación farmacológica de la serotonina comúnmente resulta en disminución de la satisfacción y actividad sexual femenina, particularmente en mujeres a las que se les recetaron inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) para la depresión (58). La flibanserina, un agonista de 5-HT_{1A} y antagonista de los receptores 5-HT_{2A}, se ha propuesto como posible medicamento contra la disminución del deseo sexual femenino, ya que estimula tanto la solicitud como la receptividad sexual en ratas hembras (59). Sin embargo, otras moléculas como el 8-OH-DPAT que también es un agonista selectivo del receptor 5-HT_{1A}, no cumple la misma función y se ha visto que disminuye el deseo sexual femenino en ratas, volviéndolas agresivas (60). Recientemente, evidencia preclínica en micos titíes sugiere que los titíes femeninos tratados con 8-OH-DPAT muestran una disminución de la receptividad

sexual y un aumento de las interacciones agresivas con sus compañeros masculinos, mientras que los títes femeninos tratados con flibanserina demuestran una mayor frecuencia de comportamientos que promueven la formación del vínculo de pareja con sus compañeros masculinos (61). Estos resultados son consistentes con hallazgos previos de la interacción de la OT y la serotonina en NA en mecanismos de recompensa producto de interacciones sociales (62).

En sujetos en las etapas tempranas del amor romántico que no habían tenido relaciones sexuales con su pareja, la densidad de transportadores plaquetarios de serotonina fue significativamente menor que en controles no enamorados. La densidad de los transportadores fue tan baja, que no se encontraron diferencias significativas entre pacientes con diagnóstico confirmado de trastorno obsesivo-compulsivo y sujetos en etapas tempranas del amor romántico (63). Aunque el estudio por Marazziti, Akiskal, Rossi y Cassano no permitió extender la similitud en la densidad de transportadores de serotonina a similitudes en características psicológicas, la presencia de paralelos es interesante. En las etapas tempranas del amor romántico, en ocasiones denominado "amor pasional", la noción de una idea sobrevalorada (de la pareja) podría estar asociada con estados psicológicos obsesivos. Tras un tratamiento adecuado y la resolución de los síntomas, la densidad de transportadores plaquetarios de serotonina en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo se incrementa a niveles similares a los encontrados en controles sanos (64). Esto se vio replicado en un subgrupo de sujetos en etapas tempranas del amor romántico que fueron reexaminados 12-18 meses después del inicio de la relación. En esos sujetos se encontró resolución de las ideas obsesivas sobre la pareja, y densidad de transportadores de serotonina similares a los de los controles (63).

A su vez, polimorfismos de los receptores 1A de serotonina (5-HT_{1A}r) se encuentran asociados con el estar en una relación romántica o no. El polimorfismo rs6295 parece incrementar el riesgo de soltería entre adultos jóvenes con una razón de momios ajustada por variables de confusión e interacción de 1,57 (IC 95% 1,10-2,23) (65). Este polimorfismo induce una

mayor expresión del receptor, que es consistente con la observación en animales de que agonistas de 5-HT_{1A}r reducen la frecuencia de comportamientos que promueven la formación de vínculos de pareja (65).

EJE HIPOTALÁMICO-HIPOFISIARIO-ADRENAL

El estrés y la ansiedad se presentan en distintos momentos del amor romántico. En las primeras fases, no es infrecuente encontrar ansiedad y estrés, los cuáles pueden reducirse a medida que avanza la relación (66). Estos fenómenos están fuertemente ligados a la actividad del eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal (HHA), y estudios alrededor de ellos se han concentrado en la detección de hormonas asociadas.

En personas en etapas tempranas del amor romántico, la concentración de cortisol en una muestra matutina fue significativamente mayor a la observada en controles, con una diferencia de medias de 71 nmol/l (CI 95% 50,53-91,47) (67). Esta diferencia se eliminó después de 12-18 meses del inicio de la relación, mostrando que el cortisol parece mediar de forma exclusiva procesos durante las etapas tempranas del amor romántico. Sin embargo, se ha observado también que la producción total de cortisol es inferior en sujetos en etapas tempranas del amor romántico.

El eje HHA vuelve recobra su rol protagónico cuando ocurren separaciones de la pareja que generan estrés agudo (68). En topillos de la pradera machos, aquellos con vínculos de pareja establecidos mostraron incrementos significativos en los niveles plasmáticos de corticosterona y ACTH al ser separados de sus parejas. Estos animales presentaron además un incremento en el tiempo de inmovilidad en la prueba de natación forzada (diferencias superiores a un minuto entre grupos). Ninguno de estos efectos se observó en machos que habían cohabitado con hermanos por el mismo periodo de tiempo (69). Estos resultados sugieren que el eje HHA podría generar un efecto aversivo a la separación, ayudando a mantener el vínculo de pareja (68). También se ha mostrado que la separación de la pareja incrementa la susceptibilidad al dolor y comportamientos de ansiedad en estos animales (70).

El duelo es una experiencia similar en los seres humanos y múltiples estudios han reportado incrementos en niveles de cortisol en viudos (71).

FACTOR DE CRECIMIENTO NERVIOSO

El factor de crecimiento nervioso (FCN) es una proteína involucrada en la supervivencia, la diferenciación y la maduración de neuronas (72). Se ha mostrado que tiene efectos en el mantenimiento de jerarquías sociales en ratones y en la inducción del eje HHA en respuestas al estrés (73,74). En el amor romántico se han identificado niveles más altos de FCN entre personas en etapas tempranas del amor romántico, mostrando además una correlación significativa con la intensidad medida con la escala *Passionate Love Scale* (75). De 58 participantes, 39 continuaron en la misma relación 12-24 meses después, y no se observaron diferencias significativas en niveles plasmáticos de FCN en este subgrupo. El hallazgo de un papel del FCN en las primeras etapas podría ser complementado a través de la inducción de AVP por el FCN, un fenómeno que se ha observado en ratas (76).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El presente artículo es una revisión narrativa de algunos de los principales hallazgos sobre la neurobiología del amor. Este campo de investigación emergente e intrigante, a principio de la década del 2000 se convirtió en un tema de investigación científica novedoso. Gracias al advenimiento de la tecnología e hipótesis de investigación, continua siendo un campo en tendencia que se beneficia de la aplicación de los métodos más avanzados proporcionados por la neurociencia. Si bien aún existen algunos datos dispersos, preliminares y fragmentario, estos se han recopilado y acumulando hasta construir revisiones narrativas y sistemáticas que permiten establecer un marco inicial que es necesario contrastar.

El objetivo de la ciencia no es destruir ni el romanticismo, ni el amor. Por el contrario, se hace evidente que una comprensión profunda de la neurobiología del amor permite amar de una manera más gratificante

y alegre, y quizás prevenir el sufrimiento, las ideas obsesivas y las dramáticas consecuencias del amor no correspondido o las separaciones.

Ahora, en un plano neurobiológico esta revisión permite llegar a entender que la densidad de receptores centrales de vasopresina y oxitocina en distintas regiones cerebrales parece estar detrás de comportamientos monógamos y promiscuos en modelos animales. Estos hallazgos son consistentes con estudios de resonancia magnética funcional y de comportamiento en humanos. Aunque la disposición anatómica de los receptores de dopamina no es significativamente distinta entre animales monógamos y promiscuos, la razón de expresión entre receptores D1 y D2 sí muestra diferencias importantes.

El incremento en la actividad de receptores D1 es similar al observado en adicciones a sustancias. Adicionalmente, los patrones de activación de distintas regiones cerebrales en las etapas tempranas del amor romántico comparten características con los observados en adictos. La confluencia de las actividades de la vasopresina, oxitocina y dopamina en el núcleo accumbens asocia los mecanismos de formación de vínculo de pareja con el sistema de recompensa. Tanto el eje HHA como el factor de crecimiento nervioso parecen estar involucrados en las etapas tempranas del amor romántico, tanto de forma independiente como a través de la inducción de otros factores.

El estudio de la neurobiología del amor romántico ha avanzado de forma significativa en los últimos años, con grandes contribuciones de modelos animales a imágenes funcionales. Sin embargo, las limitaciones de los modelos animales han comenzado a alcanzarse. Entre ellas se encuentran la importancia desproporcionada de las señales olfativas en la identificación social en los modelos animales, cuyo rol en humanos probablemente se haya trasladado a regiones integrando señales visuales. Los estudios funcionales han revelado patrones de activación importantes, pero su replicabilidad es un problema vigente. El gran volumen de hallazgos en este tema pide en este momento la postulación de modelos integrativos que puedan ser desafiados en estudios posteriores.

REFERENCIAS

1. Enright RD, Wang Xu J, Rapp H, Evans M, Song JY. The philosophy and social science of agape love. *J Theor Philos Psychol*. 2022; Advance Online Publication.
2. Karandashev V. Models of Passionate and Affectionate Love. En: Karandashev V, editor. *Cultural Typologies of Love* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [citado 20 de septiembre de 2022]. p. 181-98. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-031-05343-6_5
3. Bartels A, Zeki S. The neural basis of romantic love: *NeuroReport*. noviembre de 2000;11(17):3829-34.
4. Walum H, Young LJ. The neural mechanisms and circuitry of the pair bond. *Nat Rev Neurosci*. noviembre de 2018;19(11):643-54.
5. Porges SW. Love: an emergent property of the mammalian autonomic nervous system. *Psychoneuroendocrinology*. noviembre de 1998;23(8):837-61.
6. Vaghela V, Kesavadas C, Thomas B. Functional magnetic resonance imaging of the brain: a quick review. *Neurol India*. diciembre de 2010;58(6):879-85.
7. Carter CS, Getz LL. Monogamy and the Prairie Vole. *Sci Am*. 1993;268(6):100-6.
8. Forero SA, Ophir AG. Multi-Level Effects Driving Cognitive and Behavioral Variability among Prairie Voles: Insights into Reproductive Decision-Making from Biological Levels of Organization. *Brain Behav Evol*. 2022;97(3-4):225-40.
9. Ferguson JN, Young LJ, Hearn EF, Matzuk MM, Insel TR, Winslow JT. Social amnesia in mice lacking the oxytocin gene. *Nat Genet*. julio de 2000;25(3):284-8.
10. Numan M, Young LJ. Neural mechanisms of mother-infant bonding and pair bonding: Similarities, differences, and broader implications. *Horm Behav*. enero de 2016;77:98-112.
11. Burkett JP, Andari E, Johnson ZV, Curry DC, de Waal FBM, Young LJ. Oxytocin-dependent consolation behavior in rodents. *Science*. 22 de enero de 2016;351(6271):375-8.
12. Potretzke S, Ryabinin AE. The Prairie Vole Model of Pair-Bonding and Its Sensitivity to Addictive Substances. *Front Psychol* [Internet]. 2019 [citado 16 de junio de 2020];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2019.02477/full>
13. Wang P, Wang SC, Liu X, Jia S, Wang X, Li T, et al. Neural Functions of Hypothalamic Oxytocin and its Regulation. *ASN Neuro*. 1 de enero de 2022;14:17590914221100706.
14. Froemke RC, Young LJ. Oxytocin, Neural Plasticity, and Social Behavior. *Annu Rev Neurosci*. 8 de julio de 2021;44:359-81.
15. Rich ME, deCárdenas EJ, Lee HJ, Caldwell HK. Impairments in the initiation of maternal behavior in oxytocin receptor knockout mice. *PLoS One*. 2014;9(6):e98839.
16. Zeki S. The neurobiology of love. *FEBS Lett*. 12 de junio de 2007;581(14):2575-9.
17. Williams JR, Insel TR, Harbaugh CR, Carter CS. Oxytocin administered centrally facilitates formation of a partner preference in female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *J Neuroendocrinol*. junio de 1994;6(3):247-50.
18. Insel TR, Shapiro LE. Oxytocin receptor distribution reflects social organization in monogamous and polygamous voles. *Proc Natl Acad Sci*. 1 de julio de 1992;89(13):5981-5.
19. Inoue K, Ford CL, Horie K, Young LJ. Oxytocin receptors are widely distributed in the prairie vole (*Microtus ochrogaster*) brain: Relation to social behavior, genetic polymorphisms, and the dopamine system. *J Comp Neurol*. 2022;530(16):2881-900.
20. Liu Y, Curtis JT, Wang Z. Vasopressin in the lateral septum regulates pair bond formation in male prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Behav Neurosci*. agosto de 2001;115(4):910-9.
21. Keebaugh AC, Barrett CE, Laprairie JL, Jenkins JJ, Young LJ. RNAi knockdown of oxytocin receptor in the nucleus accumbens inhibits social attachment and parental care in monogamous female prairie voles. *Soc Neurosci*. 2015;10(5):561-70.
22. Keebaugh AC, Young LJ. Increasing oxytocin receptor expression in the nucleus accumbens of pre-pubertal female prairie voles enhances alloparental responsiveness and partner preference formation as adults. *Horm Behav*. noviembre de 2011;60(5):498-504.
23. Schneiderman I, Zagoory-Sharon O, Leckman JF, Feldman R. Oxytocin during the initial stages of romantic attachment: Relations to couples' interactive reciprocity. *Psychoneuroendocrinology*. agosto de 2012;37(8):1277-85.

24. Ditzen B, Schaer M, Gabriel B, Bodenmann G, Ehlert U, Heinrichs M. Intranasal oxytocin increases positive communication and reduces cortisol levels during couple conflict. *Biol Psychiatry*. 1 de mayo de 2009;65(9):728-31.
25. Theodoridou A, Rowe AC, Penton-Voak IS, Rogers PJ. Oxytocin and social perception: oxytocin increases perceived facial trustworthiness and attractiveness. *Horm Behav*. junio de 2009;56(1):128-32.
26. Scheele D, Striepens N, Güntürkün O, Deutschländer S, Maier W, Kendrick KM, et al. Oxytocin Modulates Social Distance between Males and Females. *J Neurosci*. 14 de noviembre de 2012;32(46):16074-9.
27. Scheele D, Wille A, Kendrick KM, Stoffel-Wagner B, Becker B, Güntürkün O, et al. Oxytocin enhances brain reward system responses in men viewing the face of their female partner. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 10 de diciembre de 2013;110(50):20308-13.
28. Carter CS. The Oxytocin-Vasopressin Pathway in the Context of Love and Fear. *Front Endocrinol*. 2017;8:356.
29. Young LJ, Winslow JT, Nilsen R, Insel TR. Species differences in V1a receptor gene expression in monogamous and nonmonogamous voles: behavioral consequences. *Behav Neurosci*. junio de 1997;111(3):599-605.
30. Lim MM, Wang Z, Olazábal DE, Ren X, Terwilliger EF, Young LJ. Enhanced partner preference in a promiscuous species by manipulating the expression of a single gene. *Nature*. junio de 2004;429(6993):754-7.
31. Simmons TC, Balland JF, Dhauna J, Yang SY, Traina JL, Vazquez J, et al. Early Intranasal Vasopressin Administration Impairs Partner Preference in Adult Male Prairie Voles (*Microtus ochrogaster*). *Front Endocrinol*. 2017;8:145.
32. Winslow JT, Hastings N, Carter CS, Harbaugh CR, Insel TR. A role for central vasopressin in pair bonding in monogamous prairie voles. *Nature*. octubre de 1993;365(6446):545-8.
33. Kawada A, Nagasawa M, Murata A, Mogi K, Watanabe K, Kikusui T, et al. Vasopressin enhances human preemptive strike in both males and females. *Sci Rep*. 4 de julio de 2019;9(1):9664.
34. Feng C, Qin L, Luo Y, Xu P. Intranasal vasopressin expedites dishonesty in women. *Horm Behav*. noviembre de 2020;126:104843.
35. Crespi B, Procyshyn T, Mokkonen M. Natura Non Facit Saltus: The Adaptive Significance of Arginine Vasopressin in Human Affect, Cognition, and Behavior. *Front Behav Neurosci*. 2 de mayo de 2022;16:814230.
36. Zink CF, Kempf L, Hakimi S, Rainey CA, Stein JL, Meyer-Lindenberg A. Vasopressin modulates social recognition-related activity in the left temporoparietal junction in humans. *Transl Psychiatry*. abril de 2011;1(4):e3-e3.
37. Geißert L, Schmidt NM, Henkel K, Luxem A, Hennig J. Dopamine and oxytocin and their relevance for attachment: A gene x gene interaction study. *Personal Individ Differ*. 1 de octubre de 2022;196:111752.
38. Liu Y, Wang ZX. Nucleus accumbens oxytocin and dopamine interact to regulate pair bond formation in female prairie voles. *Neuroscience*. octubre de 2003;121(3):537-44.
39. Aragona BJ, Liu Y, Yu YJ, Curtis JT, Detwiler JM, Insel TR, et al. Nucleus accumbens dopamine differentially mediates the formation and maintenance of monogamous pair bonds. *Nat Neurosci*. enero de 2006;9(1):133-9.
40. Hirter KN, Miller EN, Stimpson CD, Phillips KA, Hopkins WD, Hof PR, et al. The nucleus accumbens and ventral pallidum exhibit greater dopaminergic innervation in humans compared to other primates. *Brain Struct Funct*. julio de 2021;226(6):1909-23.
41. Hung LW, Neuner S, Polepalli JS, Beier KT, Wright M, Walsh JJ, et al. Gating of social reward by oxytocin in the ventral tegmental area. *Science*. 29 de septiembre de 2017;357(6358):1406-11.
42. Takahashi K, Mizuno K, Sasaki AT, Wada Y, Tanaka M, Ishii A, et al. Imaging the passionate stage of romantic love by dopamine dynamics. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 9 de abril de 2015 [citado 16 de junio de 2020];9. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2015.00191/abstract>
43. Acevedo BP, Poulin MJ, Collins NL, Brown LL. After the Honeymoon: Neural and Genetic Correlates of Romantic Love in Newlywed Marriages. *Front Psychol* [Internet]. 2020 [citado 17 de junio de 2020];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2020.00634/full#B64>
44. Acevedo BP. Neural Correlates of Human Attachment: Evidence from fMRI Studies of Adult Pair-Bonding. En: Zayas V, Hazan C, editores. *Bases of Adult Attachment* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2015 [citado 17 de junio de 2020]. p. 185-94. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-9622-9_9

45. Xu X, Aron A, Brown L, Cao G, Feng T, Weng X. Reward and motivation systems: A brain mapping study of early-stage intense romantic love in Chinese participants. *Hum Brain Mapp.* 16 de abril de 2010;32(2):249-57.
46. Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, et al. Acute Effects of Cocaine on Human Brain Activity and Emotion. *Neuron.* septiembre de 1997;19(3):591-611.
47. Frascella J, Potenza MN, Brown LL, Childress AR. Shared brain vulnerabilities open the way for nonsubstance addictions: Carving addiction at a new joint?: Nonsubstance addictions. *Ann N Y Acad Sci.* febrero de 2010;1187(1):294-315.
48. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM, Telang F. Dopamine in Drug Abuse and Addiction: Results of Imaging Studies and Treatment Implications. *Arch Neurol.* 1 de noviembre de 2007;64(11):1575.
49. Zou Z, Song H, Zhang Y, Zhang X. Romantic Love vs. Drug Addiction May Inspire a New Treatment for Addiction. *Front Psychol [Internet].* 22 de septiembre de 2016 [citado 17 de junio de 2020];7. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fpsyg.2016.01436/abstract>
50. Shih HC, Kuo ME, Wu CW, Chao YP, Huang HW, Huang CM. The Neurobiological Basis of Love: A Meta-Analysis of Human Functional Neuroimaging Studies of Maternal and Passionate Love. *Brain Sci.* julio de 2022;12(7):830.
51. Fisher HE, Xu X, Aron A, Brown LL. Intense, Passionate, Romantic Love: A Natural Addiction? How the Fields That Investigate Romance and Substance Abuse Can Inform Each Other. *Front Psychol.* 2016;7:687.
52. Botvinick MM, Cohen JD, Carter CS. Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends Cogn Sci.* diciembre de 2004;8(12):539-46.
53. Maddock RJ. The retrosplenial cortex and emotion: new insights from functional neuroimaging of the human brain. *Trends Neurosci.* julio de 1999;22(7):310-6.
54. Aron A, Fisher H, Mashek DJ, Strong G, Li H, Brown LL. Reward, Motivation, and Emotion Systems Associated With Early-Stage Intense Romantic Love. *J Neurophysiol.* julio de 2005;94(1):327-37.
55. Alvarez-Monjaras M, Mayes LC, Potenza MN, Rutherford HJ. A developmental model of addictions: integrating neurobiological and psychodynamic theories through the lens of attachment. *Attach Hum Dev.* diciembre de 2019;21(6):616-37.
56. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci.* noviembre de 2011;12(11):652-69.
57. Pfau JG. Pathways of Sexual Desire. *J Sex Med.* junio de 2009;6(6):1506-33.
58. Marazziti D, Palermo S, Mucci F. The Science of Love: State of the Art. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1331:249-54.
59. Gelez H, Greggain-Mohr J, Pfau JG, Allers KA, Giuliano F. Flibanserin Treatment Increases Appetitive Sexual Motivation in the Female Rat. *J Sex Med.* mayo de 2013;10(5):1231-9.
60. Arvidsson LE, Hacksell U, Nilsson JLG, Hjorth S, Carlsson A, Lindberg P, et al. 8-Hydroxy-2-(dipropylamino)tetratin, a new centrally acting 5-hydroxytryptamine receptor agonist. *J Med Chem.* agosto de 1981;24(8):921-3.
61. Aubert Y, Gustison ML, Gardner LA, Bohl MA, Lange JR, Allers KA, et al. Flibanserin and 8-OH-DPAT implicate serotonin in association between female marmoset monkey sexual behavior and changes in pair-bond quality. *J Sex Med.* marzo de 2012;9(3):694-707.
62. Dölen G, Darvishzadeh A, Huang KW, Malenka RC. Social reward requires coordinated activity of nucleus accumbens oxytocin and serotonin. *Nature.* septiembre de 2013;501(7466):179-84.
63. Marazziti D, Akiskal HS, Rossi A, Cassano GB. Alteration of the platelet serotonin transporter in romantic love. *Psychol Med.* mayo de 1999;29(3):741-5.
64. Marazziti D, Stahl SM. Serotonin and Love: Supporting Evidence From a Patient Suffering From Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychopharmacol.* febrero de 2018;38(1):99-101.
65. Liu J, Gong P, Zhou X. The association between romantic relationship status and 5-HT1A gene in young adults. *Sci Rep [Internet].* 20 de noviembre de 2014 [citado 17 de junio de 2020];4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4238299/>
66. Carter CS, Perkeybile AM. The Monogamy Paradox: What Do Love and Sex Have to Do With It? *Front Ecol Evol.* 2018;6:202.
67. Marazziti D, Canale D. Hormonal changes when falling in love. *Psychoneuroendocrinology.* agosto de 2004;29(7):931-6.

68. DuRant S, Love AC, Belin B, Tamayo-Sanchez D, Santos Pacheco M, Dickens MJ, et al. Captivity alters neuroendocrine regulators of stress and reproduction in the hypothalamus in response to acute stress. *Gen Comp Endocrinol*. 1 de septiembre de 2020;295:113519.
69. Bosch OJ, Nair HP, Ahern TH, Neumann ID, Young LJ. The CRF system mediates increased passive stress-coping behavior following the loss of a bonded partner in a monogamous rodent. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. mayo de 2009;34(6):1406-15.
70. Osako Y, Nobuhara R, Arai YCP, Tanaka K, Young LJ, Nishihara M, et al. Partner Loss in Monogamous Rodents: Modulation of Pain and Emotional Behavior in Male Prairie Voles. *Psychosom Med*. 2018;80(1):62-8.
71. Buckley T, Sunari D, Marshall A, Bartrop R, McKinley S, Tofler G. Physiological correlates of bereavement and the impact of bereavement interventions. *Dialogues Clin Neurosci*. junio de 2012;14(2):129-39.
72. Santucci D, Racca A, Alleva E. When Nerve Growth Factor Met Behavior. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1331:205-14.
73. Maestripieri D, De Simone R, Aloe L, Alleva E. Social status and nerve growth factor serum levels after agonistic encounters in mice. *Physiol Behav*. enero de 1990;47(1):161-4.
74. Tagliatela G, Angelucci L, Scaccianoce S, Foreman PJ, Perez-Polo JR. Nerve growth factor modulates the activation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis during the stress response. *Endocrinology*. octubre de 1991;129(4):2212-8.
75. Emanuele E, Politi P, Bianchi M, Minoretti P, Bertona M, Geroldi D. Raised plasma nerve growth factor levels associated with early-stage romantic love. *Psychoneuroendocrinology*. abril de 2006;31(3):288-94.
76. Scaccianoce S, Cigliana G, Nicolai R, Muscolo LA, Porcu A, Navarra D, et al. Hypothalamic involvement in the activation of the pituitary-adrenocortical axis by nerve growth factor. *Neuroendocrinology*. agosto de 1993;58(2):202-9.