

REVISIÓN

¿VULNERABLES O SENSIBLES? OXITOCINA, COMPORTAMIENTO SOCIAL Y DEPRESIÓN. IMPLICANCIAS PARA LA PSIQUIATRÍA Y LA PSICOTERAPIA¹

(Rev GPU 2015; 11; 4: 323-332)

Alberto Botto²

La oxitocina es un nonapéptido que se ha vinculado con la regulación del estrés, el sistema de recompensa, la cognición social y la formación de vínculos de apego. Cada día existe más evidencia respecto al rol que juegan el sistema de estrés, los circuitos de recompensa y el comportamiento social en el origen de la depresión. En este trabajo se revisa la relación entre el funcionamiento de la oxitocina, sus efectos sobre las conductas sociales y su rol en la etiopatogenia de la depresión. Más allá del modelo de “vulnerabilidad al estrés” se enfatiza la importancia de un enfoque que considere una “sensibilidad diferenciada” ante los estímulos del ambiente. Por último, se discute acerca de las implicancias de estos hallazgos sobre la práctica de la psiquiatría y la psicoterapia.

SISTEMAS MOTIVACIONALES

Desde hace algún tiempo el conocimiento surgido en el campo multidisciplinario de las neurociencias afectivas –que postula la integración de aspectos neurobiológicos, mentales y conductuales en la comprensión de los fenómenos emocionales– ha reconocido la importancia de los sistemas motivacionales en el desarrollo psicobiológico y, por lo tanto, en el establecimiento de una adecuada salud mental. Su alteración,

que puede darse en múltiples niveles, se ha vinculado con diversas formas de psicopatología y, en consecuencia, con el origen de muchos trastornos mentales (Panksepp, 1998).

Los sistemas motivacionales corresponden a una variedad de disposiciones emocionales heredadas presentes en los mamíferos, cuyo funcionamiento depende del sistema nervioso central y que han jugado un rol fundamental como herramientas de sobrevivencia en la historia de la especie (LeDoux, 2012). Jaak Panksepp

¹ Este estudio recibió apoyo del Fondo de Innovación para la Competitividad (FIC) del Ministerio de Economía, Fomento y Turismo, a través de la Iniciativa Científica Milenio, Proyecto IS130005.

² Departamento de Psiquiatría Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

(2009) ha desarrollado una clasificación en la que describe siete sistemas motivacionales/emocionales básicos: búsqueda (SEEKING), miedo (FEAR), rabia (RAGE) pánico (PANIC), cuidado (CARE), deseo (LUST) y juego (PLAY). El sistema de búsqueda promueve la exploración y la elaboración de planes conductuales para lograr diversos objetivos y metas con la finalidad de satisfacer algún deseo (hambre, sed, reproducción sexual, etc.). En humanos se relaciona con la energía, la motivación y la curiosidad –incluyendo la de tipo intelectual–. Con los años su actividad tiende a disminuir lo que, desde un punto de vista psicopatológico, se relaciona también con la depresión. Por el contrario, su hiperactividad se asocia con estados de exaltación psicomotora, tal como ocurre en distintos tipos de psicosis, dentro de las que se encuentran la esquizofrenia y la manía. Funcionalmente depende de la actividad dopaminérgica en diversas regiones cerebrales como el área ventro tegmental anterior, núcleo *accumbens*, amígdala, giro cingulado anterior, corteza prefrontal e hipotálamo dorsolateral. Desde un punto de vista evolutivo el propósito del sistema de miedo es asegurar la sobrevivencia frente a situaciones de peligro a través de conductas de congelamiento (*freezing*) y de escape. Se relaciona con la amígdala central y lateral, el hipotálamo medial y anterior y con la sustancia gris periacueductal. Su neurotransmisor más significativo es el GABA y, farmacológicamente, es el sitio específico de acción de las benzodiazepinas. El sistema de rabia regula las conductas hostiles y agresivas que surgen habitualmente en respuesta a una frustración. Este sistema se inhibe recíprocamente con el sistema de búsqueda y es activado por el sistema de miedo. Se relaciona con el funcionamiento de la amígdala, partes del hipotálamo y la sustancia gris periacueductal. Su hiperactivación patológica puede observarse como consecuencia de tumores o lesiones cerebrales de origen traumático. El sistema de pánico (o distrés de separación) regula las conductas de apego, la angustia de separación y los vínculos sociales. Es activado por el sistema de miedo y es inhibido por los de búsqueda y rabia. Anatómicamente se relaciona con el giro cingulado anterior, núcleos talámicos e hipotalámicos, área ventro tegmental anterior y sustancia gris periacueductal. Los neurotransmisores involucrados en su funcionamiento son la prolactina, oxitocina (OXT) y los opioides endógenos. El sistema de cuidado se asocia con la crianza materna durante los primeros años de vida. Se encuentra altamente representado en el giro cingulado anterior y está relacionado con el sistema dopaminérgico de búsqueda. Su funcionamiento depende de diversas hormonas que regulan las conductas instintivas y promueven los cuidados maternos como la OXT y la prolactina. El

sistema de deseo regula los impulsos libidinales y tiene un importante componente instintivo. Además, se han descrito algunas diferencias dadas por el género. En los hombres depende del funcionamiento de áreas como la amígdala medial y preóptica, vinculadas con la vasopresina; por el contrario, en la mujer este sistema está regulado fundamentalmente por circuitos oxitocinérgicos de la región hipotalámica. Por último, el sistema de juego –uno de los descritos más recientemente– se vincula con las regiones talámicas mediales ricas en opioides, así como con el sistema dopaminérgico ascendente relacionado con la modulación de la alegría y la risa. Este sistema tiene un rol crucial en la socialización y la comunicación interpersonal, pudiendo influir también en el proceso de las intervenciones psicoterapéuticas.

VÍNCULOS DE APEGO

Desde el nacimiento hasta la muerte vivimos en un contexto de relaciones intersubjetivas (Stolorow, 2004). Nuestro desarrollo biológico (cerebral) y psicológico (mental) se encuentra determinado por la manera en que nos vinculamos con el ambiente, representado, durante los primeros años de vida por los padres o cuidadores, y especialmente por la madre (Siegel, 1999).

Utilizando como punto de partida el psicoanálisis, pero basado en estudios etológicos y en la teoría de la evolución, John Bowlby concluyó que la psicopatología se originaba en experiencias reales de la vida interpersonal. Planteó que la tendencia del niño a formar un vínculo fuerte y fundamental con una figura materna forma parte de una herencia arcaica, cuya función es asegurar la supervivencia de la especie, y que esta tendencia es relativamente independiente de la oralidad y de la alimentación (Bowlby, 2009a). Para Bowlby la *teoría del apego* es una forma de conceptualizar la tendencia de los seres humanos a crear fuertes lazos afectivos con determinadas personas, y un intento por explicar la multiplicidad de reacciones emocionales y fenómenos clínicos que surgen como consecuencia de la separación y la pérdida afectiva (Bowlby, 2009b). Desde este punto de vista, el apego puede definirse como una conducta innata, biológicamente determinada, que forma parte de una serie de sistemas motivacionales, cuyo eje organizador es la búsqueda de proximidad con una figura significativa que otorgue seguridad y protección (habitualmente los progenitores o algún cuidador cercano) a través de la cual se desarrolla un vínculo afectivo. Evolutivamente, los vínculos de apego favorecen la sobrevivencia del recién nacido al protegerlo del daño frente a las adversidades ambientales, los ataques de los demás, la separación del grupo y la muerte por

inanición. Por lo mismo, el sistema de apego es altamente sensible a las señales de peligro, activándose no solo ante situaciones externas de amenaza sino también frente a la posibilidad de una separación del cuidador más cercano, lo que se asocia frecuentemente con una experiencia interna de angustia. Sin embargo la búsqueda de proximidad y el establecimiento de un vínculo afectivo, además de otorgarle al individuo una ventaja evolutiva, favorece el desarrollo de una relación intersubjetiva que será fundamental en la organización del funcionamiento cerebral, la estructuración de la mente, el desarrollo de la personalidad y la capacidad para, más tarde, establecer otras relaciones en la vida social adulta (Cozolino, 2006).

Durante su desarrollo el niño utiliza la figura de apego (representada por la unidad cerebro/mente de la madre) para que le ayude a organizar sus propios estados emocionales, es decir, su propia unidad cerebro/mente (Siegel, 1999). A través de la *respuesta sensible* del cuidador –entendida como su capacidad para reconocer, interpretar y responder adecuadamente a las demandas del niño– se produce en el vínculo una sintonía psicobiológica (o *estado de resonancia mental*) que contribuye a fortalecer y mantener los procesos de regulación afectiva. De esta manera las transacciones emocionales que forman parte de las relaciones de apego le permiten al niño regular sus estados afectivos a través de las respuestas que recibe de sus progenitores modulando aquellos sentimientos más disruptivos como el miedo, la rabia, la ansiedad y la tristeza y potenciando aquellas experiencias que le otorguen un sentido de coherencia interna, seguridad y confianza (Schore, 2003). Esta experiencia relacional se organiza en torno a representaciones mentales que son codificadas como modelos de funcionamiento que son almacenados bajo la forma de una memoria implícita y que más tarde, a lo largo del ciclo vital, podrán reactivarse ante nuevas relaciones. Uno de los supuestos sustratos neurobiológicos de estos fenómenos interpersonales –que van desde la imitación hasta la forma cómo entendemos a los otros, pasando por la capacidad de empatizar y de mantener relaciones amorosas– se localiza en la región orbitofrontal y corresponde al denominado sistema de neuronas en espejo ubicado específicamente en la zona F5 de la corteza motora (Rizzolatti & Craighero, 2004).

Desde un punto de vista neurobiológico se ha visto que, en la relación con sus hijos, las madres con apego seguro muestran una mayor activación de regiones cerebrales relacionadas con la recompensa, incluyendo el *striatum* ventral, y regiones hipotálamo-hipofisiarias asociadas con la OXT. Además, la respuesta periférica de

OXT frente al contacto con el niño es significativamente mayor en dichas madres y se correlaciona positivamente con una activación cerebral en ambas regiones (Strathearn, Fonagy, Amico y Montague, 2009).

Algunos autores han planteado que el logro más significativo del desarrollo y del adecuado establecimiento de los vínculos tempranos es la capacidad de mentalizar, es decir, de entender las propias conductas y las de los demás en términos de estados mentales como deseos, creencias, sentimientos y motivaciones (Fonagy, Bateman y Luyten, 2012). En la actualidad diversas fallas en la mentalización se han relacionado con el origen de cuadros clínicos como los trastornos de la personalidad (Choi-Kain y Gunderson, 2008) y la depresión (Luyten, Fonagy, Lemma y Target, 2012).

OXITOCINA Y CONDUCTAS SOCIALES

La OXT es un nonapéptido sintetizado por neuronas ubicadas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo –junto con la vasopresina u hormona antidiurética– y que se libera a la circulación sanguínea a través de axones terminales ubicados en la hipófisis posterior (neurohipófisis), presentando también proyecciones hacia otras regiones cerebrales como la corteza y el sistema límbico. De esta manera, la OXT cumple una doble función: como hormona (a nivel periférico) y como neurotransmisor (en el sistema nervioso central), separada anatómicamente por la barrera hematoencefálica. Además del plasma sanguíneo, la OXT puede encontrarse en el líquido cefalorraquídeo (LCR), saliva y orina, sin que exista una correlación directa entre los niveles plasmáticos y su concentración cerebral (Amico, Tenicela, Johnston y Robinson, 1983). Aunque inicialmente su funcionamiento se describió sobre la base de su rol en el proceso de contracción uterina y el comienzo de la lactancia durante el posparto inmediato –la succión del pezón por el recién nacido es un potente estímulo para la liberación de OXT en la madre–, en la actualidad se le atribuyen efectos que participan en la modulación de una amplia variedad de conductas tanto sociales como no sociales dentro de las que se cuentan: reconocimiento y memoria social, afiliación (comportamiento sexual, maternal y paternal), agresión (en ambos sexos), aprendizaje, y en la regulación del estrés, el dolor, los estados ansiosos y la depresión (Lee, Macbeth, Pagani y Young, 2009). Fuera de los sitios de acción más estudiados como el cerebro, el útero (contracción del músculo liso durante el parto) o la glándula mamaria (secreción de leche durante la lactancia), se ha encontrado evidencia de síntesis y efectos de OXT en tejidos tan diversos como: ovarios, testículos,

corazón, timo, adenohipófisis, glándulas suprarrenales, páncreas, intestino y adipocitos (Evans, 1997).

La OXT ejerce un importante rol en la formación de vínculos de apego a través de la activación de un complejo proceso que involucra cambios sensoriales, cognitivos y emocionales relacionados con el inicio de los cuidados parentales en el posparto y la mantención de los vínculos afectivos durante la infancia y también a lo largo de la vida (Insel y Young, 2001). Al momento del nacimiento, y estimulada por la succión durante el amamantamiento, la OXT se libera a la circulación sanguínea y aumenta sus concentraciones en el tejido cerebral de la madre, promoviendo el desarrollo de conductas de cuidado y la formación de un vínculo de apego hacia el recién nacido (Kendrick, 2000). Muchas de las consecuencias de la OXT sobre las conductas sociales se relacionan con su potente efecto modulador en el funcionamiento de los sistemas de neurotransmisión ubicados en distintas regiones cerebrales.

En humanos se han desarrollado múltiples estudios tanto no clínicos como clínicos que han demostrado una amplia gama de efectos prosociales atribuibles a la OXT (Striepens, Kendrick, Maier y Hurlemann, 2011). Dentro de los primeros se encuentran: incremento de las conductas de apego y los vínculos sociales, aumento de la confianza, generosidad y altruismo (tanto en contextos económicos como de interacción social), aumento de la empatía, disminución de la respuesta ante el estrés, reducción de la respuesta amigdalina ante evocación de estímulos de miedo y aumento de la memoria social. Respecto a los segundos, los datos son menos consistentes y varían según el grupo de trastornos estudiados. En pacientes con diagnóstico de trastornos del espectro autista la mayoría de los trabajos indican que existe una disminución de los niveles plasmáticos de OXT, pero en otros cuadros como la esquizofrenia, el trastorno obsesivo compulsivo o los trastornos de la alimentación la evidencia aún es contradictoria.

El receptor de oxitocina (OXTR) corresponde al tipo de receptores transmembrana asociado a proteína G y su mecanismo de acción se encuentra íntimamente regulado por los derivados esteroidales (Gimpl y Fahrenholz, 2001). El gen que codifica para el OXTR se ubica en la banda 25 del brazo corto del cromosoma 3 (3p25) y está compuesto por 4 exones y 3 intrones. Diversos estudios han reportado una asociación entre los polimorfismos de nucleótido simple (PNS) rs53576 y rs2268498 y una serie de alteraciones en el comportamiento social.

En relación con el PNS rs53576 las variantes A/G y A/A se han relacionado con un aumento de la sensibilidad al estrés, disminución de habilidades sociales

y resultados negativos en salud mental en comparación con los homocigotos G/G (Lucht *et al.*, 2009). Al respecto se ha encontrado que las variantes A/A y A/G presentan déficits en los recursos psicológicos manifestados en una baja autoestima y menores índices de optimismo en comparación con la variante G/G; más aún, el efecto del OXTR sobre la sintomatología depresiva se encontraría mediado por su influencia sobre los recursos psicológicos (Saphire-Bernstein, Way, Kim, Sherman y Taylor, 2011). El alelo A del OXTR rs53576 también se ha vinculado con una menor sensibilidad parental (Bakermans-Kranenburg y Van Ijzendoorn, 2007), aumento de la reactividad ante el estrés (Rodrigues, Saslow, Garcia, John y Keltner, 2009) disminución de la búsqueda de soporte social (Kim *et al.*, 2010) y disminución de la activación amigdalina durante el procesamiento de emociones faciales (Tost *et al.*, 2010). Las variantes G/G, por su parte, se asocian con una mayor reactividad fisiológica materna ante el llanto repetido del niño, excepto cuando presentan síntomas depresivos (Riem, Pieper, Out, Bakermans-Kranenburg y Van Ijzendoorn, 2011).

Por su parte, el polimorfismo del OXTR rs2254298 se ha asociado con el volumen amigdalino (Inoue *et al.*, 2010), apego inseguro en mujeres adultas y rasgos autistas en hombres (F. Chen y Johnson, 2001) y síntomas depresivos y ansiosos en adolescentes mujeres; más específicamente, el alelo A del OXTR rs2254298 se ha asociado con apego seguro en niños no caucásicos (F. S. Chen, Barth, Johnson, Gotlib y Johnson, 2011).

Por último, aunque de manera incipiente, también se ha enfatizado la importancia de los factores epigenéticos en la regulación de la expresión del gen que codifica el OXTR (Kimura *et al.*, 2003; Unternaehrer *et al.*, 2012). Un estudio reciente demostró un aumento significativo en el estado de metilación del ADN del OXTR después de un estresor psicosocial agudo y una disminución luego de un tiempo de seguimiento (Unternaehrer *et al.*, 2012).

OXITOCINA Y DEPRESIÓN

En la actualidad existe evidencia que relaciona el sistema oxitocinérgico con la cognición social (Cusi, Nazarov, Holshausen, Macqueen y McKinnon, 2012; Wang, Wang, Chen, Zhu y Wang, 2008; Wolkenstein, Schonenberg, Schirm y Hautzinger, 2011), el sistema de recompensa (Young, Lim, Gingrich y Insel, 2001) y la respuesta al estrés (Neumann y Landgraf, 2012; Onaka, Takayana-gi y Yoshida, 2012), funciones que se encuentran estrechamente vinculadas con la depresión (Auerbach, Admon y Pizzagalli, 2014; Gold, 2015).

Diversos estudios han encontrado un efecto moderador del genotipo (representado por ciertos polimorfismos del receptor de OXT) entre las experiencias tempranas adversas y la sintomatología depresiva. Por ejemplo, Thompson *et al.* (2011) observaron que las mujeres heterocigotas (A/G) para el PNS OXTR rs2254298 con una historia de elevada adversidad durante la infancia, presentaron niveles altos de depresión y ansiedad; por el contrario, aquellas mujeres con alta adversidad pero homocigotas para el alelo G mostraron niveles de ansiedad y depresión similares a las mujeres con baja adversidad (independiente del genotipo). Otro estudio (Apter-Levy, Feldman, Vakart, Ebstein y Feldman, 2013) encontró que la presencia del alelo A del mismo PNS en madres depresivas redujo el riesgo de psicopatología en su descendencia. Costa *et al.* (2009) estudiaron la relación entre dos variantes del PNS del OXTR (rs2254298 y rs53576) y el estilo de apego adulto en la depresión, encontrando una asociación positiva entre la variante G/G y la depresión unipolar. En este grupo los individuos G/G presentaron puntajes en factores del instrumento Attachment Style Questionnaire (“necesidad de aprobación” y “confianza”) que han sido relacionados previamente con la depresión (Abdul Kadir y Bifulco, 2013; Bifulco *et al.*, 2006; Conradi y de Jonge, 2009; Mickelson, Kessler y Shaver, 1997). Además, en el mismo trabajo, el genotipo G/G se asoció con niveles altos de ansiedad de separación del adulto.

Desde el punto de vista de los sistemas motivacionales, la reacción depresiva se relaciona en primer lugar con una hiperactivación sostenida del sistema de pánico (distrés de separación) y a continuación con una fase de desesperanza caracterizada por una disminución de la actividad del sistema de búsqueda. Se considera que esta respuesta en dos fases otorga una ventaja evolutiva ya que permite conservar los recursos luego del periodo de hiperactivación prolongada típica del distrés de separación. Sin embargo también representa una manera de explicar los mecanismos a través de los cuales las pérdidas y separaciones pueden ser causa de sufrimiento y dolor (Panksepp y Watt, 2011). El circuito del sistema de pánico comienza a nivel de la sustancia gris periacueductal y asciende a través del tálamo dorsomedial para finalizar en los ganglios basales y la región del giro cingulado anterior. Como una manera de favorecer los vínculos sociales (evitando sufrir a causa del aislamiento) es probable que este sistema haya evolucionado a partir de los mecanismos de regulación del dolor –de ahí el estrecho vínculo entre la OXT y los opioides–. De esta forma la activación del sistema de pánico produce un aumento de la neurotransmisión de glutamato y CRF y una disminución de OXT y opioides.

Una de las principales hipótesis biológicas acerca de la etiopatogenia de la depresión postula una hiperactivación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Una de las causas de esta hiperactivación sería la exposición a situaciones traumáticas (abuso o abandono) ocurridas durante la infancia (Heim y Nemeroff, 2001). Al respecto, se ha encontrado que pacientes adultas que han sufrido algún tipo de trauma infantil (especialmente abuso emocional) presentan niveles significativamente más bajos de OXT en el LCR (Heim *et al.*, 2009). Además se ha visto que los niveles bajos de OXT plasmática durante el embarazo se asocian significativamente con el desarrollo de depresión en el periodo posparto (Skrundz, Bolten, Nast, Hellhammer y Meinschmidt, 2011). Sin embargo también se ha encontrado evidencia de un aumento de niveles plasmáticos de OXT en pacientes que se encuentran cursando un episodio depresivo mayor (Parker *et al.*, 2010). En un estudio donde se midió el nivel de OXT en sangre y saliva antes, durante y después de una intervención psicoterapéutica de apoyo se observó que en la depresión subclínica los niveles fueron significativamente más altos, posiblemente mediado por el estrés, y que estas diferencias fueron minimizadas luego del tratamiento (Holt-Lunstad, Birmingham y Light, 2011). En conclusión, a pesar del estrecho vínculo entre la OXT, los vínculos sociales y la depresión, los resultados de los estudios donde se ha medido OXT plasmática en pacientes deprimidos han sido poco consistentes (Ozsoy, Esel y Kula, 2009). Por último, un estudio posmortem encontró un aumento significativo de RNAm OXT en pacientes depresivos de tipo melancólico, en comparación con no melancólicos lo que apoya la hipótesis de la existencia de subtipos de depresión diferenciables clínica y neurobiológicamente (Meynen, Unmehopa, Hofman, Swaab y Hoogendijk, 2007).

IMPLICANCIAS PARA LA PSIQUIATRÍA Y LA PSICOTERAPIA

El modelo de vulnerabilidad al estrés ha sido considerado por años como el paradigma en la etiopatogenia de la mayoría de los trastornos mentales. Según este modelo (Monroe y Simons, 1991), la psicopatología se origina por la interacción entre una vulnerabilidad constitucional premórbida (diátesis) y las agresiones del ambiente (estrés). Sin embargo, en los últimos años se ha planteado la importancia de considerar que, más allá de una diátesis (entendida como una predisposición orgánica), lo que los individuos presentan es una susceptibilidad diferenciada a las influencias del ambiente; esto significa que las personas no solo serían

más “sensibles” a los efectos negativos de un ambiente adverso sino también más receptivos a los efectos beneficiosos de un ambiente positivo y enriquecedor o, incluso, ante la ausencia de adversidad (Belsky, Bakermans-Kranenburg y Van Ijzendoorn, 2007; Boyce y Ellis, 2005; Ellis, Essex y Boyce, 2005). Por lo tanto, a diferencia de la hipótesis de la “vulnerabilidad”, según este modelo los genes ejercerían su función como factores de “plasticidad”, permitiendo que el sujeto sea más permeable a las influencias –tanto positivas como negativas– originadas en el ambiente (Belsky *et al.*, 2009). Por ejemplo, en el trabajo de Thompson (2011) antes mencionado, las variantes A/G y A/A del PNS OXTR rs2254298 presentaron una mayor vulnerabilidad a desarrollar síntomas ansiosos y depresivos ante situaciones adversas tempranas (como la depresión materna) que la variante G/G; sin embargo, también se vio que las variantes A/G que no presentaron eventos tempranos adversos obtuvieron menores puntajes en la sintomatología depresiva y ansiosa que la variante G/G en ambas situaciones, es decir, tanto la expuesta a eventos adversos como la no expuesta. En consecuencia, es posible plantear que si los sujetos que presentaron la variante A/G hubiesen sido expuestos a condiciones favorables durante la infancia, su puntuación en la sintomatología depresiva sería aun menor o nula. Incluso podría suponerse que esos mismos sujetos puestos en ambientes favorables podrían llegar a desarrollar mayores niveles de bienestar subjetivo. De esta manera el modelo de la plasticidad genética puede explicar por qué la selección natural ha mantenido ciertos alelos de riesgo en el acervo genético de una población (Brune, 2012) y los mecanismos mediante los cuales la cultura interactúa con los genes. Dado que el polimorfismo genético confiere de manera diferencial una “susceptibilidad a la plasticidad” ante los estímulos ambientales dependiendo de cuán adversas o favorables hayan sido las experiencias tempranas, es posible plantear que, desde un punto de vista evolutivo, la variación alélica otorga una ventaja selectiva si las contingencias externas han sido beneficiosas (Wurzman y Giordano, 2012). El modelo de la susceptibilidad diferenciada postula que la misma variación alélica que predispone a un trastorno psiquiátrico cuando se asocia con eventos vitales adversos puede llevar a una respuesta incluso mejor que el promedio en el mismo dominio bajo condiciones ambientales favorables. De esta manera, aunque los individuos más “sensibles” a los estímulos del ambiente son los que más se ven afectados por las fuentes de estrés, asimismo son los que mejor responden ante los estímulos positivos (como el soporte social). En consecuencia, es posible sostener que aquellos sujetos

más “sensibles” eventualmente podrían deprimirse de manera más frecuente o intensa, pero también podrían responder mejor a las intervenciones psicoterapéuticas. En todo caso, este es un campo donde aún queda mucho por explorar.

Otro aspecto importante tiene que ver con los usos potencialmente terapéuticos de la OXT. En modelos animales, la administración de carbetocina (un agonista del OXTR) produjo cambios conductuales de tipo “antidepresivo” similares a los observados con el uso de imipramina (Chaviaras, Mak, Ralph, Krishnan y Broadbear, 2010). Otro estudio, al igual que el anterior efectuado en ratas, mostró que el citalopram produjo un aumento significativo en la OXT plasmática, lo que sugiere un posible efecto mediador de la OXT en la acción de los fármacos serotoninérgicos sobre la sintomatología depresiva (Uvnäs Moberg, Bjokstrand, Hillegaard y Ahlenius, 1999). Al administrarla de manera endovenosa la OXT prácticamente no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que ha sido necesario estudiar otras vías de administración como la aspiración por medio de un spray nasal (Born *et al.*, 2002). La administración intranasal tiene la ventaja de favorecer una mayor absorción a nivel del sistema ventricular cerebral ya que en la zona de la base de la nariz la barrera hematoencefálica es más débil; sin embargo, debido a la rica vascularización, un alto porcentaje de las sustancias continúa por la circulación sanguínea, lo que podría incrementar las tasas de efectos adversos. Al respecto, una posible solución sería combinar en los preparados de uso nasal la OXT más alguna sustancia que sirva como vasoconstrictor. Aunque en humanos los hallazgos iniciales sugieren que la administración de OXT intranasal puede aliviar los síntomas de la fobia social y el autismo, no existe evidencia suficiente para indicarla como tratamiento estándar (Liu, McErlean, Rebecca y Dadds, 2012). En pacientes con ansiedad generalizada (que presentan una hiperactivación de la amígdala ante señales sociales) la OXT intranasal disminuye la ansiedad y favorece los encuentros sociales, atenuando la reactividad amigdaliana (Labuschagne *et al.*, 2010). En humanos la administración de OXT intranasal aumenta la habilidad de inferir los estados mentales de otros ante claves sociales utilizando el test Reading the Mind in the Eyes (RMET), potenciando la capacidad de mentalización (Domes, Heinrichs, Michel, Berger y Herpertz, 2007). En conflictos de pareja se ha encontrado que la OXT incrementa la comunicación positiva y reduce los niveles de cortisol (Ditzen *et al.*, 2009). Además se ha encontrado que la OXT intranasal es capaz de provocar modificaciones funcionales en la conectividad cerebral ante estímulos del ambiente

como la risa de los niños (Riem *et al.*, 2012). Sin embargo también existe evidencia respecto a posibles efectos nocivos de la administración de OXT. Así, se ha visto que el uso de OXT intranasal puede alterar la confianza y las conductas de cooperación en pacientes con personalidad límite (J. Bartz *et al.*, 2011). Por lo mismo, al momento de evaluar los efectos clínicos de la intervención sobre el sistema oxitocinérgico es necesario considerar rigurosamente tanto a la persona como el contexto familiar, social y cultural (J. A. Bartz, Zaki, Bolger y Ochsner, 2011).

Las razones por las cuales los hallazgos científicos no han sido consistentes (por ejemplo, en la medición de niveles plasmáticos de OXT en pacientes deprimidos) pueden deberse a diferencias de género, una baja muestra, la influencia de variables que interfieren en las mediciones (como el uso de fármacos antidepresivos u otros), pero también porque la naturaleza del fenómeno clínico que llamamos depresión es compleja y, por lo tanto, su adecuada comprensión requiere de múltiples niveles de análisis, desde la genética hasta la conducta (Parnas, 2012). Respecto a la OXT, se piensa que probablemente funciona amplificando el efecto de las señales sociales, de modo que las experiencias positivas o negativas resultan en respuestas exageradas capaces de influir sobre los estados afectivos (Shamay-Tsoory y Abu-Akel, 2015).

Conocer las bases neurobiológicas de las conductas sociales –desde sus orígenes filogenéticos hasta la naturaleza de la cooperación y el altruismo– puede permitirnos entender por qué, por ejemplo, en la actualidad es casi imposible separar la depresión de sus manifestaciones somáticas como el dolor. Dado que la depresión “duele” desde hace bastante tiempo el diseño de los nuevos fármacos antidepresivos apunta hacia el alivio conjunto tanto de sus síntomas físicos como emocionales. Sin embargo la investigación no solo puede ser útil al momento de diseñar nuevos fármacos, sino también para redefinir la manera en que entendemos los tratamientos en psiquiatría y psicoterapia. Para Panksepp (2012), la noción de un terapeuta emocionalmente neutral no solo puede ser deletérea para el tratamiento sino que simplemente es imposible: como mamíferos, todos los seres humanos necesitamos de relaciones positivas. Por lo tanto, un terapeuta inexpressivo o distante emocionalmente será, inevitablemente, percibido de manera negativa por su paciente. Esto no significa desconocer el conflicto, los desacuerdos o la agresión; por el contrario, significa incorporar dichos aspectos en un contexto relacional positivo que permita tolerar y resolver las dificultades que plantea el tratamiento como las amenazas de ruptura de la alianza.

Probablemente uno de los mayores desafíos que plantea la investigación neurocientífica en torno a los comportamientos complejos se encuentra en la manera de incorporar en sus métodos y en el análisis de sus hallazgos la complejidad inherente a dichos fenómenos sin que por eso pierda su valor heurístico (Cacioppo y Decety, 2011). Es evidente que existen cuadros como la esquizofrenia o la enfermedad bipolar que requieren, en primer término, de un riguroso abordaje farmacológico; sin embargo con frecuencia nos encontramos con situaciones donde el uso combinado de fármacos y psicoterapia constituye la indicación preferencial. De esta manera, algunos han planteado que el uso de OXT intranasal podría ser de utilidad al comienzo de los tratamientos –o en momentos de crisis– como una intervención focalizada con el objeto de favorecer los procesos de regulación mutua en aquellos casos donde sea difícil establecer una adecuada alianza, exista una disrupción social severa de los vínculos sociales o una baja adherencia a las indicaciones, tal como ocurre con los trastornos de la personalidad. Este modelo –que ha sido llamado “terapia psicobiológica” (Meyer-Lindenberg, Domes, Kirsch y Heinrichs, 2011)– puede enmarcarse conceptualmente dentro de una farmacoterapia “pro-psicoterapéutica” cuya finalidad, más que tratar cuadros clínicos específicos (entendidos categorialmente), es complementar y apoyar las intervenciones psicosociales considerando las distintas susceptibilidades tanto genéticas como biológicas y emocionales. Indudablemente, esta es un área que puede ser fuente de múltiples debates y que requiere de mayor investigación; sin embargo también sustenta la idea de que cualquier intervención con fines terapéuticos que se implemente en psiquiatría (sea utilizando medios farmacológicos, verbales o corporales) es, en definitiva, una *psicoterapia*, en la medida que su fin último es aliviar el sufrimiento psíquico de cada persona en su naturaleza particular.

REFERENCIAS

1. Abdul Kadir NB, Bifulco A (2013). Insecure attachment style as a vulnerability factor for depression: Recent findings in a community-based study of Malay single and married mothers. *Psychiatry Research*, 210(3), 919-924. doi: 10.1016/j.psychres.2013.08.034 [doi]
2. Amico JA, Tenicela R, Johnston J, Robinson AG (1983). A time-dependent peak of oxytocin exists in cerebrospinal fluid but not in plasma of humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 57(5), 947-951
3. Apter-Levy Y, Feldman M, Vakart A, Ebstein RP, Feldman R (2013). Impact of maternal depression across the first 6 years of life on the child's mental health, social engagement, and empathy: The moderating role of oxytocin. *The American Journal of Psychiatry*, 170(10), 1161-1168. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12121597; 10.1176/appi.ajp.2013.12121597

4. Auerbach RP, Admon R, Pizzagalli DA (2014). Adolescent depression: Stress and reward dysfunction. *Harvard Review of Psychiatry*, 22(3), 139-148. doi: 10.1097/HRP.0000000000000034 [doi]
5. Bakermans-Kranenburg MJ, Van Ijzendoorn MH (2007). Research review: Genetic vulnerability or differential susceptibility in child development: The case of attachment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 48(12), 1160-1173. doi: 10.1111/j.1469-7610.2007.01801.x
6. Bartz J, Simeon D, Hamilton H, Kim S, Crystal S, Braun A, Hollander E (2011). Oxytocin can hinder trust and cooperation in borderline personality disorder. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 6(5), 556-563. doi: 10.1093/scan/nsq085 [doi]
7. Bartz JA, Zaki J, Bolger N, Ochsner KN (2011). Social effects of oxytocin in humans: Context and person matter. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(7), 301-309. doi: 10.1016/j.tics.2011.05.002; 10.1016/j.tics.2011.05.002
8. Belsky J, Bakermans-Kranenburg M, Van Ijzendoorn M (2007). For better and for worse: Differential susceptibility to environmental influences. *Current Directions in Psychological Science*, 16, 300-304
9. Belsky J, Jonassaint C, Pluess M, Stanton M, Brummett B, Williams R (2009). Vulnerability genes or plasticity genes? *Molecular Psychiatry*, 14(8), 746-754. doi: 10.1038/mp.2009.44; 10.1038/mp.2009.44
10. Bifulco A, Kwon J, Jacobs C, Moran PM, Bunn A, Beer N (2006). Adult attachment style as mediator between childhood neglect/abuse and adult depression and anxiety. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 41(10), 796-805. doi: 10.1007/s00127-006-0101-z
11. Born J, Lange T, Kern W, McGregor GP, Bickel U, Fehm HL (2002). Sniffing neuropeptides: A transnasal approach to the human brain. *Nature Neuroscience*, 5(6), 514-516. doi: 10.1038/nn849
12. Bowlby J (2009a). Los comienzos de la conducta de apego. El apego. Volumen I de la trilogía "El apego y la pérdida" (Primera edición ed., pp. 354-392). Buenos Aires: Paidós
13. Bowlby J (2009b). Papel de la separación y la pérdida en psicopatología. La separación. Volumen II de la trilogía "El apego y la pérdida" (Primera edición ed., pp. 44-52). Buenos Aires: Paidós
14. Boyce WT, Ellis BJ (2005). Biological sensitivity to context: I. an evolutionary-developmental theory of the origins and functions of stress reactivity. *Development and Psychopathology*, 17(2), 271-301
15. Brune M (2012). Does the oxytocin receptor (OXTR) polymorphism (rs2254298) confer 'vulnerability' for psychopathology or 'differential susceptibility'? insights from evolution. *BMC Medicine*, 10, 38-7015-10-38. doi: 10.1186/1741-7015-10-38; 10.1186/1741-7015-10-38
16. Cacioppo JT, Decety J (2011). Social neuroscience: Challenges and opportunities in the study of complex behavior. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1224, 162-173. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05858.x; 10.1111/j.1749-6632.2010.05858.x
17. Chavarras S, Mak P, Ralph D, Krishnan L, Broadbear JH (2010). Assessing the antidepressant-like effects of carbetocin, an oxytocin agonist, using a modification of the forced swimming test. *Psychopharmacology*, 210(1), 35-43. doi: 10.1007/s00213-010-1815-x; 10.1007/s00213-010-1815-x
18. Chen F, Johnson S (2001). An oxytocin receptor gene variant predicts attachment anxiety in females and autism-spectrum traits in males. *Soc. Psychol Personal*, doi: 10.1177/1948550611410325
19. Chen FS, Barth ME, Johnson SL, Gotlib IH, Johnson SC (2011). Oxytocin receptor (OXTR) polymorphisms and attachment in human infants. *Frontiers in Psychology*, 2, 200. doi: 10.3389/fpsyg.2011.00200; 10.3389/fpsyg.2011.00200
20. Choi-Kain LW, Gunderson JG (2008). Mentalization: Ontogeny, assessment, and application in the treatment of borderline personality disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 165(9), 1127-1135. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.07081360; 10.1176/appi.ajp.2008.07081360
21. Conradi HJ, De Jonge P (2009). Recurrent depression and the role of adult attachment: A prospective and a retrospective study. *Journal of Affective Disorders*, 116(1-2), 93-99. doi: 10.1016/j.jad.2008.10.027 [doi]
22. Costa B, Pini S, Gabelloni P, Abelli M, Lari L, Cardini A, Martini C (2009). Oxytocin receptor polymorphisms and adult attachment style in patients with depression. *Psychoneuroendocrinology*, 34(10), 1506-1514. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.05.006; 10.1016/j.psyneuen.2009.05.006
23. Cozolino L (2006). *The social brain. The neuroscience of human relationships. attachment and the developing social brain* (First edition ed., pp. 10-20). New York: W.W. Norton & Company
24. Cusi AM, Nazarov A, Holshausen K, Macqueen GM, McKinnon MC (2012). Systematic review of the neural basis of social cognition in patients with mood disorders. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 37(3), 154-169. doi: 10.1503/jpn.100179 [doi]
25. Ditzen B, Schaer M, Gabriel B, Bodenmann G, Ehrlert U, Heinrichs M (2009). Intranasal oxytocin increases positive communication and reduces cortisol levels during couple conflict. *Biological Psychiatry*, 65(9), 728-731. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.10.011; 10.1016/j.biopsych.2008.10.011
26. Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz SC (2007). Oxytocin improves "mind-reading" in humans. *Biological Psychiatry*, 61(6), 731-733. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.07.015
27. Ellis BJ, Essex MJ, Boyce WT (2005). Biological sensitivity to context: II. empirical explorations of an evolutionary-developmental theory. *Development and Psychopathology*, 17(2), 303-328
28. Evans JJ (1997). Oxytocin in the human—regulation of derivations and destinations. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 137(6), 559-571
29. Fonagy P, Bateman A, Luyten P (2012). Introduction and overview. In A. Bateman, P. Fonagy (Eds.), (First edition ed., pp. 3-42). Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing Inc
30. Gimpl G, Fahrenholz F (2001). The oxytocin receptor system: Structure, function, and regulation. *Physiological Reviews*, 81(2), 629-683
31. Gold PW (2015). The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Molecular Psychiatry*, 20(1), 32-47. doi: 10.1038/mp.2014.163 [doi]
32. Heim C, Nemeroff CB (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: Preclinical and clinical studies. *Biological Psychiatry*, 49(12), 1023-1039
33. Heim C, Young LJ, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB (2009). Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse. *Molecular Psychiatry*, 14(10), 954-958. doi: 10.1038/mp.2008.112; 10.1038/mp.2008.112
34. Holt-Lunstad J, Birmingham W, Light KC (2011). The influence of depressive symptomatology and perceived stress on plasma and salivary oxytocin before, during and after a support enhancement intervention. *Psychoneuroendocrinology*, 36(8), 1249-1256. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.03.007; 10.1016/j.psyneuen.2011.03.007
35. Inoue H, Yamasue H, Tochigi M, Abe O, Liu X, Kawamura Y, Kasai K (2010). Association between the oxytocin receptor gene and amygdalar volume in healthy adults. *Biological Psychiatry*, 68(11), 1066-1072. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.07.019; 10.1016/j.biopsych.2010.07.019
36. Insel TR, Young LJ (2001). The neurobiology of attachment. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(2), 129-136. doi: 10.1038/35053579

37. Kendrick KM (2000). Oxytocin, motherhood and bonding. *Experimental Physiology*, 85 Spec No, 1115-1245
38. Kim HS, Sherman DK, Sasaki JY, Xu J, Chu TQ, Ryu C, Taylor SE (2010). Culture, distress, and oxytocin receptor polymorphism (OXTR) interact to influence emotional support seeking. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(36), 15717-15721. doi: 10.1073/pnas.1010830107; 10.1073/pnas.1010830107
39. Kimura T, Saji F, Nishimori K, Ogita K, Nakamura H, Koyama M, Murata Y (2003). Molecular regulation of the oxytocin receptor in peripheral organs. *Journal of Molecular Endocrinology*, 30(2), 109-115
40. Labuschagne I, Phan KL, Wood A, Angstadt M, Chua P, Heinrichs M, ... Nathan PJ (2010). Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(12), 2403-2413. doi: 10.1038/npp.2010.123; 10.1038/npp.2010.123
41. LeDoux J (2012). Rethinking the emotional brain. *Neuron*, 73(4), 653-676. doi: 10.1016/j.neuron.2012.02.004; 10.1016/j.neuron.2012.02.004
42. Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH, Young WS, 3rd. (2009). Oxytocin: The great facilitator of life. *Progress in Neurobiology*, 88(2), 127-151. doi: 10.1016/j.pneurobio.2009.04.001; 10.1016/j.pneurobio.2009.04.001
43. Liu J, McElean A, Rebecca R, Dadds M (2012). Are we there yet? the clinical potential of intranasal oxytocin in psychiatry. *Current Psychiatry Reviews*, 12, 37-48
44. Lucht MJ, Barnow S, Sonnenfeld C, Rosenberger A, Grabe HJ, Schroeder W, Roskopf D (2009). Associations between the oxytocin receptor gene (OXTR) and affect, loneliness and intelligence in normal subjects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 33(5), 860-866. doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.04.004; 10.1016/j.pnpbp.2009.04.004
45. Luyten P, Fonagy P, Lemma A, Target M (2012). Depression. In A. Bateman, P. Fonagy (Eds.), *Handbook of mentalizing in mental health practice* (First ed., pp. 385-417). Washington DC: American Psychiatric association
46. Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M (2011). Oxytocin and vasopressin in the human brain: Social neuropeptides for translational medicine. *Nature Reviews. Neuroscience*, 12(9), 524-538. doi: 10.1038/nrn3044; 10.1038/nrn3044
47. Meynen G, Unmehopa UA, Hofman MA, Swaab DF, Hoogendijk WJ (2007). Hypothalamic oxytocin mRNA expression and melancholic depression. *Molecular Psychiatry*, 12(2), 118-119. doi: 10.1038/sj.mp.4001911
48. Mickelson KD, Kessler RC, Shaver PR (1997). Adult attachment in a nationally representative sample. *Journal of Personality and Social Psychology*, 73(5), 1092-1106
49. Monroe SM, Simons AD (1991). Diathesis-stress theories in the context of life stress research: Implications for the depressive disorders. *Psychological Bulletin*, 110(3), 406-425
50. Neumann ID, Landgraf R (2012). Balance of brain oxytocin and vasopressin: Implications for anxiety, depression, and social behaviors. *Trends in Neurosciences*, 35(11), 649-659. doi: 10.1016/j.tins.2012.08.004; 10.1016/j.tins.2012.08.004
51. Onaka T, Takayanagi Y, Yoshida M (2012). Roles of oxytocin neurons in the control of stress, energy metabolism, and social behaviour. *Journal of Neuroendocrinology*, 24(4), 587-598. doi: 10.1111/j.1365-2826.2012.02300.x; 10.1111/j.1365-2826.2012.02300.x
52. Ozsoy S, Esel E, Kula M (2009). Serum oxytocin levels in patients with depression and the effects of gender and antidepressant treatment. *Psychiatry Research*, 169(3), 249-252. doi: 10.1016/j.psychres.2008.06.034; 10.1016/j.psychres.2008.06.034
53. Panksepp J (1998). *Affective neuroscience. History and major concepts. Affective neuroscience. the foundations of human and animal emotions* (First edition ed., pp. 9-23). New York: Oxford University Press
54. Panksepp J (2009). Brain emotional systems and qualities of mental life. from animal models of affect to implications for psychotherapeutics. In D. Fosha D Siegel, M. Solomon (Eds.), *The healing power of emotion. affective neuroscience, development & clinical practice* (First edition ed., pp. 1-26). New York: W. W. Norton & Company Inc
55. Panksepp J, Biven L (2012). *Born to cry. the panic/grief system and the genesis of life-sustaining social bonds. The archaeology of mind. neuroevolutionary origins of human emotions* (First edition ed., pp. 312-349). New York: W. W. Norton & Company Inc
56. Panksepp J, Watt D (2011). Why does depression hurt? Ancestral primary-process separation-distress (PANIC/GRIEF) and diminished brain reward (SEEKING) processes in the genesis of depressive affect. *Psychiatry*, 74(1), 5-13. doi: 10.1521/psyc.2011.74.1.5; 10.1521/psyc.2011.74.1.5
57. Parker KJ, Kenna HA, Zeitzer JM, Keller J, Blasey CM, Amico JA, Schatzberg AF (2010). Preliminary evidence that plasma oxytocin levels are elevated in major depression. *Psychiatry Research*, 178(2), 359-362. doi: 10.1016/j.psychres.2009.09.017; 10.1016/j.psychres.2009.09.017
58. Parnas J (2012). A sea of distress. In K. Kendler, J. Parnas (Eds.), *Philosophical issues in psychiatry II: Nosology* (First edition ed., pp. 229-233). Oxford: Oxford University Press
59. Riem MM, Pieper S, Out D, Bakermans-Kranenburg MJ, Van IJzendoorn MH (2011). Oxytocin receptor gene and depressive symptoms associated with physiological reactivity to infant crying. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 6(3), 294-300. doi: 10.1093/scan/nsq035; 10.1093/scan/nsq035
60. Riem MM, Van IJzendoorn MH, Tops M, Boksem MA, Rombouts SA, Bakermans-Kranenburg MJ (2012). No laughing matter: Intranasal oxytocin administration changes functional brain connectivity during exposure to infant laughter. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 37(5), 1257-1266. doi: 10.1038/npp.2011.313; 10.1038/npp.2011.313
61. Rizzolatti G, Craighero L (2004). The mirror-neuron system. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 169-192. doi: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144230
62. Rodrigues SM, Saslow LR, Garcia N, John OP, Keltner D (2009). Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(50), 21437-21441. doi: 10.1073/pnas.0909579106; 10.1073/pnas.0909579106
63. Saphire-Bernstein S, Way BM, Kim HS, Sherman DK, Taylor SE (2011). Oxytocin receptor gene (OXTR) is related to psychological resources. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(37), 15118-15122. doi: 10.1073/pnas.1113137108; 10.1073/pnas.1113137108
64. Schore A (2003). *Parent-infant communications and the neurobiology of emotional development. Schore A. affect dysregulation and disorders of the self/affect regulation and the repair of the self* (two-volume set). new york US W. W. norton & company; 2003. (First edition ed., pp. 71-86). New York: W. W. Norton & Company
65. Shamay-Tsoory SG, Abu-Akel A (2015). The social salience hypothesis of oxytocin. *Biological Psychiatry*, doi: 50006-3223(15)00639-3 [pii]
66. Siegel D (1999). *Interpersonal connection. The developing mind. how relationships and the brain interact to shape who we are* (First edition ed., pp. 276-300). New York: The Guilford Press

67. Skrundz M, Bolten M, Nast I, Hellhammer DH, Meinschmidt G (2011). Plasma oxytocin concentration during pregnancy is associated with development of postpartum depression. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(9), 1886-1893. doi: 10.1038/npp.2011.74; 10.1038/npp.2011.74
68. Stolorow R (2004). The intersubjective context of intrapsychic experience. In R. Stolorow, G Atwood, B. Brandchaft (Eds.), *The intersubjective perspective*. (First edition ed., pp. 3-14). Maryland: Rowman & Littlefield Publishers Inc
69. Strathearn L, Fonagy P, Amico J, Montague PR (2009). Adult attachment predicts maternal brain and oxytocin response to infant cues. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 34(13), 2655-2666. doi: 10.1038/npp.2009.103; 10.1038/npp.2009.103
70. Striepens N, Kendrick KM, Maier W, Hurlermann R (2011). Prosocial effects of oxytocin and clinical evidence for its therapeutic potential. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 32(4), 426-450. doi: 10.1016/j.yfrne.2011.07.001; 10.1016/j.yfrne.2011.07.001
71. Thompson RJ, Parker KJ, Hallmayer JF, Waugh CE, Gotlib IH (2011). Oxytocin receptor gene polymorphism (rs2254298) interacts with familial risk for psychopathology to predict symptoms of depression and anxiety in adolescent girls. *Psychoneuroendocrinology*, 36(1), 144-147. doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.07.003; 10.1016/j.psyneuen.2010.07.003
72. Tost H, Kolachana B, Hakimi S, Lemaitre H, Verchinski BA, Mattay VS, Meyer-Lindenberg A (2010). A common allele in the oxytocin receptor gene (OXTR) impacts prosocial temperament and human hypothalamic-limbic structure and function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(31), 13936-13941. doi: 10.1073/pnas.1003296107; 10.1073/pnas.1003296107
73. Unternaehrer E, Luers P, Mill J, Dempster E, Meyer A, Staehli S, Meinschmidt G (2012). Dynamic changes in DNA methylation of stress-associated genes (OXTR, BDNF) after acute psychosocial stress. *Transl Psychiatry*, 2(e150) doi: 10.1038/tp.2012.77
74. Uvnäs Moberg K, Bjokstrand E, Hillegaard V, Ahlenius S (1999). Oxytocin as a possible mediator of SSRI-induced antidepressant effects. *Psychopharmacology*, 142(1), 95-101
75. Wang YG, Wang YQ, Chen SL, Zhu CY, Wang K (2008). Theory of mind disability in major depression with or without psychotic symptoms: A componential view. *Psychiatry Research*, 161(2), 153-161. doi: 10.1016/j.psychres.2007.07.018 [doi]
76. Wolkenstein L, Schonenberg M, Schirm E, Hautzinger M (2011). I can see what you feel, but I can't deal with it: Impaired theory of mind in depression. *Journal of Affective Disorders*, 132(1-2), 104-111. doi: 10.1016/j.jad.2011.02.010 [doi]
77. Wurzman R, Giordano J (2012). Differential susceptibility to plasticity: A 'missing link' between gene-culture co-evolution and neuropsychiatric spectrum disorders? *BMC Medicine*, 10, 37-7015-10-37. doi: 10.1186/1741-7015-10-37; 10.1186/1741-7015-10-37
78. Young LJ, Lim MM, Gingrich B, Insel TR (2001). Cellular mechanisms of social attachment. *Hormones and Behavior*, 40(2), 133-138. doi: 10.1006/hbeh.2001.1691 [doi]