

Pablo Martino [1]

Aspectos comportamentales de la oxitocina: su influencia en el estrés y en la cognición social

Behavioral aspects of oxytocin: its influence on stress and in social cognition

Aspectos comportamentais da ocitocina: sua influência no estresse e na a cognição social

[1] Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Rosario. Cátedra "Biología Humana". Riobamba 250 bis, Rosario, Santa Fe, República Argentina. Contacto: p.martino@hotmail.com Pellegrini 1203 6 "D", Rosario, Santa Fe, República Argentina; código postal S2000

Resumen

El presente trabajo constituye una revisión teórica cuyo objetivo consistió en describir la influencia de la oxitocina en el estrés y en la cognición social de seres humanos. Se procedió mediante una búsqueda en las bases de datos Medline, Pubmed y Wiley Online Library. Se concluyó que mediante su acción a nivel del sistema nervioso central, la oxitocina incrementa el rendimiento en la cognición social. Un mecanismo neurobiológico que permite explicar dichos efectos prosociales, consiste en la intervención de la oxitocina como factor reductor de la excitabilidad amigdalina. De ese modo, la oxitocina contribuye a una disminución del estrés, y por lo tanto facilita el contacto social. Por último, la aplicación de oxitocina exógena representaría un recurso terapéutico de interés para el abordaje de trastornos mentales que registran graves alteraciones de la cognición social, tales como el autismo y la esquizofrenia. No obstante, los estudios continúan siendo escasos y de muestras reducidas.

Palabras clave: Oxitocina; Estrés; Cognición social; Neurociencia; Psiconeuroendocrinología; Trastornos del espectro autista; Esquizofrenia; Neurobiología; Amígdala; Autismo; Salud mental.

Abstract

This paper is a theoretical review whose objective was to describe the influence of the oxytocin on stress and in social cognition in human beings. For this purpose we proceeded through a database search in Medline, Pubmed and Wiley Online Library data. It was concluded that through its action to level of the central nervous system, the oxytocin increases the performance in social cognition. A mechanism that allows explaining the above mentioned prosocial effects consists of the intervention of oxytocin as reducer factor of the excitability in the amygdala. In this way, the oxytocin contributes to a decrease of stress, and therefore facilitates social contact. Finally, the exogenous application of oxytocin would represent a therapeutic resource for the approach of mental disorders with serious alterations in social cognition, such as autism and schizophrenia. However, the studies are scarce and of small samples.

Key words: Oxytocin; Stress; Social cognition; Neuroscience; Psychoneuroendocrinology; Autism spectrum disorders; Schizophrenia; Neurobiology; Amygdala; Autism; Mental health.

Resumo

Este trabalho constitui uma revisão teórica, cujo objetivo foi descrever a influência da ocitocina no estresse e na a cognição social do seres humanos. Para tal cometido procedeu-se mediante uma busca nos bancos de dados Medline, Pubmed e Wiley On-line Library. Concluiu-se que mediante sua acção, a nível do sistema nervoso central, a ocitocina aumenta o desempenho em cognição social. Um mecanismo neurobiológico que permite explicar o prosocial efeitos mencionados, consiste na intervenção do ocitocina como fator de redução da excitabilidade na amígdala. Destarte, a ocitocina contribui para a diminuição do estresse e, por conseguinte, promove contato social. Por último, a aplicação de ocitocina exógena poderia representar um recurso terapêutico de interesse para a abordagem de trastornos mentais com graves alterações da cognição social, como o autismo e a esquizofrenia. No entanto, os estudos ainda são escassos e de pequenas amostras.

Palavras chaves: Ocitocina; Estresse; Cognição social; Neurociência; Psiconeuroendocrinologia; Desordens do espectro autista; Esquizofrenia; Neurobiologia; Amígdala; Autismo; Saúde mental.

Agradecimientos.

Mis agradecimientos al Dr. Eduardo Audisio y a todos los integrantes del proyecto de investigación “*Relaciones entre psicología y biología humana: su problematización y su integración en la formación del psicólogo*”, por propiciar un espacio académico estimulante para la concreción del presente artículo.

La oxitocina (OT) es un oligopéptido compuesto de nueve aminoácidos (Du Vigneaud, Ressler & Trippett, 1953), sintetizado y secretado principalmente por neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico (NSO) y paraventricular (NPV) del hipotálamo (HPT), para ser almacenado provisoriamente en los terminales axónicos de la neurohipófisis. Dicha porción posterior de la glándula hipófisis responde a la llegada de impulsos nerviosos provenientes del HPT, con la consiguiente liberación de OT a la circulación periférica mediante exocitosis (Buijs, De Vries, Van Leeuwen & Swaab, 1983).

A su vez, la OT se comporta en la periferia como una hormona, actuando sobre el receptor OXTR (Kimura, Tanizawa, Mori, Brownstein & Okayama, 1992). Los dos principales órganos blancos en la acción de la OT son el útero y las glándulas mamarias, cuyas respectivas acciones fueron ampliamente descritas a lo largo del siglo XX. Por un lado la OT estimula las contracciones de los músculos uterinos en pos de favorecer el alumbramiento (Dale, 1906), y por otro lado, estimula las contracciones de los conductos galactóforos de las glándulas mamarias propiciando la eyección de

leche, fenómeno necesario para una adecuada nutrición del recién nacido (Ott & Scott, 1910).

Con respecto a su regulación, la OT presenta un ritmo circadiano con niveles altos durante las primeras horas de la mañana y niveles bajos al anochecer (Amico, Levin & Cameron, 1989). Además existen diversos estímulos ambientales que promueven la liberación de OT, como por ejemplo, la succión ejercida por el bebé sobre el pezón materno, la dilatación uterina y el estrés (Gimpl and Fahrenholz, 2001).

La pretensión de una definición unívoca de estrés ha presentado notorias dificultades, posiblemente por la naturaleza multidimensional del constructo. Su conceptualización se ha ajustado a tres grandes modelos teóricos: el estrés como estímulo (Holme & Rahe, 1969), el estrés como respuesta (Selye, 1936) y el estrés como transacción entre la persona y el ambiente. Desde esta última perspectiva, se delimita al estrés, como un conjunto de relaciones singulares que se establecen entre la persona y la situación, siendo esta percibida y valorada como algo que podría exceder los propios recursos de afrontamiento (Lazarus & Folkman, 1986).

Cognición social (CS) es un término de interés reciente en neurociencias, e implica un complejo proceso donde se activan estructuras cerebrales que posibilitan la recepción de estímulos sociales, con la consiguiente construcción de una representación del entorno interpersonal y obtención de una conducta social (Adolphs, 2003).

Es necesario señalar que un concepto fuertemente emparentado a CS, es el de teoría de la mente (ToM). Este último término fue utilizado inicialmente por Premack & Woodruff (1978), quienes a partir de sus experimentos con chimpancés, observaron que estos primates podían predecir conductas humanas. A través de los años se delimitó la ToM como una compleja habilidad para comprender e inferir estados mentales, intenciones y pensamientos de otros sujetos, presentándose como la capacidad que posee un sistema cognitivo de conocer otros sistemas cognitivos (Tirapú-Ustarroz, Perez-Sayes, Erekatxo-Bilbao & Pelegrín-Valero, 2007).

Así mismo, la empatía es concebida como la habilidad de posicionarse en el lugar de otro sujeto a partir de respuestas afectivas y no afectivas (Davis,

1994). Por su similitud conceptual, empatía es un constructo que se superpone en gran medida con ToM (Baron-Cohen & Wheelwright, 2004).

Objetivo y procedimiento

En las últimas décadas se ha reconocido la acción de la OT a nivel del sistema nervioso central (SNC) (Insel, 1992). Esto ha incrementado el interés por los posibles efectos de la OT en el comportamiento, especialmente en los procesos de estrés y CS. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio consistió en describir la influencia de la OT en el estrés y en la CS de seres humanos, a través de una revisión actualizada en las bases de datos Medline, Pubmed y Wiley Online Library.

Con el fin de cumplimentar el citado objetivo, se decidió que era conveniente en primer término, la exposición de algunas consideraciones introductorias respecto a la acción de la OT en el SNC. Posteriormente, se señaló el rol de la OT en el procesamiento neurobiológico del estrés. En tercer lugar, se indicó el im-

pacto de la OT en el proceso de CS. 0 de la utilización de OT exógena en los trastornos del espectro autista (TEA) y esquizofrenia.

Oxitocina y su acción en el sistema nervioso central (SNC)

Si bien la OT es un nonapéptido sintetizado por células neurosecretoras magnocelulares de los NSO y NPV hipotalámicos, conservando como principal destino de liberación la periferia, no obstante, los modelos animales han permitido reconocer proyecciones de las neuronas parvocelulares oxitocinérgicas del NPV hacia diversas regiones neurales, incluyendo el HPT, el hipocampo (HIPP) y la amígdala (AMG) (Insel, 1992). En tales situaciones, se atribuye a la OT, una acción a nivel central. Por lo cual, en estos casos, la OT sería considerada desde el punto de vista funcional como un neurotransmisor y/o neuromodulador.

Además, con respecto a su síntesis en el SNC, se ha indicado consistentemente que la OT no solo es sintetizada por células neurosecretoras del NPV, sino

que, dependiendo de la especie, puede ser producida por otras estructuras tales como: el núcleo de la estría terminal, el área pre óptica medial y la amígdala lateral (Lee, Macbeth, Pagani & Young, 2009).

Así mismo, tanto en la periferia, como a nivel central, hay presencia de receptores de OT (OXTR), los cuales se encuentran acoplados a proteína G, por lo cual la OT al interactuar con referido receptor, alcanza sus efectos mediante la activación de un sistema de segundo mensajero (Gimpl & Fahrenholz, 2001). Vale mencionar que el receptor OXTR es codificado en seres humanos por el gen OXTR, localizado en el cromosoma 3p25 (Kimura et al., 1992; Simmons, Clancy, Quan & Knoll, 1995).

Por lo referido previamente, la OT se presenta como un péptido con acción en el útero y en las glándulas mamarias, como así también, en el SNC. A partir de ello, se ha incrementado el interés con respecto a la OT y su posible impacto en el comportamiento humano, fenómeno que profundizaremos a continuación.

Relaciones entre la oxitocina y el procesamiento neurobiológico del estrés

El proceso de estrés involucra la participación de una serie de áreas específicas del SNC (McEwen & Gianaros, 2010). En este sentido, la AMG es una estructura clave en el procesamiento neurobiológico del estrés (Ledoux & Muller, 1997), constituyendo una interfaz entre el neocórtex y el cerebro vegetativo. Se trata de una región neural subcortical alojada en lo profundo de los lóbulos temporales que mantiene alta conectividad con el resto del cerebro. Desde el punto de vista funcional, ha sido asociada a la búsqueda y detección de estímulos potencialmente peligrosos, al aporte de un tono emocional a las experiencias, a la generación de memorias emocionales y al cumplimiento de una función activadora en la respuesta del estrés.

En cambio, la corteza prefrontal (CPF), vinculada a procesos mentales complejos como las funciones ejecutivas, mantiene conexiones con otras regiones corticales, como así también con la AMG y el núcleo accumbens, y desempeña un rol inhibitorio en la res-

puesta del estrés, mediante la desactivación amigdalina (Swanson & Petrovich, 1998).

Una tercera estructura de destacada participación en el procesamiento neurobiológico del estrés, es el HIPP. El HIPP constituye un reservorio de memorias explícitas y contextuales (Squire, 1992), y al igual que la CPF, cumple con una función inhibitoria en la respuesta del estrés (Swanson & Petrovich, 1998).

Por otro lado, el aumento en la activación de la AMG, se ha asociado a conductas evitativas o de ansiedad social. De hecho, se sostiene que la activación amigdalina emite una señal de peligro en la interacción con otros sujetos (Amaral, 2003). Conforme a ello, modelos animales permitieron observar que la OT modula la AMG, provocando una reducción en el funcionamiento de esta última y por lo tanto en la reactividad al estrés (Jezova, Skultetyova, Tokarev, Bakos & Vidas, 1995; McCarthy, McDonald, Brooks, & Goldman, 1996; Huber, Veinante & Stoop, 2005), ya que la OT facilita la acción de neuronas gabaérgicas de la AMG, consiguiendo un efecto inhibitorio, y la consecuente reducción de la excitabilidad amigdalina.

Sumando a lo anterior, Sripada et al. (2013) señalaron recientemente que la OT potenciaría la conectividad entre la corteza prefrontal medial rostral y la AMG.

Así mismo, puesto que el efecto modulador de la OT en el procesamiento neurobiológico del estrés ha sido estudiado exclusivamente mediante modelos animales, Kirsch et al. (2005), aplicaron resonancia magnética funcional (IRMf) en 15 humanos varones sanos luego de la administración doble ciego cruzado de OT intranasal (27 UI) o placebo. Aquellos sujetos que recibieron OT intranasal evidenciaron una disminución significativa de la activación de la AMG. Estos resultados apoyan la hipótesis del efecto amortiguador o reductor de la OT sobre la actividad amigdalina, brindando evidencia empírica de sus alcances en seres humanos.

De modo similar al trabajo anterior, Labuschagne et al. (2010), diseñaron un estudio doble ciego controlado con placebo que evaluó a 18 seres humanos con diagnóstico de trastorno de ansiedad social generalizada (TASG) y a 18 sujetos control, a los cuales se les admi-

nistró OT intranasal (24 UI) y placebo. Luego se aplicó IRMf tras exponer a los participantes del estudio a una serie de imágenes faciales que expresaban diversas emociones (temor, enojo, felicidad). Las neuroimágenes evidenciaron que en ambos grupos (control y TASG) se activó la amígdala bilateral frente a todos los estímulos (caras). Como era de esperar, en los sujetos con TASG que recibieron el placebo, se registró una hiperreactividad amigdalina frente a las caras temerosas, a diferencia del grupo control. Sin embargo, cuando se les administró OT a los sujetos con TASG, se redujo significativamente la actividad de la AMG.

Oxitocina y rendimiento en cognición social

La investigación desplegada durante las últimas décadas, postula la OT como un facilitador en una amplia gama de conductas sociales. Entre ellas, han sido reportadas, la interacción madre-infante o conductas de apego (Nelson & Panksepp, 1998), la interacción de pareja y comportamiento sexual (Witt, Winslow & Insel, 1992; Insel & Hulihan, 1995; Argiolas & Melis, 2004) y la retención de memorias y reconocimiento social

(Popik, Vos & Van Ree, 1992; Ferguson, Aldag, Insel & Young, 2001).

De hecho, los efectos prosociales de la acción de la OT en mamíferos, serían el resultado de la participación de dicho péptido como factor amortiguador o reductor en la respuesta del estrés y la ansiedad (McCarthy et al, 1996).

A partir de las propiedades antiestresantes y prosociales atribuidas a la OT, se diseñaron durante los últimos años algunos estudios que pusieron a prueba los efectos benéficos de la OT exógena sobre el rendimiento en la CS de seres humanos sanos. Entre las principales investigaciones empíricas al respecto, Guastella, Mitchell & Dadds (2008) diseñaron un estudio controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado, evaluando el contacto ocular de 52 varones humanos sanos a los que se les presentaron 24 rostros neutros. Se administró una dosis intranasal de OT (24 UI). Aquellos que recibieron la mencionada dosis de OT, realizaron un número superior de fijaciones oculares y con mayor tiempo de permanencia, a diferencia del grupo control.

En consonancia con el trabajo previo, Domes, Steiner, Porges & Heinrichs (2013) en un estudio

controlado con placebo y doble ciego, evaluaron a 62 varones sanos voluntarios, indagando acerca del efecto de la administración de OT intranasal en la fijación de la mirada hacia imágenes de rostros proyectadas por video, diferenciando tres tipos de caras: negativas (enojados), positivas (alegres) y neutras. Se reportó en aquellos sujetos expuestos a OT, una mayor fijación visual a expresiones faciales de felicidad, y un efecto antagónico sobre expresiones faciales de enojo. Es decir los autores proponen que la OT mejoraría la comunicación interpersonal no verbal.

Alcances terapéuticos de la oxitocina en trastornos del espectro autista (TEA) y esquizofrenia

Entre los trastornos neuropsiquiátricos caracterizados por una grave disrupción en el funcionamiento de la CS, se destacan los TEA y la esquizofrenia.

Con respecto a los TEA, se ha sugerido que desajustes en los neuropéptidos OT y arginina-vasopresina (AVP), podrían potencialmente estar vinculados al desarrollo de las conductas repetitivas características de este tipo de pacientes, así como sus déficits en

conductas sociales, tales como la comunicación e interacción social (Insel, O'Brien & Leckman, 1999). En este sentido se contempla la alteración del sistema oxitocinérgico como un elemento clave en la etiopatogenia del autismo.

De manera similar se señala que en pacientes esquizofrénicos las alteraciones en el sistema oxitocinérgico estarían vinculadas a las dificultades en las habilidades de CS, específicamente en el reconocimiento de emociones, percepción social y empatía. (Goldman, Marlow-O'Connor, Torres & Carter, 2008).

Apartir del optimismo creciente por los resultados en seres humanos sanos, se ha observado durante los últimos años un incremento de investigaciones que han puesto a prueba los efectos terapéuticos de la OT exógena tanto para los TEA como para la esquizofrenia.

Entre los estudios de mayor impacto en TEA, puede citarse a Hollander et al. (2007), quienes mediante un diseño doble ciego aleatorizado y controlado por placebo, administraron OT vía intravenosa y placebo a 15 sujetos adultos con diagnóstico de autismo o síndrome de Asperger, sirviendo cada sujeto como su propio control. Se examinó la capacidad de comprensión del

contenido afectivo de distintos discursos. Los discursos permitían entrever sentimientos de felicidad, indiferencia, enojo o tristeza. Al recibir OT, los sujetos examinados demostraron mayor precisión en la atribución de un significado emocional al discurso.

En consonancia con el estudio anterior, Guastella et al. (2010) elaboraron un diseño doble ciego aleatorizado y controlado por placebo, administrando OT intranasal (18-24 UI) o placebo a 16 jóvenes varones con diagnóstico de autismo o síndrome de Asperger. Los participantes fueron evaluados mediante la prueba de la mirada, que examina la capacidad del individuo en el reconocimiento de emociones ajenas. Los resultados indicaron que aquellos sujetos que recibieron OT intranasal, tuvieron un rendimiento significativamente superior a los placebos en mencionada habilidad.

A su vez, Anagnostou et al. (2012), llevaron a cabo un estudio longitudinal, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado, evaluando 19 adultos con diagnóstico de autismo o síndrome de Asperger. Se administró OT intranasal (24 UI) o placebo, mañana y tarde durante 6 semanas. Fueron evaluados cada 2

semanas, a través de diversas pruebas como análisis diagnóstico de precisión verbal, escala de conductas obsesivas compulsivas, prueba de la mirada, escala de comportamientos repetitivos, escala de sensibilidad social y un cuestionario sobre la calidad de vida (OMS). Si bien no se reportaron cambios significativos en un primer análisis de los datos, tras un posterior análisis minucioso, se observó una mejoría en CS en aquellos sujetos que recibieron OT, con un incremento en el rendimiento en la prueba de la mirada. Además, mejoró la puntuación en calidad de vida según la información recogida en el cuestionario respectivo.

Por el lado de los trabajos destinados a indagar los efectos terapéuticos en la aplicación de OT en trastornos esquizofrénicos, Pedersen et al. (2011), elaboraron un estudio de diseño aleatorizado y controlado con placebo, administrando OT por vía intranasal (24 UI) mediante dos aplicaciones diarias durante 14 días a pacientes con síntomas psicóticos y distorsión en la CS. Según los datos recolectados tras la aplicación de la escala de síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia (ESPNE), se informó que hubo una reducción significativa de los síntomas psicóticos y de

la disfunción en CS en aquellos sujetos que recibieron OT (n=11), a diferencia de los individuos que recibieron el placebo (n=9).

Coincidentemente Fischer-Shofty, Shamay-Tsoory & Levkovitz (2013), reclutaron 31 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y 35 pacientes sanos de la misma edad (grupo control). Todos los sujetos fueron evaluados en el reconocimiento de expresiones faciales de miedo tras recibir una dosis única de OT intranasal (24 UI), y una semana después, fueron nuevamente examinados luego de ser expuestos a una cantidad equivalente de placebo. Se informó de una mejoría en el reconocimiento de la expresión facial de miedo tras la administración de OT, independientemente del estado psiquiátrico.

Por su parte, Davis et al. (2013), evaluaron en 23 hombres adultos con diagnóstico de esquizofrenia el rendimiento en subprocesos de CS de baja complejidad, tales como percepción facial y percepción social. Simultáneamente se estudiaron subprocesos de mayor complejidad, como detección de sarcasmo y empatía. Tras asignación al azar, se administró una sola dosis de OT (40 UI) o placebo. Una semana más tarde, se vol-

vieron a examinar los subprocesos en CS mencionados previamente. Si bien no presentaron diferencias estadísticamente significativas, los pacientes esquizofrénicos que recibieron OT tuvieron un mejor rendimiento en CS, específicamente en los subprocesos de alta complejidad.

Conclusiones

Se han reportado de manera extendida durante gran parte del siglo XX los efectos periféricos de la hormona OT, tanto por su participación en las contracciones uterinas durante el parto, como por su contribución decisiva en la lactancia. No obstante, en las últimas décadas, se ha acumulado evidencia que confirma la acción de este péptido en el SNC de los mamíferos. En este caso, la OT adopta desde el punto de vista funcional, un rol neurotransmisor y/o neuromodulador.

A su vez, una de las principales funciones atribuidas a la OT por su acción a nivel del SNC, es la potenciación en el proceso de CS, favoreciendo el repertorio de los vínculos interpersonales y emocionales

en mamíferos, incluyendo los seres humanos. Un mecanismo clave para explicar las propiedades pro-sociales de la oxitocina, es la intervención de mencionada sustancia como un factor modulador y reductor en la respuesta del estrés, fenómeno que a nivel neurobiológico halla respaldo en una disminución de la excitabilidad amigdalina.

Por otro lado, a pesar de los avances registrados, la OT y sus efectos en el SNC, continúa siendo una tópica de intensa investigación tanto en el ámbito de la psiconeuroendocrinología básica como clínica. En este último caso, la OT podría representar un recurso terapéutico para el avance en el abordaje de algunas alteraciones neuropsiquiátricas de alto impacto en la salud pública mundial, tales como los TEA y la esquizofrenia, ya que en ambas entidades nosológicas se manifiesta una grave alteración de la CS. Asimismo, si bien la evidencia empírica actual confiere a la OT exógena un valor terapéutico prometedor en el ámbito de la salud mental, consideramos necesario señalar que las evidencias empíricas continúan siendo escasas y que los estudios analizados a lo largo de la revisión reportan muestras reducidas.

A modo de reflexión final, el enfoque interdisciplinario adoptado en el presente trabajo, pretende ser un estímulo para futuros investigadores y/o profesionales de la salud mental, en la búsqueda del establecimiento de mayores y mejores lazos entre las ciencias biológicas y la psicología. En este sentido se adhiere a Polanco-Carrasco (2007), quien advierte que el sostenimiento acérrimo de las fronteras disciplinares (biología vs psicología) no hace más que atentar contra la propia expansión del conocimiento. Entre otras cosas, será necesario fomentar desde el mismo proceso de formación de grado (tanto en estudiantes de psicología como en estudiantes de carreras de contenido predominantemente biológico) el desarrollo de las competencias necesarias para superar posicionamientos epistemológicos reduccionistas, promoviendo por el contrario, una concepción biopsicosocial del ser humano (Engels, 1977; Bonet, 2013).

En definitiva, las estrechas relaciones entre la OT, el estrés y la CS, y específicamente los avances iniciales en la utilización de la OT como posible recurso terapéutico

para combatir padecimientos mentales, son una prueba fehaciente del enriquecimiento mutuo que puede resultar del encuentro entre las ciencias biológicas y la psicología.

Received: 03/09/2014

Accepted: 20/10/2014

Referencias

- Adolphs, R. (2003). Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nat Rev Neurosci*, 4(3), 165–78. doi: 10.1038/nrn1056
- Amaral, D.G. (2003). The amygdala, social behavior, and danger detection. *Ann NY Acad Sci*, 1000, 337–347. doi: 10.1196/annals.1280.015
- Amico, J. A., Levin, S. C. & Cameron, J. L. (1989). Circadian rhythm of oxytocin in the cerebrospinal fluid of rhesus and cynomolgus Monkeys: effects of castration and adrenalectomy and presence of a caudal rostral gradient. *Neuroendocrinology*, 50, 624-632. doi: 10.1159/000125291
- Anagnostou, E., Soorya, L., Chaplin, W., Bartz, J., Halpern, D., Wasserman, S., Wang, A.T., Peta, L., Tanel, N., Kushki, A. & Hollander, E. (2012). Intranasal oxytocin versus placebo in the treatment of adults with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Mol Autism*, 3(1), 16. doi: 10.1186/2040-2392-3-16.
- Argiolas, A. & Melis, M.R. (2004). The role of oxytocin and the paraventricular nucleus in the sexual behaviour of male mammals. *Physiol Behav*, 83(2), 309-17. doi: 10.1016/j.physbeh.2004.08.019
- Baron-Cohen, S. & Wheelwright, S. (2004). The empathy quotient: an investigation of adults with asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34(2), 163-175. doi: 10.1023/B:JADD.0000022607.19833.00
- Bonet, J.L. (2013). PINE. En cuerpo y alma. Ediciones B Argentina.
- Buijs, R.M., De Vries, G.J., Van Leeuwen, F.W. & Swaab, D.F. (1983). Vasopressin and oxytocin: distribution and putative functions in the brain. *Prog Brain Res*, 60, 115-22. doi: 10.1016/S0079-6123(08)64379-4
- Dale, H.H. (1906). On some physiological actions of ergot. *J. Physiol*, 34(3), 163-206.
- Davis, M.H. (1994). *Empathy: A social psychological approach*. Madison, WI: Brown and Benchmark.

- Davis, M.C., Lee, J., Horan, W.P., Clarke, A.D., McGee, M.R., Green, M.F. & Marder, S.R. (2013). Effects of single dose intranasal oxytocin on social cognition in schizophrenia. *Schizophr Res*, 147(2-3), 393-7. doi: 10.1016/j.schres.2013.04.023
- Domes, G., Steiner, A., Porges, S.W. & Heinrichs, M. (2013). Oxytocin differentially modulates eye gaze to naturalistic social signals of happiness and anger. *Psychoneuroendocrinology*, 38(7), 1198-202. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.10.002
- Du Vigneaud, V., Ressler, C. & Trippett, S. (1953). The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. *J Biol Chem*, 205, 949-957.
- Engel, G.L. (1977). The need for a new model: A challenge for biomedicine. *Science*, 196(4286), 129-136. doi: 10.1126/science.847460
- Ferguson, J.N., Aldag, J.M, Insel, T.R. & Young, L.J. (2001). Oxytocin in the medial amygdala is essential for social recognition in the mouse. *J Neurosci*, 21(20), 8278-85.
- Fischer-Shofty, M., Shamay-Tsoory, S.G. & Levkovitz, Y. (2013). Characterization of the effects of oxytocin on fear recognition in patients with schizophrenia and in healthy controls. *Front Neurosci*, 7,127. doi: 10.3389/fnins.2013.00127
- Gimpl, G. & Fahrenholz, F. (2001). The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev*, 81(2), 629-83.
- Goldman, M., Marlow-O'Connor, M., Torres, I. & Carter, C.S. (2008). Diminished plasma oxytocin in schizophrenic patients with neuroendocrine dysfunction and emotional deficits. *Schizophr Res*, 98(1-3), 247-255. doi: 10.1016/j.schres.2007.09.019
- Guastella, A.J., Mitchell, P.B. & Dadds, M.R. (2008). Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biol. Psychiatry*, 63(1), 3-5. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.06.026

- Guastella, A.J., Einfeld, S.L., Gray, K.M., Rinehart, N.J., Tonge, B.J., Lambert, T.J. & Hickie, I.B. (2010). Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry*, 67(7), 692-4. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.020
- Hollander, E., Bartz, J., Chaplin, W., Phillips, A., Sumner, J., Soorya, L., Anagnostou, E. & Wasserman, S. (2007). Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biol Psychiatry*, 61(4), 498-503. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.05.030
- Holmes TH, Rahe RH (1967). "The Social Readjustment Rating Scale". *J Psychosom Res* 11 (2): 213–8. doi:10.1016/0022-3999(67)90010-4
- Huber, D., Veinante, P. & Stoop, R. (2005). Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. *Science*, 308(5719), 245-8. doi: 10.1126/science.1105636
- Insel, T.R. (1992). Oxytocin—a neuropeptide for affiliation: evidence from behavioral, receptor autoradiographic and comparative studies. *Psychoneuroendocrinology*, 17(1), 3–35. doi: 10.1016/0306-4530(92)90073-G
- Insel, T.R. & Hulihan, T.J. (1995). A gender-specific mechanism for pair bonding: oxytocin and partner preference formation in monogamous voles. *Behav Neurosci*, 109(4), 782-9. doi: 10.1037//0735-7044.109.4.782
- Insel, T.R., O'Brien, D.J. & Leckman, J.F. (1999). Oxytocin, vasopressin, and autism: is there a connection? *Biol Psychiatry*, 45(2), 145-57. doi: 10.1016/S0006-3223(98)00142-5
- Jezova, D., Skultetyova, I., Tokarev, D.I., Bakos, P. & Vigas, M. (1995). Vasopressin and oxytocin in stress. *Ann NY Acad Sci*, 771, 192–203. doi: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb44681.x
- Kimura, T., Tanizawa, O., Mori, K., Brownstein, M.J. & Okayama, H. (1992). Structure and expression of a human oxytocin receptor. *Nature*, 356, 526-9. doi: 10.1038/356526a0
- Kirsch, P., Esslinger, C., Chen, Q., Mier, D., Lis, S., Siddhanti, S., Gruppe, H., Mattay, V.S., Gallhofer, B. & Meyer-Lindenberg, A. (2005). Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci*, 25(49), 1148 9-93. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3984-05.2005

- Labuschagne, I., Phan, K.L., Wood, A., Angstadt, M., Chua, P., Heinrichs, M., Stout, J.C. & Nathan, P.J. (2010). Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology*, 35(12), 2403-13. doi: 10.1038/npp.2010.123
- Lazarus, R. & Folkman, S. (1986). *Estrés y procesos cognitivos*. Barcelona: Ediciones Martinez Roca.
- Ledoux, J.E. & Muller, J. (1997). Emotional memory and psychopathology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 352(1362), 1719–1726. doi: 10.1098/rstb.1997.0154
- Lee, H.J., Macbeth, A.H., Pagani, J.H. & Young, W.S. (2009). Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog Neurobiol*, 88(2), 127-51. doi: 10.1016/j.pneurobio.2009.04.001
- McCarthy, M.M., McDonald, C.H., Brooks, P.J. & Goldman, D. (1996). An anxiolytic action of oxytocin is enhanced by estrogen in the mouse. *Physiol Behav*, 60(5), 1209–1215. doi: 10.1016/S0031-9384(96)00212-0
- McEwen, B.S y Gianaros, P.J. (2010). Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1186:190–222. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05331.x.
- Nelson, E.E. & Panksepp, J. (1998). Brain substrates of infant-mother attachment: contributions of opioids, oxytocin and norepinephrine. *Neurosci Biobehav Rev*, 22(3), 437-52. doi: 10.1016/S0149-7634(97)00052-3
- Ott, I. & Scott, J.C. (1910). The action of infundibulum upon mammary secretion. *Proc Soc Exp Biol*, 8, 48-49.
- Pedersen, C.A., Gibson, C.M., Rau, S.W., Salimi, K., Smedley, K.L., Casey, R.L., Leserman, J., Jarskog, L.F. & Penn, D.L. (2011). Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves theory of mind and social perception in schizophrenia. *Schizophr Res*, 132(1), 50-3. doi:10.1016/j.schres.2011.07.027
- Polanco-Carrasco, R. (2007). Psicoterapia v/s farmacoterapia I. Aproximación inicial a las fronteras disciplinarias e ideológicas frente a una praxis compartida. *Cuadernos de Neuropsicología*, 1(1).
- Popik, P., Vos, P.E. & Van Ree, J.M. (1992). Neurohypophyseal hormone receptors in the septum are implicated in social recognition in the rat. *Behav Pharmacol*, 3(4), 351-358.
- Premack, D. & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behav. Brain Sci*, 1, 515–526. doi: 10.1017/S0140525X00076512

- Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, 138, 32
- Simmons, C. F. Jr., Clancy, T. E., Quan, R. & Knoll, J. H. M. (1995). The oxytocin receptor gene (OXTR) localizes to human chromosome 3p25 by fluorescence in situ hybridization and PCR analysis of somatic cell hybrids. *Genomics*, 26(3), 623-5.
- Squire, L.R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev*, 99(2), 195-231. doi:10.1037/0033295x.99.2.195
- Sripada, C.S., Phan, K.L., Labuschagne, I., Welsh, R., Nathan, P.J. & Wood, A.G. (2013). Oxytocin enhances resting-state connectivity between amygdala and medial frontal cortex. *Int J Neuropsychopharmacology*, 16(2), 255-60. Doi: 10.1017/S1461145712000533
- Swanson, L.W. & Petrovich, G.D. (1998). What is the amygdala? *Trends Neurosci*, 21(8), 323-31. doi: 10.1016/S0166-2236(98)01265-X
- Tirapú-Ustarroz, J., Perez-Sayes, G., Erekatxo-Bilbao, M. & Pelegrín-Valero, C. (2007) ¿Qué es la teoría de la mente? *Revista de Neurología*, 44(8), 479-489.
- Witt, D.M., Winslow, J.T. & Insel, T.R. (1992). Enhanced social interactions in rats following chronic, centrally infused oxytocin. *Pharmacol Biochem Behav*, 43(3), 855-61. doi: 10.1016/0091-3057(92)90418-F