



# **“Bases neuroendocrinas de la unión romántica en humanos: rol de la oxitocina”**

**Ciclo de Metodología Científica II-2017 - Grupo 91 Depto.  
de Histología y Embriología**

**Orientadora:**

**Prof. Adj. Paula Pouso**

**Rodrigo Childe Farías -**

**Matías Correa Pereira -**

**Stefanie Fontes Prudence -**

**Virginia Francia Olmedo**

**Rafael Silva Pirez -**

**Sebastián Terán Cayetano -**

## Índice:

Resumen.....	3
Introducción.....	4
Metodología.....	4
Objetivo.....	4
1. Comportamiento Social.....	5
2. Unión Romántica en Humanos.....	5
3. Bases Neuroendocrinas de la Unión Romántica.....	6
3.1 Hormonas del Eje Hipotálamo-Hipofisario.....	8
4. Oxitocina.....	10
4.1 Síntesis de Oxitocina.....	10
4.2 Mecanismo de acción.....	11
4.3 Importancia del Receptor de Oxitocina.....	13
5. La Oxitocina en el comportamiento.....	13
5.1 Oxitocina en el emparejamiento.....	14
6. Rol de la Oxitocina en la unión romántica en humanos.....	15
7. Comentarios finales.....	17
Lista de abreviaturas.....	19
Bibliografía.....	20

## Resumen

El establecimiento de la pareja como comportamiento y soporte social es indispensable para la reproducción y la crianza en humanos, siendo un proceso biológico compartido con otros mamíferos. En humanos, la unión romántica o de pareja se define como la unión entre dos individuos reproductivamente activos.

La oxitocina (OT) es un neuropéptido hipotalámico involucrado en el establecimiento de la pareja. Este neuropéptido es sintetizado en los núcleos hipotalámicos paraventricular (NPV) y supraóptico (NSO). La OT tiene diversas funciones tanto a nivel del SNC, como en otros sistemas del cuerpo humano. A nivel del SNC, la OT actúa sobre tres sistemas de gran relevancia: recompensa, mentalización y simulación corporizada. En áreas neurales pertenecientes a estos sistemas ha sido descrita la presencia de receptores de oxitocina (OTR). Estos receptores tienen distinta distribución según la especie y el sexo.

El modelo animal más utilizado para el estudio de la función de la OT en relación a la unión en pareja y la monogamia es el ratón de la pradera, ya que en humanos existen limitaciones para estudiar este tema. La información recabada en humanos surge a partir de estudios comportamentales que combinan la realización de estudios funcionales imagenológicos y farmacológicos. Dichos estudios poseen limitaciones, las cuales generan un obstáculo para el avance sobre el conocimiento en este tema.

En base a la información revisada se puede afirmar que la OT está involucrada en el establecimiento y mantenimiento de la pareja. Los modelos animales estudiados han permitido comprobar que la base neural de la unión romántica o de pareja subyace en centros cerebrales superiores y específicos en mamíferos, los cuales poseen receptores y neurotransmisores que regulan selectivamente dicho comportamiento.

**PALABRAS CLAVE** oxitocina / comportamiento social / unión romántica

## Introducción

En los últimos años la OT ha sido uno de los neuropéptidos más estudiados en el sistema neuroendocrino de los seres humanos. Este neuropéptido ha sido involucrado como modulador del comportamiento social, al que se le asigna un posible rol terapéutico (1). Diversos estudios han involucrado a esta hormona con las uniones entre individuos y el comportamiento maternal. Una exploración en el principal buscador de bibliografía médica del mundo, refleja que los primeros trabajos publicados acerca del efecto de la OT en humanos datan de mediados de la década del 40, encontrándose cerca de 9000 trabajos publicados hasta la fecha. Desde la década del 90 la cantidad de publicaciones por año ha ido en aumento. Es de particular interés para este trabajo revisar el posible rol modulador de la OT en el establecimiento de uniones románticas o de pareja en seres humanos. Respecto a este tema en particular el volumen de artículos publicados en los últimos diez años ha ido en aumento demostrando el creciente interés en esta temática.

## Metodología

Se realizó la búsqueda bibliográfica en PubMed, la cual representa una de las bases de datos más importantes en cuanto a literatura médica. Los términos Mesh fueron una de las estrategias utilizadas, así como diferentes filtros de búsqueda. Se realizó una búsqueda general sobre el tema utilizando “oxitocina”, “comportamiento social”, “unión romántica” entre otros. Obteniendo así los estudios existentes con más relevancia sobre el tema en general. Posteriormente se agregó filtros de búsqueda como son la selección de estudios realizados en humanos, año de publicación, prestando gran importancia a los estudios en las últimas dos décadas, en las cuales las publicaciones sobre el tema han ido en ascenso como se mencionó anteriormente. Es preciso aclarar que PubMed es un sitio de literatura médica por lo que el proceso de búsqueda, puede haber sido restringido ya que no posee acceso a algunas publicaciones de otra índole.

## Objetivos

**Objetivo general:** Revisar la bibliografía existente sobre el rol de la OT en la unión romántica en humanos.

### **Objetivos específicos:**

Conocer las áreas cerebrales participantes en la unión de romántica.

Describir los efectos de la OT sobre el comportamiento social/ afiliativo en humanos.

Entender los abordajes metodológicos utilizados para el estudio de la conducta en humanos.

## 1. Comportamiento social

El comportamiento social es el fenómeno por el cual dos o más individuos de la misma especie interactúan, estimulándose entre sí y cooperando, para lograr cierto propósito (2). A través de éste, se logran varios beneficios como la protección de la predación, el aumento de la eficiencia del forrajeo, el facilitamiento de la transmisión de información, la selección de pareja, entre otros (3). Es fundamental para la determinación del comportamiento social la tendencia que tienen los individuos a ser atraídos o a evitar ciertos estímulos sociales y, cuando no es posible evitarlos, reaccionar de manera apropiada cuando se enfrentan a ellos (4). Para esto es muy importante el soporte social, dado por las relaciones con otros individuos (5). En mamíferos se describen uniones de tipo parental, romántica, de amistad, y de compañerismo (6). “Pair bonding” es un término en inglés que se utiliza para definir una asociación duradera y selectiva, formada por dos individuos adultos sexualmente maduros, la cual es caracterizada por contacto selectivo, filiación y copulación con la pareja, prefiriendo a esta sobre un extraño (7). Este trabajo se centra en la unión romántica o de pareja y en las bases neuroendocrinas que subyacen a este tipo de unión.

## 2. Unión romántica en humanos

El estudio del amor romántico desde el punto de vista científico es muy reciente ya que hace menos de un siglo se lo investiga. Robert Sternberg, psicólogo estadounidense, estudió en 1989 la relación de la pareja y el amor. Su estudio de la teoría triangular del amor expresa que el amor de pareja tiene tres componentes: intimidad, pasión y compromiso. Entendiendo este último como un proceso biológico y evolutivo compartido con otras especies de mamíferos (8). Desde un punto de vista biológico el amor es la necesidad fisiológica de una pareja exclusiva para la cópula, la reproducción y la crianza, y cuya satisfacción genera placer (9).

El amor está relacionado con la reproducción y la crianza, siendo un proceso determinado por funciones cerebrales (10). De esta manera se ha propuesto que el amor puede clasificarse en dos tipos: amor romántico y amor materno, siendo la atracción y el deseo sexual, propio del primero, la gran diferencia entre ambos (11). En este tipo de uniones es necesario que el individuo distinga aquellos individuos conocidos de los extraños, habilidad conocida como “reconocimiento social” (5), que en el caso de los humanos se basa en reconocer rostros (12) e inferir emociones en estos (13). Además ambas formas de amor poseen un patrón de activación cerebral distinto (11).

La unión romántica en humanos se puede apreciar en todas las culturas, se ve asociada a variados factores fisiológicos, psicológicos y comportamentales. Muchas veces esta unión comienza con un individuo viendo a otro como especial y único, lo que conlleva a una serie de comportamientos en respuesta, que están dirigidos a generar un acercamiento. A esta primera etapa se la suele denominar cortejo. Existen rasgos característicos en el cortejo de todos los mamíferos, dentro de los cuales están incluidos la elevación de los niveles de energía, concentración de la atención, gestos filiativos, obsesiva observación de la pareja y motivación para obtener el compañero deseado. En la generación de la unión romántica se hacen presentes tres motivaciones, el deseo sexual, la atracción y el apego (7).

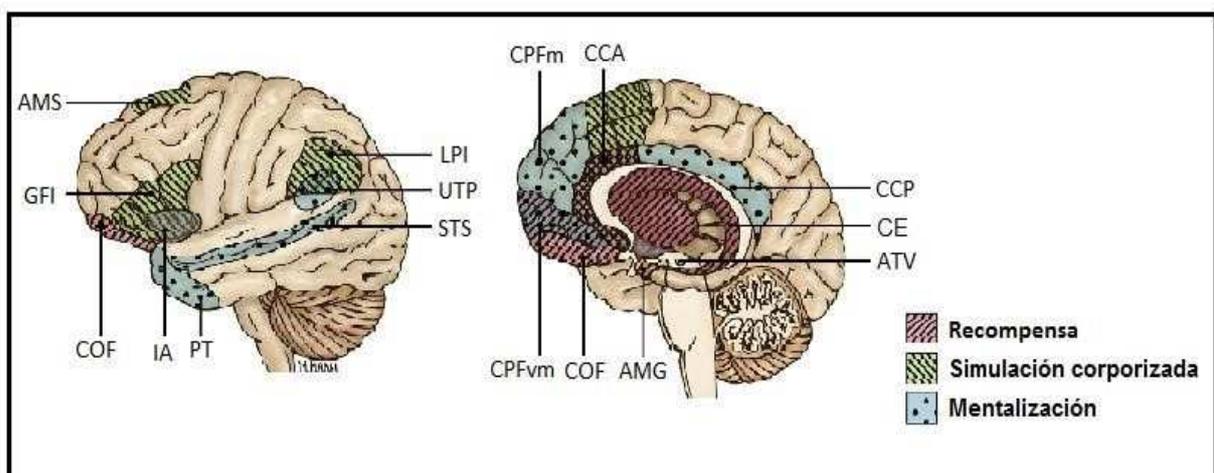
La atracción hacia otra persona está mediada por la proximidad, el aspecto físico, la similitud, la complementariedad personal y la estima, entre otros factores. Se ha observado de forma repetida que la proximidad geográfica está directamente relacionada con la elección de la pareja. Se ha encontrado en muchas investigaciones que el simple hecho de ver repetidamente a una persona lleva a familiarizarnos con la misma, generando un aumento de la atracción. Una de las explicaciones a este hecho es que al estar cerca de una persona desconocida por lo general se crea una activación física, produciendo incomodidad y tensión. Esta activación va disminuyendo a medida que la persona va dejando de ser desconocida. Por lo tanto, la proximidad facilita la exposición, la familiaridad, por ende, la sensación de atracción (14). El aspecto físico es otro de los factores influyentes, el mismo es relativo, ya que la noción de belleza varía mucho de una cultura a la otra. En una cultura y en una época determinada, el canon de belleza es compartido y clave para el hecho de la atracción interpersonal (14). La atracción física luego puede llevar a que los individuos que conforman una pareja desarrollen determinadas emociones, las cuales son necesarias para sobrevivir y reproducirse. Todo esto tiene como propósito el poder encontrar una pareja suficientemente virtuosa como para compartir descendencia.

### 3. Bases neuroendocrinas de la unión romántica en humanos

En cuanto a las bases neuroendocrinas de la unión romántica o de pareja en la especie humana, su bibliografía es, a diferencia de aquella en modelos animales, escasa. De las múltiples hormonas que se ha discutido su rol en el tema, entre ellas la dopamina (DA) y la noradrenalina (15), la OT es la que más ha atraído la atención de la comunidad científica en los últimos años. Esta revisión se centra en la OT y su efecto sobre la relación de pareja en seres humanos.

Si bien esta revisión tiene como sujeto principal a la especie humana, es útil discutir hallazgos en el tema sobre modelos animales no humanos, no sólo porque son los que superan en cantidad, sino porque se ha planteado que el amor romántico humano es una forma desarrollada, derivada de los mecanismos neurales de selección de pareja en otros mamíferos (15).

Los mecanismos de selección de pareja son mediados por estructuras cerebrales superiores que se han mantenido conservadas evolutivamente, estando implicadas en la supervivencia de la especie humana. Se ha descrito que el proceso del amor romántico proviene de centros cerebrales específicos en mamíferos. Los mismos poseen neurotransmisores y receptores específicos que modulan el comportamiento y la interacción con la pareja (10). Para Feldman (6) se han desarrollado tres sistemas cerebrales que establecen y mantienen las relaciones de apego en mamíferos [Figura 1] que son: *mentalización*, *recompensa* y *simulación corporizada*. El sistema de *mentalización* se encarga de los procesos cognitivos de orden superior, involucrados en inferir estados mentales a terceros, atribuyéndoles creencias, pensamientos e intenciones para crear una sensación de unión. El sistema de *recompensa*, es el encargado de comportamientos motivacionales relacionados con el apego, esta vía es rica en DA y OT; y el sistema de *simulación corporizada* es un mecanismo evolucionado, que le permite a un sujeto recrear, mediante la representación interna y la interocepción, el estado de otro sujeto en su cerebro. En el proceso de *mentalización* intervienen las siguientes estructuras y /o áreas neuroanatómicas: ínsula (IS), la corteza cingulada anterior (CCA), giro frontal anterior (GFA), lóbulo parietal inferior (LPI) y área motora suplementaria (AMS) [Figura 1] . El sistema de *recompensa* abarca: el cuerpo estriado (CE), área tegmental ventral (ATV), corteza orbitofrontal (COF), corteza prefrontal ventromedial (CPFvm), CCA y Amígdala (AMG) [Figura 1]. En la *simulación corporizada* participan el surco temporal superior (STS), corteza cingulada posterior (CCP), polo temporal (PT), corteza prefrontal medial (CPFm) y unión temporoparietal (UTP) [Figura 1] .



**[Figura 1]: Bases Neuroanatómicas de las relaciones de apego en humanos.**

Representación esquemática de cortes sagitales de cerebro humano en donde se indican las áreas neuroanatómicas correspondientes a los sistemas de recompensa (rosa/líneas negras), simulación corporizada (verde/líneas negras) y mentalización (celestes/puntos negros). Modificado de: Feldman (6). Ver lista de Abreviaturas.

El amor romántico activa redes neuronales que están presentes en las áreas del sistema de *recompensa* (7). Esto trae consigo beneficios para los individuos que lo estén experimentando, como niveles reducidos de temor, mejoría en el estado de ánimo, menor necesidad de valoración social, desactivando las áreas relacionadas con emociones negativas (16). Un ejemplo de esto se ve reflejado en hamsters, aquellos individuos en pareja tienen una velocidad de recuperación de sus heridas mucho mayor que aquellos que están solos (17). El establecimiento de pareja es controlado por varios ejes biológicos, uno de ellos es el endócrino, donde juega un importante rol la OT, una de las hormonas neuroendocrinas del eje hipotálamo-hipofisario.

### ***3.1 Hormonas del Eje Hipotálamo- Hipofisario***

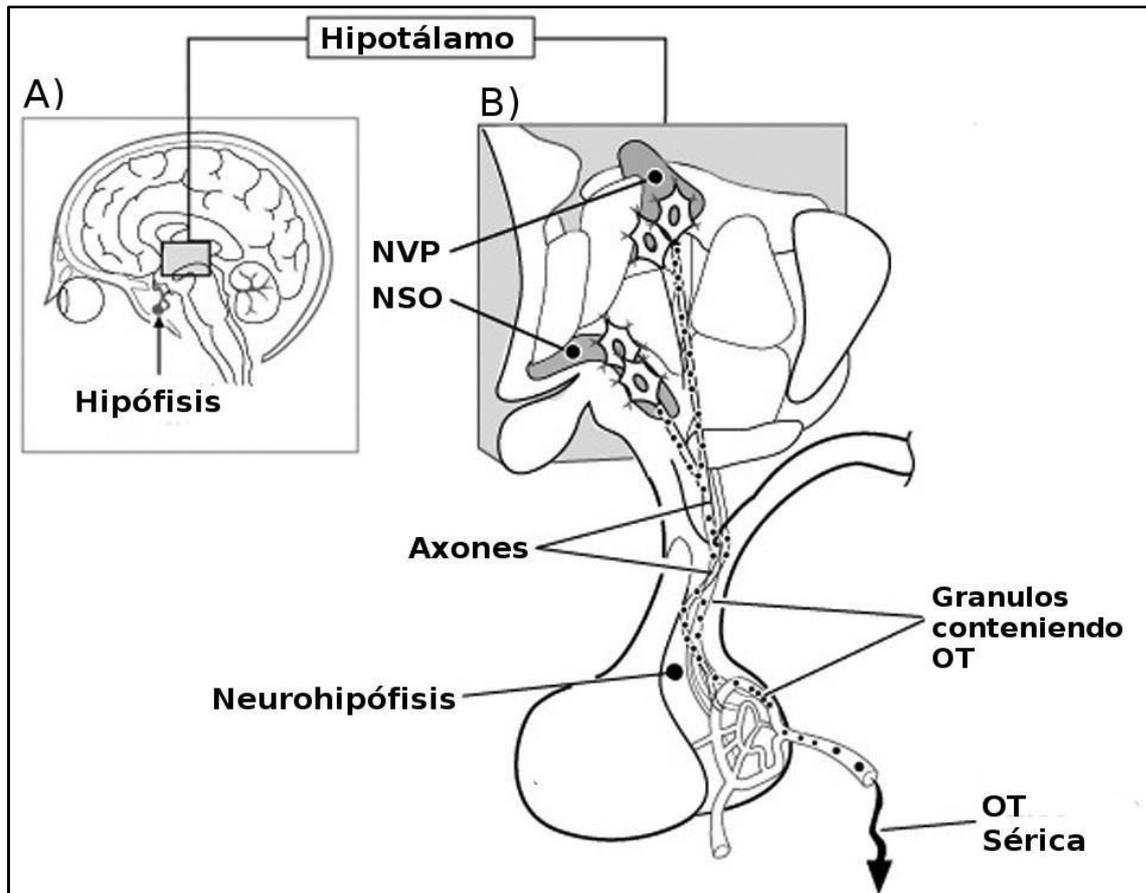
El término hormona fue utilizado por primera vez por H. Starling en 1905 para el péptido gastrointestinal secretina. Proviene de la palabra griega que significa “poner en movimiento” o “excitar”. Es una sustancia química que transfiere información de un grupo de células a otro (18). Las hormonas pueden actuar a corta o larga distancia en el cuerpo. La recepción de dichas sustancias genera repercusión en sus órganos blanco que generan efectos metabólicos y fisiológicos en distintos sistemas del organismo, llegando a los mismos por el sistema vascular. Estos cambios fisiológicos influyen en el individuo y en su comportamiento frente a distintas situaciones del medio (19).

Las funciones que llevan a cabo las hormonas son imprescindibles para la homeostasis y la coordinación del crecimiento corporal. Las cuales tienen ciertas similitudes con las tareas que cumple el sistema nervioso, el cual se comunica por medio de impulsos nerviosos a lo largo de las terminaciones neuronales, con la posterior liberación de neurotransmisores. Las respuestas que se generan a partir de la influencia del sistema endócrino son más lentas y prolongadas, que las que ejerce el sistema nervioso. Ambos sistemas están íntimamente relacionados funcionalmente, pudiendo trabajar simultáneamente sobre las mismas células y tejidos, tanto así que algunas neuronas secretan hormonas (19).

Las hormonas se clasifican según las moléculas de las cuales se derivan: aminoácidos, colesterol o fosfolípidos. De éstas, las más numerosas, por lejos, son las peptídicas, es decir, aquellas compuestas por aminoácidos (20).

La hipófisis, conocida también como pituitaria, es una glándula endócrina que se sitúa en la base del prosencéfalo, en una depresión del hueso esfenoides denominada silla turca. Presenta dos tipos de tejido: epitelial, conocido como adenohipófisis; y uno neural conformando la neurohipófisis. La adenohipófisis, que representa el lóbulo anterior de la hipófisis, segrega entre otras tirotrina (TSH), hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH). La neurohipófisis, o hipófisis posterior, es una estructura nutrida en un rico lecho capilar de tipo fenestrado y en el cual se liberan las hormonas peptídicas producidas a nivel de núcleos hipotalámicos. Estas son la hormona antidiurética (ADH o

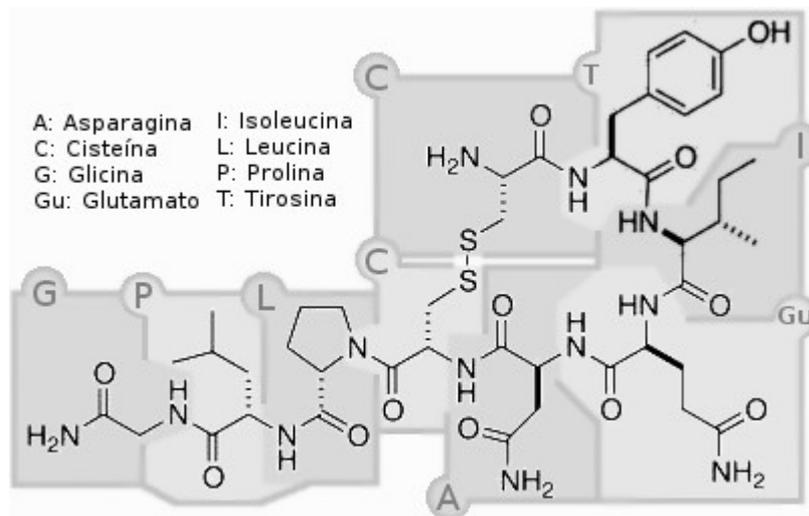
vasopresina) y la OT. Los cuerpos neuronales que se proyectan a la neurohipófisis se sitúan en los núcleos NSO y NPV del hipotálamo [Figura 2] (21). La ADH y la OT pertenecen al grupo de neuropéptidos hipotalámicos. Los neuropéptidos hipotalámicos han sido relacionados con la modulación de diferentes funciones neuroendocrinas que involucra la modulación de distintos comportamientos. Un neuropéptido hace referencia a un péptido que transporta información de una célula a otra (22), constituido por la unión de aminoácidos mediante enlaces peptídicos. Estos neuropéptidos tienen acción a nivel encefálico como neurotransmisores y en la circulación sistémica accionando como hormonas (22).



[Figura 2]: Representación esquemática del eje hipotálamo hipofisario donde se señala la ubicación de los núcleos hipotalámicos encargados de la síntesis y secreción de la OT. En (A) se expone un esquema de un corte sagital del encéfalo humano mostrando la ubicación de la hipófisis y el hipotálamo, las cuales son representados más detalladamente en (B) donde se observan los núcleos supraóptico y paraventricular. Modificado de: MacDonald & Feifel, 2012 (26). Ver lista de abreviaturas.

## 4. Oxitocina

La OT es un neuropéptido hipotalámico que está formado por nueve aminoácidos: cisteína-tirosinaisoleucina-glutamina-asparagina-cisteína-prolina-leucina-glicina con un puente de azufre entre las dos cisteínas [Figura 3]. Sintetizada por primera vez en 1953 (23), se le atribuye diferentes acciones a nivel periférico y como neurotransmisor cerebral que regula comportamientos y conductas.



[Figura 3]: Estructura química y aminoacídica de la OT.

Modificado de: Wang y Danishefsky, 2012 (24)

### 4.1 Síntesis de Oxitocina

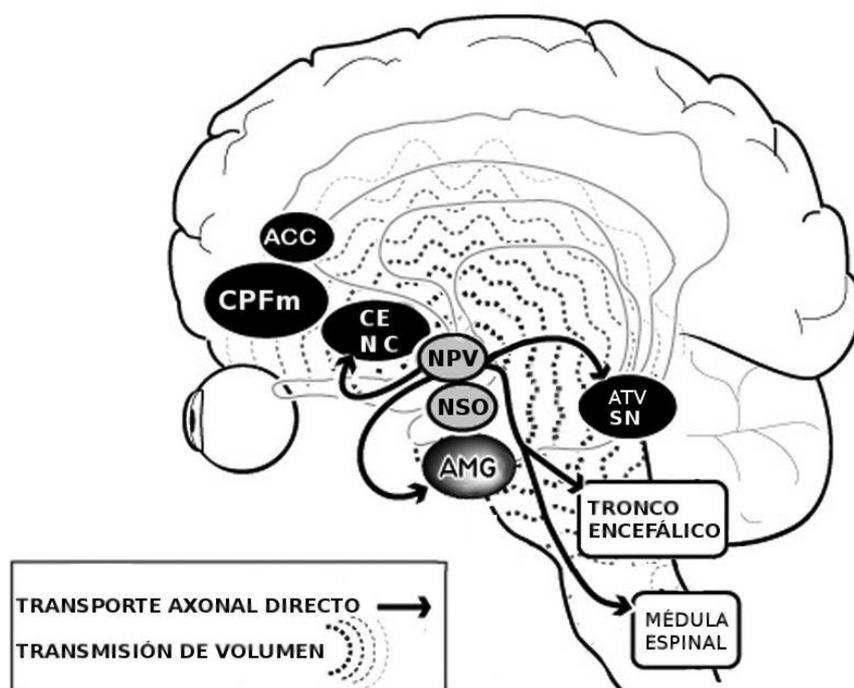
La OT es sintetizada como prohormona, presentando en su conformación la cadena que va a dar lugar a su estructura final y un péptido secretado denominado neurofisina II. En los humanos, esta prohormona se almacena en gránulos secretores en los cuerpos celulares de los núcleos NSO y NPV y son transportadas por el axón hasta sus terminaciones en la neurohipófisis [Figura 2]. Durante este recorrido, las prohormonas son degradadas mediante proteólisis dando lugar a la hormona y a la neurofisina II, y almacenándose la primera en los terminales axonales, donde se puede observar dilataciones conocidas como los cuerpos de Herring. La OT se libera en la neurohipófisis respondiendo a estímulos generados por neurotransmisores que llegan a los cuerpos magnocelulares de los núcleos hipotalámicos, penetrando luego en la circulación sistémica. (21). Las aferencias recibidas por los núcleos NPV y NSO provienen de diversos lugares, como por ejemplo desde el pezón, el cuello uterino y la vagina (25). En otros vertebrados, la OT se produce en otras áreas del cerebro como el núcleo de la estría terminalis, el área preóptica medial y AMG lateral (35) (36).

#### ***4.2 Mecanismo de acción***

La OT tiene efectos a nivel del SNC, al igual que en el aparato reproductor, los sistemas cardiovascular y digestivo, entre otros. (27)(28).

Esta hormona se libera junto a la neurofisiina, rápidamente se disocia de la misma, de esta última todavía se desconoce su función. Al igual que otras hormonas peptídicas pequeñas tiene una vida media corta de aproximadamente 10 minutos. Una vez en el torrente sanguíneo uno de sus efectos biológicos se dispone en las células mioepiteliales de las mamas, en respuesta a la OT las células se contraen y movilizan la leche desde los alvéolos hacia los senos en el proceso de eyección. La OT también estimula la contracción de las células musculares lisas del útero, la respuesta contráctil a la OT depende de los estrógenos y es antagonizada por la progesterona, lo cual es fundamental a la hora del parto. Durante los primeros dos trimestres el útero es resistente pero su sensibilidad aumenta de manera significativa en el tercer trimestre (29). En hombres, se sabe que los OTR se encuentran en el epidídimo y en el cuerpo cavernoso del pene, interviniendo en la erección (30) y posterior eyaculación (31). En el hombre al igual que en la mujer durante la excitación y el orgasmo aumentan los niveles plasmáticos de OT (32).

La OT no solo cumple un rol importante a nivel de los órganos previamente mencionados, sino que también tiene efectos sobre el SNC, como neurotransmisor o neuromodulador [Figura 4]. Una vez sintetizada en las neuronas magnocelulares (que proyectan a la neurohipófisis) y parvocelulares (que proyectan mayoritariamente a otras áreas del SNC), la OT tiene acción sobre el SNC a través de dos mecanismos de transmisión distintos; uno directo, desde axones de células parvocelulares provenientes del NPV, y otro de “volumen” difuso. Las áreas que contienen receptores de OT son ACC, CPFm, CE, Núcleo accumbens (NC), ATV, Sustancia negra (SN), AMG, entre otras. [Figura 4] (33). El efecto producido por difusión de volumen es a través de la liberación de OT tanto del NSO como del NPV. Una pequeña parte de la OT liberada por las dendritas se une a receptores que se encuentran en las propias células que las produjeron, con el fin de regular el patrón de secreción de estas (34).



**[Figura 4]: Efectos de OT a nivel del SNC.**

Esquema de corte sagital de encéfalo humano que muestra áreas neuroanatómicas que presentan OTR y mecanismos de acción de la OT. Las líneas que terminan en flecha indican la liberación axonal directa; las líneas punteadas la transmisión por volumen. Modificado de MacDonald & Feifel, 2012 (26). Ver lista de abreviaturas.

En cuanto a la presencia de OT en el líquido cefalorraquídeo (LCR), está presente en el mismo en concentraciones incluso superiores al plasma (33). La OT pasa en ínfimas cantidades a través de la barrera hemato-encefálica (37), por lo que esta hormona en el LCR no proviene de la sangre. Ya que las células magnocelulares no presentan proyecciones hacia los ventrículos, se ha propuesto que la presencia de OT en el LCR es debida a las células parvocelulares. Pero estas células liberan poca OT, y no condice con el nivel que se llega a alcanzar en el LCR. Posteriormente se vio que era el mecanismo de difusión por volumen el principal responsable del elevado nivel de OT en el LCR (33). Estas concentraciones han evidenciado la existencia de secreción directa de OT al LCR a partir de la presencia de somas neuronales OT- inmunorreactivos localizados en el epitelio endimario y el tejido subyacente del tercer ventrículo (38). La generalizada presencia de la enzima óxido nítrico sintasa en el LCR en contacto con células productoras de OT en la región del tercer ventrículo, sugiere que el óxido nítrico puede ser un importante mensajero en el eje LCR- hipófisis- hipotálamo, generando así un mecanismo de regulación neuroendocrino (38).

### ***4.3 Importancia del Receptor de Oxitocina***

La expresión genética del receptor fue localizada mediante la expansión clonal de ADN. Por medio de mapeo genético se conoce la localización del gen de los OTR, el mismo se encuentra en el locus 3p25–3p26.2. El (OTR) está constituido por 7 dominios que son transmembrana, pertenece a la familia de los receptores ligados a proteína G (27). Su mecanismo es cíclico alternando en dos formas, activa la cual se encuentra unida al ligando o inactiva (no unida). Dicha forma activa producirá cambios a nivel conformacional y estructural que permitirán sus diversas funciones.

Como se menciona previamente, el OTR se distribuye tanto a nivel del SNC como en el resto del organismo. La distribución del OTR en el SNC de numerosas especies se ha examinado mediante hibridación histoquímica (39,40) en modelo de ratón transgénico (41), y autorradiografía, en especies como la rata (42,45), el ratón (46), y humanos (47,48). Dichos receptores se encuentran en áreas particulares del cerebro, entre ellas, AMG, hipotálamo, CE, IS, CCA y CCP (6). En humanos, se observó sitios de unión a OT en el área hipotalámica preóptica área anterior, área hipotalámica posterior y en el globus pallidum entre otras (49).

La distribución de los OTR dentro del SNC, tiene variaciones dependiendo de la especie y el sexo. En ratas, la expresión sexualmente dimórfica de la unión de OT es observada en algunas regiones del cerebro donde se sabe que tiene efectos en el comportamiento, como la región ventromedial del hipotálamo, mientras que otras áreas como el núcleo central de la AMG, no muestran dimorfismo sexual (52). El rol de la OT en el comportamiento y la fisiología son extremadamente dependientes de las hormonas esteroideas y del sexo. Las cantidades OT encontradas en ratas hembra exceden extremadamente a las encontradas en machos (50).

## **5. La Oxitocina en el comportamiento**

Diversos estudios tanto en humanos como en otros modelos animales han demostrado la implicancia de la OT en distintos comportamientos. La acción de la OT a nivel central ha tomado relevancia como objeto de estudio a partir del siglo XX. Por medio de múltiples investigaciones, se logró apreciar que la OT liberada en el torrente sanguíneo no podía cruzar la barrera hemato-encefálica en altas concentraciones (37). A partir de esta observación se pudo suponer que sus efectos en la conducta no provenían de su efecto como hormona, sino que de su liberación en el SNC (53).

El efecto de la OT ha sido descrito en la conducta sexual (51,54), en el reconocimiento social (13, 60) el cuidado parental (49, 55,56) y el emparejamiento (57,58) entre otros. Investigaciones más recientes relacionan un estado hipo-oxitocinérgico al aislamiento social y al comportamiento agresivo (60).

En la conducta sexual la OT es importante en la maduración y regulación del aparato genital femenino e interviene en la erección, eyaculación en hombres. Es un marcador del orgasmo. Se ha observado que en mujeres, los niveles de OT en plasma se correlacionan positivamente con la lubricación genital (55). Estudios en humanos (13,60), demostraron que la OT en diferentes núcleos de la AMG es necesaria para el reconocimiento social. Entendiendo por tal la capacidad de reconocer un conoespecífico familiar para el establecimiento de todas las relaciones sociales.

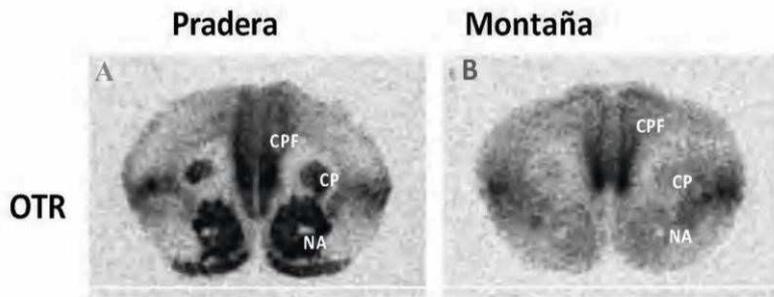
En cuanto al cuidado parental, estudios con humanos han demostrado que altos niveles de OT se relaciona con una mejor interacción entre madres e hijos, debido a que la OT permite un reconocimiento rápido por parte de la madre sobre las emociones, estados de ánimo y sensaciones físicas del niño (55). En hombres también se ha observado rol de la OT en la conducta paterna. Naber y col. (56) demostraron por primera vez en un estudio experimental que al suministrar OT intranasal a padres, éstos tienden a tener interacciones más sensibles y menos hostiles con sus hijos durante el juego (53).

### ***5.1 Oxitocina en el emparejamiento***

El emparejamiento se caracteriza por la conformación de una pareja en favor de la supervivencia, lo que implica no sólo la reproducción, sino también factores que permitan la prolongación de la especie, como por ejemplo el cuidado parental, la protección contra depredadores y la adaptación a cambios ambientales (61).

Uno de los modelos que sirvió como base para el estudio fue el ratón de pradera. Dichos estudios sugieren que la OT juega un rol crítico en la regulación de la formación de las parejas de esta especie. (62). Se vio que bloqueadores de los OTR impiden la formación del lazo, y que los niveles sistémicos de OT tienen una correlación con los comportamientos filiativos de pareja (63).

Se han realizado estudios comparativos entre roedores de pradera (monógamos) y roedores de montaña (promiscuos) (64,65, 66); concluyendo que los ratones machos con emparejamiento monógamo tienden a tener mayor contacto social y preferir a la pareja; mientras que los ratones que no son monógamos permanecen mayor tiempo aislados sin contacto social (67). Se observó que los mapas de expresión neuroanatómica del OTR son notoriamente diferentes entre estas especies de roedores [Figura 5]. Los OTR en los roedores de pradera se expresan fuertemente en la corteza prefrontal (CP) y NS, ambas regiones relacionadas con el circuito de recompensa y refuerzo. Sugiriendo que los neuropéptidos se liberan en ambas especies en el emparejamiento pero las consecuencias neuroconductuales son diferentes, porque los neuropéptidos están activando vías diferentes. En el roedor de pradera el emparejamiento activa el sistema de recompensa por medio de OT fortaleciendo la unión duradera (68) [Figura 5].



**[Figura 5]: Densidad de concentración de receptores de OT en ratones de pradera (monógamos) y de montaña (promiscuos).**

**A** Ratón de pradera (monógamo). **B** Ratón de montaña (promiscuo).

Mediante autorradiografía *in vitro* se observan niveles de receptores marcados con ligando yodados. Se observa una densidad alta en los roedores de pradera (A) en áreas asociadas a comportamientos prosociales, mientras que los roedores de montaña (B) tienen una baja densidad en las estructuras homólogas. Modificado de: Insel (68). Ver lista de abreviaturas.

## 6. Rol de la Oxitocina en la unión romántica en humanos.

En distintos estudios en humanos, en los cuales se trabajó con parejas románticamente involucradas, se midieron directamente los niveles de OT, complementando esta información con estudios de imagen. Los investigadores pudieron ver una importante activación en áreas del cerebro ricas en OT y DA, como la CCP y ganglios basales, si los individuos se encontraban en la etapa inicial del enlace romántico. Mientras que en individuos en relaciones de pareja por un largo plazo, los sitios con más activación fueron regiones corticales, incluidas la corteza cingulada, IS y el ATV (16,69). Concluyendo que tanto el período inicial del enlace romántico como las relaciones a largo plazo tienen una asociación con actividad neuronal en el circuito de recompensa dopaminérgico y los ganglios basales, así como en el ATV y el CE (16, 69,70).

Si bien en la mayoría de las especies, la etapa de atracción y cortejo es breve, pudiendo durar tan solo unos minutos, horas, días o semanas, en los seres humanos la intensa primera etapa del amor romántico puede durar de 12 a 18 meses (71). Concentraciones basales de OT en sangre en individuos en pareja, durante las primeras etapas de esta, se encuentran aumentados con respecto a individuos solteros, y se mantienen elevados aún 6 meses después de su establecimiento (57). Además de su rol en las primeras etapas de la pareja, también se ha estudiado éste en su mantenimiento.

En 2012, Scheele y col. (72) demostraron por primera vez el rol de la OT en el mantenimiento de la pareja en humanos. A través de un estudio doble ciego aleatorizado en 57 hombres heterosexuales sanos, 30 en una relación monógama y 27 solteros. Primero se evaluó la distancia a la cual estos sujetos se sentían incómodos con respecto a una mujer (previamente evaluada como “atractiva” por otro grupo de varones). Luego se separó a los sujetos en dos grupos: uno al que se le administró OT intranasal y otro control al que se le suministró un placebo. Éste estudio dio como resultado un aumento de la distancia a la que los individuos en relaciones estables se sentían cómodos con respecto a la mujer “atractiva” luego de suministrada la OT, no viéndose este efecto en aquellos a los cuales se les fue suministrado el placebo o en los individuos solteros. A partir de éste experimento se vio como la OT podría influenciar a los varones a mantener a distancia a mujeres atractivas extrañas, identificándose de esta manera el posible rol de esta hormona en la fidelidad de pareja. Anteriormente se había visto un fenómeno relacionado en ratones de pradera, en el que la OT tenía un rol en la preferencia de un individuo por el otro al que se encontraba emparejado, tanto en hembras (62) como en machos (73).

En los humanos, para que la OT produzca efectos pro-fidelidad, es necesario que la pareja tenga una relación cercana y positiva (72). En cuanto a éste buen relacionamiento, también se ha demostrado un importante rol de la OT, la cual estimula la comunicación positiva y reduce los niveles de cortisol en situaciones de conflicto (74). A partir de estos hallazgos es evidente que para que exista una buena relación de pareja, y por ende el mantenimiento de la fidelidad y la monogamia, es necesario que los niveles de OT se mantengan elevados. Acerca de esto se ha demostrado en humanos que el mantenimiento de relaciones sexuales en la pareja aumenta los niveles de OT en sangre (32,75). Ross y Young (5) proponen que la sexualidad en los humanos tal vez ha evolucionado, para promover el emparejamiento (pair bonding) a través de la incorporación de comportamientos que maximizan la frecuencia y la extensión de la liberación de OT durante la intimidad. Dando tres ejemplos que apoyan este argumento: a) en hembras humanas el deseo sexual, a diferencia de la mayoría de las especies, no se relaciona con la fertilidad, resultando en coito más frecuente; b) además, los humanos copulan cara a cara, maximizando la exposición al estímulo visual del rostro de la pareja, y c) los humanos son la única especie en la que la mama se ha convertido en una característica sexual secundaria, siendo esta integral para la sexualidad. La estimulación del pezón durante la lactancia aumenta los niveles de OT (76), por lo que también podría verse este efecto durante las relaciones sexuales. Pero no sólo la sexualidad se relaciona con niveles elevados de OT en la pareja, sino que éste efecto también se logra con la simple cercanía y contacto físico (77).

## 7. Comentarios finales

El claro avance en el campo de investigación sobre el rol que juega la OT a nivel comportamental ha dado lugar a varias líneas de investigación. Estas líneas abordan el estudio de la OT en diferentes especies y en particular en los humanos. Los trabajos de investigación acerca del rol de la OT en el comportamiento se caracterizan por tener distintos abordajes experimentales que involucran el uso combinado de distintas técnicas como por ejemplo la inmunohistoquímica (63), autorradiografía (68); así como estudios imagenológicos funcionales combinados con test cognitivos y farmacológicos (13). Estos estudios han puesto en evidencia la implicancia de la OT en distintos comportamientos.

Los estudios realizados en humanos por medio de técnicas imagenológicas han dado lugar a diversos planteos. Primero evidenciaron patrones conductuales relacionados con los estudios en mamíferos no humanos. Mostrando claras diferencias entre hombres y mujeres en la activación cerebral y circuitos neuronales a estímulos de OT (13, 78,79). Sin embargo (80) el abordaje imagenológico plantea dificultades y limitaciones. Por ejemplo, existe una gran diferencia en los estudios en cuanto al tiempo de intervalo entre el experimento y la realización de la primer scan imagenológico. El intervalo usado más habitualmente es aproximadamente 45 minutos. En cambio los efectos de la OT disminuyen después de los 50 minutos (81). Por otra parte, pocos estudios han investigado la dosis dependencia, la misma es administrada y reportada por la mayoría como 24 IU. Una variedad considerable de estudios sobre el comportamiento han usado dosis mayores (82), sin reportar sus efectos (80).

Si bien se conoce el rol de la OT en el emparejamiento, amor romántico y mantenimiento de la pareja, es interesante poder profundizar en investigaciones que contemplen ciertas interrogantes, como por ejemplo, si existe dimorfismo sexual vinculado a la duración y mantenimiento de la unión romántica en humanos. Otro aspecto interesante a investigar podría ser, si la OT tiene alguna relación con la violencia doméstica y de género, ya que se sabe que la OT está involucrada en el mantenimiento de la pareja y en el comportamiento agresivo.

Es de gran interés además el rol que podría jugar en el futuro, la utilización de preparados exógenos de OT como posible tratamiento en patologías tales como la esquizofrenia (26) o el autismo. En recientes estudios se consideró posible que existan alteraciones a nivel genético de la OT (59) siendo una de las causantes de conductas como la agresión y la infidelidad. Sobre este punto surge la necesidad de investigar la genética de los comportamientos humanos.

En definitiva los descubrimientos del accionar de esta hormona a nivel molecular, celular y sistémico en la fisiología humana generaron un importante aporte al campo de la medicina. Así junto al avance

del conocimiento de sus efectos a nivel cognitivo y comportamental en los seres humanos, generan un creciente interés científico e industrial sobre un área de estudio que recién se comienza a comprender.

***En suma:***

El establecimiento de la pareja como comportamiento y soporte social es indispensable para la reproducción y la crianza siendo este un proceso biológico compartido con otros mamíferos. Los niveles de OT están relacionados directamente con el comportamiento filiativo en la pareja, dependiendo en qué etapa esté la misma.

El modelo más utilizado para el estudio de la función OT en relación al amor romántico y la monogamia es el ratón de la pradera ya que en humanos existen limitaciones para estudiar este tema. La información recabada en humanos surge gracias a estudios comportamentales a través de test cognitivos, funcionales por medio de imagenología y farmacológicos en el caso de la administración intranasal de OT como los mencionados previamente en esta revisión.

Los modelos estudiados han permitido comprobar que el amor romántico proviene de centros cerebrales superiores y específicos en mamíferos, que poseen receptores y neurotransmisores que regulan selectivamente dicho comportamiento. La presencia de estos mecanismos en modelos no emparentados con la especie humana, sugiere una conservación de los mencionados mecanismos subyacentes en tal comportamiento a lo largo de la evolución de las especies.

En base a la información recabada se puede aseverar que la OT tiene una función preponderante en la generación de la unión romántica y en el posterior mantenimiento de la pareja. Acerca de esto en el presente existe poco volumen de información, aunque se conoce evidencia de investigaciones en curso. Uno de los aspectos relevante en estudios comportamentales en humanos son las limitaciones en las técnicas utilizadas, lo cual genera un obstáculo a la hora de recabar información. Por lo cual se cree que sería beneficioso el desarrollo de nuevas técnicas, que permitan la obtención de mayores niveles de información sin dañar la integridad del sujeto de estudio.

## **Lista de abreviaturas**

AMG: Amígdala.  
AMS: Área motora suplementaria.  
ATV: Área tegmental ventral.  
CE: Cuerpo estriado.  
COF: Corteza orbitofrontal.  
CCA: Corteza cingulada anterior.  
CCP: Corteza cingulada posterior.  
CP: Corteza prefrontal.  
CPT: Cuadrado/ Putamen.  
CPFm: Corteza prefrontal medial.  
CPFvm: Corteza prefrontal ventromedial.  
DA: Dopamina.  
GFA: Giro frontal anterior.  
GFI: Giro frontal inferior.  
IS: Ínsula.  
IA: Ínsula anterior.  
LPI: Lóbulo parietal inferior.  
NC: Núcleo accumbens.  
NPV: Núcleo paraventricular.  
NSO: Núcleo supraóptico.  
OT: Oxitocina.  
OTR: Receptor de oxitocina.  
PT: Polo temporal.  
SN: Sustancia negra.  
STS: Surco temporal superior. UTP:  
Unión temporoparietal.

## Bibliografía:

1. Striepens N, Kendrick KM, Maier W, Hurlmann R. Prosocial effects of oxytocin and clinical evidence for its therapeutic potential. *Front Neuroendocrinol* [Internet]. 2011;32(4):426–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2011.07.001>
2. Tinbergen N. *Social behavior in animals: with special reference to vertebrates*. 1953;150. Available from: [http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=ENIOAAAQAAJ&oi=fnd&pg=PA16&dq=tinbergen+1965&ots=LZa7KH5k\\_f&sig=MSDDmaA4I93gKd66znqSy9j4ZZY](http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=ENIOAAAQAAJ&oi=fnd&pg=PA16&dq=tinbergen+1965&ots=LZa7KH5k_f&sig=MSDDmaA4I93gKd66znqSy9j4ZZY)
3. Lee PC. Social structure and evolution. In: *Behaviour and evolution*. 1994. p. 266–303.
4. Sue Carter C. Neuroendocrine Perspectives on Social Attachment and Love. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 1998;23(8):779–818. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306453098000559>
5. Ross HE, Young LJ. Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. *Front Neuroendocrinol* [Internet]. 2009;30(4):534–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.05.004>
6. Feldman R. The Neurobiology of Human Attachments. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2016;21(2):80–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2016.11.007>
7. Krishna G, Seshadri. The neuroendocrinology of love. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2016;20(4):558. Available from: <http://www.ijem.in/text.asp?2016/20/4/558/183479>
8. Sternberg RJ. A triangular theory of love. *Psychol Rev* [Internet]. 1986;93(2):119–35. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0033-295X.93.2.119>
9. Maureira F. Los cuatro componentes de la relación de pareja. *Rev Electrónica Psicol Iztacala* [Internet]. 2011;14(1):321–32. Available from: [http://www.clikisalud.info/adicciones/paginas/pdf/cuatro\\_componentes\\_relacion\\_pareja.pdf](http://www.clikisalud.info/adicciones/paginas/pdf/cuatro_componentes_relacion_pareja.pdf)
10. Fisher HE, Aron A, Mashek D, Li H, Brown LL. Defining the Brain Systems of Lust, Romantic Attraction, and Attachment. *Arch Sex Behav* [Internet]. 2002 Oct;31(5):413–9. Available from: <https://doi.org/10.1023/A:1019888024255>
11. Zeki S. The neurobiology of love. *FEBS Lett*. 2007;581(14):2575–9.
12. Rimmele U, Hediger K, Heinrichs M, Klaver P. Oxytocin makes a face in memory familiar. *J Neurosci* [Internet]. 2009;29(1):38–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19129382>
13. Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz SC. Oxytocin Improves “Mind-Reading” in Humans. *Biol Psychiatry*. 2007;61(6):731–3.

14. Ibáñez, G. T., Feliu, S.-L. J., & Universitat Oberta de Catalunya. Introducción a la psicología social. In: UOC.2006.p. 176-178
15. Fisher HE. LUST , ATTRACTION , AND ATTACHMENT IN MAMMALIAN REPRODUCTION. *Hum Nat.* 1998;9(1):23–52.
16. Bartels A, Zeki S. The neural correlates of maternal and romantic love. *Neuroimage.* 2004;21(3):1155–66.
17. Detillion CE, Craft TKS, Glasper ER, Prendergast BJ, DeVries AC. Social facilitation of wound healing. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29(8):1004–11.
18. Gordon N. Principio de acción hormonal y control endocrino. In: Best C, Taylor N, Dvorkin M, Cardinali D. ed. by. *Bases fisiológicas de la práctica médica.* 13th ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003. p. 935.
19. Rheuben M. Generalidades del sistema endocrino. In: Ross M, Pawlina W, ed. by. *Histología texto y atlas correlación con biología celular.* 7th ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016. p. 799.
20. Nussey S, Whitehead S. *Endocrinology: An Integrated Approach.* Oxford: BIOS Scientific Publishers; 2001. Chapter 1, Principles of endocrinology. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20/>
21. White B. El hipotálamo y la glándula hipófisis. In: Koeppen B, Stanton B, ed. by. *Berne y Levy Fisiología.* 6th ed. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 706.
22. Fricker LD. Neuropeptides and Other Bioactive Peptides: From Discovery to Function [Internet]. Fricker L, Lakshmi D, editors. Vol. 1, Colloquium Series on Neuropeptides. Morgan & Claypool Life Sciences; 2012. 1-122 p. Available from: <http://www.morganclaypool.com/doi/abs/10.4199/C00058ED1V01Y201205NPE003>
23. du Vigneaud V. The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. *J Biol Chem.* 1953;(205):949–57.
24. Wang T, Danishefsky SJ. Revisiting oxytocin through the medium of isonitriles. *J Am Chem Soc.* 2012;134(32):13244–7.
25. Drake R, Vogl W, Mitchell A, Gray H. *Gray's anatomy.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences; 2010.
26. MacDonald K, Feifel D. Oxytocin in schizophrenia: A review of evidence for its therapeutic effects. *Acta Neuropsychiatr.* 2012;24(3):130–46.
27. Gimpl G, Fahrenholz F, Gene C. The Oxytocin Receptor System : Structure , Function , and Regulation. *Physiol Rev.* 2001;81(2):629–83.
28. Kiss A, Mikkelsen JD. Oxytocin - Anatomy and functional assignments: A minireview. *Endocr Regul.* 2005;39(3):97–105.

29. Gordon N. Sistema de control hipotálamo-hipofisario. In: Best C, Taylor N, Dvorkin M, Cardinali D, ed. by. Bases fisiológicas de la práctica médica. 13th ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003. p. 967-970.
30. Vignozzi L, Filippi S, Luconi M, Morelli A, Mancina R, Marini M, et al. Oxytocin receptor is expressed in the penis and mediates an estrogen-dependent smooth muscle contractility. *Endocrinology*. 2004;145(4):1823–34.
31. Filippi S, Vignozzi L, Vannelli GB, Ledda F, Forti G, Maggi M. Role of oxytocin in the ejaculatory process. Vol. 26, *Journal of endocrinological investigation*. 2003. p. 82–6.
32. Carmichael MS, Humbert R, Dixen J, Palmisano G, Greenleaf W, Davidson JM. Plasma oxytocin increases in the human sexual response. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64(1):27–31.
33. Ludwig M, Leng G. Dendritic peptide release and peptide-dependent behaviours. *Nature*. 2006;7(February):126–36.
34. Freund-Mercier MJ, Stoeckel ME, Klein MJ. Oxytocin receptors on oxytocin neurones: histoautoradiographic detection in the lactating rat. *J Physiol [Internet]*. 1994;480(1):155–61. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.1994.sp020349>
35. Young WS, Gainer H. Transgenesis and the study of expression, cellular targeting and function of oxytocin, vasopressin and their receptors. *Neuroendocrinology*. 2003;78(4):185–203. 36. Young WS, Gainer H. Vasopressin/Oxytocin and Receptors. *Encycl Neurosci*. 2010;51–9.
37. Mens WB, Witter A, van Wimersma Greidanus TB. Penetration of neurohypophysial hormones from plasma into cerebrospinal fluid (CSF), half-times of disappearances of these neuropeptides from CSF. *Brain Res*. 1983;262:143–9.
38. Xiao M, Ding J, Wu L, Han Q, Wang H, Zuo G, et al. The distribution of neural nitric oxide synthase-positive cerebrospinal fluid-contacting neurons in the third ventricular wall of male rats and coexistence with vasopressin or oxytocin. *Brain Res*. 2005;1038(2):150–62.
39. Ostrowski NL. Oxytocin receptor mRNA expression in rat brain: implications for behavioral integration and reproductive success. *Psychoneuroendocrinology*. 1998;23(8):989–1004.
40. Yoshimura R, Kiyama H, Kimura T, Araki T, Maeno H, Tanizawa O, et al. of Oxytocin Receptor. 1993;133(3):1239–46.
41. Gould BR, Zingg HH. Mapping oxytocin receptor gene expression in the mouse brain and mammary gland using an oxytocin receptor-lacZ reporter mouse. *Neuroscience*. 2003;122(1):155–68.
42. de Kloet ER, Rotteveel F, Voorhuis TAM, Terlouw M. Topography of binding sites for neurohypophysial hormones in rat brain. *Eur J Pharmacol*. 1985;110(1):113–9.

43. Freund-Mercier MJ, Stoeckel ME, Palacios JM, Pazos A, Reichhart JM, Porte A, et al. Pharmacological characteristics and anatomical distribution of [3H]oxytocin-binding sites in the wistar rat brain studied by autoradiography. *Neuroscience*. 1987;20(2):599–614.
44. Krémarik P, Freund- Mercier M - J, Stoeckel M - E. Histoautoradiographic detection of oxytocin- and vasopressin- binding sites in the telencephalon of the rat. *J Comp Neurol*. 1993;333(3):343–59.
45. van Leeuwen F, van Heerikhuize J, van der Meulen G, Wolters P. Light microscopic autoradiographic localization of [3H]oxytocin binding sites in the rat brain, pituitary and mammary gland. *Brain Res*. 1985;359(1–2):320–5.
46. Veinante P, Freund-Mercier MJ. Distribution of oxytocin- and vasopressin-binding sites in the rat extended amygdala: A histoautoradiographic study. *J Comp Neurol*. 1997;383(3):305–25.
47. Insel TR, Winslow JT. Central oxytocin modulates the infant rat's response to social separation. *Eur J Pharmacol*. 1991;203(1):149–52.
48. Loup F, Tribollet E, Dubois-Dauphin M, Pizzolato G, Dreifuss JJ. Localization of oxytocin binding sites in the human brainstem and upper spinal cord: an autoradiographic study. *Brain Res*. 1989;500(1–2):223–30.
49. Loup F, Tribollet E, Dubois-Dauphin M, Dreifuss JJ. Localization of high-affinity binding sites for oxytocin and vasopressin in the human brain. An autoradiographic study. *Brain Res*. 1991;555(2):220–32.
50. Häussler HU, Jirikowski GF, Caldwell JD. Sex differences among oxytocin-immunoreactive neuronal systems in the mouse hypothalamus. *J Chem Neuroanat* [Internet]. 1990;3(4):271—276. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/2204355>
51. Lee H, Macbeth AH, Pagani JH, Young WS. Oxytocin : The great facilitator of life. *Prog Neurobiol*. 2009;88:127–51.
52. Francis DD, Young LJ, Meaney MJ, Insel TR. Naturally occurring differences in maternal care are associated with the expression of oxytocin and vasopressin (V1a) receptors: Gender differences. *J Neuroendocrinol*. 2002;14(5):349–53.
53. Uhl-Bronner S, Waltisperger E, Martínez-Lorenzana G, Condes Lara M, Freund-Mercier MJ. Sexually dimorphic expression of oxytocin binding sites in forebrain and spinal cord of the rat. *euroscience*. 2005;135(1):147–54.
54. Acevedo SF, Parra LFC. Rol modulador de la oxitocina en la interacción social y el estrés social. *Univ Psychol*. 2016;15(5).
55. Salonia A, Nappi RE, Pontillo M, Daverio R, Smeraldi A, Briganti A, et al. Menstrual cyclerelevant changes in plasma oxytocin are relevant to normal sexual function in healthy women. *Horm Behav*. 2005;47(2):164–9.

56. Strathearn L, Iyengar U, Fonagy P, Kim S. Maternal oxytocin response during mother-infant interaction: Associations with adult temperament. *Horm Behav* [Internet]. 2012;61(3):429–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.01.014>
57. Naber F, van IJzendoorn MH, Deschamps P, van Engeland H, Bakermans-Kranenburg MJ. Intranasal oxytocin increases fathers' observed responsiveness during play with their children: A double-blind within-subject experiment. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2010;35(10):1583–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.04.007>
58. Schneiderman I, Zagoory-sharon O, Leckman JF, Feldman R. Oxytocin during the initial stages of romantic attachment: Relations to couples' interactive reciprocity. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(8):646–56.
59. Young LJ, Lim MM, Gingrich B, Insel TR. Cellular Mechanisms of Social Attachment. *HormBehav* [Internet]. 2001;40(2):133–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0018506X01916915%5Cnhttp://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0018506X01916915/pdf?md5=761c26279d79e710edd452232d700663&pid=1-s2.0-S0018506X01916915-main.pdf>
60. de Jong TR, Neumann ID. Oxytocin and Aggression. *Brain Imaging Behav Neurosci* [Internet]. 2017;(November 2011):289–320. Available from: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/7854\\_2011\\_176](http://link.springer.com/chapter/10.1007/7854_2011_176)
61. Gamer M, Zurowski B, Buchel C. Different amygdala subregions mediate valence-related and attentional effects of oxytocin in humans. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2010 May 18;107(20):9400–5. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1000985107>
62. Neumann ID. The advantage of social living: Brain neuropeptides mediate the beneficial consequences of sex and motherhood. *Front Neuroendocrinol* [Internet]. 2009;30(4):483–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.04.012>
63. Insel TR, Hulihan TJ. A gender-specific mechanism for pair bonding: oxytocin and partner preference formation in monogamous voles. *Behav Neurosci*. 1995;109(4):782–9.
64. Snowdon CT, Pieper BA, Boe CY, Cronin KA, Kurian A V, Ziegler TE. Variation in oxytocin is related to variation in affiliative behavior in monogamous, pairbonded tamarins. *Horm Behav*. 2011;58(4):614–8.
65. Young K, Gobrogge K, Liu Y, Wang Z. The Neurobiology of pair-bonding: insight from a socially monogamous rodent [Internet]. Vol. 32, *Frontiers in neuroendocrinology*. 2011. 53-69p. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091302210000555>
66. Wang Z, Aragona BJ. Neurochemical regulation of pair bonding in male prairie voles. *Physiol Behav*. 2004;83(2):319–28.

67. Wang Z, Young LJ. Ontogeny of oxytocin and vasopressin receptor binding in the lateral septum in prairie and montane voles. *Dev Brain Res.* 1997;104(1–2):191–5.
68. Carter CS, Keverne EB. The neurobiology of social affiliation and pair bonding. *Horm Brain Behav Online.* 2010;137–66.
69. Insel TR. The Challenge of Translation in social neuroscience: A review of Oxytocin, Vasopressin, and Affiliative Behavior. *Neuron.* 2010;65(6):768–79.
70. Aron A. Reward, Motivation, and Emotion Systems Associated With Early-Stage Intense Romantic Love. *J Neurophysiol* [Internet]. 2005;94(1):327–37. Available from: <http://jn.physiology.org/cgi/doi/10.1152/jn.00838.2004>
71. Acevedo BP, Aron A, Fisher HE, Brown LL. Neural correlates of long-term intense romantic love. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2012;7(2):145–59.
72. D. Marazziti, S. Akiskal H, a. Rossi, B. Cassano G. Alteration of the platelet serotonin transporter in romantic love. *Psychol Med* [Internet]. 1999;29(3):741–5. Available from: [http://journals.cambridge.org/abstract\\_S0033291798007946](http://journals.cambridge.org/abstract_S0033291798007946)
73. Scheele D, Striepens N, Gunturkun O, Deutschlander S, Maier W, Kendrick KM, et al. Oxytocin Modulates Social Distance between Males and Females. *J Neurosci* [Internet]. 2012;32(46):16074–9. Available from: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.275512.2012>
74. Cho MM, DeVries AC, Williams JR, Carter CS. The effects of oxytocin and vasopressin on partner preferences in male and female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Behav Neurosci* [Internet]. 1999;113(5):1071–9. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/07357044.113.5.1071>
75. Ditzen B, Schaer M, Gabriel B, Bodenmann G, Ehlert U, Heinrichs M. Intranasal Oxytocin Increases Positive Communication and Reduces Cortisol Levels During Couple Conflict. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2009;65(9):728–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.011>
76. Krüger THC, Haake P, Chereath D, Knapp W, Janssen OE, Exton MS, et al. Specificity of the neuroendocrine response to orgasm during sexual arousal in men. *J Endocrinol.* 2003;177(1):57–64.
77. Christensson K, Nilsson BA, Stock S, Matthiesen AS, Uvnäs-Moberg K. Effect of nipple stimulation on uterine activity and on plasma levels of oxytocin in full term, healthy, pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 1989;68(3):205–10. Available from: [http://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/hub/journal/10.1111/\(ISSN\)1600-0412/](http://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/hub/journal/10.1111/(ISSN)1600-0412/)

78. Holt-Lunstad J, Birmingham W a, Light KC. Influence of a “warm touch” support enhancement intervention among married couples on ambulatory blood pressure, oxytocin, alpha amylase, and cortisol. *Psychosom Med.* 2008;70(November):976–85.
79. Lischke A, Berger C, Prehn K, Heinrichs M, Herpertz SC, Domes G. Intranasal oxytocin enhances emotion recognition from dynamic facial expressions and leaves eye-gaze unaffected. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2012;37(4):475–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.07.015>
80. Lischke A, Gamer M, Berger C, Grossmann A, Hauenstein K, Heinrichs M, et al. Oxytocin increases amygdala reactivity to threatening scenes in females. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2012;37(9):1431–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.01.011>
81. Bethlehem RAI, van Honk J, Auyeung B, Baron-Cohen S. Oxytocin, brain physiology, and functional connectivity: A review of intranasal oxytocin fMRI studies. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2013;38(7):962–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.10.011>
82. Thompson RR, George K, Walton JC, Orr SP, Benson J. Sex-specific influences of vasopressin on human social communication. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2006;103(20):7889–94. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1472540&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
83. Marsh AA, Yu HH, Pine DS, Blair RJR. Oxytocin improves specific recognition of positive facial expressions. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;209(3):225–32.