



universidad  
de león



**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES**

**OXITOCINA COMO NEUROHORMONA  
IMPLICADA EN LA REGULACIÓN DEL  
COMPORTAMIENTO SOCIAL**

**OXYTOCIN AS A NEUROHORMONE  
INVOLVED IN THE REGULATION OF  
SOCIAL BEHAVIOR**

Autor: Sergio Matilla Fernández

**GRADO EN BIOLOGÍA**

**Diciembre, 2020**

## ÍNDICE

---

<b>RESUMEN.....</b>	<b>IV</b>
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>V</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>2</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>3</b>
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>1. Síntesis, transporte y liberación de Oxitocina.....</b>	<b>3</b>
1.1. Gen <i>Oxt</i> . Síntesis y transporte de Oxitocina .....	3
1.2. Liberación de Oxitocina.....	6
<b>2. Receptor de Oxitocina y expresión.....</b>	<b>7</b>
2.1. Receptor de Oxitocina .....	7
2.1.1. Estructura y acoplamiento .....	7
2.1.2. Efectores intracelulares .....	8
2.2. Expresión cerebral .....	9
2.2.1. Expresión en roedores .....	9
2.2.2. Expresión en primates .....	10
2.3. Expresión de Oxitocina en tejidos periféricos .....	10
2.4. Expresión de Oxitocina en útero y glándula mamaria.....	11
<b>3. Evolución de la Oxitocina .....</b>	<b>13</b>
<b>4. Implicaciones de la Oxitocina en el comportamiento.....</b>	<b>15</b>
4.1. Oxitocina y olfato .....	15
4.1.1. Sistema olfatorio. Organización de la Oxitocina y sus receptores .....	15
4.1.2. Interacción y reconocimiento social.....	17
4.1.3. Reconocimiento de la descendencia.....	17

4.2. Comportamiento materno-filial y conducta parental. Teoría del apego .....	18
4.3. Relaciones sociales .....	20
4.4. Oxitocina en el dolor.....	21
<b>5. Trastornos relacionados con la Oxitocina .....</b>	<b>23</b>
5.1. Trastornos Límite de Personalidad.....	23
5.2. Esquizofrenia.....	23
5.3. Autismo .....	24
<b>CONCLUSIÓN.....</b>	<b>26</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>27</b>

## RESUMEN

---

La oxitocina (OXT) es una neurohormona peptídica, sintetizada en el hipotálamo y liberada en la neurohipófisis, vinculada a comportamientos y trastornos sociales. Su espectro funcional ha aumentado considerablemente en los últimos años, ya que además de sus acciones periféricas en el útero y en la mama, se ha comprobado que actúa como neurotransmisor regulando diversos tipos de conductas. Sus acciones engloban desde la interacción y reconocimiento social, a través del sistema olfativo, hasta las relaciones de pareja o el comportamiento materno. El conocimiento de las diferentes vías de actuación de la OXT, tanto en el cerebro como en multitud de tejidos periféricos, así como la distribución de sus receptores (OXTR), es clave para entender cómo este neuropéptido puede estar vinculado con el dolor o los lazos afectivos. A raíz de estos descubrimientos, se ha observado que el sistema oxitocinérgico está ligado al desarrollo de trastornos conductuales, como son el trastorno límite de personalidad, la esquizofrenia o el autismo, y que la administración exógena de la OXT, generalmente intranasal, tiene un uso terapéutico en este tipo de disfunciones neurológicas.

**Palabras clave:** comportamiento, oxitocina, receptor de oxitocina, sistema olfativo, trastorno conductual.

## ABSTRACT

---

Oxytocin (OXT) is a peptide neurohormone, synthesized in the hypothalamus and released in the neurohypophysis, linked to behaviors and social disorders. Its functional spectrum has increased considerably in recent years, since in addition to its peripheral actions in the uterus and in the breast, it acts as a neurotransmitter, regulating several types of behaviors. Its actions range from social interaction and recognition, through the olfactory system, to couple relationships or maternal behavior. The knowledge of the different pathways of action of OXT, both in the brain and in a multitude of peripheral tissues, as well as the distribution of its receptors (OXTR), is key to understanding how this neuropeptide is linked to pain or affective bonds. As a result of these discoveries, it has been observed that the oxytokinergic system is linked to the development of behavioral disorders, such as borderline personality disorder, schizophrenia or autism, and that exogenous administration of OXT, generally intranasal, has a therapeutic use in these neurological dysfunctions.

**Keywords:** behavior, behavioral disorder, olfactory system, oxytocin, oxytocin receptor

## ABREVIATURAS

---

**ACN** - Núcleo comisural anterior  
**ADH** - Hormona antidiurética  
**ADOS** - Autism Diagnostic Observation Schedule  
**ANXA1** - Anexina A1  
**AOB** - Bulbo olfativo accesorio  
**AVP** - Arginina vasopresina  
**CAPS-1** - Proteína activadora para secreción dependiente de Ca<sup>2+</sup>  
**COX-1** - Ciclooxygenasa-1  
**cPLA<sub>2</sub>** - Fosfolipasa A<sub>2</sub> citosólica  
**CSF** - Líquido cefalorraquídeo  
**CTQ** - Childhood Trauma Questionnaire  
**DAG** - Diacilglicerol  
**DNIC** - Control inhibitorio nocivo difuso  
**DRN** - Núcleo dorsal reticular  
**eEF2** - Factor de elongación eucariótico 2  
**EGFR** - Receptores epidérmicos del factor de crecimiento  
**GABA** - Ácido  $\gamma$ -aminobutírico  
**IP<sub>3</sub>** - Inositol 1,4,5-trifosfato  
**IP<sub>3</sub>R** - Receptor de inositol trifosfato  
**IRMf** - Imagen por resonancia magnética funcional  
**LDCV** - Vesículas grandes de núcleo denso  
**LC** - Locus coeruleus  
**LTP** - Long Term Potentiation  
**MAPK** - Proteína quinasa activada por mitógeno  
**MOB** - Bulbo olfativo principal  
**MPOA** - Núcleo medial del área preóptica del hipotálamo  
**MRS** - Espectroscopía por resonancia magnética  
**NFS** - Factor sensible a N-etilmaleimida  
**OXT** - Oxitocina  
**OXTR** - Receptor de oxitocina  
**PAG** - Sustancia gris periacueductal  
**PBN** - Núcleo parabraquial  
**PGDH** - 15-hidroxi prostaglandina deshidrogenasa  
**PGF<sub>2 $\alpha$</sub>**  - Prostaglandina F<sub>2 $\alpha$</sub>   
**PGF-S** - Prostaglandina F sintasa  
**PIP<sub>2</sub>** - Fosfatidil inositol 3,5-bifosfato  
**PKA** - Proteína quinasa A  
**PKC** - Proteína quinasa C  
**POA** - Área preóptica del hipotálamo  
**PVN** - Núcleo paraventricular  
**RMET** - Reading the Mind in the Eyes Test  
**RVM** - Médula rostroventral  
**SNAP-25** - Proteína asociada al sinaptosoma, 25 kDa  
**SNARE** - Receptor de proteínas de fijación soluble a NFS  
**SON** - Núcleo supraóptico  
**SPBT** - Tracto espinobraquial amigdalóide  
**SRS** - Social Responsiveness Scale  
**SRT** - Tracto espinoreticular  
**SST** - Tracto espinotalámico  
**TEA** - Trastorno del Espectro Autista  
**TLP** - Trastorno Límite de Personalidad  
**TRPV** - Receptor de potencial transitorio vaniloide  
**VAMP-2** - Proteína de membrana asociada a vesículas 2  
**VOCC** - Canales de calcio dependientes de voltaje  
**WHOQOL** - World Health Organization Quality of Life questionnaire

## INTRODUCCIÓN

---

La oxitocina (OXT), cuya etimología proviene del griego *ὄξύς* (*oxys*), “rápido” y *τόκος* (*tokos*), “nacimiento”, es una neurohormona cuya denominación proviene de la resolución WHA3.11 de la OMS, adoptada por la Asamblea Mundial de la Salud, en 1950. Esta hormona peptídica, también conocida como la hormona del amor, está formada por nueve aminoácidos, con un peso molecular de 1007,19 Da. Su fórmula química molecular reducida es  $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$  y está formada por los siguientes aminoácidos, dispuestos desde su extremo aminoterminal hasta su extremo carboxilterminal: Gly-Leu-Pro-Cys-Asn-Gln-Ile-Tyr-Cys (los residuos de Cys forman un puente disulfuro). Este nanopéptido guarda una estrecha relación con la arginina vasopresina (AVP) u hormona antidiurética (ADH), siendo las dos únicas hormonas liberadas por la hipófisis posterior o neurohipófisis.

El estudio de la OXT y la AVP ha ido unido desde que Ramón y Cajal describió, en 1884, una vía neuronal que partía desde el núcleo supraóptico (SON) del hipotálamo hasta la glándula pituitaria posterior, actualmente conocida como neurohipófisis (Jurek y Neumann, 2018). George Oliver y Edwar A. Schäfer fueron los primeros en mostrar efectos vasopresores, que fueron caracterizados posteriormente por W. Howell como efectos de la porción posterior de la glándula pituitaria. Ya a comienzos del siglo XX, se empiezan a comprobar efectos de contracción uterina al administrar extractos pituitarios (pituintrina), siendo en 1909, de la mano de William Blair Bell, cuando se comienzan a usar estos extractos de manera clínica. Ese mismo año, Isaac Ott y John C. Scott, descubrieron la función oxitocínica de eyección de la leche materna (Schäfer y Mackenzie lo expusieron también, dos años más tarde). En 1928, Oliver Kamm usa membranas de diálisis para separar los principios oxitocínicos y vasopresores de la pituintrina, y dos años más tarde, Berta y Ernst Scharer encuentran vesículas citoplasmáticas en las neuronas magnocelulares de peces teleósteos. Geoffrey W. Harris es considerado el padre de la neuroendocrinología, y todavía son válidas sus ideas sobre el origen neurosecretor de las hormonas de la neurohipófisis, la síntesis de OXT y AVP en las neuronas magnocelulares hipotalámicas y su transporte axonal hacia la hipófisis posterior. Este neuroendocrinólogo demostró además cómo la estimulación eléctrica del tracto supraóptico-hipofisario resultaba en la eyección de leche en conejas lactantes anestesiadas. En 1953, Vincent du Vigneaud (Premio Nobel de Química en 1955) y Roger Archer, de manera simultánea e independiente, fueron capaces de secuenciar y sintetizar OXT, y posteriormente AVP, a partir de su aislamiento de lóbulos liofilizados de glándulas pituitarias, en vacuno. En los años posteriores se desarrollaron agonistas y antagonistas sintéticos, comenzándose a estudiar el receptor de oxitocina (OXTR)

de manera farmacológica; además, se fueron demostrando multitud de efectos nonapeptídicos en distintas especies. Estos avances fueron posibles gracias a los registros electrofisiológicos de neuronas hipotalámicas (los primeros registros de OXT y AVP en los núcleos hipotalámicos, datan de los años 60), junto con el desarrollo de técnicas de perfusión cerebral, como push-pull o microdiálisis, y los radioinmunoensayos, entre otros. Además, estas técnicas permitieron ver cómo las diferentes regiones cerebrales poseen distinta liberación de neuropéptidos. Fueron J. F. Morris y D. V. Pow, ya a finales del siglo XX, los que observaron que los nonapéptidos pueden ser liberados de forma ubicua en las neuronas magnocelulares.

Las funciones más representativas de la OXT son la contracción uterina y la eyección de leche, aunque desde hace varios años se están estudiando sus efectos en el comportamiento animal y humano, el establecimiento de relaciones sociales, el reconocimiento de individuos de la misma especie o las relaciones materno-filiales, entre otros. También se ha descubierto la participación de la OXT en el desarrollo de trastornos como el autismo o la esquizofrenia. Debido a estas implicaciones, en la actualidad los estudios con esta neurohormona cobran un gran interés en la búsqueda de tratamientos contra estas y otras enfermedades.

## **OBJETIVOS**

---

El objetivo de esta revisión es abordar la importancia de las acciones de la OXT desde un punto de vista de evolutivo hasta el conocimiento actual, poniendo de manifiesto que es una hormona fundamental en el comportamiento social, en animales y humanos, con implicaciones en alteraciones y trastornos de la conducta, así como los tratamientos que se están desarrollando utilizando esta hormona. Como objetivos específicos se destacan:

- Exposición de la síntesis y liberación de la neurohormona, así como la descripción de su receptor y el estudio de su expresión tisular.
- Descripción de la evolución de la OXT y de sus acciones “clásicas”.
- Implicación de la OXT en el comportamiento, considerando su función en el sistema olfativo y destacando su papel en la conducta del apego y la conducta social en animales.
- Trastornos conductuales relacionados con la OXT y tratamientos farmacológicos basados en este neuropéptido.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

---

La revisión sistemática de estudios, para lograr exponer los objetivos anteriormente descritos, se realizó utilizando PubMed como base de datos principal, además de Google Scholar. Se efectuó la búsqueda de los siguientes términos y combinaciones de términos: “oxytocin”; “oxytocin receptor”; “SNARE complex”; “oxytocin release”; “oxytocin” AND “parturition”; “oxytocin” AND “labor”; “milk secretion”; “oxytocin” AND “olfaction”; “olfactory bulb” AND “oxytocin”; “oxytocin” AND “maternal behavior”; “oxytocin” AND “attachment”; “oxytocin” AND “borderline”; “oxytocin” AND “schizophrenia”; “oxytocin” AND “autism”. Entre todos los artículos resultantes de las búsquedas, se fueron escogiendo trabajos en función de los siguientes parámetros: artículos de revistas, revisiones y metaanálisis; idioma inglés o español; presentes en revistas especializadas, o bien libros especializados; publicación reciente, en los últimos veinte años, aunque en algunos casos se seleccionaron artículos algo más antiguos al ser un tema que se lleva estudiando desde hace tiempo. Tras esto, se analizaron los abstracts de aquellos trabajos considerados más relevantes, hasta quedarnos con los que aquí son utilizados y debidamente referenciados.

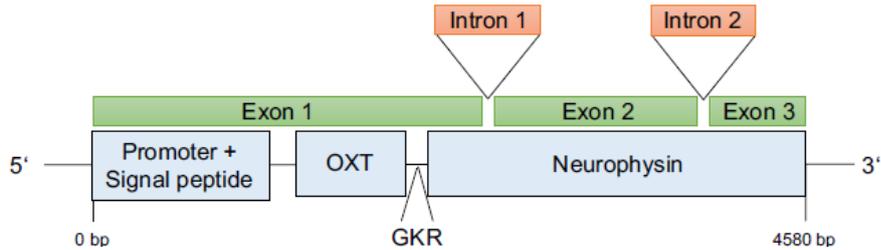
## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

---

### **1. SÍNTESIS, TRANSPORTE Y LIBERACIÓN DE OXITOCINA**

#### **1.1. Gen *Oxt*. Síntesis y transporte de Oxitocina**

El gen que codifica la proteína precursora de la OXT, así como su neurofisiina asociada, que se encarga del transporte de la hormona, es el gen *Oxt*. Este gen posee 4580 pares de bases y en humanos se encuentra en el cromosoma 20, separado del gen de la AVP por 8 kb (Jurek y Neumann, 2018). Se expresa principalmente en neuronas especializadas de la región magnocelular, en el SON del hipotálamo, pero también aparece en otros tejidos periféricos. En algunos animales, dicha síntesis también tiene lugar en las neuronas de la región parvocelular del núcleo paraventricular (PVN). Este gen se compone de tres exones y dos intrones (Figura 1), siendo el exón 1 el que contiene el nonapéptido OXT, además del promotor, un péptido señal y el extremo aminoterminal de la neurofisiina. Los exones 2 y 3 albergan a su vez la región central de la neurofisiina y su extremo carboxilterminal.



**Figura 1.** Representación esquemática del gen *Oxt*, donde se observan los tres exones y dos intrones de los que consta (Jurek y Neumann, 2018).

Las principales células encargadas de la síntesis de la OXT y la AVP son las neuronas magnocelulares de los núcleos SON y PVN del hipotálamo. En las neuronas magnocelulares de la región paraventricular predomina la síntesis de OXT, mientras que en el SON predomina la síntesis de AVP (Villanúa, 2005). La clave para esta especificidad se encuentra en los promotores de los genes, concretamente 100 pares de bases “aguas arriba” del lugar de inicio de la transcripción en el caso del gen *Oxt*, lo que permite que actúe el activador específico de la transcripción. No se han encontrado evidencias de supresores específicos de la expresión de AVP en aquellas células encargadas de la síntesis de OXT, de igual modo que tampoco se han encontrado supresores específicos de la expresión de OXT en las células que sintetizan AVP. Aunque se han detectado transcritos de mRNA para OXT (y AVP) en dendritas y axones, se ha comprobado que solo las dendritas de las células especializadas tienen la capacidad de sintetizar dicho nonapéptido, siendo un proceso esencial para la liberación del nonapéptido vía dendrítica. Además, para la liberación axonal a la sangre y la liberación somática dentro de los núcleos SON y PVN, es necesaria la síntesis del nonapéptido en el soma neuronal. La división de las neuronas magnocelulares entre dos núcleos diferentes (SON y PVN), solo se encuentra en vertebrados avanzados. En el caso de las ratas, uno de los mamíferos en los que más se ha investigado esta neurohormona, esta región magnocelular también puede aparecer en el núcleo accesorio y el núcleo comisural anterior (ACN) del hipotálamo (Rhodes *et al.*, 1981). La síntesis de OXT en mamíferos también ocurre en neuronas parvocelulares del PVN, las cuales no poseen proyecciones hacia la neurohipófisis, sino que proyectan hacia el tallo cerebral y la espina dorsal, con contactos sinápticos que pueden tener relevancia en la analgesia. Los axones y dendritas de las neuronas oxitocínicas se encuentran cerca del tercer ventrículo del cerebro y entre las células endimarias de la médula espinal, por lo que la liberación se produce directamente en el líquido cefalorraquídeo. Las células magnocelulares especializadas desarrollan, además, axones colaterales que proyectarán a determinadas partes del cerebro anterior de algunos vertebrados, siendo también posible que en respuesta a determinados

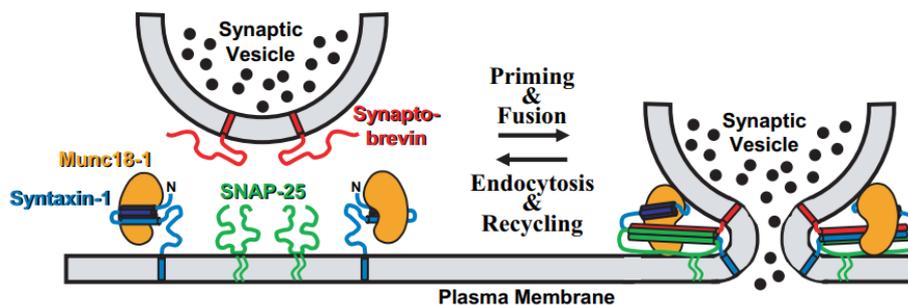
estímulos, se activen de manera selectiva poblaciones neuronales con proyecciones hacia regiones intracerebrales específicas.

Una vez transcrito el DNA de la OXT a su mRNA correspondiente, la traducción se produce de manera normal en los ribosomas del retículo endoplasmático rugoso, como prepro péptido completo. Este prepro péptido consiste en un péptido señal, el nonapéptido y la neurofisiña. El péptido señal se desprende una vez sintetizado y se encarga de guiar la transferencia de la proteína al aparato de Golgi para su traducción. En dicho orgánulo se produce la escisión proteolítica de la OXT y la neurofisiña, además de modificaciones postraduccionales como glicosilación, fosforilación, acetilación y amidación, y el empaquetado en gránulos o vesículas de secreción de núcleo denso (LDCV), que son las que van a ser transportadas vía axonal hacia la neurohipófisis (tracto hipotálamo-neurohipofisario). Es en este transporte donde actúa la neurofisiña, en concreto la neurofisiña I, que es específica para la OXT (la neurofisiña II se encarga a su vez del transporte de AVP). Ambas neurohormonas quedarán almacenadas dentro de las vesículas, en los terminales axonales neurohipofisarios, así como también dentro de las dendritas de estas neuronas magnocelulares. Las vesículas con la OXT son dirigidas a los axones o a las dendritas, en función de si se activa la proteína quinasa A (PKA) o bien la proteína quinasa C (PKC). La activación de la PKA o proteína quinasa dependiente de cAMP, promueve su asociación con quinesina-2 y anexina A1 (ANXA1), dos proteínas motoras responsables de la localización axonal de las vesículas. Por su parte, la PKC interviene en la unión de la quinesina-2 a la ANXA1, incrementando la acumulación dendrítica de estas vesículas (Jurek y Neumann, 2018).

La biosíntesis y secreción de OXT depende en gran medida de las hormonas esteroideas, como corticosterona, estradiol y vitamina D, que además pueden atravesar la barrera hematoencefálica debido a su naturaleza lipofílica (Jirikowski *et al.*, 2017). De esta manera, las hormonas esteroideas gonadales y suprarrenales median el control neuroendocrino y conductual. Las neuronas oxitocínicas poseen enzimas necesarias para el metabolismo de estos esteroides, así como receptores de membrana para ellos; también producen globulinas específicas fijadoras de esteroides. Todo ello hace que la respuesta de las células oxitocínicas a los niveles cambiantes de esteroides sea rápida, no viéndose implicados los mecanismos genómicos directos clásicos, debido a la falta de receptores nucleares en esas células oxitocinérgicas. Las acciones de estos esteroides gonadales y suprarrenales son esenciales para la liberación de OXT, la formación de las sinapsis, la proliferación axonal y el desarrollo neuronal.

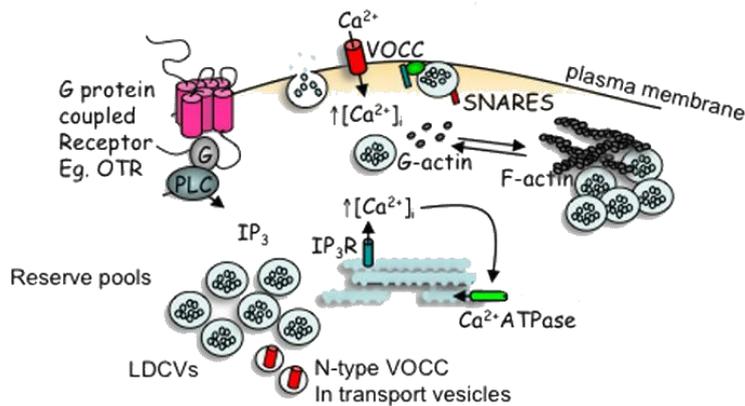
## 1.2. Liberación de Oxitocina

La liberación de la OXT se puede dar tanto en los terminales axónicos como en las dendritas, procesos con diferentes reguladores. Tras haber llegado a los terminales neurohipofisarios, la OXT se libera por exocitosis a la circulación sanguínea, tras la llegada de un potencial de acción. Esta onda eléctrica despolariza la terminación axónica, abriendo los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  regulados por voltaje y permitiendo la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$ . Estos iones favorecen a su vez la fusión de las vesículas a la membrana celular, liberando la neurohormona. En esta exocitosis axonal participan multitud de proteínas asociadas, las cuales forman un complejo conocido como SNARE, receptor de proteínas de fijación soluble a NFS (factor sensible a N-etilmaleimida). Este complejo consta de VAMP-2 (proteína de membrana asociada a vesículas 2), sintaxina-1 y SNAP-25 (proteína asociada al sinaptosoma, 25 kDa), además de proteínas reguladoras tales como sinaptotagmina, munc-18 (proteína asociada a las sinapsis en cinta) y CAPS-1 (proteína activadora para secreción dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$ ) (Stojilkovic, 2005; Dulubova *et al.*, 2007). El mecanismo de actuación simplificado se describe en la Figura 2.



**Figura 2.** Modelo esquemático de la interacción de munc-18 con el complejo SNARE en procesos de exocitosis axonal (hacia la derecha). Hacia la izquierda, el mecanismo de endocitosis una vez que se ha liberado la neurohormona. Los puntos negros representan a la OXT (Dulubova *et al.*, 2007).

La liberación dendrítica de la OXT también es dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$  y requiere de la actuación de los complejos SNARE, aunque la maquinaria celular difiere con respecto a la liberación axonal, pues no aparecen VAMP-2, SNAP-25 y sinaptotagmina. En este caso, los canales de calcio voltaje-dependientes son de tipo N, los cuales requieren el ensamblaje de la actina F, que conforma los microfilamentos del citoesqueleto, a actina G para su activación (Figura 3). La estimulación del OXTR, asociado a proteína G, activa la movilización de  $\text{Ca}^{2+}$  e incrementa el número de LDCV y canales tipo N en la membrana plasmática (Tobin *et al.*, 2012).



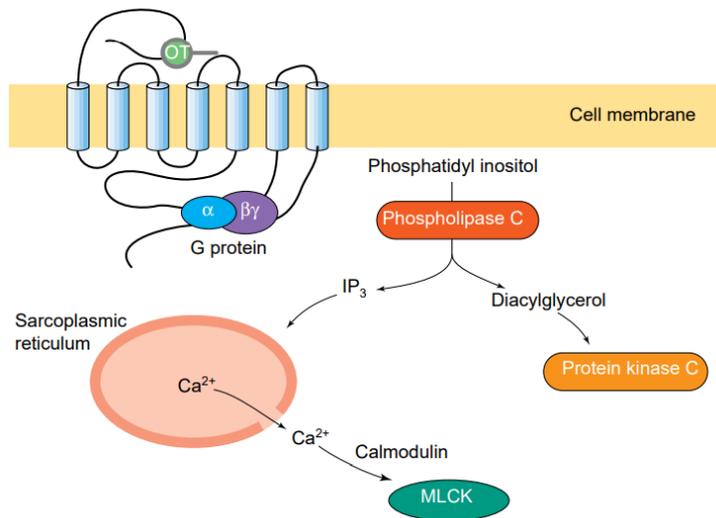
**Figura 3.** Esquema de la liberación peptídica somatodendrítica. IP<sub>3</sub>, inositol trifosfato; IP<sub>3</sub>R, receptor de inositol trifosfato; VOCC, canales de calcio dependientes de voltaje (Tobin *et al.*, 2012).

## 2. RECEPTOR DE OXITOCINA Y EXPRESIÓN

### 2.1. Receptor de Oxitocina

#### 2.1.1. Estructura y acoplamiento

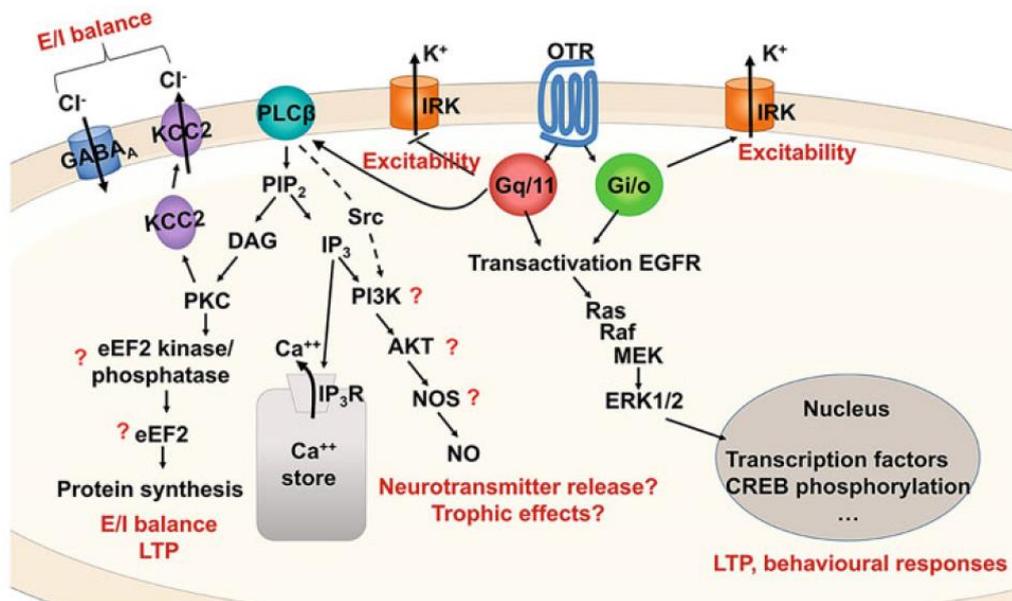
Para que la OXT pueda afectar a la función celular necesita de un receptor que transmita la señal intracelularmente. Estos son los OXTR (Figura 4), receptores transmembranales multipaso acoplados a proteína G, que son capaces de incrementar o inhibir la excitabilidad neuronal debido a diferentes mecanismos. Los OXTR se expresan mayoritariamente en la región diana o cerca de la misma, aunque en determinados casos el péptido deberá difundir cierta distancia hasta unirse a su receptor. El conocimiento sobre el número y la distribución de los OXTR es limitado, ligado a la dificultad que existe para medir la transcripción local del gen *Oxtr*. Esta transcripción se puede estudiar mediante hibridación *in situ*, utilizando oligonucleótidos diseñados específicamente para unirse al mRNA del *Oxtr*, marcados con fluorocromos o radioactividad, o bien mediante PCR cuantitativa (qPCR), que aunque posee una elevada sensibilidad y especificidad, proporciona información limitada sobre los patrones de expresión espacial en el tejido (Jurek y Neumann, 2018). En cualquier caso, ninguno de los dos métodos cuantifica las proteínas existentes, sino únicamente el mRNA. Se han utilizado métodos inmunohistoquímicos o de electrotransferencia, para identificar proteínas concretas del OXTR, pero la especificidad de los anticuerpos disponibles no es alta. Los estudios realizados mediante autorradiografía, utilizando ligandos radiomarcados que detectan señal en los complejos ligando-receptor, presentan una buena resolución espacial, aunque al igual que los otros métodos mencionados, aportan únicamente un resultado cuantitativo aproximado (Greenwood y Hammock, 2019).



**Figura 4.** Estructura del OXTR y mecanismo simplificado de transducción de señales, al ser activado por la OXT (Mitchell *et al.*, 1998).

### 2.1.2. Efectores intracelulares

Las cascadas de señalización de la OXT mediadas por OXTR requieren de la activación de proteínas G (Figura 5). A partir de ahí, entran en juego multitud de efectores intracelulares, dependiendo de la proteína G específica que se active cuando llega la OXT a la membrana de la célula diana y contacta con su receptor. Una de las más interesantes en el contexto de esta revisión corresponde a la transactivación de EGFR (receptores epidérmicos del factor de crecimiento), en la que convergen tanto Gq/11 como Gi/o, ambas subunidades de la proteína G y que resulta en la activación de la cascada MAPK (proteína quinasa activada por mitógeno), que como veremos más adelante tiene gran relación con las respuestas de comportamiento social y parental (Busnelli y Chini, 2017). Otras vías importantes son la de producción de NO (óxido nítrico), relacionada con efectos tróficos y sexuales, la fosforilación/desfosforilación de eEF2 (factor de elongación eucariótico 2) y la regulación de los transportadores GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico), correspondiéndose estas últimas con un balance de la excitación y la inhibición (E/I) en los circuitos neuronales. Las dos vías que parten del fosfatidil inositol (PIP<sub>2</sub>), hacia diacilglicerol (DAG) e IP<sub>3</sub> son las que aparecen de manera simplificada en la Figura 4.



**Figura 5.** Señalización intracelular relacionada con OXTR. LTP, long term potentiation (Busnelli y Chini, 2017).

## 2.2. Expresión cerebral

### 2.2.1. Expresión en roedores

Se han encontrado multitud de regiones cerebrales que expresan estos receptores en roedores. Las más importantes son el hipotálamo, el córtex prefrontal, el hipocampo y la amígdala (Jurek y Neumann, 2018), en muchos casos compartidas con los humanos u otros primates. Comenzando por el hipotálamo, tanto en roedores como en primates, los niveles de expresión del OXTR en el PVN son bajos o inexistentes, aunque se han observado ciertos aumentos en los periodos de gestación media y tardía de las ratas; existe también expresión del OXTR en el núcleo ventromedial, incluso mayor que en otras regiones hipotalámicas. En referencia al córtex prefrontal, donde también hay una elevada densidad de OXTR, su expresión se asocia principalmente al comportamiento materno. En el hipocampo, en ratones se han encontrado OXTR en todas las subregiones de esta región cerebral, mientras que en las ratas existe una mayor densidad en la división CA1, que es una de las cuatro que conforman el Cornu Ammonis (a su vez, una de las zonas que conforman el hipocampo, denominada así por su parecido con las astas características del dios egipcio Amón). En cualquier caso, la expresión del OXTR en el hipocampo tiene un efecto sobre la memoria y el estrés. Por último, la expresión de estos receptores en la amígdala, principalmente en las subdivisiones central y medial, guarda relación con la regulación del comportamiento social y la expresión del miedo. Su expresión en esta región es independiente de los esteroides sexuales, no existiendo una distinción entre ambos

sexos. En las hembras, la expresión de los receptores es estable durante todo el ciclo reproductivo, por lo que no depende del momento del ciclo en que se encuentren. En cuanto a la mediación en la aprensión o ansiedad, la OXT en la amígdala tiene un efecto inhibitorio, ansiolítico, por vía de la liberación de GABA. Este efecto también depende del receptor de dopamina D2, que forma un heterocomplejo con el OXTR, facilitando así el acoplamiento de cascadas de señalización, en este caso MAPK y mediante calcineurina dependiente de  $Ca^{2+}$  (de la Mora *et al.*, 2016).

### **2.2.2. Expresión en primates**

En primates, más similares socialmente a los humanos, se han localizado sitios de unión a OXTR, así como zonas de expresión del mRNA de OXT, en regiones cerebrales implicadas en la atención visual y control de la mirada, procesamiento auditivo, comportamiento sexual, excitación y alimentación. Estas observaciones se realizaron en el cerebro de individuos pertenecientes a la especie *Macaca mulatta* (macaco rhesus), en estudios realizados por Freeman *et al.* (2014); además existen otros estudios realizados con otras especies de primates que han comprobado que existen regiones que difieren de unas especies a otras. Boccia *et al.* (2013), usan anticuerpos monoclonales específicos para marcar OXTR en el cerebro de mujeres, detectando su expresión en regiones cerebrales relacionadas con el habla, los movimientos oculares, identificación de olores y sabores, respiración, comportamiento sexual, parental, toma de decisiones, respuesta al miedo, autismo, estrés postraumático o esquizofrenia. Cabe destacar que no se detectó OXTR en el PVN del hipotálamo. También se señala en el estudio la baja especificidad de algunos anticuerpos y que hay regiones con poca expresión de los mismos, lo cual limita en parte su localización espacial.

### **2.3. Expresión de Oxitocina en tejidos periféricos**

Se ha detectado también expresión de OXT y su receptor en tejidos periféricos, en varios mamíferos, incluyendo a humanos. Existe síntesis del nonapéptido en el cuerpo lúteo, útero y amnios de ratas, en la placenta de humanos y bovinos, en las células intersticiales de los testículos, corazón, vena cava y arteria aorta, en humanos y en ratas, y en la dermis y el timo humano (Jurek y Neumann, 2018). La expresión periférica del OXTR, así como los lugares de unión, es muy elevada, estando presente también en la mácula densa de la corteza renal,

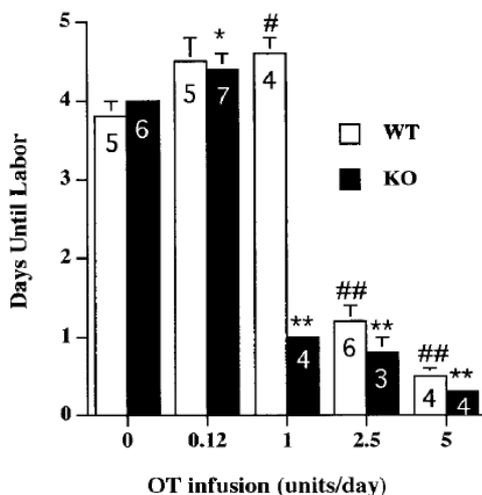
cardiomiocitos, neuronas nociceptivas de los ganglios espinales, retina, adipocitos y células de la médula adrenal, entre otras. Se han encontrado receptores en las papilas gustativas de ratones, donde la OXT podría jugar un papel en la regulación de la ingesta de alimentos. También en osteoclastos y osteoblastos, donde participa en la maduración ósea y en la transcripción de genes asociados. Así mismo, Welch *et al.* (2014) han observado expresión en enterocitos y sus neuronas asociadas, donde disminuye la inflamación intestinal. También señalan la actuación de OXT y OXTR como frenos de la motilidad intestinal, disminuyendo la activación de las mucosas entéricas y promoviendo su desarrollo y supervivencia. En fibroblastos y queratinocitos humanos, intervienen en la aparición de la dermatitis atópica, ligada a alteraciones psicológicas. Estas inflamaciones dérmicas tienen su base principal en una desregulación del sistema oxitocínico (Deing *et al.*, 2013), como se ha demostrado en personas con autismo o con trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Debido a que la distribución periférica de la OXT depende de su presencia en sangre, pueden darse desequilibrios en los niveles de expresión de ligando y receptor, así como en el aporte de la misma. Debe tenerse en cuenta que la vida media de la OXT es de 3 a 10 minutos (cuando es secretada por la neurohipófisis en forma de pulsos) y es menor cuando se infunde de forma periférica (3 a 5 min).

#### **2.4. Expresión de Oxitocina en útero y glándula mamaria**

La primera acción que se describió de la OXT, a inicios del siglo XX, fue la de contracción del útero durante el parto. Esta neurohormona actúa desde la dilatación, aumentando hasta su nivel más alto en la fase expulsiva, y desciende en el alumbramiento, cuando se expulsa la placenta. La OXT se encarga de estimular la contracción del útero, debido a que durante el parto aumentan los OXTR, tanto en su miometrio, como en la decidua o endometrio, en prácticamente la totalidad de las especies de mamíferos (Imamura *et al.*, 2000; Blanks y Thornton, 2003; Meddle *et al.*, 2007). La unión de la OXT a los receptores del miometrio provoca directamente su contracción, mientras que, en la decidua, la hormona estimula la producción de prostaglandina  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ), que también participa en las contracciones del miometrio (Villanúa, 2005; Echeverría, 2006). La  $PGF_{2\alpha}$  va a producir un descenso en los niveles de progesterona, elevando los niveles de estrógenos, lo que ayuda a la maduración del cérvix o cuello uterino. Es también importante la acción de las enzimas ciclooxygenasa-1 (COX-1), prostaglandina F sintasa (PGF-S), fosfolipasa  $A_2$  citosólica (cPLA<sub>2</sub>) y 15-hidroxi prostaglandina deshidrogenasa

(PGDH) (Winchester *et al.*, 2002). La producción de PGF-S se incrementa en el parto, lo cual aumenta a su vez la PGF<sub>2α</sub>, así como también lo hace la COX-1, que participa en la producción de prostaglandinas en este y otros órganos. La síntesis y liberación de OXT es estimulada por la información nerviosa procedente de mecanorreceptores presentes en el cuello uterino, concretamente nociceptores, que además son los responsables del dolor agudo característico del parto. Estos mecanorreceptores son estimulados por la dilatación de la pared vaginal que provoca el feto, proceso similar al que ocurre durante el coito.

La OXT puede acelerar o retrasar el parto. Imamura *et al.* (2000) demostraron con ratones de tipo salvaje (wild type) y ratones knockout carentes de OXT, infundiendo OXT, que había una gestación más o menos prolongada dependiendo de la dosis. Concluyeron que la OXT, debido a sus acciones sobre el cuerpo lúteo y los niveles de progesterona plasmática, puede retrasar el parto si sus niveles son bajos, mientras que a niveles altos puede iniciarlo de manera prematura (Figura 6).



**Figura 6.** Efecto de la infusión de OXT (U/día) en el tiempo hasta el inicio de parto. Las minibombas osmóticas se implantaron en el día 15,5 de gestación en las hembras WT (wild type) y carentes de OXT (KO). Los números que aparecen dentro de cada columna indican el número de ratones en cada grupo. \*P < 0.05 vs KO control; \*\*P < 0.005 vs KO control; #P < 0.05 vs WT control; ##P < 0.0001 vs WT control (Imamura *et al.*, 2000).

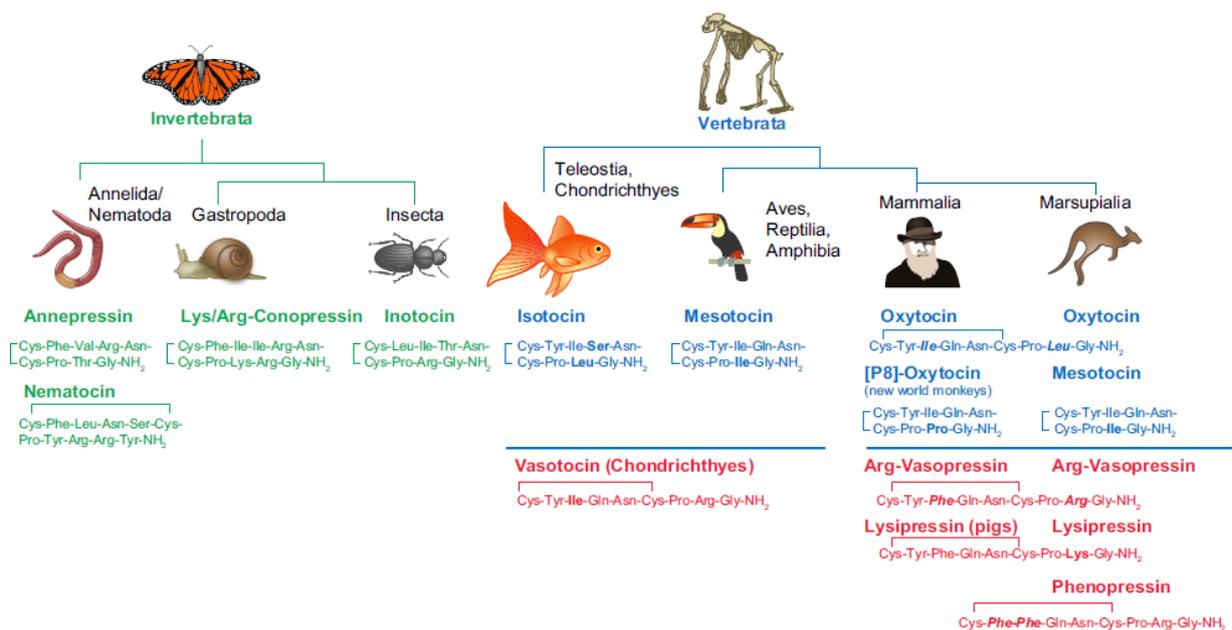
La OXT sintética (sOXT) se utiliza con frecuencia en obstetricia para la inducción del parto, puesto que acelera la dilatación uterina (Prasad y Funai, 2012). También se administra tras la aplicación de epidural, pues este anestésico provoca que la dinámica uterina descienda en la mayoría de casos. Su uso no está exento de riesgos y una mala dosificación puede causar tanto contracciones uterinas excesivas, como conducir a una baja oxigenación fetal por no producirse a un ritmo adecuado, lo cual puede desencadenar el desarrollo de trastornos (Soltys *et al.*, 2020), como comentamos más adelante.

Durante el proceso lactante, la succión es detectada por mecanorreceptores localizados en la areola del pezón, que envían impulsos colinérgicos aferentes a los núcleos SON y PVN del hipotálamo, lo que a su vez estimula la liberación pulsátil de OXT. Una vez en el torrente sanguíneo, la OXT llega a la glándula mamaria, donde interactúa con los OXTR específicos, localizados en las células mioepiteliales e induce su contracción asincrónica. Posteriormente, la leche se expulsa desde los alvéolos hacia los conductos y los senos lactíferos. Los OXTR también están presentes en las células epiteliales mamarias, por lo que la OXT también puede ejercer efectos directos sobre la actividad secretora de estas células. Su contracción también acorta y ensancha los conductos, lo que aumenta la presión intraductal y, en consecuencia, el flujo de leche y su eyección por el pezón (Truchet y Honvo-Houéto, 2017).

### 3. EVOLUCIÓN DE LA OXITOCINA

A nivel evolutivo, tanto la OXT como la AVP se encuentran altamente conservadas (Donaldson y Young, 2009; Jurek y Neumann, 2018), y se han descrito hasta la actualidad más de una docena de homólogos, tanto en vertebrados como en invertebrados (Figura 7), apareciendo en estos últimos solamente un nonapéptido. Los miembros de las familias de OXT y AVP solamente difieren en una o dos sustituciones de aminoácidos, principalmente en las posiciones 4 y 8, y más raramente en las posiciones 2 y 3. Los gusanos comprenden a algunas de las especies más primitivas en las que se han aislado nonapéptidos, concretamente anapresina en anélidos y nematocina en nematodos. En algunos gasterópodos e insectos se ha encontrado conopresina e inotocina, respectivamente. Avanzando evolutivamente hacia los vertebrados, la mayoría de ellos tienen dos nonapéptidos, incluyendo una forma similar a la OXT y otra similar a la AVP. En el caso de los teleósteos y condriactios, estos péptidos son isotocina y vasotocina; mesotocina y vasotocina en el caso de los pájaros, reptiles y anfibios, y OXT y AVP en mamíferos (con la excepción de los cerdos, que poseen lisipresina en lugar de AVP). En cuatro géneros de platirrinos o monos del nuevo mundo (*Saimiri*, *Aotus*, *Cebus* y *Callithrix*), en la OXT existe una sustitución del aminoácido leucina por prolina. Las duplicaciones secundarias también son comunes, como es en el caso de los peces cartilaginosos, con más de seis nonapéptidos diferentes, o de los marsupiales, con tres formas similares a la AVP, además de la mesotocina y la OXT. Las diferencias entre especies y dentro de las mismas también dependen en gran medida de la densidad y distribución de los OXTR. En general, la estructura bioquímica de todos estos homólogos está muy conservada, lo cual se debe a un efecto de la

presión selectiva y la coevolución de los nonapéptidos con sus respectivos receptores. A nivel topográfico neuronal, también existe un cierto paralelismo evolutivo, pues las estructuras neurosecretoras de cada taxón son similares al hipotálamo de mamíferos. Por último, las funciones fisiológicas y de comportamiento de estos nonapéptidos homólogos están también muy conservadas, referidas a los estímulos necesarios para su síntesis, así como a los efectos en las conductas sociales. La mayor influencia en los comportamientos socio-sexuales complejos, en el caso de los mamíferos, puede estar relacionado con las proyecciones axonales de las células oxitocínicas en el cerebro anterior, que solamente aparecen en vertebrados avanzados. Destacar que, durante el desarrollo, la expresión de OXTR también varía, siendo mayor en las regiones relacionadas con recompensa y memoria espacial y social, en los cerebros de embriones o individuos juveniles. Mientras, en los adultos aparece mayoritariamente en regiones corticales, responsables de los movimientos voluntarios, y en regiones relacionadas con las decisiones sociales. Por ello, se considera la diversidad en la regulación genética de los receptores como una de las bases para para la variación en el comportamiento social, tanto entre especies, más o menos relacionadas, como dentro de ellas y durante el desarrollo de cada individuo (Donaldson y Young, 2009).



**Figura 7.** Secuencias nonapeptídicas de los homólogos de OXT y AVP en invertebrados y en vertebrados. Los aminoácidos en **negrita y cursiva** son diferentes entre OXT y AVP, mientras que los aminoácidos en **negrita** son diferentes en OXT o AVP, respectivamente (Jurek y Neumann, 2018).

## 4. IMPLICACIONES DE LA OXITOCINA EN EL COMPORTAMIENTO

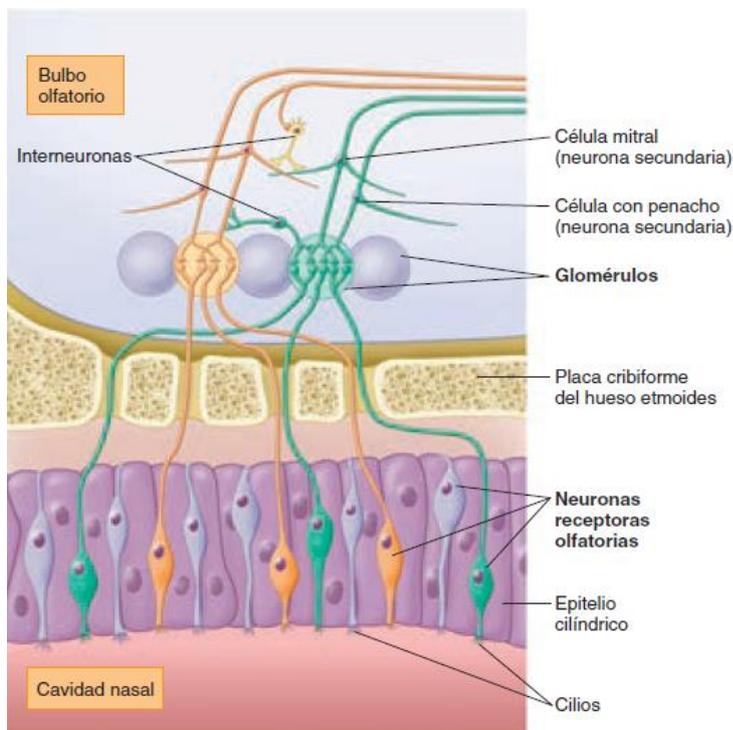
### 4.1. Oxitocina y olfato

#### 4.1.1. Sistema olfatorio. Organización de la Oxitocina y sus receptores

La mayor parte de la información social se adquiere a través de los canales sensoriales, en la mayoría de mamíferos, principalmente a través del sistema olfativo (Lars-Lennart y Wolfgang, 2017). Mediante el olfato, los individuos son capaces de reconocer a otros por el olor que desprenden, que es distinto en cada individuo, ya que procede de la mezcla de sustancias específicas. Este hecho es fundamental para el reconocimiento de la prole o antecesores, además de para diferenciar a los posibles conespecíficos intrusos. La OXT actúa de modulador en el procesamiento de la información social adquirida, a través de estos canales sensoriales olfativos. El sistema olfativo se divide en dos partes: el sistema olfativo principal y el sistema olfativo accesorio. El primero se encarga de la percepción de los olores, mientras que el segundo está relacionado con las respuestas fisiológicas y conductas que tienen lugar a causa de la interacción con otros conespecíficos, mediante la inhalación de moléculas no volátiles. Sin embargo, algunos compuestos volátiles de la orina, por ejemplo, desencadenan respuestas sexuales conjuntamente con las feromonas, siendo detectados por el sistema olfatorio principal, y sus respuestas persisten si el sistema accesorio es lesionado. Se ha demostrado que la lesión del sistema principal suprime por completo la preferencia por las señales olfativas del sexo contrario, tanto volátiles como no volátiles (Keller *et al.*, 2006), mientras que este reconocimiento no se ve interrumpido con lesiones en el sistema accesorio. Esto implica que ambos sistemas actúan conjuntamente pero no se requieren para desencadenar la respuesta.

Las sustancias odorantes inhaladas llegan a los receptores de las neuronas olfativas, albergadas en el epitelio olfativo (Figura 8). Tras la unión a estos receptores, se desencadena la señal eléctrica hacia el glomérulo olfativo, presente en el bulbo olfativo principal (MOB, por sus siglas en inglés), donde contactan con las células mitrales y las células en penacho. Van a ser finalmente estas células las encargadas de transmitir la información sensorial hacia el córtex olfativo (núcleo olfativo anterior, corteza piriforme, corteza entorrinal, amígdala y tubérculo olfatorio), donde tiene lugar la percepción consciente del olor. La actividad conjunta de las células mitrales y en penacho está modulada por dos grandes grupos de interneuronas, que son las periglomerulares y las células granulosas. Por su parte, el sistema olfativo accesorio participa en la percepción de olores que influyen en el desarrollo de la pubertad, el inicio del estro y el celo (Lars-Lennart y Wolfgang, 2017). Las neuronas sensoriales de este sistema se

localizan en el órgano vomeronasal y transmiten la información hacia el bulbo olfativo accesorio (AOB); desde ahí, la vía parte hacia el hipotálamo, la amígdala y regiones límbicas relacionadas con la regulación de las conductas reproductivas. La OXT se transporta desde el PVN hipotalámico hacia las regiones cerebrales olfativas, sobre todo en el núcleo olfatorio anterior y la amígdala central y medial, siendo en esta última donde convergen las señales de los sistemas olfatorios principal y accesorio. El trabajo de Vaccari *et al.* (1998) describe la expresión de mRNA de OXTR en roedores en las diferentes regiones, señalando la baja expresión de OXTR en las células mitrales, granulares y periglomerulares del MOB, al contrario de lo que ocurre en el núcleo olfatorio anterior y la corteza piriforme, donde su concentración es elevada.



**Figura 8.** Complejo celular olfativo (Hill *et al.*, 2016).

La expresión de mRNA de OXT ligada a los receptores olfatorios aumenta transitoriamente con el parto (Meddle *et al.*, 2007). La distribución especie-específica de OXTR parece determinar los patrones conductuales de las especies, mientras que, de manera similar, su expresión en diferentes regiones cerebrales explica las variaciones conductuales existentes entre individuos (Olazabal y Young, 2006).

#### **4.1.2. Interacción y reconocimiento social**

La cognición social permite a los animales actuar de manera apropiada ante diferentes estímulos, mientras que el reconocimiento social es el proceso por el que los animales reconocen a otros como familiares, mediante los sentidos y la memoria. Las pruebas de reconocimiento social en roedores se basan en la motivación intrínseca que tienen para investigar a otros conespecíficos, en un contexto social, sobre todo a los nuevos individuos. Para ello, estos animales huelen la cabeza y la región ano-genital (Oettl *et al.*, 2016). Cuando se separan y vuelven a juntar de nuevo, repetidas veces, la acción de indagar va disminuyendo y empieza a aparecer la memoria de reconocimiento social. Se ha comprobado que el tiempo que se mantiene esta memoria depende también de las condiciones de alojamiento, siendo mayor en el caso de los roedores albergados en grupo que en los roedores aislados. La OXT es la encargada de modular esta formación de memoria social (Engelmann *et al.*, 1998). Se ha demostrado que, administrada en pequeñas dosis antes del encuentro con el conespecífico, prolonga la memoria social hasta dos horas, mientras que si se aplica durante la fase de reconocimiento no tiene influencia ninguna. Es posible que las respuestas dependan del número y de la dosis administrada, así como del lugar de inyección dentro del MOB (Lars-Lennart y Wolfgang, 2017).

La OXT y su receptor son cruciales en la formación de asociaciones entre los estímulos odorantes y sociales. Así, esta neurohormona se encarga de mediar el aprendizaje social, tanto apetitivo como aversivo, en la corteza piriforme (Choe *et al.*, 2015). La OXT transmite los estímulos sociales a las representaciones sensoriales en la corteza piriforme, durante el aprendizaje social olfativo. Los comportamientos de olfateo anteriormente mencionados se utilizan no solo para recopilar información sobre el conespecífico, sino también para transmitir información social.

#### **4.1.3. Reconocimiento de la descendencia**

Con respecto al reconocimiento parental de la descendencia, existen diferencias entre las especies estrategas de la r y las estrategas de la K, que difieren en la cantidad y calidad de sus crías. Por un lado, los estrategas de la r, como pueden ser los roedores, tienen gran número de crías, lo que limita a la madre el reconocimiento individual de cada cría. Por otro lado, los estrategas de la K, como las ovejas, tienen una camada pequeña, lo cual les permite desarrollar cuidados maternos discriminativos, permitiendo mamar solamente a sus propias crías; por

ello, en estas especies es esencial el desarrollo de un vínculo selectivo en las primeras horas tras el alumbramiento. Se ha descrito que la mayor parte de las ratas nulíparas tienden a evitar a los cachorros inicialmente y son repelidas por la placenta y el líquido amniótico que cubre al recién nacido (Lars-Lennart y Wolfgang, 2017), con la particularidad de que las ratas son animales placentófagos, que comen la placenta y líquido amniótico tras el alumbramiento. Si se provocan alteraciones en el MOB y/o en el AOB, estas propiedades aversivas desaparecen y las hembras muestran conducta materna. Las ovejas desarrollan la memoria olfatoria selectiva en las primeras cuatro horas después del parto, vinculada, junto con la aceptación materna, al estado hormonal durante la gestación tardía y al desencadenamiento de la estimulación vaginocervical durante el parto. Se ha demostrado que una estimulación tardía, hasta tres días después del parto, puede inducir a una oveja a desarrollar una memoria de reconocimiento para un cordero extraño. Las ovejas experimentadas son más eficientes estableciendo reconocimientos individuales en los partos sucesivos, asociado a modificaciones en el MOB y en el sistema oxitocínico (Broad *et al.*, 1999), y pudiendo además utilizar múltiples canales de información sensorial. En el MOB de las ovejas preñadas, la mayoría de las células mitrales responden preferencialmente a los olores de la comida, mientras que después del parto, un número sustancial de las mismas responden a los olores de los corderos. Estos cambios en la capacidad de respuesta eléctrica de las células mitrales son paralelos a la liberación de OXT en el MOB, además de otros compuestos como GABA, glutamato y noradrenalina (Levy *et al.*, 1995). Además, un estudio llevado a cabo por Yu *et al.* (1996), ha comprobado cómo la OXT infundida en el MOB de ratas vírgenes ovacteriomizadas y estimuladas por estrógenos, induce un rápido inicio de la conducta materna.

#### **4.2. Comportamiento materno-filial y conducta parental. Teoría del apego**

El comportamiento materno engloba a todas aquellas conductas que posee la madre con su cría una vez que nace, para procurar su supervivencia. En determinadas especies, también otros individuos no relacionados genéticamente se pueden encargar del cuidado de los jóvenes, siendo en ese caso un comportamiento alop parental. Es el conjunto de esos comportamientos de cuidado de los nuevos individuos lo que se conoce como conducta parental (Yoshihara *et al.*, 2017). En los animales que cuidan de sus crías, los componentes principales del comportamiento materno son la placentofagia, la construcción del nido, disponerse para amamantar a las crías y defenderlas. La eyección de leche provocada por la succión de los

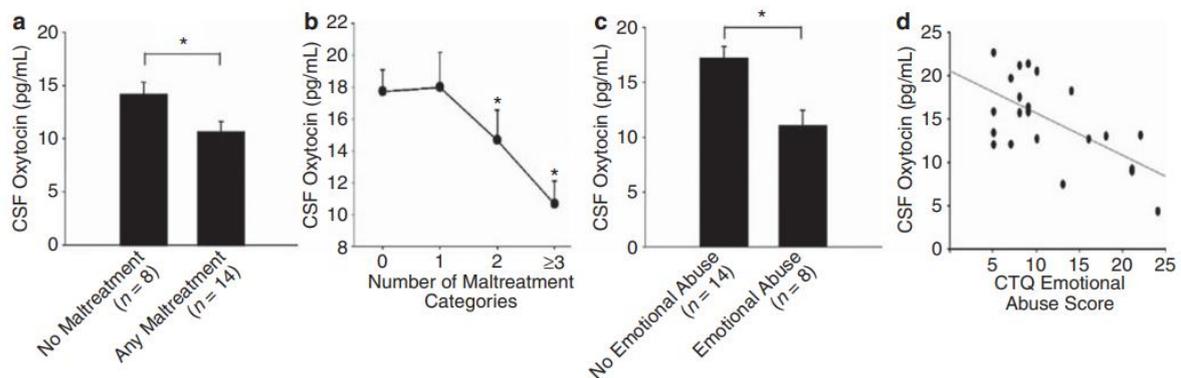
pezones no es un componente de este comportamiento maternal por sí mismo. Las ratas (*Rattus norvegicus*) nulíparas son capaces de desarrollar comportamientos parentales tras 7 días en contacto con crías no propias, aunque al principio evitan a las crías; sin embargo, las ratonas (*Mus musculus*) muestran ese tipo de comportamientos a los pocos minutos, de manera “espontánea”. Cabe destacar que las cepas de ratones de laboratorio utilizadas no tienen por qué corresponder con lo que ocurre con ratones salvajes, ya que la endogamia y la cría selectiva podrían haber desencadenado que los ratones de laboratorio sean menos dependientes de los efectos de la OXT y otras hormonas para el inicio de la conducta materna en madres primíparas. Este comportamiento de las hembras nulíparas mejora con la experiencia, desde el primer contacto olfativo con la cría, y está mediado por la vía de señalización MAPK y el factor de transcripción c-Fos (Yoshihara *et al.*, 2017). En este aspecto destaca el área preóptica del hipotálamo (POA), en concreto su núcleo medial (MPOA), que expresa OXTR cuando se dan estas conductas. El ACN, dentro del MPOA, posee una gran población de neuronas magnocelulares oxitocinérgicas, entremezcladas con neuronas no oxitocinérgicas y sintetizadoras de AVP. Este núcleo es por tanto el encargado de sintetizar la OXT que influye en el cuidado parental, pues es en este AC donde aumenta la inmunoreactividad de c-Fos en individuos no lactantes (hembras nulíparas y padres) (Tsuneoka *et al.*, 2013). Por otra parte, se ha observado un aumento significativo de esta proteína c-Fos en las neuronas oxitocinérgicas de todos los núcleos magnocelulares durante el parto y en la lactancia postparto, indicando la implicación de la OXT en el parto y la lactancia. Las diferencias de comportamiento entre las especies de roedores se asocian a la densidad de OXTR en el cuerpo estriado, los núcleos septales y el núcleo accumbens (Olazabal y Young, 2006). La administración intracerebroventricular exógena de antagonistas de OXT bloquea la OXT endógena, interrumpiendo el inicio del comportamiento materno en ratas parturientas (van Leengoed *et al.*, 1987), pero no afecta al comportamiento materno en curso durante el postparto. En humanos, también está comprobado que existe una correlación entre el comportamiento maternal y los niveles de OXT periférica en el periodo perinatal (Feldman *et al.*, 2007). El aumento de OXT en el cerebro materno tras el parto produce un aumento del umbral del dolor, así como una reducción de la sensación de estrés. Estos niveles son mayores en las madres que mantienen a sus recién nacidos piel con piel y los amamantan durante un periodo regular. El pico de OXT endógena no se da en nacimientos por cesárea programada, lo cual puede desembocar en una indiferencia de la madre hacia el recién nacido.

La teoría del apego fue propuesta por el psiquiatra John Bowlby como una petición por parte de la ONU tras el fin de la Segunda Guerra Mundial, para tratar de explicar lo que ocurría con todos los niños huérfanos y sin hogar (Monteserín, 2012). Esta teoría sostiene que las relaciones tempranas de cuidado son la clave para el desarrollo normal de los individuos. Estos cuidados no deben proporcionar solamente protección física, sino afectiva, ya que este sistema de apego es un regulador de la experiencia emocional, que no es inherente a cada individuo, pues no se nace con la capacidad implícita de regular las reacciones emocionales. Nelson y Panksepp (1998) constataron que existe una base neurobiológica común entre las relaciones materno-filiales y el amor romántico, pues ambos sistemas se relacionan con la OXT y la dopamina, a través de la vía mesocorticolímbica dopaminérgica. El sistema oxitocínico y la OXT tienen, por tanto, una gran importancia en las relaciones sociales que forme el individuo durante su vida.

#### **4.3. Relaciones sociales y Oxitocina**

La OXT juega un papel importante en el desarrollo de la capacidad para formar vínculos sociales y su mantenimiento, así como el gen *Oxt* confiere diferencias individuales en la sociabilidad (Haas *et al.*, 2016; Bosch y Young, 2017). Esta sociabilidad no solamente comprende comportamientos positivos como el amor o la empatía, sino que también incluye conductas no afiliativas, como son la agresividad o la exclusión, igualmente necesarias para el mantenimiento de las jerarquías sociales y los vínculos con los otros individuos. La función social de la neurohormona depende, por tanto, de la respuesta (si es positiva o negativa), de la especie, de la genética individual, estado mental, personalidad, edad, cultura y del contexto en el que se encuentre el individuo, dando lugar a una fórmula compleja, en la que no solo se tiene en cuenta la valencia de la respuesta (Andari *et al.*, 2017). La OXT facilita los lazos de pareja inducidos por el apareamiento, a través de su interacción con la dopamina mesolímbica. En los estudios realizados con topillos de la pradera (*Microtus ochrogaster*), utilizado como animal modelo para este tipo de estudios debido a que son roedores monógamos y forman un fuerte vínculo de pareja, además de presentar cuidados biparentales hacia las crías, Haas *et al.* (2016), observaron cómo los adultos presentan un comportamiento depresivo ante la muerte de su pareja, que se puede asemejar al duelo, con conductas aversivas y posteriormente pasivas. Este comportamiento está asociado a la disminución de liberación de la OXT en el cuerpo estriado. En los individuos recién nacidos, la falta de OXT o una baja densidad de OXTR en el cuerpo estriado, se manifiesta en una deficiencia para formar vínculos en la edad adulta.

Heim *et al.*, (2009) midieron los niveles de OXT en el líquido cefalorraquídeo en mujeres adultas médicamente sanas, algunas de las cuales habían sufrido episodios de maltrato en la infancia. Los resultados demostraron una disminución de la concentración de OXT en situaciones tempranas de maltrato. Los investigadores relacionaron los niveles de OXT con la conducta emocional a través del Childhood Trauma Questionnaire (CTQ). El estudio reveló que el abuso, la negligencia o la pérdida por parte de los padres hacia sus hijos, aumenta drásticamente el riesgo de padecer trastornos psiquiátricos y médicos en la edad adulta del descendiente (Figura 9).

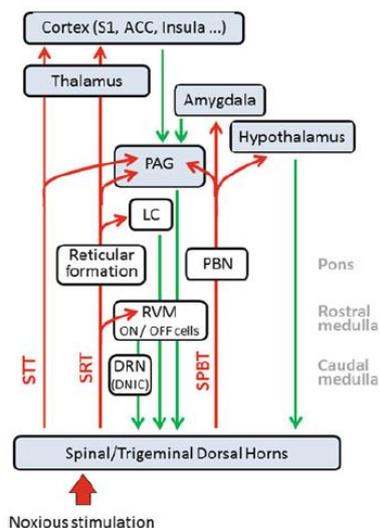


**Figura 9.** Asociación entre la concentración de OXT en el líquido cefalorraquídeo (CSF) y el maltrato sufrido en edad temprana, en mujeres adultas. La primera gráfica (a), muestra la relación de la OXT con la presencia o no de maltrato. En b, se muestra la relación con respecto al número de categorías de maltrato sufridas. En c, las diferencias en la concentración comparando el abuso emocional y el no emocional. En la gráfica d se utiliza el puntaje de abuso emocional utilizando el CTQ; este cuestionario se centra en las formas de experiencia traumática temprana más comunes, que son el abuso emocional, físico, sexual, negligencia emocional y negligencia física (Heim *et al.*, 2009).

Por otra parte, varios estudios genético-psiquiátricos sugieren que los polimorfismos en el OXTR humano predicen cómo las experiencias tempranas predisponen rasgos psiquiátricos posteriores (metaanálisis presente en Bosch y Young, 2017), por lo que los mecanismos pueden ser útiles en el tratamiento de estos trastornos, como observaremos más adelante. King *et al.* (2016), utilizando topillos de la pradera, demuestran la existencia de polimorfismos vinculados a la densidad de OXTR, indicativos de la resistencia al aislamiento social temprano en relación con los vínculos que formarán en la vida adulta. Ciertas modificaciones epigenéticas también tienen asociación con la conducta social. Haas *et al.*, (2016), observaron que las personas con un menor grado de metilación en el DNA de OXT, presumiblemente vinculado a una expresión más elevada de la hormona, mostraron una mayor capacidad para la formación de vínculos sociales o el reconocimiento de expresiones faciales.

#### 4.4. Oxitocina en el dolor

Además de su papel en el comportamiento socio-emocional, la OXT posee un importante efecto analgésico, modulando el procesamiento somatosensorial del dolor. La vía de señalización de la OXT actúa tanto en la médula espinal modulando la nocicepción, como en la amígdala central, donde modula el dolor emocional. Una de las cascadas de señalización más importantes activadas por OXTR, cuando se une la OXT, es la MAPK, que media efectos ansiolíticos (Busnelli y Chini, 2017; Poisbeau *et al.*, 2018). La vía requiere  $Ca^{2+}$  extracelular, que entra a través del canal iónico TRPV (receptor de potencial transitorio vaniloide), el cual responde a estímulos nocivos. El procesamiento del dolor implica a un gran número de estructuras del sistema nervioso central. Para que se produzca la sensación consciente del dolor, la información nociceptiva llega a las áreas corticales, utilizando tractos ascendentes, mientras que aferencias colaterales son enviados a estructuras presentes en el bulbo raquídeo, sistema límbico y diencefalo (Figura 10). Este procesamiento es acompañado por el reclutamiento paralelo de vías descendentes, localizadas en determinadas áreas corticales, hipotálamo, amígdala y bulbo raquídeo. Varias de estas estructuras son inervadas por neuronas oxitocínicas y/o poseen OXTR, como las zonas de la corteza, el diencefalo o la amígdala. Varios estudios hacen referencia al uso de este neuropéptido como analgésico en patologías y como posible tratamiento para pacientes con dolor, como es el caso de Tzabazis *et al.* (2016), quienes destacan su papel como paliativo del dolor de cabeza.



**Figura 10.** Diagrama simplificado de las rutas del dolor y estructuras clave de la matriz del dolor. Las vías ascendentes aparecen en rojo y las descendentes en verde. Las estructuras sombreadas en gris son aquellas inervadas por fibras de OXT. SST, tracto espinotalámico; SRT, tracto espinoreticular; SPBT, tracto espinobraquial amigdalóide; LC, locus coeruleus; PAG, sustancia gris periacueductal; PBN, núcleo parabraquial; RVM, médula rostroventral; DRN, núcleo dorsal reticular; DNIC, control inhibitorio nocivo difuso (Poisbeau *et al.*, 2018).

## **5. TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA OXITOCINA**

Las acciones de la OXT en lo relacionado con el comportamiento, hacen que sea una hormona implicada en trastornos conductuales. Este tipo de alteraciones, muchas veces diagnosticadas en la infancia, se consideran multifactoriales, pues dependen de varios agentes para desarrollarse, tanto genéticos como ambientales. Los desórdenes conductuales comprenden algunos trastornos como el autismo, la esquizofrenia o el trastorno límite de personalidad.

### **5.1. Trastorno Límite de Personalidad**

El trastorno límite de personalidad (TLP) o borderline es un trastorno mental crónico caracterizado principalmente por la inestabilidad en el estado de ánimo y en la regulación de las emociones. Las personas que padecen esta enfermedad, entre el 1-2% de la población general, muestran conductas impulsivas, agresividad, problemas de autoimagen y una acusada dificultad para la formación de relaciones interpersonales. Para tratar de paliar los síntomas de esta enfermedad, se recetan fármacos, como antidepresivos, antipsicóticos o estabilizadores. Diversos autores aconsejan una administración controlada de este nonapéptido como tratamiento principal para el TLP, como es el caso de los trabajos realizados por Bertsch *et al.* (2013) y Simeon *et al.* (2011), quienes observaron cómo una dosis de OXT redujo la disforia en estos pacientes, la mayoría de ellos con esquizofrenia, adicción a sustancias o trastorno bipolar. Los efectos que tenga la OXT van a depender también de las condiciones interpersonales, pues en los pacientes con altos niveles de negligencia emocional, ansiosos y evitativos, va a disminuir la confianza, mientras que en aquellos menos evitativos, aumentará el comportamiento cooperativo (Bartz *et al.*, 2011; Ebert *et al.*, 2013). La administración intranasal diaria y elevada, tiene el riesgo de aumentar la ansiedad, al reducir los OXTR presentes en el cerebro (Bertsch y Herpertz, 2017), por lo que aún es necesario aumentar el conocimiento sobre la unión a los receptores, la administración de los fármacos y su dosificación.

## 5.2. Esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo por el que las personas interpretan la realidad de manera anómala, con presencia de alucinaciones auditivas, delirios paranoicos y alteraciones en el comportamiento, lo que se considera como síntomas positivos, además de presentar otros síntomas, considerados negativos, como anhedonia o amotivación. La OXT interactúa con otros neuromoduladores, como dopamina y serotonina, por lo que puede tener un efecto prosocial en estos pacientes; así, el neuropéptido actuaría más como mediador de otros neurotransmisores que como efector directo (Ettinger *et al.*, 2017). El córtex prefrontal medial es una de las regiones cerebrales más afectadas en las personas que padecen esta patología y se observa una activación reducida en estas diversas áreas, algunas implicadas en la empatía. Los estudios relativos a OXT son controvertidos, pues en algunos casos es beneficiosa para la mejora de la sintomatología propia de esta enfermedad, tanto los síntomas positivos como los negativos (Averbeck *et al.*, 2012; Shin *et al.*, 2015), mientras que otros estudios muestran que su administración intranasal no tiene efecto terapéutico sobre los síntomas negativos (Williams y Bürkner, 2017).

## 5.3. Autismo

El autismo es el trastorno en el que más se ha estudiado la eficacia del tratamiento con OXT, siendo aportada la primera relación de causalidad entre OXT y autismo por Modahl *et al.* (1992). Los valores máximos de OXT en el cerebro del recién nacido tras el parto se relacionan con el inicio del vínculo materno-filial y el desarrollo sensitivo (Feldman *et al.*, 2007). El sistema oxitocinérgico en el periodo perinatal, que engloba las últimas semanas de gestación y las primeras de vida, puede definir las respuestas sociales y sexuales, y su alteración puede ser uno de los múltiples factores involucrados en la etiología y la patogenia del autismo o trastorno del espectro autista (TEA) (Yamasue y Domes, 2017). Los factores de riesgo durante el parto que están relacionados con la capacidad de desarrollar TEA son la cesárea electiva, las hemorragias durante el parto (Brimacombe *et al.*, 2006), una larga exposición a sOXT (Soltys *et al.*, 2020) o los partos detenido con antagonistas de OXT como atosibán. También se han señalado la separación madre-hijo o la lactancia artificial. La causa se debe a la menor liberación de OXT endógena secretada por la madre durante el parto, disminuida en estas condiciones. Los menores niveles de esta neurohormona en sangre se relacionan con la probabilidad de desarrollar TEA. El TEA es un trastorno generalizado del desarrollo,

caracterizado por un déficit en la capacidad de comunicación e interacción social, la presencia de patrones estereotípicos repetitivos, la restricción de los intereses y la dificultad para comprender la comunicación no verbal. Estas señales y síntomas suelen aparecer en periodos tempranos del desarrollo, pero no se reconocen mayormente hasta que el individuo es incapaz de desarrollar estas cualidades. Se estima que en torno al 1% de los infantes poseen esta deficiencia, con una mayor predominancia en varones, y dependiendo de si tienen o no otras afecciones, como TLP. El autismo, como muchos otros padecimientos, es causado por interacciones entre múltiples genes y sus regulaciones epigenéticas. Gregory *et al.* (2009), demostraron que las variaciones epigenéticas en el gen *Oxtr*, así como la duplicación de ciertas zonas genómicas o la ausencia del mismo, guardan relación con el autismo, presentando deleciones del gen o hipermetilaciones en el promotor, lo que reduciría la expresión de mRNA o su sobreexpresión.

El diagnóstico del TEA está asociado con los genes de la OXT y OXTR, como hemos mencionado, por lo que su sintomatología puede considerarse como un fenotipo relacionado con estos genes (LoParo y Waldman, 2015). De esta manera, la administración exógena de OXT posee un efecto positivo en el tratamiento de este trastorno. Numerosos estudios han comprobado los efectos de la administración de una dosis de OXT en la sintomatología del autismo. Hollander *et al.* (2003; 2007) administraron, respectivamente, 10 UI de OXT a adultos por vía intravenosa, observando que se redujo el comportamiento repetitivo y mejoró la comprensión del habla afectiva. Por su parte, Guastella *et al.* (2010) administraron 24 o 18 UI de OXT vía intranasal a jóvenes, midiendo las respuestas al RMET (Reading the Mind in the Eyes Test, o test de la lectura de la mente en los ojos), el cual trata de comprobar la capacidad de inferir el estado mental de una persona, por la expresión facial que tiene en sus ojos. Los resultados mostraron una mejora significativa en el reconocimiento al exponerse a la dosis del nonapéptido. Varios estudios, incluidos en el metaanálisis realizado por Yamasue y Domes (2017), han investigado los efectos de diferentes dosis únicas de OXT en la cooperación y en el mantenimiento de la mirada por parte de los pacientes observándose una mejora de estas cualidades tras la administración intranasal de la hormona. En general, la OXT podría alterar la atención de estos individuos, llevándolos a poseer una mayor preferencia por los estímulos sociales y más informativos, sobre los no sociales y distractores. También se han publicado numerosos estudios comprobando los efectos de la OXT intranasal en la actividad cerebral de personas con TEA, utilizando IRMf (imagen por resonancia magnética funcional) o MRS (espectroscopía por resonancia magnética) (metaanálisis presente en Yamasue y Domes, 2017).

En general se han observado diversos cambios en la actividad cerebral con distintas dosis de OXT, mejorando la atención a imágenes sociales, el reconocimiento facial o la empatía. Otros estudios demuestran la efectividad del tratamiento intranasal continuado. Así, Watanabe *et al.* (2015) observaron una mejora en la reciprocidad ADOS (escala de observación para el diagnóstico del autismo), en el comportamiento durante una tarea de juicio social y en la actividad prefrontal medial, al administrarse 48 UI de OXT durante 6 semanas, dos veces al día. También Anagnostou *et al.* (2012) detectaron mejoras en RMET y WHOQOL (test de calidad de vida de la OMS), y Yatawara *et al.*, (2016) en SRS-P (escala de respuesta social), con diferentes dosis y tiempos de administración. Bernaerts *et al.* (2020) también han mostrado efectos positivos al administrar diariamente 24 UI de OXT intranasal durante cuatro semanas, con adaptaciones conductuales duraderas, al afectar a la amígdala y otras regiones cerebrales centrales.

## CONCLUSIÓN

---

La OXT es un componente neurohormonal endógeno que está presente en multitud de acciones relacionadas con el comportamiento. Desde su participación en los sistemas de reconocimiento olfatorio, hasta su actuación en la formación de vínculos sociales, esta neurohormona es de gran interés para el estudio de posibles vías de tratamiento contra determinados trastornos conductuales. El papel de la OXT no solo como estimulador del parto o la lactancia, sino como neuromodulador, ha supuesto una gran revolución en la neurociencia social, la psicofarmacología y la neuropsiquiatría en las últimas décadas. Si bien se ha comprobado que la OXT es útil como tratamiento para estas alteraciones del comportamiento, su efecto dependerá de las características propias del individuo. Las experiencias que se hayan tenido en la infancia, el apego por parte de los progenitores o la falta del mismo, la heterogeneidad fenotípica de los trastornos, como puede ser el caso del autismo, o los polimorfismos del OXTR hacen que las terapias dirigidas sean la mejor opción para tratar a estos pacientes. Se ha comprobado cómo su administración exógena por vía intranasal, unida a terapias ocupacionales y psiquiátricas, tiene efectos positivos en el comportamiento de personas con TEA u otros trastornos psiquiátricos, a través de su interacción con otros neurotransmisores como la AVP, la dopamina o la serotonina. La administración por vía intranasal, de carácter no invasivo, es más eficiente que la administración sistémica, ya que permite eludir a la barrera hematoencefálica, al penetrar directamente en el cerebro, provocando efectos

neuroconductuales. La heterogeneidad de las alteraciones del comportamiento son la principal razón por la que muchos ensayos clínicos muestran efectos moderados o incluso negativos en los tratamientos con este neuropéptido. Aún se necesitan más investigaciones y estudios, tanto preclínicos como clínicos, para entender la función de la OXT como neuromodulador del comportamiento y su utilidad como tratamiento de estos trastornos neuroconductuales, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

## REFERENCIAS

---

- Anagnostou, E., Soorya, L., Chaplin, W., Bartz, J., Halpern, D., Wasserman, S., Wang, A. T., Pepa, L., Tanel, N., Kushki, A. y Hollander, E. (2012) "Intranasal oxytocin versus placebo in the treatment of adults with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial", *Molecular Autism*, 3(1), p. 16-25.
- Averbeck, B. B., Bobin, T., Evans, S. y Shergill, S. S. (2012) "Emotion recognition and oxytocin in patients with schizophrenia", *Psychological Medicine*, 42(2), pp. 259-266.
- Bartz, J., Simeon, D., Hamilton, H., Kim, S., Crystal, S., Braun, A. y Vicens, V. (2011) "Oxytocin can hinder trust and cooperation in borderline personality disorder", *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 6(5), pp. 556-563.
- Bernaerts, S., Boets, B., Steyaert, J., Wenderoth, N. y Alaerts, K. (2020) "Oxytocin treatment attenuates amygdala activity in autism: a treatment-mechanism study with long-term follow-up", *Translational Psychiatry*, 10(1), pp. 383-395.
- Bertsch, K. y Herpertz, S. C. (2017) "Oxytocin and borderline personality disorder", en Hurlemann, R. y Grinevich, V. (eds.) *Current Topics in Behavioral Neurosciences (35). Behavioral Pharmacology of Neuropeptides: Oxytocin*. 1.ª ed. Cham: Springer Nature, pp. 499-514.
- Bertsch, K., Schmidinger, I., Neumann, I. D. y Herpertz, S. C. (2013) "Reduced plasma oxytocin levels in female patients with borderline personality disorder", *Hormones and Behavior*, 63(3), pp. 424-429.
- Blanks, A. M. y Thornton, S. (2003) "The role of oxytocin in parturition", *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 110(20), pp. 46-51.
- Boccia, M. L., Petrusz, P., Suzuki, K., Marson, L. y Pedersen, C. A. (2013) "Immunohistochemical localization of oxytocin receptors in human brain", *Neuroscience*, 253, pp. 155-164.
- Bosch, O. J. y Young, L. J. (2017) "Oxytocin and social relationships: from attachment to bond disruption", en Hurlemann, R. y Grinevich, V. (eds.) *Current Topics in Behavioral Neurosciences (35). Behavioral Pharmacology of Neuropeptides: Oxytocin*. 1.ª ed. Cham: Springer Nature, pp. 97-117.
- Brimacombe, M., Ming, X. y Lamendola, M. (2006) "Prenatal and birth complications in autism", *Maternal and Child Health Journal*, 11(1), pp. 73-9.
- Broad, K. D., Lévy, F., Evans, G., Kimura, T., Keverne, E. B. y Kendrick, K. M. (1999) "Previous maternal experience potentiates the effect of parturition on oxytocin receptor mRNA expression in the paraventricular nucleus", *European Journal of Neuroscience*, 11, pp. 3725-3737.
- Busnelli, M. y Chini, B. (2017) "Molecular basis of oxytocin receptor signalling in the brain: what we know and what we need to know", en Hurlemann, R. y Grinevich, V. (eds.) *Current Topics in Behavioral Neurosciences (35). Behavioral Pharmacology of Neuropeptides: Oxytocin*. 1.ª ed. Cham: Springer Nature, pp. 3-30.
- Choe, H. K., Reed, M. D., Benavidez, N., Montgomery, D., Soares, N., Yim, Y. S. y Choi, G. B. (2015) "Oxytocin mediates entrainment of sensory stimuli to social cues of opposing valence", *Neuron*, 87(1), pp. 152-163.
- Deing, V., Roggenkamp, D., Kühnl, J., Gruschka, A., Stäb, F., Wenck, H., Bürkle, A. y Neufang, G. (2013) "Oxytocin modulates proliferation and stress responses of human skin cells: implications for atopic dermatitis", *Experimental Dermatology*, 22(6), pp. 399-405.
- de la Mora, M. P., Pérez-Carrera, D., Crespo-Ramírez, M., Tarakanov, A., Fuxe, K. y Borroto-Escuela, D. O. (2016) "Signaling in dopamine D2 receptor-oxytocin receptor heterocomplexes and its relevance for the anxiolytic effects of dopamine and oxytocin interactions in the amygdala of the rat", *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1862(11), pp. 2075-2085.
- Donaldson, Z. R. y Young, L. J. (2009) "Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality", *Science*, 322, pp. 900-904.

Dulubova, I., Khvotchev, M., Liu, S., Huryeva, I., Südhof, T. C. y Rizo, J. (2007) "Munc18-1 binds directly to the neuronal SNARE complex", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(8), pp. 2697-2702.

Ebert, A., Kolb, M., Heller, J., Edel, M. A., Roser, P. y Brüne, M. (2013) "Modulation of interpersonal trust in borderline personality disorder by intranasal oxytocin and childhood trauma", *Social Neuroscience*, 8(4), pp. 305-313.

Echeverría, J. (2006) "Endocrinología reproductiva: prostaglandina F<sub>2α</sub> en vacas. Revisión bibliográfica", *REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria*, 7(1), pp. 1-12.

Engelmann, M., Ebner, K., Wotjak, C. T. y Landgraf, R. (1998) "Endogenous oxytocin is involved in short-term olfactory memory in female rats", *Behavioural Brain Research*, 90(1), pp. 89-94.

Ettinger, U., Hurlmann, R. y Chan, R. C. K. (2017) "Oxytocin and schizophrenia spectrum disorders", en Hurlmann, R. y Grinevich, V. (eds.) *Current Topics in Behavioral Neurosciences (35). Behavioral Pharmacology of Neuropeptides: Oxytocin*. 1.<sup>a</sup> ed. Cham: Springer Nature, pp. 515-527.

Feldman, R., Weller, A., Zagoory-Sharon, O. y Levine, A. (2007) "Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation: plasma oxytocin levels across pregnancy and the postpartum period predict mother-infant bonding", *Psychological Science*, 18(11), pp. 965-970.

Freeman, S. M., Inoue, K., Smith, A. L., Goodman, M. M. y Young, L. J. (2014) "The neuroanatomical distribution of oxytocin receptor binding and mRNA in the male rhesus macaque (*Macaca mulatta*)", *Psychoneuroendocrinology*, 45, pp. 128-141.

Greenwood, M. A. y Hammock, E. A. D. (2019) "Oxytocin receptor binding sites in the periphery of the neonatal prairie vole", *Frontiers in Neuroscience*, 13, pp. 1-10.

Gregory, S. G., Connelly, J. J., Towers, A. J., Johnson, J., Biscocho, D., Markunas, C. A., Lintas, C., Abramson, R. K., Wright, H. H., Ellis, P., Langford, C. F., Worley, G., Delong, R., Murphy, S. K., Cuccaro, M. L., Persico, A. y Pericak-Vance, M. A. (2009) "Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism", *BMC Medicine*, 7(62).

Guastella, A. J., Einfeld, S. L., Gray, K. M., Rinehart, N. J., Tonge, B. J., Lambert, T. J. y Hickie, I. B. (2010) "Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders", *Biological Psychiatry*, 67(7), pp. 692-694.

Haas, B. W., Filkowski, M. M., Cochran, R. N., Denison, L., Ishak, A. y Nishitani, S. (2016) "Epigenetic modification of OXT and human sociability", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(27), pp. 3816-3823.

Heim, C., Young, L. J., Newport, D. J., Mletzko, T., Miller, A. H. y Nemeroff, C. B. (2009) "Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse", *Molecular Psychiatry*, 14, pp. 954-958.

Hill, R., Wyse, G. A. y Anderson, M. (2016) *Animal Physiology*. 4.<sup>a</sup> ed. Massachusetts: Sinauer Associates

Hollander, E., Bartz, J., Chaplin, W., Phillips, A., Sumner, J., Soorya, L., Anagnostou, E. y Wasserman, S. (2007) "Oxytocin increases retention of social cognition in autism", *Biological Psychiatry*, 61(4), pp. 498-503.

Hollander, E., Novotny, S., Hanratty, M., Yaffe, R., DeCaria, C. M., Aronowitz, B. R. y Mosovich, S. (2003) "Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders", *Neuropsychopharmacology*, 28(1), pp. 193-198.

Imamura, T., Luedke, C. E., Vogt, S. K. y Muglia, L. J. (2000) "Oxytocin modulates the onset of murine parturition by competing ovarian and uterine effects", *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 279, pp. 1061-1067.

Jirikowski, G. F., Ochs, S. D. y Caldwell, J. D. (2017) "Oxytocin and steroid actions", en Hurlmann, R. y Grinevich, V. (eds.) *Current Topics in Behavioral Neurosciences (35). Behavioral Pharmacology of Neuropeptides: Oxytocin*. 1.<sup>a</sup> ed. Cham: Springer Nature, pp. 77-95.

Jurek, B. y Neumann, I. D. (2018) "The oxytocin receptor: from intracellular signaling to behavior", *Physiological Reviews*, 98(3), pp. 1805-1908.

Keller, M., Douhard, Q., Baum, M. J. y Bakker, J. (2006) "Destruction of the main olfactory epithelium reduces female sexual behavior and olfactory investigation in female mice", *Chemical Senses*, 31(4), pp. 315-323.

King, L. B., Walum, H., Inoue, K., Eyrich, N. W. y Young, L. J. (2016) "Archival report variation in the oxytocin receptor gene predicts brain region-specific expression and social attachment", *Biological Psychiatry*, 80(2), pp. 160-169.

Lars-Lennart, O. y Wolfgang, K. (2017) "Oxytocin and olfaction", en Hurlmann, R. y Grinevich, V. (eds.) *Current Topics in Behavioral Neurosciences (35). Behavioral Pharmacology of Neuropeptides: Oxytocin*. 1.<sup>a</sup> ed. Cham: Springer Nature, pp. 55-75.

Levy, F., Kendrick, K. M., Goode, J. A., Guevara-Guzman, R. y Keverne, E. B. (1995) "Oxytocin and vasopressin release in the olfactory bulb of parturient ewes: changes with maternal experience and effects on acetylcholine, gamma-aminobutyric acid, glutamate and noradrenaline release", *Brain Research*, 669(2), pp. 197-206.

- LoParo, D. y Waldman, I. D. (2015) "The oxytocin receptor gene (OXTR) is associated with autism spectrum disorder: a meta-analysis", *Molecular Psychiatry*, 20(5), pp. 640-646.
- Meddle, S. L., Bishop, V. R., Gkoumassi, E., Van Leeuwen, F. W. y Douglas, A. J. (2007) "Dynamic changes in oxytocin receptor expression and activation at parturition in the rat brain", *Endocrinology*, 148(10), pp. 5095-5104.
- Mitchell, B. F., Fang, X. y Wong, S. (1998) "Oxytocin: a paracrine hormone in the regulation of parturition?", *Reviews of Reproduction*, 3(2), pp. 113-122.
- Modahl, C., Fein, D., Waterhouse, L. y Newton, N. (1992) "Does oxytocin deficiency mediate social deficits in autism?", *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 22, pp. 449-451.
- Monteserín, M. (2012) "Teoría del apego. Revisión conceptual y biológica en relación con los trastornos de la personalidad [Fonagy, P. y col., 2010]", *Aperturas Psicoanalíticas*, 41, pp. 1-16.
- Nelson, E. E. y Panksepp, J. (1998) "Brain substrates of infant-mother attachment: contributions of opioids, oxytocin and norepinephrine", *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 22(3), pp. 437-452.
- Oettl, L., Ravi, N., Schneider, M., Scheller, M. F., Mitre, M., Gouveia, S., Froemke, R. C., Chao, M. V, Young, W. S., Meyer-lindenberg, A., Grinevich, V., Shusterman, R. y Kelsch, W. (2016) "Oxytocin enhances social recognition by modulating cortical control of early olfactory processing" *Neuron*, 90(3), pp. 609-621.
- Olazabal, D. E. y Young, L. J. (2006) "Species and individual differences in juvenile female alloparental care are associated with oxytocin receptor density in the striatum and the lateral septum", *Hormones and Behavior*, 49(5), pp. 681-687.
- Poisbeau, P., Grinevich, V. y Charlet, A. (2018) "Oxytocin signaling in pain: cellular, circuit, system, and behavioral levels", en Hurlmann, R. y Grinevich, V. (eds.) *Current Topics in Behavioral Neurosciences (35). Behavioral Pharmacology of Neuropeptides: Oxytocin*. 1.ª ed. Cham: Springer Nature, pp. 193-211.
- Prasad, M. R. y Funai, E. (2012) "Oxytocin use during active labor: too much of a good thing?", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 207(6), pp. 439-440.
- Rhodes, C. H., Morriell, J. I. y Pfaff, D. W. (1981) "Immunohistochemical analysis of magnocellular elements in rat hypothalamus: distribution and numbers of cells containing neurophysin, oxytocin, and vasopressin", *The Journal of Comparative Neurology*, 198, pp. 45-64.
- Shin, N. Y., Park, H. Y., Jung, W. H., Park, J. W., Yun, J. y Jang, J. H. (2015) "Effects of oxytocin on neural response to facial expressions in patients with schizophrenia", *Neuropsychopharmacology*, 40(8), pp. 1919-1927.
- Simeon, D., Bartz, J., Hamilton, H., Crystal, S., Braun, A., Ketay, S. y Hollander, E. (2011) "Oxytocin administration attenuates stress reactivity in borderline personality disorder: a pilot study", *Psychoneuroendocrinology*, 36(9), pp. 1418-1421.
- Soltys, S. M., Scherbel, J. R., Kurian, J. R., Diebold, T., Wilson, T., Hedden, L., Groesch, K., Diaz Sylvester, P. L., Botchway, A., Campbell, P., Ricardo, J. y De Mola, L. (2020) "An association of intrapartum synthetic oxytocin dosing and the odds of developing autism", *Autism*, 24(6), pp. 1400-1410.
- Stojilkovic, S. S. (2005) "Ca<sup>2+</sup>-regulated exocytosis and SNARE function", *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 16(3), pp. 81-83.
- Tobin, V., Leng, G. y Ludwig, M. (2012) "The involvement of actin, calcium channels and exocytosis proteins in somato-dendritic oxytocin and vasopressin release", *Frontiers in Physiology*, 3, pp. 1-7.
- Truchet, S. y Honvo-Houéto, E. (2017) "Physiology of milk secretion", *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 31(4), pp. 367-384.
- Tsuneoka, Y., Maruyama, T., Yoshida, S., Nishimori, K., Kato, T., Numan, M. y Kuroda, K. O. (2013) "Functional, anatomical, and neurochemical differentiation of medial preoptic area subregions in relation to maternal behavior in the mouse", *The Journal of Comparative Neurology*, 521(7), pp. 1633-1663.
- Tzabazis, A., Mechanic, J., Miller, J., Klukinov, M., Pascual, C., Manering, N., Carson, D. S., Jacobs, A., Qiao, Y., Cuellar, J., Frey 2nd, W. H., Jacobs, D., Angst, M. y Yeomans, D. C. (2016) "Oxytocin receptor: expression in the trigeminal nociceptive system and potential role in the treatment of headache disorders", *Cephalgia: an International Journal of Headache*, 36(10), pp. 943-950.
- Vaccari, C., Lolait, S. J. y Ostrowski, N. L. (1998) "Comparative distribution of vasopressin V1B and oxytocin receptor messenger ribonucleic acids in brain", *Endocrinology*, 139(12), pp. 5015-5033.
- van Leengoed, E., Kerker, E. y Swanson, H. H. (1987) "Inhibition of post-partum maternal behaviour in the rat by injecting an oxytocin antagonist into the cerebral ventricles", *The Journal of Endocrinology*, 112(2), pp. 275-282.
- Villanúa Bernués, M. A. (2005) "Neurohipófisis", en Tresguerres, J. A. F. (ed.) *Fisiología Humana*. 3.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España S.A.U, pp. 839-846.
- Watanabe, T., Kuroda, M., Kuwabara, H., Aoki, Y., Iwashiro, N., Tatsunobu, N., Takao, H., Nippashi, Y., Kawakubo, Y., Kunitatsu, A., Kasai, K. y Yamasue, H. (2015) "Clinical and neural effects of six-week administration of oxytocin on core symptoms of autism", *Brain: a Journal of Neurology*, 138(1), 3400-3412.

Welch, M. G., Margolis, K. G., Li, Z. y Gershon, M. D. (2014) "Oxytocin regulates gastrointestinal motility, inflammation, macromolecular permeability, and mucosal maintenance in mice", *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 307(8), pp. 848-862.

Williams, D. R. y Bürkner, P. C. (2017) "Effects of intranasal oxytocin on symptoms of schizophrenia: a multivariate Bayesian meta-analysis", *Psychoneuroendocrinology*, 75, pp. 141-151.

Winchester, S. K., Imamura, T., Gross, G. A., Muglia, L. M., Vogt, S. K., Wright, J., Watanabe, K., Tai, H. H. y Muglia, L. J. (2002) "Coordinate regulation of prostaglandin metabolism for induction of parturition in mice", *Endocrinology*, 143(7), pp. 2593-2598.

Yamasue, H. y Domes, G. (2017) "Oxytocin and autism spectrum disorders", en Hurlemann, R. y Grinevich, V. (eds.) *Current Topics in Behavioral Neurosciences (35). Behavioral Pharmacology of Neuropeptides: Oxytocin*. 1.ª ed. Cham: Springer Nature, pp. 449-465.

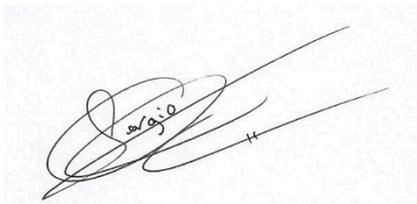
Yatawara, C. J., Einfeld, S. L., Hickie, I. B., Davenport, T. A. y Guastella, A. J. (2015) "The effect of oxytocin nasal spray on social interaction deficits observed in young children with autism: a randomized clinical crossover trial", *Nature Publishing Group*, 21(9), pp. 1225-1231.

Yoshihara, C., Numan, M. y Kuroda, K. O. (2017) "Oxytocin and parental behaviors", en Hurlemann, R. y Grinevich, V. (eds.) *Current Topics in Behavioral Neurosciences (35). Behavioral Pharmacology of Neuropeptides: Oxytocin*. 1.ª ed. Cham: Springer Nature, pp. 119-153.

Yu, G. Z., Kaba, H., Okutani, F., Takahashi, S. y Higuchi, T. (1996) "The olfactory bulb: a critical site of action for oxytocin in the induction of maternal behaviour in the rat", *Neuroscience*, 72(4), pp. 1083-1088.

En León, a 9 de Diciembre de 2020

Fdo: Sergio Matilla Fernández

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Sergio', is written over a light blue grid background.