



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY



Unidad Académica de  
Histología y Embriología

# USO DE LA OXITOCINA EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA. REVISIÓN NARRATIVA

**Autores: Álvarez, Camila<sup>1</sup>, Chang, Alejandro<sup>1</sup>, Martínez, Florencia<sup>1</sup>,  
Pérez, Sergio<sup>1</sup>, Vila, Sofia<sup>1</sup>, Visconti, Isabella<sup>1</sup>.**

**Tutora: Prof. Adjunta Dra. Paula Pouso<sup>2</sup>**

---

1- Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II 2024. Facultad de Medicina - Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

2- Unidad Académica de Histología y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad de la República

**Ciclo de Metodología Científica II 2024  
Grupo 91**



<b>Tabla de abreviaturas</b>	<b>2</b>
<b>Introducción - Marco teórico</b>	<b>5</b>
Comportamiento social:	5
Red Cerebral del Comportamiento Social (RCCS):	6
Neuropéptidos hipotalámicos	8
Oxitocina	9
Trastorno mental	11
Trastorno del Espectro Autista (TEA)	12
Relación entre el Trastorno del Espectro Autista y la oxitocina	13
<b>Objetivos</b>	<b>14</b>
General:	14
Específicos:	15
<b>Metodología</b>	<b>15</b>
<b>Resultados y discusión</b>	<b>15</b>
<b>En suma</b>	<b>26</b>
<b>Referencias bibliográficas</b>	<b>27</b>
<b>Anexo</b>	<b>31</b>

## **Índice de figuras**

Figura 1: Nodos de la red de toma de decisiones sociales. Incluye la Red Cerebral de Comportamiento Social y el sistema de recompensa mesolímbico. Pag 7

Figura 2: Estructura aminoacídica de la OT. Pag 8

Figura 3: Morfología, proyecciones neuroanatómicas y mecanismos de liberación de las neuronas de OT en el cerebro del mamífero. Pag 9

## Tabla de abreviaturas

OT	Oxitocina
TEA	Trastorno del Espectro Autista
RCCS	Red Cerebral del Comportamiento Social
AVT	Vasotocina
IT	Isotocina
MT	Mesotocina
BBB	Blood brain barrier (barrera hematoencefálica)
3V	Tercer ventrículo
DSM	Disorder and Statistical Manual of Mental Disorders
ADOS	Escala de Observación para el Diagnóstico del Autismo
SRS	Escala de Respuesta Social
RBS	Escala de Comportamientos Repetitivos
fMRI	Imagen por Resonancia Magnética funcional
PET-scan	Tomografía por emisión de positrones
MPPF	2'-methoxyphenyl-(N-2'-pyridinyl)-p-fluor o-benzamidoethy piperazine
RMET	Prueba de Lectura de la Mente a través de la Mirada
MEG	Magnetoencefalografía

## Resumen

Las interacciones sociales constituyen una dimensión integral de la existencia de gran parte de los seres vivos y el estudio de sus bases neurales ha sido ampliamente descrito en animales, demostrando una gran conservación entre diferentes especies. En las últimas décadas se destaca el descubrimiento del rol de los nonapéptidos hipotalámicos como vasopresina y oxitocina (OT), en la modulación de estas interacciones. El entendimiento de la neurobiología del comportamiento social en humanos permite explorar mecanismos fisiológicos afectados en pacientes que padecen disfunciones en la interacción social, como son los trastornos mentales del espectro autista (TEA). Tanto desde el punto de vista etiopatogénico como en vistas al tratamiento, hay evidencia que indica que los nonapéptidos y en particular la OT, podrían estar relacionados con estos trastornos. Es posible que se puedan descubrir nuevos horizontes en el manejo y tratamiento de trastornos mentales que hoy día cuentan con pocas opciones terapéuticas. **Objetivo:** realizar una revisión bibliográfica narrativa sobre el uso de la OT como posible tratamiento para el TEA. **Metodología:** se realizó la búsqueda en los siguientes portales: PubMed, Cochrane, Google Scholar, BVS, Portal Timbó. Se seleccionaron los artículos publicados a partir de 2014 que trataran sobre TEA y la oxitocina. Se encontraron 170 artículos de los cuales se seleccionaron 27 ensayos clínicos aleatorizados, según los criterios definidos para incluir en la revisión. **Conclusiones:** los diversos artículos analizados tienen como objetivo estudiar el uso de OT intranasal como tratamiento para síntomas core del TEA y otros de sus aspectos. Se encuentra escasa evidencia concluyente presentando gran heterogeneidad e inconsistencia en las metodologías usadas y los resultados obtenidos. **Palabras Clave:** oxitocina, trastorno del espectro autista, tratamiento, conducta social.

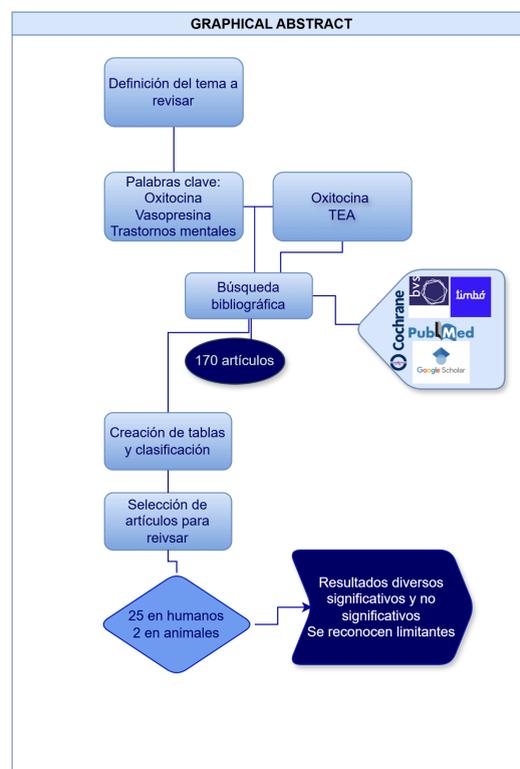
## **Abstract**

Social interactions constitute an integral dimension of the existence of many living beings and the study of their neural bases has been extensively described in animals, demonstrating significant conservation across different species. In recent decades, the discovery of the role of hypothalamic nonapeptides such as vasopressin and oxytocin (OT) stands out, in their role in modulating these interactions. Understanding the neurobiology of social behavior in humans allows the exploration of physiological mechanisms affected in patients that suffer dysfunctions in social interaction, such as autism spectrum disorder (ASD). From

both an etiopathogenic and treatment perspective, the actual evidence suggests that these nonapeptides, particularly OT, could be related to this disorder. It is possible that new horizons could be discovered in the management and treatment of mental pathologies that currently have limited therapeutic options.

**Objective:** to conduct a narrative literature review on the use of OT as a potential treatment for ASD. **Methodology:** a search was conducted in the following portals: PubMed, Cochrane, Google Scholar, BVS, and Portal Timbó. Articles published from 2014 onwards that focused on ASD and oxytocin were selected. A total of 170 articles were found, of which 27 randomized clinical trials were chosen according to the defined inclusion criteria for the review.

**Conclusions:** the various analyzed articles aimed to study the use of intranasal OT as a treatment for core symptoms of ASD and other related aspects. Limited conclusive evidence was found, presenting significant heterogeneity and inconsistency in the methodologies used and the results obtained. **Keywords:** oxytocin, autism spectrum disorder, treatment, social behavior.



## **Introducción - Marco teórico**

### ***Comportamiento social***

Las interacciones sociales constituyen una dimensión integral de la existencia de gran parte de los seres vivos y su estudio permitió comprender aspectos esenciales de la especie humana tal como la conocemos hoy en día. El comportamiento social es definido por Tinbergen, Nelson y Blumstein como aquel que incluye las interacciones dadas entre individuos de la misma especie donde uno o más obtienen beneficios (1).

Las asociaciones entre individuos permiten un mayor costo-beneficio en relación con sus comportamientos involucrando la reproducción, la parentación, la obtención de alimento, la constitución de un refugio y la vida en grupo; esta última requiere que los sujetos sean capaces de convivir en proximidad controlando los comportamientos agresivos y recordando los miembros de su grupo social. Es en este contexto que se definen comportamientos cooperativos y comportamientos competitivos, ambos esenciales para la supervivencia de las especies (2).

Los comportamientos competitivos son aquellos que se dan entre individuos de la misma especie que compiten por un mismo recurso (alimento, territorio, pareja, etcétera) y concluye con la instauración de relaciones de dominancia y subordinación.

En cambio, los comportamientos cooperativos se definen como el comportamiento en individuos de la misma especie donde ambos se benefician (3). A pesar de ser diferentes, ambos tipos de comportamiento son sumamente importantes para la configuración de los lazos sociales (3). El desarrollo de teorías y estudios comportamentales sociales permitió el diseño de hipótesis que fueron comprobadas después de décadas de estudios y avances tecnológicos.

### ***Red Cerebral del Comportamiento Social (RCCS)***

A través de la neurobiología y la biología molecular se ha profundizado en las bases neurofisiológicas y neuroanatómicas del comportamiento social. En 1999 Newman describe la Red Cerebral de Comportamiento Social (RCCS) en vertebrados como compuesta por estructuras del cerebro anterior y medio que se activan durante el comportamiento social (3). La RCCS está constituida por la

amígdala medial, el área preóptica, el hipotálamo anterior y ventromedial, el septum lateral, la sustancia gris periacueductal y el área tegmental ventral, componiendo así la base neuroanatómica fundamental del comportamiento social (3).

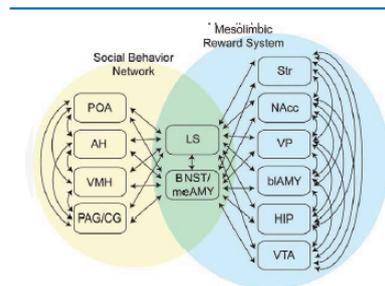
Cada una de estas estructuras o "nodos" poseen características y realizan funciones tales como tener conectividad recíproca, responder a hormonas esteroideas sexuales y producir neuropéptidos. Estos nodos son activados ante diferentes estímulos y controlan diferentes elementos del comportamiento social.

La Red Cerebral de Comportamiento Social se encuentra conservada en mamíferos, aves, reptiles, anfibios y peces, tanto a nivel estructural como funcional. Su conservación no es casualidad: parece mostrar que es una herramienta fundamental para los seres vivos desarrollados. Este descubrimiento permitió un gran acercamiento hacia el entendimiento de la complejidad del comportamiento social (3).

Se asume que una gran variedad de comportamientos son controlados por la RCCS, desde el comportamiento parental y las agresiones ofensivas y defensivas hasta la comunicación social y la memoria de reconocimiento social. Este gran abanico de posibles comportamientos plantea la necesidad de diferentes vías y sistemas neuronales capaces de responder adecuadamente a los diferentes estímulos sociales.

El sistema mesolímbico dopaminérgico se encuentra fuertemente asociado a la RCCS en varias especies. En mamíferos, el sistema está compuesto principalmente por regiones telencefálicas cerebrales y las proyecciones dopaminérgicas del área ventral tegmental (cerebro medio) (3,4). Las neuronas productoras de dopamina se proyectan a numerosas estructuras corticales y límbicas formando parte de lo que se conoce como el circuito de recompensa, fundamental para la motivación del comportamiento social (3,4). Permiten determinar valor motivacional a los estímulos según si sean deseables o indeseables para el individuo codificando la prominencia motivacional y regulando el comportamiento adaptativo. Es por esta asociación funcional,

topográfica, neuroquímica y del desarrollo que se habla sobre una red de toma de decisiones sociales (4).



**Figure 1.** Interactive nodes of the networks regulating social decision-making. Brain regions in the social behavior network (left) and mesolimbic reward system (right), as well as brain regions involved in both systems (center), are shown. Arrows indicate anatomical connections between these brain regions within each system in mammals. AH, anterior hypothalamus; biAMY, basolateral amygdala; BNST/meAMY, bed nucleus of the stria terminalis/medial amygdala; HIP, hippocampus; LS, lateral septum; NAcc, nucleus accumbens; PAG/CG, periaqueductal gray/central gray; POA, preoptic area; Str, striatum; VMH, ventromedial hypothalamus; VP, ventral pallidum; VTA, ventral tegmental area. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com).]

Figura 1: Nodos de la red de toma de decisiones sociales. Incluye la Red Cerebral de Comportamiento Social y el sistema de recompensa mesolímbico. Imagen tomada de (4)

En los diversos estudios destinados a entender el complejo funcionamiento de la RCCS, se ha descubierto una fuerte asociación con los nonapéptidos hipotalámicos, tanto por la presencia de sus receptores a nivel de la RCCS como también variaciones comportamentales asociadas a cambios en los nonapéptidos (3). La inclusión del sistema neuroendócrino dentro de la RCCS ha ampliado la comprensión y complejidad del sistema, ya que agrega funcionalidades y características propias de los neuropéptidos permitiendo mayor plasticidad y regulación del comportamiento social.

### **Neuropéptidos hipotalámicos**

Los neuropéptidos hipotalámicos han sido relacionados con la modulación de diferentes funciones neuroendócrinas que involucran la modulación de distintos comportamientos. Estos neuropéptidos tienen acción a nivel central (vía proyecciones neuronales) y en la periferia (vía torrente sanguíneo) (5). También ha sido descrita su presencia a nivel del líquido cefalorraquídeo (5). Mientras que los neurotransmisores clásicos únicamente actúan a nivel sináptico, los neuropéptidos difunden grandes distancias afectando neuronas en la cercanía o más distantes a través de receptores extrasinápticos. Los neuropéptidos pueden

modular distintos comportamientos, además de la respuesta de neuronas tanto a los neurotransmisores como a señales circulantes (5). El estudio de los neuropéptidos hipotalámicos contribuye a entender no solo la función de cada neuropéptido, sino también la interacción de los mismos en distintas regiones cerebrales (5).

Los neuropéptidos que pertenecen a la superfamilia de los nonapéptidos están implicados en la modulación de las conductas sociales en varias especies de vertebrados, lo que evidencia una alta conservación en estructura y función a lo largo de la evolución. Los nonapéptidos, formados por 9 aminoácidos, incluyen la vasopresina (AVP) y la oxitocina (OT) en mamíferos, y la vasotocina (AVT), la isotocina (IT), y mesotocina (MT) en vertebrados no mamíferos (5).

La OT y AVP fueron inicialmente reconocidas por su efecto periférico influenciando en el parto y la lactancia la retención de agua, la presión arterial y la temperatura corporal. También cumplen funciones a nivel central. Entre sus efectos centrales, la OT ha mostrado un efecto esencial en el vínculo madre-hijo, el comportamiento sexual y el emparejamiento, mientras que el efecto central de la AVP incluye regular la comunicación social y la agresión territorial (6).

## **Oxitocina**

La OT es un nonapéptido hipotalámico pleiotrópico que afecta prácticamente a todos los tejidos y sistemas del cuerpo, tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, tanto la reputación original de su importancia solamente en mujeres como la subestimación de sus múltiples e inadvertidas funciones, pudieron haber desalentado e inducido a investigaciones sesgadas sobre ciertas funciones de la OT. Este paradigma está actualmente cambiando (7).

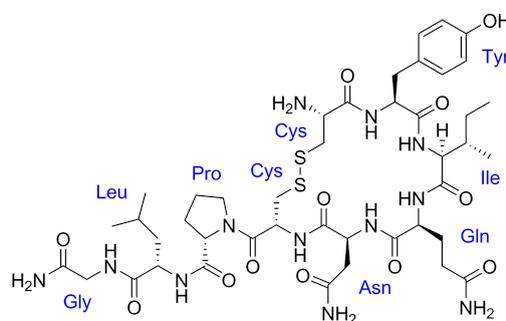


Figura 2: Estructura aminoacídica de la OT. Imagen tomada de (8).

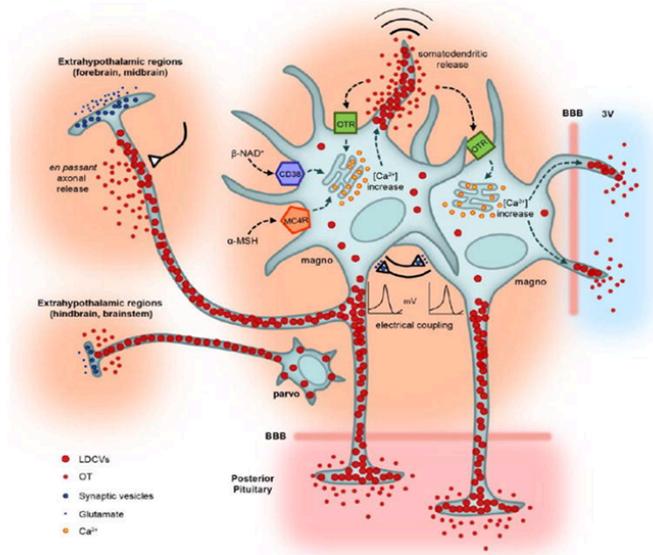


Figura 3. Morfología, proyecciones neuroanatómicas y mecanismos de liberación de las neuronas de OT en el cerebro del mamífero. Imagen tomada de (9). Abreviaturas: BBB=blood brain barrier= barrera hematoencefálica. 3V= Tercer ventrículo

El proceso de producción y liberación de OT en mamíferos se encuentra sumamente estudiado y diagramado. Se puede resumir en los siguientes puntos:

### 1. Tipos de neuronas:

Hay dos tipos de neuronas que producen OT:

- Neurona magnocelular: estas neuronas envían señales a la hipófisis posterior (para liberar OT en la sangre), pero también pueden afectar otras áreas del cerebro (como el prosencéfalo y el mesencéfalo). Además, sus dendritas pueden entrar en contacto con el tercer ventrículo.
- Neurona parvocelular: estas neuronas se proyectan principalmente al tronco encefálico y otras áreas del rombencéfalo (9).

### 2. Redes de neuronas:

Las neuronas magnocelulares están conectadas entre sí a través de redes que utilizan glutamato (neurotransmisor excitador). Estas redes probablemente ayudan a que la OT se libere de forma pulsátil (es decir, en intervalos regulares), lo cual es importante para su función (9).

### 3. Liberación de OT:

La OT se almacena en pequeñas vesículas dentro de las neuronas, en áreas como el soma (cuerpo celular), las dendritas y los axones, pero no

en las terminales axónicas. Por lo tanto, se cree que la OT se libera principalmente de forma "en passant" (a medida que los axones pasan por diferentes áreas, liberan la OT) (9).

#### **4. Activación de la liberación de OT:**

La liberación de OT desde los axones y las dendritas puede ocurrir sin que las neuronas se despolaricen, a través de la activación de ciertos receptores como el MC4R o de proteínas transmembrana como CD38 (9).

#### **5. Efectos de la liberación de OT:**

Una vez liberada, la OT puede unirse a autorreceptores (en la misma neurona que la liberó) y prepararla para futuras activaciones. Además, la OT puede viajar por el cerebro a otras áreas y afectar diferentes funciones cerebrales, no solo las inmediatas (9).

La medición del receptor de OT también ha presentado obstáculos técnicos importantes para el estudio; existen variaciones significativas entre especies e individuos en la expresión del receptor. De hecho, la existencia de un receptor funcional de OT en regiones cerebrales implicadas en el comportamiento social y emocional ha sido cuestionada por datos obtenidos de tejidos de primates del viejo mundo y humanos, lo que ha generado preocupaciones sobre la generalidad de los mecanismos a través de los cuales la OT ejerce sus funciones (7).

Uno de los desafíos más serios al estudiar la OT es la presencia de interacciones adaptativas entre la OT y la AVP. La vasopresina es la molécula más antigua, habiendo precedido a la evolución de la OT canónica por cientos de millones de años. Sin embargo, los receptores de la OT y la AVP también son antiguos e interactivos, con un papel principal en la gestión de los desafíos. Esto no se comprendió en la denominación original de estos sistemas (7).

Existe cada vez más evidencia de un importante y funcional "intercambio de señales" entre la OT, la AVP y sus receptores. La tendencia inicial de atribuir funciones separadas y distintas a la OT y la AVP y la falta de comprensión de que ambas son parte de un sistema funcional, ha contribuido aún más a malentendidos y controversias (7).

### ***Trastorno mental***

El concepto de trastorno mental es definido como la perturbación clínicamente

significativa de la cognición, regulación emocional o comportamiento de un individuo reflejando una disfunción psicológica, biológica o del desarrollo subyacente al funcionamiento mental o comportamental (10,11). También se explicita la compleja relación entre lo que es considerado una disfunción y lo culturalmente aceptable. El concepto de "trastorno" es preferido para definir el concepto por sobre el de "enfermedad", ya que hay mucho desconocimiento con respecto a la fisiopatología exacta (11).

Dentro de las definiciones que la medicina y psiquiatría dan sobre el gran abanico de trastornos mentales, aparecen las funciones sociales como parte fundamental del diagnóstico, abordaje y tratamiento (10,11). Entendiendo el rol central que se le otorga a la función social y reconociendo el actual desconocimiento sobre los mecanismos patogénicos de los trastornos mentales, resulta de interés abordar ciertos trastornos mentales desde la perspectiva neurobiológica del comportamiento social. Las consecuencias adaptativas de diversos mecanismos comportamentales pueden ayudar a la identificación de nuevos modelos de estudio para trastornos mentales, en particular en trastornos caracterizados por una fuerte disrupción del comportamiento social (1).

### ***Trastorno del Espectro Autista (TEA)***

Dentro de los trastornos mentales asociados con el comportamiento social interesa destacar el trastorno del espectro autista, que según el DSM-5-TR (Disorder and Statistical Manual of Mental Disorders) se encuentra formando parte de la categoría "trastornos del neurodesarrollo" y se presenta desde edades tempranas con diversas manifestaciones clínicas. Según Lorna Wing se caracteriza por el compromiso de tres ejes: la interacción social recíproca, la comunicación verbal y no verbal y la presencia de patrones repetitivos, restrictivos y estereotipados, formando así la llamada tríada de Wing (12). En la última edición del DSM pasa de ser una tríada a una díada uniendo la interacción social y la comunicación en un solo criterio, siendo así más fácil el diagnóstico (Anexo, Tabla 3). Asimismo, el TEA engloba una serie de trastornos previamente referidos como: autismo infantil, autismo atípico, autismo de Kanner, trastorno de Asperger, síndrome de Rett, trastorno desintegrativo de la infancia. Es un trastorno cerebral complejo con una amplia variedad de manifestaciones clínicas. Por esta razón se sugiere que su origen es multicausal, involucrando factores

genéticos y ambientales, dando lugar a alteraciones cerebrales tempranas. La hipótesis más aceptada propone que estas alteraciones se originan antes del sexto mes de embarazo, estando ya presentes en el nacimiento, aunque se manifiestan cuando afectan el desarrollo normal del individuo (12).

Según una revisión realizada en 2021 la prevalencia mundial de TEA es de 65/10.000 nacidos vivos y recientes estudios demuestran que va en aumento. En cuanto a la presentación según el sexo, se ve más afectada la población masculina en una proporción 4:1 (13).

Al TEA se asocian ciertas condiciones que incrementan el riesgo de muerte prematura, como epilepsia, muertes por heridas y envenenamiento, suicidio (adolescentes con TEA que presentan comunicación social deteriorada tienen un riesgo aumentado de autolesiones, pensamientos de muerte y planes de suicidio)(14).

No existe actualmente un tratamiento del tipo curativo; debido a esto se plantean variables alternativas para el tratamiento de las diferentes manifestaciones del TEA. Interesa destacar los que debido a su nivel de evidencia se recomiendan, tales como los sistemas alternativos/aumentativos de comunicación: comunicación facilitada, sistema TEACCH (Tratamiento y Educación de Niños con Autismo y Problemas Asociados de Comunicación), terapia cognitivo-conductual, terapia psicodinámica (psicoterapia) y tratamientos farmacológicos con ISRS o risperidona (15).

## **Relación entre el Trastorno del Espectro Autista y la oxitocina**

Uno de los primeros estudios que evidenció la relación entre la OT y el TEA fue llevado a cabo por Modahl et al en 1998, en el que se encontraron diferencias significativas en sus niveles plasmáticos en niños diagnosticados con TEA respecto a niños sin diagnóstico (16).

Desde el punto de vista genético, se ha estudiado el gen del receptor de OT encontrándose polimorfismos de un solo nucleótido en distintos estudios; ejemplo de esto son Wu et al en el que se halló una asociación significativa en la presencia de dos de estos polimorfismos (rs2254298 y rs53576) en personas con TEA de una población en China (17). Otros estudios en otras partes del mundo también encontraron resultados similares, aunque asociados específicamente al nucleótido rs2254298. También apuntan a una relación de estos polimorfismos y

puntajes bajos en habilidades y comunicación en la escala adaptativa de Vineland (18,19).

A pesar de estos hallazgos, otros estudios no encontraron una asociación significativa entre estos polimorfismos de nucleótidos solitarios y TEA (20). Aún así, un artículo más reciente de Japón ha observado alteraciones en el receptor de OT (rs547238576 (R150S)) en una población de pacientes con TEA; si bien en un principio se creía que producían una pérdida de función, en realidad aumentaba la ganancia del receptor generando desbalances en la excitación/inhibición en la vía de señalización de la OT, lo cual podría estar involucrado en una alteración mayor de esta vía en personas con TEA (21).

Estudios llevados a cabo por Gregory et al apuntan a una cuestión más bien epigenética encontrando que en grupos de personas con TEA existe hipermetilación en la región promotora del receptor de OT y en células de la sangre mononucleares y de la corteza temporal. Además de ello, las células de la región temporal presentaban un 20% menos de expresión de este gen en hombres con TEA que en el grupo control. Esto en conjunto sugiere que la metilación de este promotor lleva a una expresión disminuida de este gen en esos tejidos (22).

Si bien existen otros estudios que apuntan a un origen o interacción genética, el TEA es una enfermedad sumamente compleja que presenta una gran variabilidad interindividual, por lo que si bien se han encontrado resultados interesantes, en la base exacta de su etiología sigue siendo inexacta.

Otros estudios también sugieren mecanismos en su génesis alejados de la relación con la OT que no son de interés comentarlos en este trabajo.

Es en este sentido es que interesa conocer las investigaciones actuales sobre el uso de OT en humanos como estrategia terapéutica.

## **Objetivos**

### **General:**

Realizar una revisión bibliográfica narrativa sobre el uso de la OT como tratamiento para el TEA en humanos y modelos animales.

## **Específicos:**

- Realizar una búsqueda bibliográfica en los últimos 10 años de literatura relacionada con el TEA, oxitocina y comportamiento social en humanos y modelos animales.
- Seleccionar artículos realizados en modelos animales y ensayos clínicos aleatorizados en humanos.
- Discutir la relevancia de los resultados obtenidos en los artículos seleccionados.

## **Metodología**

Para la realización de esta revisión narrativa se utilizaron los buscadores académicos PubMed, Cochrane, Google Scholar, BVS, Portal Timbó, además de la base de datos DeCS/MeSH para consultar acerca de términos de interés y optimizar la búsqueda. Se decidieron utilizar los términos en inglés "social behaviour", "vasopressin", "oxytocin", "mental disorders", "autism", "treatment", y sus traducciones en español según la base de datos DeCS/MESH utilizando el operador booleano "AND" para limitar la búsqueda.

Se filtraron los artículos según: publicación en los últimos 10 años, publicación en revistas arbitradas, tipo ensayo clínico aleatorizado relacionados directamente con el TEA y la oxitocina.

Inicialmente se realizó una búsqueda amplia incluyendo todo tipo de artículos brindados (Anexo, Tabla 1). Posteriormente, se realizó una lectura detallada para determinar si cumplían con los criterios de inclusión y se excluyeron aquellos artículos no pertinentes.

## **Resultados y discusión**

Mediante la búsqueda detallada se encontraron un total de 170 artículos. Luego de esta primera búsqueda, se eliminaron artículos repetidos que no tuvieran relación con el tema del trabajo y que no fuesen del tipo ensayo clínico aleatorizado. Aquellos artículos restantes fueron leídos de forma de asegurar la correcta inclusión (Anexo, Tabla 1).

Es así que se incluyeron un total de 27 ensayos clínicos aleatorizados que relacionan al TEA, OT y tratamiento del TEA en el periodo 2014-2024. A continuación se detalla al respecto de los artículos incluidos y su discusión teniendo en cuenta cinco aspectos relacionados con el uso de la oxitocina como tratamiento del TEA en humanos:

- 1) Vía de administración, farmacodinamia y farmacocinética de la oxitocina
- 2) Caracterización de la población en estudio
- 3) Criterios utilizados para evaluar la eficacia del tratamiento
- 4) Resultados de los ensayos clínicos
- 5) Resultados no significativos: hipótesis y limitaciones

### ***1) Vía de administración, farmacodinamia y farmacocinética de la oxitocina***

De los 27 artículos revisados, la totalidad utilizan como fármaco en los ensayos clínicos a la OT, uno a la OT con el agregado de atosiban y ácido valproico y en otro artículo se usa TTA-121, una formulación de OT que mejora su biodisponibilidad (23,24).

A pesar de que la OT fue la principal droga empleada, tiene grandes limitantes sobre todo a nivel farmacocinético. Es metabólicamente inestable y tiene una vida media corta, de 5 a 15 minutos (25). Es importante también considerar que los receptores de OT y vasopresina son estructuralmente similares y se comportan como receptores promiscuos exhibiendo una selectividad relativa para ambos nonapéptidos. La OT presenta una alta afinidad por el receptor AVP V1AR implicado en varios comportamientos sociales dependientes de la OT (26). Esto ha llevado a la configuración de nuevas moléculas con características más favorables que deberían permitir tratamientos más precisos y seguros.

La OT se encuentra disponible para uso vía intravenosa e intranasal; la totalidad de los estudios revisados utiliza la vía intranasal. Además de ser menos invasiva, se basa en la evidencia que sugiere que cuando la OT es administrada por esta vía, atraviesa la membrana cribosa y la barrera hematoencefálica llegando al cerebro a través de las fibras nerviosas del olfatorio y trigémino sin generar efectos adversos en el resto del organismo (25).

A pesar de que la OT administrada de manera intranasal atraviesa la membrana cribosa, es posible que tenga una baja penetrancia en la barrera hematoencefálica al ser una molécula relativamente grande e hidrofílica (26).

En un contexto terapéutico, la combinación de la vida media corta, la pobre penetrancia en la barrera hematoencefálica, la inestabilidad metabólica y la promiscuidad de los receptores, resulta problemática.

En cuanto a las dosis utilizadas, la mayoría de los artículos emplearon 12 a 24 UI, empleando la menor dosis en los sujetos más jóvenes (27,28) sin especificar la razón.

## ***2) Caracterización de la población en estudio***

Los artículos revisados fueron realizados mayoritariamente en humanos (25) y solo 2 en modelos animales (roedores).

En los animales se usó en un caso la inducción de TEA mediante una mutación de novo del gen POGZ, uno de los genes más frecuentemente mutados en pacientes con TEA (29) y, en el otro, mediante exposición a ácido valproico durante el embarazo, asociado con riesgo aumentado de TEA en la descendencia (3).

A continuación se describen las características de la población de pacientes de acuerdo a la duración del tratamiento, la edad y el sexo de los participantes.

La duración de los ensayos clínicos fue variada y osciló entre 2 y 24 semanas. Respecto al rango etario, en los artículos revisados la población fue muy heterogénea: 12 artículos fueron realizados en hombres adultos, cuyas edades oscilan entre 18 y 60 años; 15 tuvieron como población objetivo niños y adolescentes de 3 a 19 años, y únicamente uno de ellos incluyó población femenina en etapa premenstrual (30).

El hecho de que la mayoría de los ensayos clínicos fueran realizados en hombres puede deberse a varias causas, tales como una mayor prevalencia de autismo en este sexo, lo que facilita la obtención de muestras representativas; su estabilidad hormonal, dado que en las mujeres por el ciclo menstrual y otros factores existen mayores fluctuaciones hormonales, lo que puede influir en la respuesta a la OT requiriendo de esta manera un mayor control en los ensayos clínicos, dificultándose el diseño de estudio e incrementándose los costos. Asimismo, se considera que los ensayos clínicos mixtos presentan dificultades adicionales dado que la OT no solo produce efectos distintos en el comportamiento social y emocional según el sexo, sino que también la distribución de sus receptores en el cerebro, varía.

Se reconoce, por tanto, la importancia de incluir y estudiar a la población femenina en ensayos clínicos para evaluar con precisión la eficacia del tratamiento farmacológico con OT (31).

### ***3) Criterios utilizados para evaluar la eficacia del tratamiento***

Los criterios para evaluar la eficacia del tratamiento en humanos comprenden el uso de escalas estandarizadas, imagenología y seguimiento ocular. Mientras que en animales abarca el desarrollo de test comportamentales y la exploración de cambios plásticos neuroanatómicos.

#### ***1-Humanos***

##### ***Escalas estandarizadas***

En los artículos revisados se utilizaron un total de 20 escalas estandarizadas (Anexo, Tabla 2).

De entre todas ellas, las más utilizadas fueron la SRS y la ADOS, enfocadas en evaluar la capacidad de respuesta social y el diagnóstico de autismo, respectivamente.

La escala ADOS es una evaluación estandarizada y semiestructurada de comunicación, interacción social, juego, conductas restrictivas y repetitivas (32). Cuenta con diferentes revisiones que lo especifican a determinados grupos etarios: el ADOS-2 es aplicable a niños, niñas y adolescentes mientras que el

ADOS-4, a adultos (28,32).

Se encuentra compuesto por cinco módulos de evaluación de comportamientos directamente relacionados con el diagnóstico del TEA (32). El evaluador debe contar con capacitación en la técnica y generalmente es un profesional de la salud. La evaluación puede realizarse en conjunto con técnicas de video y evaluación por parte de terceros que corroboren los resultados obtenidos permitiendo un mayor grado de objetividad (33). Es en este sentido que varios autores describen esta escala como el "gold standard" tanto para diagnosticar el TEA como para evaluar la sintomatología (28).

La escala SRS es aplicable en personas de 4 a 18 años, mide la respuesta social de forma general y caracterizando la presencia o ausencia de alteración social, permite diferenciar el TEA de otros trastornos del desarrollo.

Este cuestionario de 65 preguntas se le realiza a los padres o cuidadores del niño y evalúa su capacidad para relacionarse socialmente, tanto de forma comunicativa como emocional. Toma en cuenta 5 áreas que son la conciencia social, la cognición social, la comunicación social, la motivación social y las preocupaciones "autistas". Apunta a evaluar el funcionamiento social en poblaciones clínicas tanto como no clínicas, con un alto grado de sensibilidad y correlación con los criterios diagnósticos del DSM (34).

### ***Imagenología***

Se registraron varios experimentos que emplearon estudios de imagen. Hubo más de tres estudios en particular que utilizaron la resonancia magnética funcional para evaluar los resultados. Esta es una técnica de neuroimagen que permite observar la actividad cerebral en tiempo real; se basa en el funcionamiento BOLD (Blood Oxygen Level Dependent): cuando un área del cerebro se activa, consume más oxígeno lo que lleva a un aumento en el flujo sanguíneo. La fMRI (Imagen por Resonancia Magnética funcional) mide la variación en la oxigenación sanguínea. Crea así imágenes que muestran qué zonas del cerebro están activas (35).

Uno de los estudios (36) investigó si la OT intranasal podría inducir cambios duraderos en la conectividad de la amígdala en adultos con autismo; utilizó fMRI en estado de reposo para evaluar la comunicación intrínseca con otras áreas sin realizar una tarea en específico antes, durante y un año después del tratamiento.

Otro estudio realizado en niños diagnosticados con TEA (33) utilizó el fMRI en estado de reposo y 45 minutos después de la administración de OT (o placebo) se evaluaron las regiones claves, como el núcleo accumbens, la amígdala y la corteza prefrontal, todas involucradas en la motivación y percepción social. Posteriormente, los participantes completaron tareas de percepción social durante el fMRI que consistieron en observar secuencias de puntos de luz que representaban movimientos humanos (evaluando así respuestas a estímulos visuales sociales) y otra en la que escucharon voces emocionales felices o enojadas (para evaluar la respuesta a estímulos auditivos emocionales) a fin de identificar cambios específicos en la respuesta cerebral. El fMRI permite identificar cambios en las redes cerebrales asociados con la regulación social y emocional y cómo estas cambian tras el tratamiento con OT.

Se encontró un estudio en el que se utiliza el PET-scan (tomografía por emisión de positrones) (37) permitiendo observar procesos bioquímicos en el cerebro en tiempo real. Se utiliza un trazador, en este caso el [18F] MPPF, que se une a los receptores de serotonina 5-HT1A, los cuales se cree que son fundamentales en la regulación del comportamiento social. Con estos datos el PET-scan reconstruye una imagen 3D que muestra la distribución del trazador en el cerebro, lo que permite evaluar en cuáles de sus áreas los receptores de serotonina serán más activos y cómo varía su actividad tras la administración de OT.

También se incluye la prueba RMET (Prueba de Lectura de la Mente a través de la Mirada) utilizada para evaluar la habilidad de los participantes a fin de interpretar emociones a partir de una serie de imágenes que muestran solo la región ocular del rostro humano porque esta es una habilidad fundamental para la percepción social. Además, este estudio se adaptó agregando imágenes no sociales de vehículos. Se evaluó entonces cómo se ve afectada la percepción social tras el tratamiento intranasal con OT (28).

### ***Seguimiento ocular***

Por otra parte, también se utilizó como manera de evaluación el seguimiento ocular que consiste en la utilización de una cámara de video (dispositivo de seguimiento ocular Tobii T120) que se encarga de monitorear los movimientos oculares durante una entrevista en tiempo real. El sistema registra diferentes puntos de fijación de la mirada de los participantes tras el tratamiento con OT; se

busca entender si es posible que la OT aumente el tiempo de atención visual hacia los ojos, habilidad social que se encuentra disminuida en esta población (38).

Es importante recalcar que estos ensayos clínicos se valen de varios métodos de estudios en simultáneo para evaluar sus resultados, puesto que ninguno es totalmente seguro al momento de determinar la acción de la OT.

## **2-Animales**

### ***Test comportamentales y neuroanatomía***

En los modelos animales, los métodos de evaluación de la respuesta al tratamiento por test comportamentales fueron diversos, destacándose la respuesta olfatoria (tiempo de olfateo y habituación/deshabituación olfatoria).

En el ensayo desarrollado en ratones con TEA inducido por mutación del gen POGZ (29) se realizó el test de interacción social recíproca; 30 minutos posteriores a la administración intranasal de OT o solución salina, se introduce un ratón "intruso" y se mide el tiempo de olfateo de aquel a este.

Se midió la expresión de los receptores de OT y AVP y la cantidad de neuronas que expresan OT en el núcleo paraventricular.

En el ensayo realizado en ratas hembras con TEA inducido por ácido valpróico (23) se emplearon varias pruebas para evaluar los comportamientos similares a los autistas, todas llevadas a cabo 12 horas posteriores a la administración de atosiban y OT para que el efecto inmediato y los estresores no influyan en el resultado.

Destacamos la prueba de las tres cámaras. Se trata de una caja transparente dividida en tres compartimentos en donde la rata se encuentra durante 10 minutos en cada una de las tres diferentes situaciones: sola en una cámara; con una rata en la cámara contigua, y con dos ratas, una en cada cámara. Este experimento determina la preferencia de la rata por pasar más tiempo en un compartimento que en otro.

Para explorar los comportamientos compulsivos y repetitivos se utilizó la prueba de enterramiento de mármol por la que se colocaron cuadrados de mármol y se midió cuántos de ellos fueron enterrados por las ratas.

Para valorar la socialidad se utilizó la prueba de habituación/deshabituación olfatoria, por la que se dejó al animal habituarse al entorno por 1 día. Posteriormente, se le presentaron diferentes olores, primero no sociales (agua destilada, té, naranja) y luego sociales (individuos no conocidos). Se midió la cantidad de veces que la rata olfatea.

También se exploró la plasticidad neuronal mediante técnicas electrofisiológicas implantando electrodos estimuladores en el hipocampo y hemisferios cerebelosos.

La corteza prefrontal y el hipocampo fueron analizados histológicamente con tinción de Golgi y se midió el nivel de OT en esos tejidos por técnica de ELISA.

#### ***4) Resultados de los ensayos clínicos en humanos***

Probar la efectividad de un nuevo tratamiento farmacológico en humanos requiere varias etapas, más aún cuando se tratan de patologías como el TEA, dada la alta variabilidad interindividual del trastorno y la ausencia de terapias farmacológicas destinadas a los síntomas nucleares (7). En esta revisión se encontraron grandes diferencias metodológicas en cuanto a la evaluación del efecto de la OT en los diferentes aspectos del TEA.

De los artículos revisados, 27 corresponden a ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso de OT como tratamiento para el TEA y solamente 13 artículos encontraron resultados significativos en los diferentes parámetros evaluados luego de la administración de OT.

Se encontró que en varios artículos se utilizan diferentes escalas clínicas para evaluar la sintomatología y respuesta al tratamiento con OT. Dos de ellos fueron mencionados anteriormente por ser los más presentes en los diferentes estudios. El resto de los artículos utilizaron otros métodos para valorar la respuesta al tratamiento. Optamos así por dividir los estudios en aquellos que utilizan escalas para medir la eficacia del tratamiento con OT y en aquellos que utilizan métodos que miden cambios fisiológicos.

### ***Escalas Estandarizadas***

Como se mencionó anteriormente, entre los estudios que valoraron como significativa la efectividad del tratamiento, tres utilizan la escala ADOS para evaluar los resultados primarios (24,34,40). Al ser una herramienta que permite un gran grado de objetividad y fiabilidad diagnóstica, esta escala se utiliza para medir la efectividad del tratamiento con OT sobre los síntomas centrales del TEA. Además, se utiliza en varios otros estudios con diferentes finalidades como son diagnosticar y estadificar el TEA, controlar que los grupos sean similares al respecto de su sintomatología y evaluar resultados secundarios de las investigaciones (36,41).

En otro de los estudios se utilizó la escala SRS para evaluar los resultados primarios encontrando una franca mejoría en las habilidades sociales. Sin embargo, en dicho estudio no se elabora sobre la razón de la selección de esta escala por sobre otras (34).

### ***Medición de cambios fisiológicos: imagenología, seguimiento ocular y medición de concentración de hormonas***

El resto de los estudios que encontraron cambios significativos utilizan métodos de medición imagenológicos neurofuncionales, seguimiento ocular y medición de la concentración sérica de OT(33,36–38,41,42). En este sentido, las conclusiones de estos estudios resultaron atenuadas a las bases neuroconductuales del TEA. Además, se consideran métodos de evaluación altamente objetivables (33,38).

Lefevre A. et al (37) encontró que hay diferencias en el mecanismo de modulación que tiene la OT sobre la neurotransmisión serotoninérgica entre un grupo de personas con autismo y otro control mediante el uso de PET-scan usando un radioisótopo que marca los receptores de serotonina.

En otro artículo realizado por Korisky A. et al para evaluar la respuesta social se midió el efecto de la OT realizando una serie de tareas basadas en el test RMET. Luego se evaluó mediante magnetoencefalografía (MEG) la actividad cerebral a través de la observación de diferentes ondas cerebrales que se conocen involucradas en el procesamiento facial encontrándose diferencias significativas en la conexión de estas áreas cerebrales luego de la administración del fármaco entre grupos control y experimental (43). Otro artículo desarrollado por los mismos autores, se valió del mismo método para determinar si había o no una

respuesta significativa en distintas áreas del cerebro relacionadas al procesamiento facial, utilizando marcadores conocidos (M100, M170, y M250) que se observan en la imagen luego de determinado tiempo de provocado el estímulo, encontrando que en algunas de estas había una respuesta significativa entre grupo control y experimental luego de la administración de OT (30).

También mediante fMRI se encontró que la administración de OT intranasal durante 4 semanas en dosis que se comentaron previamente, en comparación al placebo, produce cambios en la conectividad de distintas áreas del cerebro que involucran la amígdala y el núcleo social (específicamente la corteza orbitofrontal y el surco temporal superior) (38).

Estos estudios demuestran en humanos lo investigado en modelos animales con relación a la RCCS, relacionándolo al posible tratamiento del TEA con OT. Los autores argumentan que estos métodos, a pesar de no tener conclusiones generalizables sobre el efecto de la OT en el TEA, cuentan con un mayor grado de objetividad en la medición.

### ***Resultados secundarios***

Dentro de los estudios revisados, una gran mayoría incluyeron resultados designados como secundarios al objetivo de la investigación (45–49). A pesar de que no se elabora sobre el porqué de esta selección de objetivos secundarios y primarios, esto concuerda con los objetivos metodológicos de varios de los estudios y la priorización de ciertos métodos para medir la eficacia por sobre otros. Dentro de este grupo se encuentran solamente dos estudios en los cuales no se halló diferencias significativas en los resultados primarios pero sí en los secundarios (46,50).

Ambos estudios fueron realizados con hombres adultos con TEA evaluados con escalas clínicas que buscaban reconocer mejoría en los síntomas centrales del TEA comparado con placebo (46,50). A pesar de no encontrar resultados significativos en los resultados primarios, en los secundarios se encontraron mejoras en relación a la disminución de conductas repetitivas, sentimientos evitativos y fijación ocular durante conversación (46,50). Comparando estos resultados secundarios, el estudio realizado por Yamasue H. et al cuenta con un mayor número de participantes y utiliza métodos de evaluación con mayor eficacia como son el escala ADOS y el seguimiento ocular (50).

En términos generales, se ve una tendencia a ampliar la valoración de la eficacia a través de estos resultados secundarios. Se entiende que esto es a consecuencia de ser un tratamiento novedoso para un trastorno sumamente complejo y amplio.

Además, se puede comprender que los resultados secundarios no componen parte de los síntomas centrales del TEA, por lo cual ninguno de los artículos sugiere el uso de OT como tratamiento. Sí se encuentra la sugerencia de continuar investigando.

### ***5) Resultados no significativos: hipótesis y limitaciones***

En varios estudios analizados en esta revisión no se encontraron resultados significativos utilizando métodos similares a los anteriormente descritos. Los diferentes autores postulan diversas hipótesis por las cuales su estudio no arrojó evidencia de que la OT mejore significativamente los síntomas core del autismo. Por ejemplo, en un estudio se maneja la posibilidad de que esto sea por un tamaño inadecuado de la muestra, el uso de medicación neuropsiquiátrica concomitante, la variación de edad entre muestras o simplemente porque la OT tenga un efecto limitado en la mejoría del trastorno. Esto, además se explica por la variabilidad interindividual en cuanto a receptores de esta sustancia (51).

Hay varios estudios que implican que sus limitaciones se pudieron deber a una muestra pequeña, a la posología empleada y al sesgo subjetivo de algunas escalas clínicas (46,47). En Yamasue et al y en Guastella et al, se propone que los efectos positivos observados en otros ensayos se deben al efecto placebo siendo que en este último se observó que los niños cuyos padres creían que sus hijos recibían tratamiento activo, presentaban un mejor desempeño (48,50). También el efecto de arrastre dado por el diseño de estudio con control cruzado es citado como posible explicación para estos resultados (20).

En Sikich L. et al, otras de las limitaciones mencionadas involucran por un lado a la escala utilizada (ABC.msw), la cual se menciona que no está validada. También se habla de aspectos relacionados a la farmacología, como por ejemplo el uso de dosis más flexibles, de rangos más amplios que en estudios previos (8 a 80UI). Si bien esto se engloba como posible causal de resultados no significativos, se

explica que el fin de esto fue el de poder describir mejor efectos adversos relacionados con la dosis en los distintos grupos.

Otras hipótesis nombradas relacionadas a aspectos similares hablan de diferencias en la preparación de los sprays, lo que puede generar distinta penetración y absorción intranasal. También se menciona como posible factor el periodo de tratamiento (47).

## ***En suma***

En primera instancia, es de destacar que si bien existe vasta bibliografía relacionada con el autismo, la oxitocina y la Red Cerebral de Comportamiento Social, la realidad es que sigue siendo ínfima la cantidad de artículos o estudios que se dedican exclusivamente a analizar un posible tratamiento para los síntomas core de autismo.

En cuanto a la oxitocina como fármaco, podemos concluir que si bien se ha avanzado mucho en la obtención de diferentes fórmulas químicas que permiten una mejor eficacia del fármaco, se dista mucho del ideal. Aun así, esto es aplicable a la mayoría de fármacos que existen.

Por otro lado, a pesar de esto último, debemos destacar que como ya se mencionó en varios ítems de esta revisión, el TEA es un trastorno complejo desde un punto de vista genético, epigenético y ambiental. Abarca una amplia gama de presentaciones y aunque se intente entender mediante el uso de diferentes escalas u objetivar su estudio mediante herramientas técnicas, la realidad es que es muy difícil que se logre estandarizar un solo tipo de tratamiento que abarque las necesidades de todas las personas diagnosticadas. Teniendo esto en cuenta, muchos de los estudios citados muestran ciertos resultados que parecen ser prometedores. No obstante, se debe tener en cuenta que no se trata de ensayos destinados a buscar una terapéutica específicamente, sino que muchos de ellos tienen como objetivo servir de resorte para futuras investigaciones.

Muchos de los estudios incluidos en esta revisión evalúan aspectos que están involucrados en el TEA, ya sea las conductas repetitivas, la manera de procesar rostros, la interacción social, entre otros. Si bien es difícil estandarizar y

proponer una terapéutica efectiva en base a lo analizado, estos artículos son de utilidad ya que su análisis permite determinar diferentes aspectos que en conjunto pueden llevar a un mejor entendimiento de este trastorno y sentar la base para muchas investigaciones futuras.

Resaltamos además la importancia de mencionar las limitaciones y de por qué muchos de estos estudios pueden no ser significativos. En nuestra opinión, se debe prestar atención y corregir aquellos aspectos metodológicos mencionados como limitantes, obtener muestras más grandes, lograr estandarizar un solo fármaco e incluir mujeres en los ensayos clínicos aleatorizados, que si bien no se menciona dentro de las limitaciones de los artículos, creemos que no solo desde el punto de vista social y ético es lo ideal, sino que además se deben tener en cuenta los aspectos biológicos particulares del sexo femenino puesto que nos puede proporcionar un más rico entendimiento del tema en cuestión.

Para finalizar, destacamos la importancia que tienen todos los estudios relacionados con el autismo en general puesto que es un trastorno que tiene muchas limitantes a nivel social, laboral e individual para muchas personas. Su mejor entendimiento y difusión es menester para que la sociedad, sus actores y el Estado tengan en cuenta a esta población y contribuya tanto de manera económica como visibilizándolo en pos de mejorar la calidad de vida de estos individuos.

## ***Agradecimientos***

Agradecemos principalmente a nuestra tutora Paula Pouso por su disposición, compromiso, buen trato y motivación para llevar a cabo este trabajo. Asimismo, agradecemos al Departamento de Metodología Científica por brindar el material y conocimiento disponible y llevar a cabo este curso que nos introdujo en el pensamiento científico. Por último, agradecemos a la biblioteca de Facultad de Medicina por prestar el espacio físico para varias de nuestras reuniones.

## ***Referencias bibliográficas***

1. Hofmann HA, Beery AK, Blumstein DT, Couzin ID, Earley RL, Hayes LD, et al. An evolutionary framework for studying mechanisms of social behavior. *Trends Ecol Evol.* octubre de 2014;29(10):581-9.
2. Caldwell HK, Albers HE. Oxytocin, Vasopressin, and the Motivational Forces that Drive Social Behaviors. *Curr Top Behav Neurosci.* 2016;27:51-103.

3. Caldwell HK, Albers HE. Oxytocin, Vasopressin, and the Motivational Forces that Drive Social Behaviors. En: Simpson EH, Balsam PD, editores. Behavioral Neuroscience of Motivation [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [citado 12 de noviembre de 2024]. p. 51-103. (Current Topics in Behavioral Neurosciences; vol. 27). Disponible en: [https://link.springer.com/10.1007/7854\\_2015\\_390](https://link.springer.com/10.1007/7854_2015_390)
4. O'Connell LA, Hofmann HA. The Vertebrate mesolimbic reward system and social behavior network: A comparative synthesis. *J Comp Neurol*. 15 de diciembre de 2011;519(18):3599-639.
5. Choleris E, Pfaff DW, Kavaliers M. Oxytocin, vasopressin and related peptides in the regulation of behavior. Cambridge University Press; 2013.
6. Francis SM, Sagar A, Levin-Decanini T, Liu W, Carter CS, Jacob S. Oxytocin and vasopressin systems in genetic syndromes and neurodevelopmental disorders. *Brain Res*. 11 de septiembre de 2014;1580:199-218.
7. Carter CS, Bluthé RM, Connelly JJ, Kingsbury MA. Oxytocin: Not "just a female hormone": A very special issue and a very special molecule. *Compr Psychoneuroendocrinology*. 31 de octubre de 2024;100273.
8. Archivo:Oxytocin with labels.png - Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2009 [citado 17 de noviembre de 2024]. Disponible en: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Oxytocin\\_with\\_labels.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Oxytocin_with_labels.png)
9. Johnson ZV, Young LJ. Oxytocin and vasopressin neural networks: implications for social behavioral diversity and translational neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev*. mayo de 2017;76(Pt A):87.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5 [Internet]. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013 [citado 19 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
11. Clinical Descriptions and Diagnostic Requirements for ICD-11 Mental, Behavioural and Neurodevelopmental Disorders. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2024. 1 p.
- 12.: Ministerio de Ciencia e Innovación. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos del Espectro Autista en Atención Primaria. 2009.ª ed. Madrid: ESTILO ESTUGRAF IMPRESORES, S.L. Pol. Ind. Los Huertecillos, nave 13 - 28350 CIEMPOZUELOS; 176 p.
13. Zeidan J, Fombonne E, Scora J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res Off J Int Soc Autism Res*. mayo de 2022;15(5):778-90.
14. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2022. 1809 p.
15. Fuentes Biggi J, Ferrari Arroyo MJ, Boada Muñoz L, Touriño Aguilera E, Artigas Pallarés J, Belinchón Carmona M, et al. Guía de buena práctica para el tratamiento de los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol*. 2006;43(07):425.
16. Modahl C, Green L, Fein D, Morris M, Waterhouse L, Feinstein C, et al. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry*. 15 de febrero de 1998;43(4):270-7.
17. Wu S, Jia M, Ruan Y, Liu J, Guo Y, Shuang M, et al. Positive association of the oxytocin receptor gene (OXTR) with autism in the Chinese Han population. *Biol Psychiatry*. 1 de julio de 2005;58(1):74-7.
18. Jacob S, Brune CW, Carter CS, Leventhal BL, Lord C, Cook EH. Association of the oxytocin receptor gene (OXTR) in Caucasian children and adolescents with autism. *Neurosci Lett*. 24 de abril de 2007;417(1):6-9.
19. Lerer E, Levi S, Salomon S, Darvasi A, Yirmiya N, Ebstein RP. Association between the oxytocin receptor (OXTR) gene and autism: relationship to Vineland Adaptive Behavior Scales and cognition. *Mol Psychiatry*. octubre de 2008;13(10):980-8.
20. Evidence for the involvement of genetic variation in the oxytocin receptor gene (OXTR) in the etiology of autistic disorders on high-functioning level - Wermter - 2010 - American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics - Wiley Online Library [Internet]. [citado 8 de noviembre de 2024]. Disponible en:

- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.b.31032>
21. Liu X, Cherepanov S, Abouzari M, Zuko A, Yang S, Sayadi J, et al. R150S mutation in the human oxytocin receptor: Gain-of-function effects and implication in autism spectrum disorder. *Peptides*. 1 de diciembre de 2024;182:171301.
  22. Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism | *BMC Medicine* | Full Text [Internet]. [citado 8 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-7-62>
  23. Liu C, Guo Z, Pang J, Zhang Y, Yang Z, Cao J, et al. Administration of Atosiban, an oxytocin receptor antagonist, ameliorates autistic-like behaviors in a female rat model of valproic acid-induced autism. *Behav Brain Res*. 2024;115052-115052.
  24. Effect of a novel nasal oxytocin spray with enhanced bioavailability on autism: a randomized trial | *Cochrane Library* [Internet]. [citado 27 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02384602/full>
  25. Moy SS, Teng BL, Nikolova VD, Riddick NV, Simpson CD, Van Deusen A, et al. Prosocial effects of an oxytocin metabolite, but not synthetic oxytocin receptor agonists, in a mouse model of autism. *Neuropharmacology*. enero de 2019;144:301-11.
  26. Cid-Jofré V, Moreno M, Reyes-Parada M, Renard GM. Role of Oxytocin and Vasopressin in Neuropsychiatric Disorders: Therapeutic Potential of Agonists and Antagonists. *Int J Mol Sci*. enero de 2021;22(21):12077.
  27. Yin H, Jiang M, Han T, Xu X. Intranasal oxytocin as a treatment for anxiety and autism: From subclinical to clinical applications. *Peptides*. 2024;171211-171211.
  28. Churchland PS, Winkielman P. Modulating social behavior with oxytocin: How does it work? What does it mean? *Horm Behav*. 1 de marzo de 2012;61(3):392-9.
  29. Visual systemizing preference in children with autism: a randomized controlled trial of intranasal oxytocin | *Cochrane Library* [Internet]. [citado 27 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01649967/full>
  30. Korisky A, Goldstein A, Gordon I. The dual neural effects of oxytocin in autistic youth: results from a randomized trial. *Sci Rep*. 29 de septiembre de 2022;12(1):16304.
  31. Kitagawa K, Matsumura K, Baba M, Kondo M, Takemoto T, Nagayasu K, et al. Intranasal oxytocin administration ameliorates social behavioral deficits in a POGZWT/Q1038R mouse model of autism spectrum disorder. *Mol Brain*. 16 de marzo de 2021;14(1):56.
  32. Effects of multiple-dose intranasal oxytocin administration on social responsiveness in children with autism: a randomized, placebo-controlled trial. | *Mol Autism*;14(1): 16, 2023 04 20. | MEDLINE [Internet]. [citado 26 de junio de 2024]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-37081454>
  33. Miller M, Bales KL, Taylor SL, Yoon J, Hostetler CM, Carter CS, et al. Oxytocin and Vasopressin in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders: Sex Differences and Associations With Symptoms. *Autism Res*. 2013;6(2):91-102.
  34. Catherine Lord, Michael Rutter, Pamela C. DiLavore. *Escala de Observación para el Diagnóstico del Autismo-2*. Madrid: TEA Ediciones; 2015.
  35. Intranasal Oxytocin Enhances Connectivity in the Neural Circuitry Supporting Social Motivation and Social Perception in Children with Autism | *Cochrane Library* [Internet]. [citado 27 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01569799/full>
  36. Parker KJ, Oztan O, Libove RA, Sumiyoshi RD, Jackson LP, Karhson DS, et al. Intranasal oxytocin treatment for social deficits and biomarkers of response in children with autism. *Proc Natl Acad Sci*. 25 de julio de 2017;114(30):8119-24.
  37. fMRI and fNIRS Methods for Social Brain Studies: Hyperscanning Possibilities [Internet]. [citado 4 de noviembre de 2024]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK595449/pdf/Bookshelf\\_NBK595449.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK595449/pdf/Bookshelf_NBK595449.pdf)
  38. Oxytocin induces long-lasting adaptations within amygdala circuitry in autism: a treatment-mechanism study with randomized placebo-controlled design. |

- Neuropsychopharmacology;45(7): 1141-1149, 2020 06. | MEDLINE [Internet]. [citado 26 de junio de 2024]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-32161366>
39. Oxytocin fails to recruit serotonergic neurotransmission in the autistic brain | Cochrane Library [Internet]. [citado 27 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01732747/full>
  40. Oxytocin increases eye contact during a real-time, naturalistic social interaction in males with and without autism | Cochrane Library [Internet]. [citado 27 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01070155/full>
  41. Ruggieri V. [Autism. Pharmacological treatment]. *Medicina (Mex)*. septiembre de 2023;83 Suppl 4:46-51.
  42. Le J, Zhang L, Zhao W, Zhu S, Lan C, Kou J, et al. Infrequent Intranasal Oxytocin Followed by Positive Social Interaction Improves Symptoms in Autistic Children: A Pilot Randomized Clinical Trial. *Psychother Psychosom*. 2022;91(5):335-47.
  43. Oxytocin impacts top-down and bottom-up social perception in adolescents with ASD: a MEG study of neural connectivity | Cochrane Library [Internet]. [citado 27 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02488679/full>
  44. Changes in endogenous oxytocin levels after intranasal oxytocin treatment in adult men with autism: an exploratory study with long-term follow-up | Cochrane Library [Internet]. [citado 27 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02214466/full>
  45. A pilot study of serotonergic modulation after long-term administration of oxytocin in autism spectrum disorder | Cochrane Library [Internet]. [citado 27 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01340417/full>
  46. Behavioral effects of multiple-dose oxytocin treatment in autism: a randomized, placebo-controlled trial with long-term follow-up | Cochrane Library [Internet]. [citado 27 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02075159/full>
  47. Sikich L, Kolevzon A, King BH, McDougale CJ, Sanders KB, Kim SJ, et al. Intranasal Oxytocin in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 14 de octubre de 2021;385(16):1462-73.
  48. Guastella AJ, Gray KM, Rinehart NJ, Alvares GA, Tonge BJ, Hickie IB, et al. The effects of a course of intranasal oxytocin on social behaviors in youth diagnosed with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*. abril de 2015;56(4):444-52.
  49. Mayer AV, Wermter AK, Stroth S, Alter P, Haberhausen M, Stehr T, et al. Randomized clinical trial shows no substantial modulation of empathy-related neural activation by intranasal oxytocin in autism. *Sci Rep*. 2021;15056-15056.
  50. Yamasue H, Okada T, Munesue T, Kuroda M, Fujioka T, Uno Y, et al. Effect of intranasal oxytocin on the core social symptoms of autism spectrum disorder: a randomized clinical trial. *Mol Psychiatry*. agosto de 2020;25(8):1849-58.
  51. Nasal oxytocin for social deficits in childhood autism: a randomized controlled trial | Cochrane Library [Internet]. [citado 27 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00982466/full>

## Anexo

Palabras clave	Buscadores	Número de referencias	Ensayos clínicos	Revisiones (metaanálisis, Revisión sistemática, revisiones narrativas)	Libros
oxytocin AND vasopressin	Pubmed	1204	27	282	-
oxytocin AND vasopressin	Timbó	25024	-	-	7356
oxytocin AND vasopressin	Cochrane	67	67	-	-
oxytocin AND vasopressin	Biblioteca virtual en salud	1592	78	27	-
oxytocin AND vasopressin	Google scholar	13700	-	2780	-
oxytocin AND vasopressin AND social behavior	Pubmed	-	13	109	-
oxytocin AND vasopressin AND social behavior	Timbó	16513	-	-	6491
oxytocin AND vasopressin AND social behavior	Cochrane	5	5	-	-
oxytocin AND vasopressin AND social behavior	Biblioteca virtual en salud	484	17	5	-
oxytocin AND vasopressin AND social behavior	Google scholar	16000	-	4400	-
oxytocin AND vasopressin AND autism spectrum disorder	Pubmed	71	3	31	-
oxytocin AND vasopressin AND autism spectrum disorder	Timbó	6680	-	-	3385

oxytocin AND vasopressin AND autism spectrum disorder	Cochrane	3	-	-	-
oxytocin AND vasopressin AND autism spectrum disorder	Biblioteca virtual en salud	59	6	4	-
oxytocin AND vasopressin AND autism spectrum disorder	Google scholar	7090	-	1690	-
oxytocin AND vasopressin AND social behavior AND autism spectrum disorder	Pubmed	49	2	22	-
oxytocin AND vasopressin AND social behavior AND autism spectrum disorder	Timbó	6438	-	-	3322
oxytocin AND vasopressin AND social behavior AND autism spectrum disorder	Cochrane	0	-	-	-
oxytocin AND vasopressin AND social behavior AND autism spectrum disorder	Biblioteca virtual en salud	40	4	1	-
oxytocin AND vasopressin AND social behavior AND autism spectrum disorder	Google scholar	6780	-	1600	-
oxytocin AND vasopressin AND autism spectrum	Pubmed	35	3	15	-

disorder AND treatment					
oxytocin AND vasopressin AND autism spectrum disorder AND treatment	Timbó	6055	-	-	3365
oxytocin AND vasopressin AND autism spectrum disorder AND treatment	Cochrane	2	-	-	-
oxytocin AND vasopressin AND autism spectrum disorder AND treatment	Biblioteca virtual en salud	17	4	-	-
oxytocin AND vasopressin AND autism spectrum disorder AND treatment	Google scholar	6650	-	1630	-
oxytocin AND vasopressin AND social behavior AND autism spectrum disorder AND treatment	Pubmed	26	2	11	-
oxytocin AND vasopressin AND social behavior AND autism spectrum disorder AND treatment	Timbó	5883	-	-	3302
oxytocin AND vasopressin AND social behavior AND autism spectrum disorder AND treatment	Cochrane	0	-	-	-
oxytocin AND vasopressin AND social behavior AND	Biblioteca virtual en salud	12	2	-	-

autism spectrum disorder AND treatment					
oxytocin AND vasopressin AND social behavior AND autism spectrum disorder AND treatment	Google scholar	6370	-	1540	-

Tabla 1: Cantidad de resultados clasificados en artículos, revisiones, estudios clínicos, etc en el período 2014-2024.

<b>Escalas empleadas</b>	Escala de Respuesta Social (SRS y SRS-2)
	Escala de Observación para el Diagnóstico del Autismo (ADOS y ADOS-2)
	Escala de Comportamientos Repetitivos (RBS y RBS-R)
	Escala de Respuesta Social para Adultos (SRA)
	Medida de Ansiedad y Agresión en el Autismo (SAAM)
	Impresión Clínica Global (CGI)
	Listado de Comportamiento Infantil (CBCL)
	Lista de Comportamiento Anormal (ABC)
	Escala de Comportamiento Adaptativo de Vineland (VABS)
	Cuestionario de Cociente Emocional (EQ)
	Cuestionario de Cociente de Espectro Autista (AQ)
	Escala de Habilidades Sociales (SSRS)
	Escala de Calificación del Autismo Infantil (CARS)
	Escala para medir discapacidades en el autismo (DISCAP-ASD)
	Escala de Ansiedad Estado-Rasgo (STA)
	Escala de Depresión de Zung (SDS)
	Escala de Calidad de Vida de la Organización Mundial de la Salud (WHOQoL)

Tabla 2: Tipos de escalas de valoración para valoración de ensayos clínicos con OT en pacientes con TEA.

### ***Criterios diagnósticos F84.0***

A. Déficits persistentes en la comunicación social y la interacción social en múltiples contextos, manifestados por todos los siguientes, en la actualidad o por historial (los ejemplos son ilustrativos, no exhaustivos; ver texto).

1. Déficits en la reciprocidad socioemocional, que van, por ejemplo, desde un enfoque social anormal y la falta de una conversación recíproca normal; hasta una reducción en la compartición de intereses, emociones o afecto; y hasta la falta de iniciativa o respuesta a las interacciones sociales.
2. Déficits en los comportamientos comunicativos no verbales utilizados para la interacción social, que van, por ejemplo, desde una comunicación verbal y no verbal poco integrada; hasta anomalías en el contacto visual y el lenguaje corporal o déficits en la comprensión y el uso de gestos; y hasta una falta total de expresiones faciales y comunicación no verbal.
3. Déficits en el desarrollo, mantenimiento y comprensión de las relaciones, que van, por ejemplo, desde dificultades para ajustar el comportamiento para adaptarse a diversos contextos sociales; hasta dificultades para compartir juegos imaginativos o para hacer amigos; y hasta la ausencia de interés en los compañeros.

B. Patrones de comportamiento, intereses o actividades restringidos y repetitivos, manifestados por al menos dos de los siguientes, en la actualidad o por historial (los ejemplos son ilustrativos, no exhaustivos; ver texto).

1. Movimientos motores estereotipados o repetitivos, uso de objetos o del habla (p. ej., estereotipias motoras simples, alinear juguetes o voltear objetos, ecolalia, frases idiosincráticas).
2. Insistencia en la uniformidad, adherencia inflexible a rutinas o patrones ritualizados de comportamiento verbal o no verbal (p. ej., angustia extrema ante pequeños cambios, dificultades con las transiciones, patrones de pensamiento rígidos, rituales de saludo, necesidad de seguir la misma ruta o comer la misma comida todos los días).
3. Intereses muy restringidos y fijados que son anormales en intensidad o enfoque (p. ej., apego intenso o preocupación por objetos inusuales, intereses excesivamente circunscritos o

perseverantes).

4. Hiper o hiporreactividad a los estímulos sensoriales o interés inusual en los aspectos sensoriales del entorno (p. ej., aparente indiferencia al dolor/temperatura, respuesta adversa a sonidos o texturas específicas, oler o tocar objetos en exceso, fascinación visual con luces o movimiento).

C. Los síntomas deben estar presentes en el período de desarrollo temprano (pero pueden no manifestarse completamente hasta que las demandas sociales superen las capacidades limitadas, o pueden estar enmascarados por estrategias aprendidas en la vida posterior).

D. Los síntomas causan un deterioro clínicamente significativo en áreas importantes del funcionamiento actual, como lo social, ocupacional u otras.

E. Estas alteraciones no se explican mejor por un trastorno del desarrollo intelectual (discapacidad intelectual) o un retraso global del desarrollo. El trastorno del desarrollo intelectual y el trastorno del espectro autista frecuentemente coexisten; para hacer diagnósticos comórbidos de trastorno del espectro autista y trastorno del desarrollo intelectual, la comunicación social debe estar por debajo de lo esperado para el nivel de desarrollo general.

Tabla 3: Criterios diagnósticos del TEA. DSM-V-TR (14)