

Ricardo Mondragón-Ceballos<sup>1a</sup>, Jorgelina Barrios-De Tomasi<sup>2b</sup>, Leonor Estela Hernández-López<sup>1c</sup>

## Resumen

La oxitocina y la vasopresina son similares en estructura química, pero difieren en sus funciones. Ambas se producen en diversas áreas del cerebro, se transportan a través del sistema porta hipofisario a la hipófisis anterior y se distribuyen a sus órganos blanco actuando como hormonas. Estas funcionan también como neuroreguladores, con receptores dispersos en el septum lateral, la amígdala central, el hipocampo, el hipotálamo y el tronco encefálico, estructuras asociadas a la conducta sociosexual en todos los vertebrados. Los sistemas vasopresinérgico y oxitocinérgico difieren entre los cerebros femenino y masculino. Aunado a esto, los esteroides sexuales intervienen en la expresión de los genes para oxitocina, la síntesis de sus receptores y su liberación. Además, promueven o inhiben la transcripción de los genes para vasopresina. Ambos neuropéptidos participan en el reconocimiento social, el vínculo de pareja, la cognición y la agresión. La disrupción de los sistemas de estos neuromoduladores se suma a las causas de algunos desórdenes psiquiátricos, como la depresión, la esquizofrenia, el autismo y la personalidad limítrofe. Esta revisión está enfocada a describir las diferencias entre géneros, tanto de la síntesis, como la distribución de los receptores y los efectos que generan la oxitocina y la vasopresina en la conducta para comprender la prevalencia, la sintomatología y la respuesta a los tratamientos a dichas patologías.

## Abstract

Oxytocin and vasopressin share a similar chemical structure but have different functions. Both hormones are produced in different brain areas, are transported through the hypophyseal portal system, pass to the anterior hypophysis, and released to reach their target organs. These hormones also act as neuromodulators, where its receptors are found in the lateral septum, the middle amygdala, the hippocampus, the hypothalamus, and the brain stem. These brain structures regulate socio-sexual behaviors in vertebrates. Moreover, the oxytocinergic and the vasopressin systems are sexually different. The sexual steroids promote oxytocin release and the oxytocin receptor synthesis, as well as promoting or inhibiting vasopressin release and its receptor genetic transcription. Both neuropeptides are involved in social recognition, male-female pair bonding, aggression, and cognition. Furthermore, the disruption or malfunctioning of the oxytocin and vasopressin systems adds to the causes of some psychiatric disorders like depression, schizophrenia, autism, and borderline personality.

<sup>1</sup>Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz", Dirección de Neurociencias, Departamento de Etología. Ciudad de México, México

<sup>2</sup>Universidad Autónoma de Quintana Roo, División de Ciencias de la Salud, Departamento de Ciencias Médicas. Chetumal, Quintana Roo, México

ORCID: [0000-0002-3252-8702<sup>a</sup>](https://orcid.org/0000-0002-3252-8702), [0000-0002-4626-615X<sup>b</sup>](https://orcid.org/0000-0002-4626-615X), [0000-0003-1742-4603<sup>c</sup>](https://orcid.org/0000-0003-1742-4603)

**Palabras clave**  
Hormonas Hipofisarias  
Oxitocina  
Factores Sexuales  
Estradiol  
Testosterona

**Keywords**  
Pituitary Hormones  
Oxytocin  
Sex Factors  
Estradiol  
Testosterone

**Fecha de recibido:** 23/05/2022

**Fecha de aceptado:** 25/08/2022

**Comunicación con:**  
Leonor Estela Hernández López  
 [lehl090967@gmail.com](mailto:lehl090967@gmail.com)  
 55 4160 5108

**Cómo citar este artículo:** Mondragón-Ceballos R, Barrios-De Tomasi J, Hernández-López LE. Oxitocina y vasopresina: diferencias sexuales y sus implicaciones clínicas. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(2):196-203.

## Breve historia de la oxitocina y la vasopresina

Los primeros estudios que se llevaron acerca de la acción que tenían los extractos de hipófisis sobre la presión sanguínea corrieron a cargo de Schäfer y Vincent en 1899.<sup>1</sup> Los investigadores describieron que, ante la inoculación de dichos extractos provenientes de borrego o buey, la presión sanguínea podía incrementar, pero también disminuir. Nueve años más tarde Herring, utilizando hipófisis de aves y peces teleósteos, describió exactamente el mismo efecto.<sup>2</sup>

Estos resultados desataron una polémica sobre si los efectos fisiológicos contrarios en la presión sanguínea se debían a un solo compuesto con efecto dual, o si la acción era independiente generada por dos o más sustancias contenidas en la glándula. Esta pregunta la esclarecieron Lewis *et al.* en 1911. Ellos encontraron que eran dos compuestos con efectos contrarios sobre la presión sanguínea: uno la deprimía, el otro la incrementaba.<sup>3</sup>

Al mismo tiempo, otros grupos de investigadores se enfocaron a estudiar los efectos de esos mismos extractos, pero en distintas funciones fisiológicas. En 1909 el fisiólogo Dale descubrió que al inyectar extracto de pituitaria de buey vía endovenosa en gatas, perras, conejas, cuyos y ratas, se producían contracciones uterinas, pero no sabía qué sustancia era la responsable de ese efecto.<sup>4</sup> En el mismo año, el ginecólogo Bell reportó que en mujeres también promovía el parto y evitaba hemorragias posparto, además, tanto en hombres como en mujeres, podía aliviar la constipación.<sup>5</sup> Casi simultáneamente otros grupos de médicos probaron, unos en animales<sup>6</sup> y otros en mujeres,<sup>7</sup> que también aumentaba el volumen de leche expulsado de las glándulas mamarias. Inclusive, en 1915, Gaines, aun sin saber todavía qué sustancia del extracto pituitario lo generaba, describió que dicho incremento en el volumen lácteo se debía a un cambio de la presión intramamaria.<sup>8</sup> Finalmente, Kamm *et al.*<sup>9</sup> mencionaron por primera vez la presencia de dos hormonas, una que estimula la contracción del músculo uterino a la cual llamaron alfa-hipofamina, y la otra, la beta-hipofamina, que aparte de producir hipertensión, inhibía la micción. En 1941 Ely y Petersen<sup>10</sup> renombraron a estas hormonas como *oxitocina*, a partir del concepto griego *okitokini* que significa “*nacimiento rápido*”, y *vasopresina*, aludiendo a la presión sanguínea, pues su nombre deriva del latín *vasum* (recipiente) y *pressus* (presionado) junto con el sufijo *ina*, que nombra sustancias.

Sin embargo, fue hasta 1954 que el bioquímico du Vigneaud y su grupo aislaron por primera vez estas hormonas y describieron sus diferencias químicas,<sup>11</sup> lo que le valió para recibir el premio Nobel de Química en 1955. En el trabajo describieron que, ambas, la oxitocina (OT) y la vasopresina (VP) son neuropéptidos de nueve aminoácidos, pero con

dos diferencias en su secuencia. La primera es que la OT presenta isoleucina en la tercera posición, a diferencia de la VP que posee fenilalanina, mientras que la segunda ocurre en la octava posición en la que la OT muestra leucina y la VP arginina. Además, ambos péptidos poseen un puente disulfuro entre sus residuos de cisteína en las posiciones uno y seis<sup>12,13</sup> (figura 1). Cabe destacar que, aun cuando existe una gran similitud estructural entre estas hormonas, esas dos variaciones generan que las funciones fisiológicas de cada una sean distintas o inclusive opuestas.

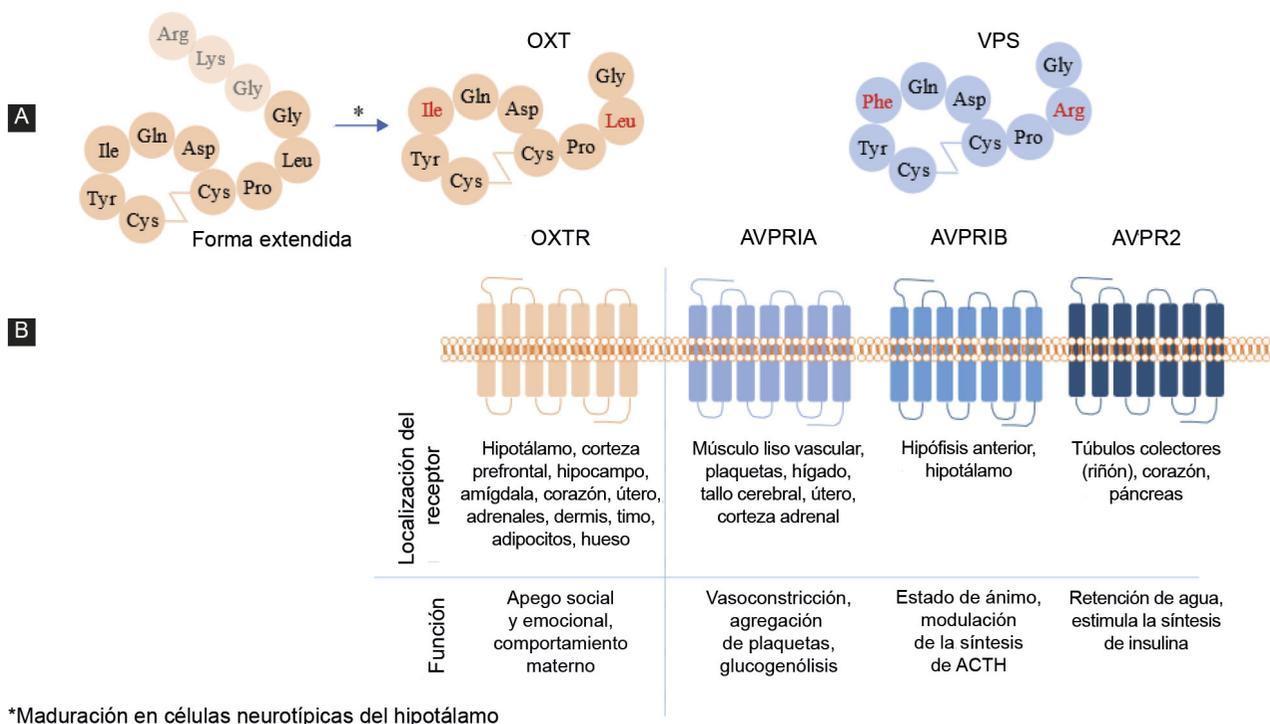
## Producción OT y VP y la distribución de sus receptores

El sistema límbico consiste en un grupo de estructuras tales como la amígdala, el hipocampo y el hipotálamo, los cuales están involucrados en el proceso y regulación de las emociones, la memoria y la excitación sexual. El sistema límbico, a su vez, tiene un efecto relevante en la respuesta del organismo al estrés y está ampliamente conectado con el sistema endócrino y el sistema nervioso autónomo. Es una región particularmente rica en neuropéptidos, entre otros, los nonapéptidos OT y VP. Estos son producidos a partir de dos precursores protéicos sintetizados en las células neurosecretoras magnocelulares del núcleo supraóptico (NSO), paraventricular (NPV) y accesorio del hipotálamo.<sup>14</sup> Fuera del hipotálamo, la VP también se produce en la estría terminal y el núcleo medial de la amígdala.

Cada hormona se sintetiza como parte de un precursor o prohormona que se empaqueta y transporta en vesículas neurosecretoras. Durante el transporte axonal hacia la hipófisis posterior ocurren procesos postraduccionales enzimáticos, dando como resultado la producción de OT y VP, además de las neurofisinas I y II. La función que tienen estas últimas es favorecer el transporte axonal de las hormonas. Los axones de las neuronas magnocelulares, donde se producen la OT y la VP, no solo llegan a la hipófisis posterior, sino que también se distribuyen a otras zonas del encéfalo, en especial en las regiones límbicas donde funcionan como neuromoduladores.

En la neurohipófisis las vesículas se acumulan en las terminales axónicas y en los cuerpos de Herring, y son secretadas hacia la circulación a través del sistema porta hipofisario de la hipófisis posterior para llegar a sus respectivos órganos blanco mediante el sistema circulatorio.<sup>15</sup> Tanto la OT como la VP circulan en la sangre de forma libre. La vida media de ambas hormonas es corta, entre 5 y 10 minutos, y ambas son metabolizadas en el hígado y en sus órganos diana.

La VP estimula la liberación de la hormona adrenocorticotropa, la cual promueve la liberación de glucocorticoides



**Figura 1** A) Representación esquemática y secuencia de aminoácidos de la oxitocina (OXT) y vasopresina (VPS) mostrando las diferencias entre sus aminoácidos marcados en color rojo. Ambas hormonas son secretadas como prohormonas. La oxitocina existe en una forma extendida con tres aminoácidos más en su secuencia, señalados con color más claro. La maduración de la oxitocina extendida en oxitocina de 9 aminoácidos sucede en las células neurotípicas del hipotálamo. B) En su forma canónica de 9 aminoácidos, tanto la oxitocina como la vasopresina, actúan como agonistas en sus receptores OXTR para la OXT y AVP1A, AVP1B y AVP2 para la vasopresina. También se señala la localización más frecuente de los receptores y sus funciones principales. Imagen modificada de Carter *et al.*<sup>12</sup> y Glavaš *et al.*<sup>13</sup>

de las glándulas suprarrenales. Es decir, que la VP, como parte del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, tiene una función neuroendócrina en la respuesta al estrés.<sup>16</sup>

Por otra parte, la OT es sintetizada en el NPV y en NSO de donde proyectan sus axones hacia la hipófisis posterior, donde la OT es liberada hacia la circulación general como hormona la cual está involucrada en diversas respuestas maternas, tales como la eyección de la leche en las glándulas mamarias y las contracciones uterinas.<sup>17</sup> En los machos, actúa regulando la eyaculación y la homeostasis cardiovascular, entre otras actividades periféricas.<sup>18</sup>

## Receptores a VP y OT

En el cerebro, ambos neuropéptidos juegan el papel de neuromoduladores mediados por los receptores: para VP, los V1aR y V1bR, acoplados a proteínas Gq, al igual que el receptor a OT (OTR). Mientras que el segundo receptor a VP (V2R) se acopla a la proteína Gs.<sup>17,19</sup>

Los receptores, tanto a VP como a OT, se hallan principalmente en el septum lateral, la amígdala central, el

hipocampo, el hipotálamo y el tronco encefálico.<sup>13</sup> En el resto del cuerpo se han descrito receptores para OT en el útero y la glándula mamaria,<sup>20</sup> el sistema gastrointestinal,<sup>21</sup> los testículos, los conductos deferentes y el cuerpo cavernoso.<sup>22,23,24,25</sup> Mientras que para la VP, en la médula renal, los túbulos distales y colectores del riñón,<sup>26</sup> el páncreas, los testículos, el hígado y, específicamente, en el endotelio<sup>27</sup> y el músculo liso de los vasos sanguíneos.<sup>28</sup>

En todas las estructuras cerebrales antes descritas, ambas hormonas regulan funciones básicas de la conducta sociosexual. Dado que la producción y distribución se ha mantenido estable a lo largo de la evolución de las diversas especies animales, el funcionamiento de estos neuropéptidos, en general, se comparte entre todos los vertebrados.<sup>29,30,31</sup>

## Diferencias sexuales de la neuroanatomía de los sistemas vasopresinérgico y oxitocinérgico

Las estructuras inicialmente reconocidas como las productoras de VP y OT fueron el NPV y el NSO. Sin embargo,

fueron descritas otras áreas en las cuales también se producen estos neuropéptidos como neurotransmisores.<sup>32</sup> De Vries *et al.*<sup>33</sup> fueron los primeros en identificar algunas diferencias sexuales en la distribución de las sinapsis de VP, clasificándolas como proyecciones neuronales del NPV del hipotálamo al *septum* lateral del lóbulo frontal de la rata. El estudio demostró que entre los días 12 y 17 posparto los machos mostraban una densidad mayor de fibras que las hembras y esa población neuronal se mantiene hasta la adultez en esas mismas proporciones de acuerdo con el sexo. Por otra parte, Ishunina y Swaab<sup>34</sup> describieron que, en humanos, tanto el diámetro como el volumen de las neuronas productoras de VP en los núcleos paraventricular y supraóptico son mayores en los hombres que en las mujeres menores de 50 años.

Se conoce que las células liberadoras de VP son dependientes de andrógenos, probablemente debido a la aromatización de la testosterona y a complementos genómicos todavía no identificados del cromosoma Y.<sup>35</sup> Rood *et al.*<sup>36</sup> identificaron 35 sitios sexualmente dimórficos, de los cuales hay mayor número de fibras en estructuras tales como la amígdala media, el tálamo medio dorsal y el rafé de los machos; mientras que en las hembras hay mayor número de fibras interconectando el núcleo del lecho de la estría terminal, el hipotálamo y el núcleo parabraquial. Estos autores concluyen que la expresión intracerebral de la VP está mayormente sesgada a regular la conducta masculina, mientras que en las hembras el efecto de la VP está más involucrado en la regulación periférica del estrés.

En lo concerniente a la OT, durante el desarrollo, entre los días 10 y 20 posparto ocurre la mayor expresión de los receptores a OT en diversas regiones del cerebro anterior de la rata, disminuyendo posteriormente, excepto en el tálamo donde se mantienen hasta el estado adulto.<sup>37</sup> De Vries, en 1981, fue el primero en identificar algunas diferencias sexuales en la síntesis de OT en los cerebros de roedores. Por ejemplo, la expresión de los receptores a OT en el hipotálamo medio basal es mayor en las hembras, un área particularmente sensible a los esteroides gonadales;<sup>38,39,40,41,42</sup> por esta razón, específicamente la conducta sexual de las hembras está mediada a través del sistema OT en el hipotálamo. Por ejemplo, se ha demostrado que los ratones que carecen del gen que codifica para el receptor de OT muestran el mismo poco interés por investigar a las hembras que a los machos. A diferencia de los machos control, que prefieren acercarse más a las hembras.<sup>43</sup> Este efecto está mediado por las vías del órgano vomeronasal a la amígdala media posterior.

La red neuronal de receptores a OT es, en general, de mayor extensión en las hembras.<sup>44</sup> A diferencia de la VP, existe un mayor número de fibras inmunorreactivas a OT

en el septum lateral y el núcleo del lecho de la estría terminal en las hembras de ratones CD-1<sup>45</sup> y en el hipotálamo lateral del ratón de campo.<sup>46</sup> Así también, en la unión a los receptores de OT en el área CA1 del hipocampo de los ratones ciervo y californianos.<sup>47</sup> Mientras que en las hembras de los ratones de pradera y de montaña las diferencias se encuentran en la corteza prefrontal media.<sup>48</sup>

Opuesto a lo anterior, es la expresión de la OT en el núcleo central de la amígdala, un área en la que no se observan diferencias entre hembras y machos,<sup>49</sup> por lo que las conductas mediadas por esta área, tales como detectar el peligro y generar las reacciones adecuadas para la auto-protección, son iguales en ambos sexos.

Durante el desarrollo, y posteriormente en la adultez, un aspecto que explica parcialmente las diferencias en el sistema OT y VP entre géneros es la participación de las hormonas sexuales. En las mujeres y en hembras de otras especies, los genes promotores de OT contienen elementos de respuesta al estradiol, por eso parte de la producción de la OT está regulada por este estrógeno.<sup>50,51</sup> El efecto conjunto del estradiol y la OT se observa, por ejemplo, en la estimulación de glándula mamaria durante la lactancia,<sup>19</sup> así como en el útero, específicamente en el último tercio de la gestación para promover las contracciones durante el parto.<sup>52,53,54</sup> Asimismo, el aumento del estradiol antes del parto también promueve la síntesis de receptores a OT en el cerebro,<sup>55</sup> que son responsables de la expresión de la conducta materna tanto de defensa como de apego emocional con las crías.<sup>56,57</sup>

## Diferencias sexuales en las acciones de VP y OT y sus implicaciones clínicas

Existen algunas diferencias sexuales en la manera en la que ambas hormonas actúan debido a que, por un lado, los sistemas neurales de OT y VP difieren entre los cerebros femenino y masculino.<sup>46,58,59,60</sup> Por otro lado, las hormonas sexuales estradiol y testosterona, que varían en su concentración de acuerdo con el género, facilitan la expresión de los genes para OT y la síntesis de sus receptores,<sup>61</sup> y promueven o inhiben la transcripción de los genes para VP.<sup>62</sup>

La importancia de conocer las diferencias de los sistemas VP y OT entre géneros, es que estos neuropéptidos están involucrados, no solamente en regular algunas funciones fisiológicas autónomas, sino también en el reconocimiento social, el vínculo de pareja, la cognición y la agresión, entre otras.<sup>63,64</sup> Por esto, el funcionamiento adecuado de ambos sistemas (OT y VP) permite que los individuos se relacionen adecuadamente con su entorno. Tan es así, que diversos grupos de investigadores han propuesto

que en la disfunción de los sistemas de OT y VP subyacen las causas de algunos desórdenes psiquiátricos. Por ejemplo, en pacientes con depresión psicótica y depresión mayor no-psicótica, las mujeres presentan menores concentraciones de OT comparadas con mujeres saludables; mientras que en los hombres los pacientes deprimidos presentan mayores concentraciones de OT que los controles y las mujeres deprimidas.<sup>65</sup> En lo concerniente al espectro del autismo, que se presenta en hombres en una proporción cuatro veces mayor que en las mujeres, se han implicado diversos polimorfismos en un solo nucleótido tanto de los receptores a OT como a VP para el desarrollo de este padecimiento.<sup>66,67,68</sup> Por otro lado, el 75% de los pacientes con personalidad límite son mujeres.<sup>69</sup> Bertsch *et al.*<sup>70</sup> encontraron que este desorden psiquiátrico está ligado a un decremento de las concentraciones plasmáticas de OT. Finalmente, los pacientes esquizofrénicos muestran menores concentraciones de OT y VP, que están ligadas a los síntomas negativos de la enfermedad, tales como: preocupación, aislamiento emocional y apatía social,<sup>71</sup> lo que los ha llevado a probar la eficacia de la OT y la VP como posibles tratamientos contra estos desórdenes psiquiátricos.

Hasta hoy, los resultados de los trabajos antes mencionados muestran que la prevalencia, la sintomatología y la respuesta a los tratamientos están ligados al sexo.<sup>72</sup> De hecho, se ha reportado que la conducta y la actividad cerebral después de la inhalación de OT y VP difiere entre hombres y mujeres expuestos ante los mismos paradigmas, dando resultados, en algunos casos similares y en otros, inclusive, opuestos.<sup>73</sup>

## Conclusión

Los hallazgos de los efectos de la OT y la VP, tanto en animales como en seres humanos, sobre las conductas sociales y reproductoras han atraído la atención en cuanto a su participación y uso en condiciones clínicas, particularmente en procesos neurológicos y cognitivos. A continuación, se describen algunos ejemplos.

Se ha descrito que un incremento en la OT materna siete a nueve semanas antes del parto promueve en la madre durante la lactancia el reconocimiento de señales socioemocionales en los ojos del bebé (prueba de la lectura de la teoría de la mente a través de los ojos, RMET por sus siglas en inglés); lo cual, a su vez, influye en un adecuado comportamiento materno durante los dos a tres primeros años de vida.<sup>57</sup> Contrario a ese efecto positivo de la OT, cuando los padres, pero especialmente las madres, sufren la pérdida de un hijo, el trastorno de duelo prolongado (TPD) que pueden experimentar, aumenta los niveles de OT, inclusive comparados con un grupo control de individuos con depresión.<sup>74</sup>

En lo que concierne a la conducta social, la administración intranasal de OT a hombres sanos les facilita la habilidad de inferir los estados afectivos de otros a partir meramente de pistas visuales.<sup>75</sup> Además, les aumenta la atención por rostros que se muestran felices, apoyando que esta hormona modula procesos de atención primarios a señales que promueven la sociabilidad.<sup>76</sup>

Por otra parte, la administración intranasal de OT o VP induce diferencias sexuales en juegos basados en la cooperación, tales como el juego del ultimátum. La exposición a estas hormonas en hombres incrementa la actividad de ciertas áreas del cerebro (como el cuerpo estriado, la porción basal del prosencéfalo, la ínsula, la amígdala y el hipocampo),<sup>73</sup> las cuales se encuentran involucradas en la recompensa, los vínculos sociales, la excitación y la memoria. En contraste, la administración exógena de OT y VP en mujeres no parece tener efecto alguno en las áreas cerebrales antes mencionadas, aunque la VP aumenta la conducta conciliatoria tras un engaño.

Recientemente se ha descrito que los pacientes que padecen desorden afectivo comórbido (conforme al ICD-10) muestran niveles sistémicos significativamente más bajos de OT y beta-endorfina que los sujetos sanos, pero los niveles más bajos de estas hormonas se encontraron en las mujeres y sólo en los hombres que, además, sufrían de alcoholismo.<sup>77</sup> Además, los autores encontraron que en los pacientes alcohólicos, los niveles de OT, pero no de beta-endorfina previos a la rehabilitación, predicen la severidad del síndrome de abstinencia y el tiempo de recuperación.

Por otra parte, se ha descrito que los rasgos psicopáticos incrementan junto con la OT.<sup>78</sup> En un estudio llevado a cabo en un hospital forense con pacientes que padecieron desorden antisocial de la personalidad se reportaron mayores niveles de OT urinaria y salival, pero menores de VP, en comparación con los individuos que no padecieron la enfermedad.

Tanto en hombres como en mujeres, la OT parece jugar un papel relevante en el desarrollo intelectual de la autoconciencia por medio del aprendizaje y el reconocimiento de uno mismo como “yo” en tanto diferente a “otro” al activar estructuras subcorticales como el cuerpo estriado ventral, la amígdala y el hipocampo.<sup>74</sup>

A últimas fechas se ha estudiado también la participación de la OT y la VP en los procesos cognitivos y su uso en el tratamiento de los desórdenes mentales tanto en animales como en humanos. A raíz de los resultados obtenidos en estos trabajos se ha propuesto el uso de la administración intranasal de estas hormonas como coadyuvantes para tratar padecimientos como la adaptación al estrés,

la depresión, la esquizofrenia y el espectro del desorden autista.<sup>79</sup>

Todavía falta hacer más investigación sobre las diferencias que existen entre la OT y la VP sobre el comportamiento sociosexual y las patologías asociadas a los déficits de estas hormonas. Sin embargo, como se muestra en esta revisión, los trabajos que se han llevado a cabo hasta ahora ponen de manifiesto que existen diferencias sexuales en

los efectos de estos neuropéptidos, por lo tanto, el uso clínico de la OT y la VP deberá estar acorde al género de los pacientes.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

## Referencias

- Schäfer E, Vincent S. The physiological effects of extracts of the pituitary body. *J Physiol.* 1899;25(1):87.
- Herring P. A contribution to the comparative physiology of the pituitary body. *Q J Exp Physiol Transl Integr.* 1908;1(3):261-80.
- Lewis D, Miller J, Matthews S. The effects on blood-pressure of intravenous injections of extracts of the various anatomical components of the hypophysis. *Arch Intern Med.* 1911;7(6):785-800.
- Dale H. The action of extracts of the pituitary body. *Biochem J.* 1909;4(9):427-47.
- Bell W. The pituitary body and the therapeutic value of the infundibular extract in shock, uterine atony and intestinal paresis. *Br Med J.* 1909;2(2553):1609.
- Ott I, Scott J. The action of infundibulin upon the mammary secretion. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1910;8(2):48-9.
- Sharpey-Schafer E, Mackenzie K. The action of animal extracts on milk secretion. *Proc R Soc London Ser B.* 1911;568:16-22.
- Gaines W. A contribution to the physiology of lactation. *Am J Physiol.* 1915;38(2):285-312.
- Kamm O, Aldrich T, Grote I, Rowe L, Bugbee E. The active principles of the posterior lobe of the pituitary gland. I. The demonstration of the presence of two active principles. II. the separation of the two principles and their concentration in the form of potent solid preparations. *J Am Chem Soc.* 1928;50(2):573-601.
- Ely F, Petersen WE. Factors involved in the ejection of milk. *J Dairy Sci [Internet].* 1941;24(3):211-23. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(41\)95406-1](http://dx.doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(41)95406-1)
- du Vigneaud V, Ressler C, Swan JM, Roberts CW, Katsoyannis PG. The synthesis of oxytocin. *J Am Chem Soc.* 1954;76(12):3115-21.
- Carter C, Kenkel W, MacLean E, Wilson S, Perkeybile A, Yee J, et al. Is Oxytocin "Nature's Medicine"? *Pharmacol Rev.* 2020;72(4):829-61.
- Glavaš M, Gitlin-Domagalska A, Dębowski D, Ptaszyńska N, Łęgoska A, Rolka K. Vasopressin and its analogues: From natural hormones to multitasking peptides. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6).
- Veenema AH, Neumann ID. Central vasopressin and oxytocin release: Regulation of complex social behaviours. *Prog Brain Res.* 2008;170(08):261-76.
- Neugebauer V, Mazzitelli M, Cragg B, Ji G, Navratilova E, Porreca F. Amygdala, neuropeptides and chronic pain-related affective behaviors. *Neuropharmacology.* 2020;170:10852.
- Volpi S, Rabadan-Diehl C, Aguilera G. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic pituitary adrenal axis and stress adaptation. *Stress.* 2004;7(2):75-83.
- Fuchs U, Leipnitz C, Lippert TH. The action of oxytocin on sperm motility. In vitro experiments with bull spermatozoa. *Clin Exp Obstet & Gynecol [Internet].* 1989;16(4):95-97. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/MED/2627744>
- Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: Structure, function, and regulation. *Physiol Rev.* 2001;81(2):629-83.
- Cilz N, Cimerblit-Sabba A, Yong W. Oxytocin and vasopressin in rodent hippocampus. *Genes, Brain Behav.* 2019;18:E12535.
- Soloff MS, Alexandrova M, Fernstrom MJ. Oxytocin receptors: Triggers for parturition and lactation? *Science.* 1979;204(4399):1313-5.
- Lundwall A, Olsson AYM. Semenogelin II gene is replaced by a truncated LINE1 repeat in the cotton-top tamarin. *Biol Reprod.* 2001;65(2):420-5.
- Alwaal A, Breyer BN, Lue TF. Normal male sexual function: Emphasis on orgasm and ejaculation. *Fertil Steril [Internet].* 2015;104(5):1051-60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.033>
- Argiolas A, Gessa GL. Central functions of oxytocin. *Neurosci Biobehav Rev.* 1991;15(2):217-31.
- Filippi S, Vannelli GB, Granchi S, Luconi M, Crescioli C, Mancina R, et al. Identification, localization and functional activity of oxytocin receptors in epididymis. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;193(1-2):89-100.
- Gupta J, Russell RJ, Wayman CP, Hurley D, Jackson VM. Oxytocin-induced contractions within rat and rabbit ejaculatory tissues are mediated by vasopressin V1A receptors and not oxytocin receptors. *Br J Pharmacol.* 2008;155(1):118-26.
- Koshimizu T, Nakamura K, Egashira N, Hiroshima M, Nonoguchi H, Tanoue A. Vasopressin V1a and V1b receptors: From molecules to physiological systems. *Physiol Rev.* 2012;92(4):1813-64.
- Thibonnier M, Conarty DM, Preston J, Plesnicher CL, Dweik R, Erzurum SC. Oxytocin Receptors. 2013;140(3):1-9.
- Maybauer MO, Maybauer DM, Enkhbaatar P, Traber DL. Physiology of the vasopressin receptors. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008;22(2):253-63.
- Moore FL, Lowry CA. Comparative neuroanatomy of vasotocin and vasopressin in amphibians and other vertebrates. *Comp Biochem Physiol - C Pharmacol Toxicol Endocrinol.* 1998;119(3):251-60.
- Goodson JL, Bass AH. Social behavior functions and related anatomical characteristics of vasotocin/vasopressin systems in vertebrates. *Brain Res Rev.* 2001;35(3):246-65.
- Goodson JL. The vertebrate social behavior network: Evolutionary themes and variations. *Horm Behav.* 2005;48(1 SPEC. ISS.):11-22.

32. Buijs RM. Vasopressin and oxytocin-their role in neurotransmission. *Pharmacol Ther.* 1983;22(1):127-41.
33. De Vries GJ, Buds RM, Swaab DF. Ontogeny of the vasopressinergic neurons of the suprachiasmatic nucleus and their extrahypothalamic projections in the rat brain-presence of a sex difference in the lateral septum. *Brain Res.* 1981;218(1-2):67-78.
34. Ishunina TA, Swaab DF. Vasopressin and oxytocin neurons of the human supraoptic and paraventricular nucleus; size changes in relation to age and sex. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(12):4637-44.
35. de Vries GJ. Sex differences in vasopressin and oxytocin innervation of the brain. *Prog Brain Res.* 2008;170(08):17-27.
36. Rood BD, Stott RT, You S, Smith CJW, Woodbury ME, De Vries GJ. Site of origin of and sex differences in the vasopressin innervation of the mouse (*Mus musculus*) brain. *J Comp Neurol.* 2013;521(10):2321-58.
37. Shapiro LE, Insel TR. Ontogeny of oxytocin receptors in rat forebrain: A quantitative study. *Synapse.* 1989;4(3):259-66.
38. Bale TL, Dorsa DM, Johnston CA. Oxytocin receptor mRNA expression in the ventromedial hypothalamus during the estrous cycle. *J Neurosci.* 1995;15(71):5058-64.
39. Coirini H, Johnson A, McEwen B. Estradiol modulation of oxytocin binding in the ventromedial hypothalamic nucleus of male and female rats. *Neuroendocrinology.* 1989;50:193-8.
40. De Kloet ER, Voorhuis TAM, Elands J. Estradiol induces oxytocin binding sites in rat hypothalamic ventromedial nucleus. *Eur J Pharmacol.* 1985;118(1-2):185-6.
41. De Kloet ER, Voorhuis DAM, Boschma Y, Elands J. Estradiol modulates density of putative "oxytocin receptors" in discrete rat brain regions. *Neuroendocrinology.* 1986;44(4):415-21.
42. Quiñones-Jenab V, Jenab S, Ogawa S, Adan R, Burbach J, Pfaff D. Effects of estrogen on oxytocin receptor messenger ribonucleic acid expression in the uterus, pituitary, and forebrain of the female rat. *Neuroendocrinology.* 1997;65:9-17.
43. Yao S, Bergan J, Lanjuin A, Dulac C. Oxytocin signaling in the medial amygdala is required for sex discrimination of social cues. *Elife.* 2017;6:E31373.
44. Dumais K, Veenema A. Vasopressin and oxytocin receptor systems in the brain: Sex differences and sex-specific regulation of social behavior. *Front Neuroendocrinol.* 2016;40:1-23.
45. Häussler H, Jirikowski G, Caldwell J. Sex differences among oxytocin-immunoreactive neuronal systems in the mouse hypothalamus. *J Chem Neuroanat.* 1990;3(4):271-6.
46. Qiao X, Yan Y, Wu R, Tai F, Hao P, Cao Y, et al. Sociality and oxytocin and vasopressin in the brain of male and female dominant and subordinate mandarin voles. *J Comp Physiol A Neuroethol Sensory, Neural, Behav Physiol.* 2014;200(2):149-59.
47. Insel T, Shapiro L. Oxytocin receptor distribution reflects social organization in monogamous and polygamous voles. *Ann N Y Acad Sci.* 1992;652(1):448-51.
48. Smeltzer MD, Curtis JT, Aragona BJ, Wang Z. Dopamine, oxytocin, and vasopressin receptor binding in the medial prefrontal cortex of monogamous and promiscuous voles. *Neurosci Lett.* 2006;394(2):146-51.
49. 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. *Neuroscience.* 2005;135(1):147-54.
50. Richard S, Zingg HH. The human oxytocin gene promoter is regulated by estrogens. *J Biol Chem.* 1990;265(11):6098-103.
51. Mohr E, Schmitz E. Functional characterization of estrogen and glucocorticoid responsive elements in the rat oxytocin gene. *Mol Brain Res.* 1991;9(4):293-8.
52. Dawood M, Ylikorkala O, Trivedi D, Fuchs F. Oxytocin in maternal circulation and amniotic fluid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;43(3):429-34.
53. Giraldi A, Enevoldsen A, Wagner G. Oxytocin and the initiation of parturition. A review. *Dan Med Bull.* 1990;37(4):377-83.
54. Silber M, Larsson B, Uvnas-Moberg K. Oxytocin, somatostatin, insulin and gastrin concentrations vis-a-vis late pregnancy, breastfeeding and oral contraceptives. *Acta Obs Gynecol Scand.* 1991;70(4-5):283-9.
55. Meddle SL, Bishop VR, Gkoumassi E, Van Leeuwen FW, Douglas AJ. Dynamic changes in oxytocin receptor expression and activation at parturition in the rat brain. *Endocrinology.* 2007;148(10):5095-104.
56. Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldman R, Weller A. Oxytocin during pregnancy and early postpartum: Individual patterns and maternal-fetal attachment. *Peptides.* 2007;28(6):1162-9.
57. MacKinnon AL, Carter CS, Feeley N, Gold I, Hayton B, Santhakumaran S, et al. Theory of mind as a link between oxytocin and maternal behavior. *Psychoneuroendocrinology [Internet].* 2018;92:87-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.03.018>
58. Carter CS. Oxytocin Pathways and the Evolution of Human Behavior. 2014;(August 2013):1-23.
59. Bredewold R, Veenema AH. Sex differences in the regulation of social and anxiety-related behaviors: insights from vasopressin and oxytocin brain systems. *Curr Opin Neurobiol.* 2018;49:132-40.
60. Tribollet E, Barberis C, Arsenijevic Y. Distribution of vasopressin and oxytocin receptors in the rat spinal cord: Sex-related differences and effect of castration in pudendal motor nuclei. *Neuroscience.* 1997;78(2):499-509.
61. Carter CS. Oxytocin and sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 1992;16(2):131-44.
62. Dhakar M, Stevenson E, Caldwell H. Oxytocin, vasopressin, and their interplay with gonado steroids. In: E C, Pfaff D, M K, editors. *Oxytocin, vasopressin and related peptides in the regulation of behavior.* New York: Cambridge University Press; 2013. p. 3-26.
63. Young LJ. Oxytocin and vasopressin receptors and species-typical social behaviors. *Horm Behav.* 1999;36(3):212-21.
64. Hammock EAD. Developmental perspectives on oxytocin and vasopressin. *Neuropsychopharmacology.* 2015;40(1):24-42.
65. Yuen K, Garner J, Carson D, Keller J, Lembke A, Hyde S, et al. Plasma oxytocin concentrations are lower in depressed vs. healthy control women and are independent of cortisol. *J Psychiatry Res.* 2014;51:30-6.
66. Yang SY, Cho SC, Yoo HJ, Cho IH, Park M, Kim BN, et al. Association study between single nucleotide polymorphisms in promoter region of AVPR1A and Korean autism spectrum disorders. *Neurosci Lett [Internet].* 2010;479(3):197-200. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2010.05.050>
67. LoParo D, Waldman ID. The oxytocin receptor gene (OXTR) is associated with autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2015;20(5):640-6.
68. Cataldo I, Azhari A, Esposito G. A review of oxytocin and arginine-vasopressin receptors and their modulation of autism spectrum disorder. *Front Mol Neurosci.* 2018;11(February):1-20.
69. Skodol AE, Bender DS. Why are women diagnosed borderline more than men? *Psychiatr Q.* 2003;74(4):349-60.

70. Bertsch K, Schmidinger I, Neumann ID, Herpertz SC. Reduced plasma oxytocin levels in female patients with borderline personality disorder. *Horm Behav* [Internet]. 2013; 63(3):424-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.11.013>
71. Jobst A, Dehning S, Ruf S, Notz T, Buchheim A, Henning-Fast K, et al. Oxytocin and vasopressin levels are decreased in the plasma of male schizophrenia patients. *Acta Neuropsychiatr*. 2014;26(6):347-55.
72. Kokras N, Dalla C. Sex differences in animal models of psychiatric disorders. *Br J Pharmacol*. 2014;171(20):4595-619.
73. Rilling JK, DeMarco AC, Hackett PD, Chen X, Gautam P, Stair S, et al. Sex differences in the neural and behavioral response to intranasal oxytocin and vasopressin during human social interaction. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;39(1):237-48.
74. Demarchi L, Pawluski JL, Bosch OJ. The brain oxytocin and corticotropin-releasing factor systems in grieving mothers: What we know and what we need to learn. *Peptides* [Internet]. 2021;143:170593. Disponible en: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03282465>
75. Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz SC. Oxytocin Improves "Mind-Reading" in Humans. *Biol Psychiatry*. 2007;61(6):731-3.
76. Domes G, Sibold M, Schulze L, Lischke A, Herpertz SC, Heinrichs M. Intranasal oxytocin increases covert attention to positive social cues. *Psychol Med*. 2013;43(8):1747-53.
77. Roschina O V., Levchuk LA, Boiko AS, Michalitskaya E V., Epimakhova E V., Losenkov IS, et al. Beta-endorphin and oxytocin in patients with alcohol use disorder and comorbid depression. *J Clin Med*. 2021;10(23).
78. Berends YR, Tulen JHM, Wierdsma AI, Van Pelt J, Feldman R, Zagoory-Sharon O, et al. Oxytocin and vasopressin in male forensic psychiatric patients with personality disorders and healthy controls. *J Forensic Psychiatry Psychol*. 2022;33(1):130-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14789949.2021.1985158>
79. Abramova O, Zorkina Y, Ushakova V, Zubkov E, Morozova A, Chekhonin V. The role of oxytocin and vasopressin dysfunction in cognitive impairment and mental disorders. *Neuropeptides*. 2020;83(August):102079. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.npep.2020.102079>