Rol de la oxitocina en patología psiquiátrica

Role of oxytocin in psychiatric pathology.

Tomás Serón D.¹, Juan Pablo Osorio M.²

Oxytocin is a neuropeptide that in mammals has important functions on different reproductive stages and socialization behaviors. In humans, its importance has been recognized in processes of social regulation such as social memory, affiliation, mentality and empathy. The objective of this work is to perform an updated review of the evidence about the role of oxytocin in psychiatric disorders. A bibliographic search was carried out on this topic through the Medline / PubMed and SciELO databases. The results show evidence on the possible etiopathogenic role of oxytocin in different clinical conditions. In addition, research has sought answers in this hormone to understand the different symptomatic profiles, such as emotional regulation, the recognition of emotions, the capacity for mentalization and the response to stress, which could operate as targets for possible therapeutic uses of oxytocin. Although the data are still incipient and inconclusive, oxytocin has been positioned as an important focus of neurobiological and therapeutic study in psychiatry for future research.

Key words: oxytocin, socialization, affective regulation
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2021; 59 (3): 225-233

INTRODUCCIÓN

La oxitocina es un neuropéptido fundamental en la vida de los mamíferos, regula las funciones reproductivas, las uterinas en el proceso de parto, la eyección de leche y las conductas de maternaje⁽¹⁾. Además, se ha visto su relevancia en cuanto a conductas de socialización, como el juego, el acicalamiento y las conductas sexuales en modelos experimentales.

Tiene una importante función en los procesos de regulación social en humanos, como la respuesta al estrés, ansiedad social, consolidación de la memoria social, afiliación y vinculación, reconocimiento de emociones, procesos de mentalización y empatía. Todos estos dominios pueden estar alterados en distinta medida en diversos diagnósticos, como autismo, depresión, esquizofrenia y trastorno límite de la personalidad, entre otros⁽²⁾, por lo que la homeostasis de sistema

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Aceptado: 2021/03/06

Recibido: 2020/07/06

¹ Psiquiatra Adultos, Profesor Instructor Facultad de Ciencias Médicas - Universidad de Santiago de Chile

² Psiquiatra Adultos, Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Universidad de Chile – Sede Sur

oxitocinérgico juega un rol significativo en estos trastornos⁽³⁾.

Esta revisión intenta cubrir el rol de la oxitocina en los diagnósticos psiquiátricos más importantes desde la evidencia en modelos experimentales hasta los hallazgos clínicos que orienten a futuras intervenciones farmacoterapéuticas.

Depresión

Se describe en depresión disfunciones sociales, síntomas ansiosos y disregulación en la respuesta al estrés. A la hipótesis monoamínérgica, del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, del déficit en determinados factores de crecimiento y de alteraciones proinflamatorias, se suma el rol de la oxitocina⁽⁴⁾. Diversos estudios dan cuenta de un aumento de los niveles de oxitocina plasmática en pacientes depresivos y un aumento de esta hormona frente a situaciones de estrés. Es así como Cyranowski JM et al. analizaron la diferencia en la regulación de la liberación plasmática de oxitocina en respuesta a dos tareas específicas: una tarea guiada por imaginación orientada a vínculos de apego (versión modificada de Ekman's Relived Emotions Task) para provocar emociones afectivas y una que busca provocar una respuesta psicofisiológica en relación a una determinada situación de estrés (Speech Stress Task). Estos autores encontraron que las pacientes deprimidas presentaban mayores niveles de variabilidad en las mediciones de oxitocina plasmática durante la realización de ambas tareas en comparación al grupo control no deprimido⁽⁵⁾. También se ha visto que, tras la medición horaria de la hormona, los pacientes deprimidos presentan niveles mayores de oxitocina que los sujetos sanos (especialmente de noche), sin haber diferencias significativas en las mediciones de arginina-vasopresina y cortisol⁽⁴⁾. En esta misma línea, un artículo japonés realizado en una población adolescente estudió los niveles séricos de pacientes con depresión resistente

comparándolos con pacientes depresivos no resistentes y controles sanos, encontrando que el primer grupo presentaba niveles significativamente más elevados del neuropéptido, lo cual se correlacionaba con depresión en la familia, activación con antidepresivos y depresión recurrente. Sin embargo, no se encontró relación estadísticamente significativa entre niveles de oxitocina séricos y severidad de síntomas medida por escalas (CDRS-R y DSRS-C-J)⁽⁶⁾. Este aumento de la oxitocina en pacientes depresivos no ha sido consistentemente demostrado en otros trabajos, por ejemplo en el estudio de Ozsoy et al. que, en una muestra de pacientes depresivos hospitalizados sometidos a tratamiento antidepresivo o TEC, encontró niveles bajos de oxitocina tanto pre como post tratamiento. Además, se observó una diferencia de género, los hombres depresivos no difieren del grupo control en los niveles plasmáticos de oxitocina, mientras que en mujeres estos niveles son significativamente menores que en el grupo control⁽⁷⁾. Por otro lado, se ha visto una relación directamente proporcional entre niveles de oxitocina y mecanismos de afrontamiento más funcionales y mejor percepción de apoyo social en pacientes depresivos, lo que mejoraría la respuesta al estrés psicosocial⁽⁸⁾. En cuanto a la depresión post parto, no se ha encontrado relación entre este cuadro clínico y exposición intraparto a oxitocina sintética, tras evaluación con la Escala de Edimburgo a las 8 y 12 semanas⁽⁹⁾, aunque otros trabajos plantean su rol protector a mediano plazo⁽¹⁰⁾.

En relación al uso de oxitocina en procesos regulatorios del ánimo y de la respuesta al estrés, se ha encontrado que la administración intranasal de oxitocina en dosis única ha mostrado un aumento de la activación de regiones cerebrales asociadas a las emociones como la Corteza Cingulada y la Ínsula en estudios de imágenes funcionales en mujeres depresivas al ser expuestas a determinadas expresiones faciales⁽¹¹⁾. También,

mediante un estudio abierto se ha visto que la administración de oxitocina intranasal, en pacientes ambulatorios resistentes, concomitante a 8 semanas de 40 mg de escitalopram, mejora significativamente la sintomatología según Escala de Hamilton, luego de 4 semanas de tratamiento. También, mejoraron los síntomas ansiosos, la funcionalidad y la calidad de vida (STAI-A State, CGI-S y Q-LES-Q⁽¹²⁾). La información disponible aún no permite el uso terapéutico de la oxitocina, pero los estudios preliminares han posicionado a la oxitocina como un elemento potencialmente importante en la comprensión de los mecanismos subyacentes a la depresión y en su eventual uso farmacológico.

Esquizofrenia

La esquizofrenia es una patología que causa deterioro y conlleva una significativa pérdida de funcionalidad principalmente de la cognición social. Los antipsicóticos tienen mejor respuesta sobre los síntomas positivos, sin embargo, los síntomas negativos, afectivos y cognitivos aún no tienen tratamiento efectivo. Se ha descrito que niveles plasmáticos de esta hormona tienen una relación inversa con la gravedad de los síntomas, especialmente con los síntomas cognitivos y negativos, sin embargo, en otras investigaciones, no se ha sustentado la consistencia de esta afirmación. Además, no queda claro el rol de los antipsicóticos en los niveles plasmáticos de este neuropéptido⁽¹³⁾. Un estudio relaciona la función de núcleos oxitocinérgicos supraópticos y paraventricular con el uso de antipsicóticos⁽¹⁴⁾. Se ha asociado también la disfunción oxotocinérgica como uno de los mecanismos involucrados en el síndrome metabólico de pacientes psicóticos, como es el caso de la esquizofrenia⁽¹⁵⁾.

Un estudio en pacientes esquizofrénicos crónicos que recibieron oxitocina intranasal (40 UI dos veces al día) por 3 semanas en concomitancia a su tratamiento antipsicótico, mostraron una mejoría clínica tanto en la

Positive and Negative Symptom Scale y en la Clinical Global Impression-Improvement Scale⁽¹⁶⁾. Se ha estudiado el efecto de la oxitocina en la expresividad emocional de pacientes esquizofrénicos además de la confiabilidad en la expresividad facial en contraste a controles sanos, a través de fotografías con expresiones emocionalmente evocadoras. Los resultados mostraron una mejora significativa en la expresividad facial en respuesta a imágenes con contenido emocional, pero no mejoraron la confiabilidad⁽¹⁷⁾. Se ha comparado la efectividad de la oxitocina y de la galantamina en la mejoría de los síntomas negativos y en la cognición, no evidenciando una mejoría significativa con el uso de oxitocina intranasal ni con la administración de galantamina oral, en ninguna de las dos áreas evaluadas, en comparación al grupo que recibió placebo⁽¹⁸⁾.

Un trabajo realizado en 32 pacientes esquizofrénicos, usuarios de antipsicóticos, evaluó la efectividad de la oxitocina intranasal como mecanismo de aumentación. El estudio tenía un diseño entrecruzado, donde un grupo se autoadministraba oxitocina a diario en dosis única (40 UI) por 4 meses; el otro grupo, placebo. Luego de una semana de limpieza del fármaco, se intercambia la administración de oxitocina/placebo. Encontraron que al evaluar los síntomas positivos y negativos a través del PANSS los pacientes no consiguieron mejoría ni en los síntomas negativos ni en los positivos⁽¹⁹⁾. Un metaanálisis realizado el 2017, no encontró mejoría en ningún área de disfunción en pacientes con esquizofrenia⁽²⁰⁾.

Trastorno de Personalidad Limítrofe

Son conocidas las dificultades que presentan en las relaciones de apego/vinculación y en las interacciones interpersonales los pacientes con trastorno de personalidad límite. En este sentido, se ha buscado la relación de este trastorno con los niveles de oxitocina, pensando en el rol que tendría en las conduc-

tas sociales y en la regulación afectiva. Se ha visto que la oxitocina regula la respuesta a estímulos afectivos, además de modular la regulación emocional, a través de su acción sobre la Amígdala, Corteza Prefrontal Dorsolateral y Ventromedial. Además, actúa sobre la regulación del reconocimiento facial de emociones, especialmente cuando hay sesgo de atribución negativo⁽²¹⁾. También se ha planteado la importancia de la regulación de los genes de expresión de oxitocina, genes de receptores de oxitocina y genes reguladores de la expresión de esta hormona en las conductas sociales. Se asoció un polimorfismo del gen del receptor de oxitocina con dos procesos sociales que favorecen la interacción social: la empatía y la reactividad al estrés⁽²²⁾. Un estudio doble ciego, randomizado, controlado con placebo, analizó los sesgos atencionales al observar rostros enojados y felices; además, se evaluó la historia de trauma infantil. Los resultados indicaron que los pacientes con trastorno límite tenían preferencias atencionales hacia los rostros enojados, lo cual se relacionaba directamente con la historia de maltrato infantil. Esta respuesta se abolió con la administración de oxitocina⁽²³⁾. Bertsch et al. evaluó la hipersensibilidad amenazante frente a estímulos sociales, para lo cual realizó un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo, donde se administró 26 UI de oxitocina intranasal 45 minutos previo a la realización de fMRI para luego enseñar imágenes de expresiones faciales. Los resultados mostraron que los pacientes límite fijan más rápido y de forma preferencial en las caras enojadas, con menor latencia en la respuesta, cual se relaciona directamente con el nivel de activación amigdalina observada en las imágenes. Estos hallazgos se revertían al administrar oxitocina intranasal. Los resultados de estas investigaciones experimentales podrían representar un nuevo foco de tratamiento para abordar a los pacientes con este trastorno de personalidad.⁽²⁴⁾

Trastorno por Estrés Post Traumático

Se han descrito altas tasas de exposición de las personas a situaciones de trauma psicológico, que oscilan entre 70-90%, siendo además la prevalencia de vida de TEPT de 7-8%, por lo cual es muy relevante desarrollar estrategias que permitan prevenir las complicaciones derivadas de estas situaciones traumáticas. En el último tiempo se han desarrollado intervenciones preventivas en base al uso de oxitocina intranasal posterior al trauma, echando mano de sus efectos neuroendocrinos, a través de la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y del sistema nervioso autónomo. Un estudio controlado randomizado investigó el efecto de 120 ml oxitocina intranasal dividida en 3 dosis en personas expuestas a trauma psicológico, evaluando la reducción de síntomas de TEPT, luego de 45 días de la exposición. Encontraron que el grupo que recibió oxitocina intranasal obtuvo 9,32 puntos menos en la Clinician-Administered PTSD Scale en comparación al grupo control que recibió solución salina, siendo estadísticamente significativo⁽²⁵⁾. En otro estudio randomizado controlado realizado en policías, con y sin TEPT, se analizó los efectos de la oxitocina intranasal en dosis única (40 UI) en cuanto a la respuesta subjetiva de ansiedad y en la activación de las conexiones de la Amígdala con la Corteza Frontal medida por fMRI. Se realizaron dos sesiones de fMRI: en la primera se administró la oxitocina y en la segunda la solución salina, encontrando que entre la población masculina estudiada había una menor conectividad funcional entre la Amígdala Centromedial derecha con la Corteza Prefrontal Medial Ventromedial, mejorando tras la administración de Oxitocina. En el caso de las mujeres, se observó una alta conectividad entre la Amígdala Basolateral derecha y la Corteza Cingulada Anterior derecha, hecho que se revertía al administrar este neuropéptido. Estos hallazgos se corre-

lacionaron directamente con los niveles de ansiedad reportados⁽²⁶⁾. Se ha analizado el efecto de oxitocina intranasal en la disminución de síntomas de TEPT en población femenina expuesta a psicotrauma. Sus resultados muestran una reducción en los síntomas medidos según la Responses to Script-Driven Imagery Scale, que evalúa tres ejes sintomáticos: evitación, reexperimentación y disociación. Sin embargo, sólo para el ítem evitación, esta mejoría sintomática fue estadísticamente significativa. Las limitaciones de este estudio radican en su pequeña muestra (35 mujeres), además de la presencia de comorbilidad y de uso de psicofármacos⁽²⁷⁾. Se estudió a otro grupo de policías expuestos a trauma se encontró que la aplicación de 40 UI de oxitocina intranasal mejoró la respuesta de la Ínsula Anterior Izquierda y del Putamen Derecho evaluado por fMRI en relación a la respuesta frente a recompensas sociales en comparación a placebo. De este modo, infieren que la administración de oxitocina, favorece la alianza terapéutica y la sensación de soporte social⁽²⁸⁾.

Trastorno del Espectro Autista

El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo de importante prevalencia cuyos síntomas cardinales incluyen déficits en la interacción social y la comunicación, además de comportamientos restringidos y repetitivos, lo que genera importante deterioro de la calidad de vida en estas personas y sus familias. Sin embargo, no se ha logrado encontrar farmacoterapia para mejorar estos síntomas centrales. En este sentido, la oxitocina, entendiendo que mayores niveles de esta hormona favorecerían conductas prosociales, ha aparecido como potencial blanco terapéutico, especialmente para los síntomas de regulación conductual y cognición social. Es posible que este rol prosocial este mediado por regulación histaminérgica, sin embargo estos hallazgos son solo preliminares⁽²⁹⁾. Se ha descrito que los

niveles plasmáticos de oxitocina y la expresión diferencial en distintas áreas del cerebro del receptor de oxitocina dan cuenta de la variabilidad de la disfunción social, no sólo en pacientes TEA, sino que también en hermanos no TEA y controles sanos, con alta heredabilidad, demostrando el rol de la oxitocina en el funcionamiento social, más allá de la enfermedad⁽³⁰⁾.

Las concentraciones plasmáticas basales de oxitocina pueden cumplir un rol preponderante en la respuesta clínica a la administración de oxitocina intranasal. Se ha visto que los hombres con TEA de alto funcionamiento, tienen niveles más altos de oxitocina plasmática. Además, se ha visto que los mayores niveles de oxitocina basales fueron predictores de mejores tasas de mejoría en los rendimientos sociales, especialmente en el grupo TEA. Por otro lado, la persistencia de elevados niveles de oxitocina posterior a la administración exógena de esta sustancia, fue predictor de menor respuesta a las posteriores administraciones de oxitocina⁽³¹⁾. En una investigación aleatorizada, doble ciego, controlada por placebo, cruzada, que incluyó 20 varones adultos con TEA de alto funcionamiento a los que se les administró oxitocina intranasal (24 UI, dos veces al día) por 6 semanas, mostró una reducción significativa de los síntomas de reciprocidad social, evaluada a través de la Autism Diagnostic Observation Scale. Este hallazgo se correlacionaba con una mejoría en la actividad de la Corteza Cingulada Anterior y de la Corteza Prefrontal Dorsomedial, medida por fMRI⁽³²⁾.

En un grupo de jóvenes de entre 12 y 19 años, hombres, a los que se les administró oxitocina intranasal (18 UI para jóvenes entre 12 y 15 años; 24 UI, entre 16 y 19 años), se encontró que la administración en dosis única de esta sustancia mejoró el rendimiento de los sujetos tras la aplicación de la Reading the Mind in the Eyes Task, ampliamente utilizada en el estudio del reconocimiento

de emociones⁽³³⁾. Un estudio australiano analizó el efecto de la administración intranasal de oxitocina en jóvenes de entre 12 y 18 años, 18 o 24 UI (según edad) dos veces al día por 8 semanas. Se les aplicó escalas de funcionalidad social, además de reportar las observaciones subjetivas de los cuidadores sobre aspectos conductuales y de cognición social. Los resultados no dieron cuenta de una mejoría significativa en los ratings de estas escalas, pero la percepción subjetiva por parte de los cuidadores resultó ser significativamente mejor respecto del inicio del proceso de estudio⁽³⁴⁾. En niños de entre 6 a 12 años, la administración intranasal de oxitocina (24 UI dos veces al día) por un período de 4 semanas, mostró mejorías en los ratings de la Social Responsiveness Scale, con buena tolerancia, siendo los niveles basales de oxitocina plasmática un predictor para la respuesta a esta intervención farmacológica (aquellos que tuvieron menores niveles basales de la hormona obtuvieron mejores resultados)⁽³⁵⁾. Otro metanálisis encontró resultados contradictorios en cuanto a mejoría de la cognición social tras la administración de oxitocina, sugiriendo que los hallazgos han sido poco consistentes, pero que podría deberse a factores confundentes (edad, sexo, nivel de funcionamiento cognitivo) y sesgos muestrales. Plantean que de tener alguna inferencia sobre la cognición social, ésta sería diferencial, no significativa⁽³⁶⁾. Estos hallazgos parecen incipientes pero promisorios en la búsqueda de una terapéutica efectiva para los déficit sociales en pacientes con TEA,

por lo que aún falta mayores estudios, más estandarizados y amplios, que permitan obtener resultados más contundentes que puedan tener implicancias clínicas a futuro.

CONCLUSIÓN

El rol de la oxitocina en el funcionamiento social y en la formación de vínculos ha planteado un interesante modelo de abordaje neurobiológico en cuanto a patología psiquiátrica. Es así cómo se ha visto un correlato neurofuncional entre estructuras asociadas a las conductas sociales y la regulación de la vía oxitocinérgica. Además, se ha planteado la posible utilidad farmacológica de la oxitocina en diversos cuadros psiquiátricos, sin embargo, los datos disponibles hasta el momento no tienen la suficiente consistencia para afirmar su rol terapéutico,

Aunque estos estudios han evidenciado cierta utilidad clínica, los datos no son totalmente concluyentes ni generalizables. Aún falta estudiar aspectos como el dimorfismo sexual de la expresión génica de la oxitocina y su influencia clínica, la estandarización de las dosis necesarias y seguras para el tratamiento de determinada patología psiquiátrica, la seguridad y efectos adversos a largo plazo, etc. Sin embargo, se abre como un campo promisorio para la investigación clínica.

Resumen

Este artículo tiene como objetivo revisar las implicaciones de la identidad de género en la construcción psíquica y la salud mental, sin pretender ser una revisión exhaustiva, dada la complejidad del tema. Se realiza un recorrido

por las definiciones conceptuales de la identidad de género, pasando por algunos modelos explicativos de la misma, como una forma de comprender esta experiencia. Además, se abordará la realidad transgénero como factor de estrés psicosocial y, desde una perspectiva clínica, sus repercusiones psíquicas, enfatizando la diferenciación de las identidades trans con la entidad diagnóstica llamada disforia de género. Finalmente, se caracterizará la disforia de género, con énfasis en el malestar subjetivo secundario a la discordancia de género, sus relaciones con otros diagnósticos psiquiátricos, sus repercusiones psicosociales y las barreras de atención médica que este grupo de personas experimenta.

Palabras clave: *identidad de género, transgénero, disforia de género.*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol rev.* 2001;81(2):629-83.
2. Kirsch P. Oxytocin in the socioemotional brain: implications for psychiatric disorders. *Dialogues in clinical neuroscience.* 2015;17(4):463-476.
3. Cochran D, Fallon D, Hill M, Frazier J. The role of oxytocin in psychiatric disorders: a review of biological and therapeutic research findings. *Harv rev psychiatry.* 2013 sep-oct; 21(5): 219-247
4. Parker KJ, Kenna HA, Zeitzer JM, Keller J, Blasey CM, Amico JA, Schatzberg AF. Preliminary evidence that plasma oxytocin levels are elevated in major depression. *Psychiatry res.* 2010;178(2):359-62.
5. Cyranowski JM, Hofkens TL, Frank E, Seltman H, Cai HM, Amico JA. Evidence of dysregulated peripheral oxytocin release among depressed women. *Psychosom med.* 2008;70(9):967-75.
6. Sasaki T, Hashimoto K, Oda Y, Ishima T, Yakita M, Kurata T, et al. Increased serum levels of oxytocin in 'treatment resistant depression in adolescents (tridia)' group. *Plos one* 11(8):e0160767.
7. Ozsoy S, Esel E, Kula M. Serum oxytocin levels in patients with depression and the effects of gender and antidepressant treatment. *Psychiatry res.* 2009;169(3):249-52.
8. Mcinnis OA, Mcquaid RJ, Matheson K, Anisman H. Relations between plasma oxytocin, depressive symptoms and coping strategies in response to a stressor: the impact of social support. *Anxiety stress coping.* 2017;30(5):575-584.
9. Contreras-Garacía Y, Brito-Valenzuela JM, Araneda-Cartes H, Manríquez-Vidal C, Fuentes-Vasconcello V, Vicente Parada B. Exposición a oxitocina sintética intraparto y riesgo de depresión post parto. *Revista chilena de obstetricia y ginecología.* 2019; 84(3), 196-207.
10. Takács L, Seidlerová JM, Štěrbová Z, Čepický P, Havlíček J. The effects of intrapartum synthetic oxytocin on maternal postpartum mood: findings from a prospective observational study. *Arch womens ment health.* 2019;22(4):485-491. Doi: 10.1007/s00737-018-0913-3.
11. Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH. Sniffing around oxytocin: review and meta-analyses of trials in healthy and clinical groups with implications for pharmacotherapy. *Translational psychiatry.* 2013;3(5):e258-.

12. Scantamburlo G, Hansenne M, Geenen V, Legros JJ, Ansseau M. Additional intranasal oxytocin to escitalopram improves depressive symptoms in resistant depression: an open trial. *Eur psychiatry*. 2015;30(1):65-8.
13. Shilling PD, Feifel D. Potential of oxytocin in the treatment of schizophrenia. *Cns drugs*. 2016;30(3):193-208.
14. Kiss A, Bundzikova J, Pirnik Z, Mikkelsen JD. Different antipsychotics elicit different effects on magnocellular oxytocinergic and vasopressinergic neurons as revealed by fos immunohistochemistry. *J neurosci res*. 2010;88(3):677-85.
15. Quintana DS, Dieset I, Elvsåshagen T, Westlye LT, OA. Oxytocin system dysfunction as a common mechanism underlying metabolic syndrome and psychiatric symptoms in schizophrenia and bipolar disorders. *Front neuroendocrinol*. 2017;45:1-10.
16. Feifel D, Macdonald K, Nguyen A, Cobb P, Warlan H, Galangue B, et al. Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients. *Biol psychiatry*. 2010;68(7):678-80.
17. Woolley JD, Chuang B, Fussell C, Scherrer S, Biagianti B, Fulford D, et al. Intranasal oxytocin increases facial expressivity, but not ratings of trustworthiness, in patients with schizophrenia and healthy controls. *Psychol med*. 2017;47(7):1311-1322.
18. Buchanan RW, Kelly DL, Weiner E, Gold JM, Strauss GP, Koola MM, et al. A randomized clinical trial of oxytocin or galantamine for the treatment of negative symptoms and cognitive impairments in people with schizophrenia. *J clin psychopharmacol*. 2017;37(4):394-400.
19. Dagani J, Sisti D, Abelli M, di Paolo L, Pini S, Raimondi S, et al. Do we need oxytocin to treat schizophrenia? A randomized clinical trial. *Schizophr res*. 2016;172(1-3):158-64.
20. Williams D, Bürkner PC. Effects of intranasal oxytocin on symptoms of schizophrenia: a multivariate bayesian meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;75:141-151.
21. Herpertz SC, Bertsch K. A new perspective on the pathophysiology of borderline personality disorder: a model of the role of oxytocin. *Am j psychiatry*. 2015;172(9)
22. Rodrigues S, Saslow L, García N, John OP, Keltner D. Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Dec 15; 106(50): 21437-21441.
23. Brüne M, Ebert A, Kolb M, Tas C, Edel MA, Roser P. Oxytocin influences avoidant reactions to social threat in adults with borderline personality disorder. *Hum psychopharmacol*. 2013;28(6):552-61.
24. Bertsch K, Gamer M, Schmidt B, Schmidinger I, Walther S, Kästel T, et al. Oxytocin and reduction of social threat hypersensitivity in women with borderline personality disorder. *Am j psychiatry*. 2013;70(10):1218.
25. Frijling JL, van Zuiden M, Koch SB, Nawijn L, Goslings JC, Luitse JS, et al. Efficacy of oxytocin administration early after psychotrauma in preventing the development of ptsd: study protocol of a randomized controlled trial. *Bmc psychiatry*. (2014) 28;14:92
26. Koch SB, van Zuiden M, Nawijn L, Frijling JL, Veltman DJ, Olf M. Intranasal oxytocin normalizes amygdala functional connectivity in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(8):2041-51.
27. Sack M, Spieler D, Wizelman L, Eppel G, Stich J, Zaba M, et al. Intranasal oxytocin reduces provoked symptoms in female patients with posttraumatic stress disorder despite exerting sympathomi-

- metetic and positive chronotropic effects in a randomized controlled trial. *Bmc medicine*. 2017;15:40.
28. Nawijn L, van Zuiden M, Koch SB, Frijling JL, Veltman DJ, Olff M. Intranasal oxytocin increases neural responses to social reward in post-traumatic stress disorder. *Soc cogn affect neurosci*. 2017;12(2):212-223.
29. Osorio JP. Rol de la histamina en el desempeño de memoria de reconocimiento social en ratas. Tesis de Magister en Ciencias Biológicas y Médicas Mención Neurociencias. Santiago: Facultad de Medicina, Universidad de Chile, 2012.
30. Parker KJ, Garner JP, Libove RA, Hyde SA, Hornbeak KB, Carson DS, et al. Plasma oxytocin concentrations and oxtr polymorphisms predict social impairments in children with and without autism spectrum disorder. *Proceedings of the national academy of sciences of the united states of america*. 2014;111(33):12258-12263.
31. Althaus M, Groen Y, Wijers A, Noltes H, Tucha O, Sweep F, et al. Do blood plasma levels of oxytocin moderate the effect of nasally administered oxytocin on social orienting in high-functioning male adults with autism spectrum disorder? *Psychopharmacology*. 2016;233:2737-2751.
32. Watanabe T, Kuroda M, Kuwabara H, Aoki Y, Iwashiro N, Tatsunobu N, et al. Clinical and neural effects of six-week administration of oxytocin on core symptoms of autism. *Brain*. 2015 nov;138(pt 11):3400-12.
33. Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM, Rinehart NJ, Tonge BJ, Lambert TJ, et al. Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biol psychiatry*. 2010;67(7):692-4.
34. Guastella AJ, Gray KM, Rinehart NJ, Alvares GA, Tonge BJ, Hickie IB, et al. The effects of a course of intranasal oxytocin on social behaviors in youth diagnosed with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J child psychol psychiatry*. 2015;56(4):444-52.
35. Parker KJ, Oztan O, Libove RA, Sumiyoshi RD, Jackson LP, Karhson DS, et al. Intranasal oxytocin treatment for social deficits and biomarkers of response in children with autism. *Proceedings of the national academy of sciences of the united states of america*. 2017;114(30):8119-8124.
36. Ooi YP, Weng SJ, Kossowsky J, Gerger H, Sung M. Oxytocin and autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacopsychiatry*. 2017;50(1):5-13.

Correspondencia:

Tomás Serón Díaz

Centro de Salud Mental Comunitario de Santiago, Vicuña Mackenna 543, Santiago

Centro, Región Metropolitana

tserond@gmail.com