

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**



**EFFECTO DEL ESTRÉS EN LA COGNICIÓN SOCIAL.
MODULACIÓN POR EVENTOS VITALES ESTRESANTES
TEMPRANOS Y POR POLIMORFISMOS DE LOS GENES
OXTR, SLC6A4 y OPRM1.**

RAÚL VENTURA-JUNCÁ DOMÍNGUEZ

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS BIOMEDICAS

**Director de Tesis: Prof. Luisa Herrera Cisterna
Prof. Pablo Gaspar**

2017

Para Natalia, Sofía, Pedro, Francisco,
Bernardita, Santiago y Magdalena.

Para quienes padecen trastornos
de salud mental

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a mi directora de tesis Luisa Herrera Cisterna por su paciencia, disciplina y dedicación en el trabajo de preparación y desarrollo del presente estudio. Quisiera destacar su prolijidad en las tareas de revisión de escritos y en el trabajo de laboratorio. Asimismo, quisiera agradecer al codirector de tesis por su revisión y comentario del proyecto de tesis. Junto a estos, quisiera agradecer a la comisión de examen por sus útiles comentarios y desafíos en relación a potenciales análisis de datos a realizar.

También, quisiera destacar los valiosos consejos de Jaime Silva de la Universidad del Desarrollo para la preparación del proyecto también.

En relación al trabajo de campo quisiera agradecer a Karina Jaramillo en la capacitación del TSST y a las psicólogas que colaboraron en las evaluaciones clínicas (TSST y TSST placebo), en especial, a Ricarda Harsh y Camila Santibáñez, por su compromiso y dedicación.

En relación al trabajo de laboratorio quisiera agradecer a Egardo Caamaño, del laboratorio de Endocrinología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile por su buena disposición en el análisis del cortisol salival. Así también, a Paola González, Soledad Asenjo, Ana Belén Miranda, Francisco Cea y Francisco Cornejo del laboratorio de Genética Humana de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, por su colaboración en los análisis genéticos.

Finalmente, en relación al espacio físico quisiera agradecer la disponibilidad de la Clínica Psiquiátrica Universitaria, en especial a Valeria de Ángel por las facilidades en la utilización de salas adecuadas para la evaluación.

INDICE

AGRADECIMIENTOS	iii
RESUMEN	v
ABSTRACT	vi
INTRODUCCIÓN	1
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	24
SUJETOS Y MÉTODOS	25
RESULTADOS	33
DISCUSIÓN	63
LIMITACIONES	80
CONCLUSIONES	81
BIBLIOGRAFÍA	82

RESUMEN

La cognición social corresponde a la capacidad de comprender y actuar en base a información obtenida de la interacción con otros individuos. Incluye funciones como el reconocimiento de expresiones emocionales, la imitación y la lectura de las intenciones de otros. Se han observado varios tipos de deficiencias en la cognición social en trastornos neurológicos y psiquiátricos. Existen estudios que muestran que el estrés podría tener diferentes efectos sobre la cognición según la intensidad de este, mejorándola o dañándola según los niveles de estrés. La respuesta al estrés y la percepción emocional están moduladas por distintas variables tales como ambientales y genéticas. Entre las primeras está el estrés temprano en la vida y entre las segundas figuran algunos polimorfismos de genes, como el OXTR involucrado en conductas prosociales, el OPRM1 involucrado tanto en la respuesta de estrés como en la cognición social y el SLC6A4 involucrado en la regulación emocional. La hipótesis de esta tesis plantea que “El estrés disminuye la cognición social, y esta disminución es afectada tanto por antecedentes de estrés temprano como por polimorfismos de los genes OXTR, SLC6A4 y OPRM1”. Este es un estudio caso control en el que a 72 personas se les evaluó la cognición social mediante el reconocimiento de expresiones faciales y una prueba de mentalización o capacidad de lectura de la mente. Esta evaluación se realizó en presencia y ausencia de estrés. Se encontró que el estrés disminuye el reconocimiento facial de emociones y que la mentalización es afectada por la carga de cortisol en forma de U invertida. En relación a la sensibilidad al estrés, se encontró mayor mentalización en individuos con antecedente de trauma, así también en individuos portadores del alelo A del gen OXTR y mayor reconocimiento facial de emociones en los portadores del alelo G del gen OPRM1. Se encontraron interacciones entre el rasgo de temperamento “búsqueda de novedades” y los portadores del genotipo A del gen OXTR. La disminución en la cognición social ante el estrés, sería resultado de una sobrecarga del sistema de la cognición social que podría estar relacionada con mayor riesgo de trastornos mentales. Los resultados de este estudio podrían aportar en la pesquisa de personas en riesgo y facilitar su intervención precoz.

ABSTRACT

Social cognition is defined as the ability to understand and act based on information obtained from interaction with other individuals. It includes dimensions such as the recognition of emotional expressions, imitation and the ability “to read” the feelings and intentions of others. Several types of deficiencies in social cognition have been observed in neurological and psychiatric disorders. On the other hand, it has been observed that stress affects performance in many cognitive functions. Some studies show that stress could have effects on cognition according to its intensity, improving or worsening, depending on stress levels. However, there is little information regarding its influence on social cognition. The response to stress and emotional perception are modulated by different environmental and genetic variables. Early stress in life is an important environmental variable and some gene polymorphisms such as OXTR involved in prosocial behaviors, SLC6A4 involved in emotional regulation and OPRM1 involved in both stress response and social cognition are considered relevant among genetic variables. The hypothesis of this thesis states that "Stress decreases social cognition, and this decrease is affected both by early stress history and by polymorphisms of the OXTR, SLC6A4 and OPRM1 genes". This is a case-control study in which social cognition were assessed in 72 people through the recognition of facial expressions and a mentalization test or ability to read the mind. This evaluation was carried out in the presence and absence of stress. It was found that stress decreases the facial recognition of emotions and that mentalization is affected by the inverted U-shaped cortisol load. We found that in relation to stress sensitivity, individuals with a history of trauma, as well as in individuals carrying the A allele of the OXTR gene improves mentalization and the G allele carriers of the OPRM1 gene, improves facial emotion recognition. Interactions were found between the temperament trait "novelty seeking" and the carriers of genotype A of the OXTR gene. The decrease in social cognition in response to stress would be the result of an overload of the social cognition system that could be related to a higher risk of mental disorders. The results of this study could contribute to the detection of people at risk and facilitate their early intervention.

INTRODUCCIÓN

Bases filogenéticas de la socialización.

Una de las estrategias evolutivas para la supervivencia y reproducción ha sido la formación de sistemas sociales [1]. Los seres vivos han desarrollado diferentes mecanismos de adaptación al medio. Esto les permite adaptarse a ambientes nuevos e inestables facilitando el desarrollo de su progenie. Esta adaptación al medio depende de lo que se ha denominado historias vitales de la especie, que se refiere a como los organismos invierten en crecimiento, reproducción y supervivencia [2]. Respecto a esto, se han descrito dos grandes estrategias de crecimiento de la población: Las estrategias K y r. La estrategia K de crecimiento de la población se desarrolla en ambientes estables en los cuales los cuidadores tienen pocas crías, pero invierten mucho tiempo en el cuidado de estas. Un ejemplo de esta estrategia se da en ballenas, elefantes y primates, incluido el hombre. Por el contrario, la estrategia r se observa en ambientes inestables con muchos depredadores, en los cuales la reproducción da origen a muchas crías, pero con mucha mortalidad; ejemplo de esta estrategia son los peces y roedores entre otros [3]. Como se observa en la figura 1 las tasas de crecimiento de la población son elevadas en la estrategia r pero con alta mortalidad. La estrategia k, por su parte, presenta un lento crecimiento, unido a una baja mortalidad que se traducen en estabilidad de la población.

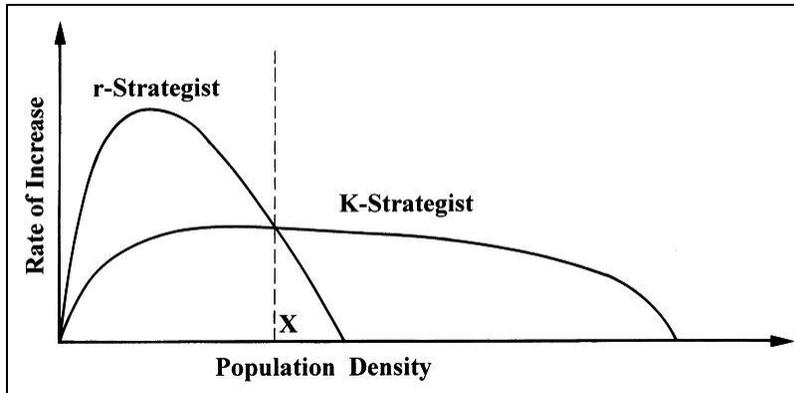


Figura 1. Estrategias de selección K y r. Se observa que la estrategia r presenta un crecimiento de su población brusco, pero a su vez una disminución brusca de sus individuos. Al contrario, en la estrategia K hay baja progenie, pero más estable en el tiempo.

Desde el punto de vista evolutivo, se observa un gradiente entre las estrategias evolutivas r y K desde organismos muy simples como las bacterias, hacia organismos que requieren cada vez mayores complejidades en su organización como organismo biológico [4]. (Figura 2). En esta gradiente hay progresivos cambios de tamaño y morfológicos entre las especies. Uno de las adaptaciones más importantes ha sido contar con un centro integrador que mantenga capaz de dar respuesta rápidas y adecuadas al medio, permitiendo a los organismos adaptarse. Este centro integrador es el cerebro. Este permite una interacción compleja con el medio que es de vital importancia para la sobrevivencia.

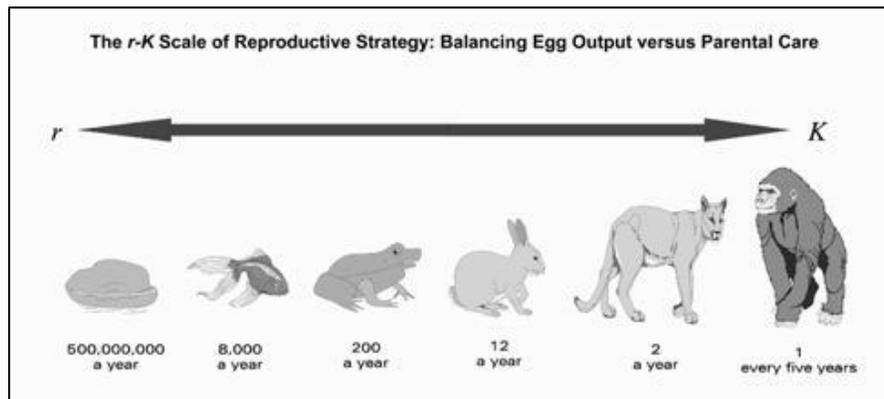


Figura 2. Estrategias de selección K y r en el marco de referencia evolutivo. Se observa una gradiente hacia especies con menos cantidad de individuos, pero más especializados [4].

El proceso de individuación descrito en la gradiente evolutiva, ha llevado a adaptaciones progresivas durante la evolución que están marcadas especialmente por el crecimiento progresivo de estructuras cerebrales. Así se ha observado un progresivo aumento en la proporción del cerebro en relación al tamaño del organismo y más específicamente de la neocorteza en proporción al tamaño del cerebro. Interessantemente, se ha observado que existe una relación entre la razón de la neocorteza en relación a la masa total del cerebro; y el número de individuos que pertenecen al grupo (Figura 3) apuntando a que una parte importante del desarrollo de la neocorteza estaría relacionada con las interacciones sociales [5].

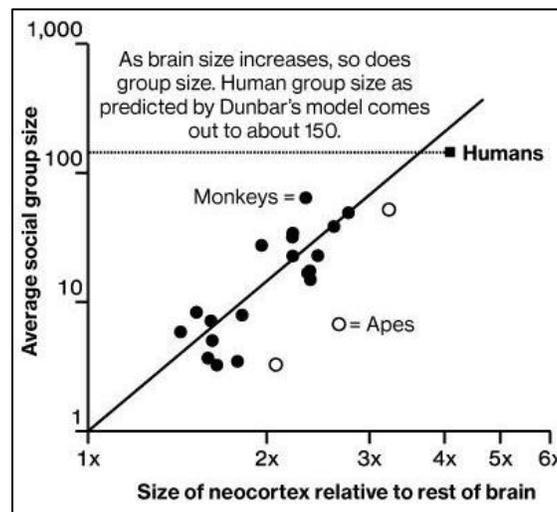


Figura 3. Tamaño del grupo social en relación a la proporción de neocorteza en relación al cerebro. Se observa una relación directamente proporcional entre el tamaño del grupo de la especie estudiada y la proporción de neocorteza respecto de la masa del cerebro

A pesar de que estas habilidades significan un alto gasto energético, otorgan una mayor capacidad de adaptación al medio, por ejemplo, en la adecuación biológica permitiendo mayor sobrevivencia de la progenie. El desarrollo de estos sistemas de habilidades cognitivas que permiten obtener información rápida y precisa de otros individuos del grupo

y de sí mismo, constituye lo que se denomina cognición social y permiten una adecuada adaptación del grupo a los cambios de contingencias. Dentro de estas capacidades cognitivas superiores están la capacidad del reconocimiento del yo y también la capacidad de inferir las motivaciones e intenciones de los otros. En primates sometidos a situaciones de estrés, por ejemplo en la competencia por alimento, se ha observado como estos son capaces de inferir intenciones de otros y así adecuar la propia conducta [1]. En humanos, estas capacidades se desarrollan tempranamente y son muy importantes en el proceso de socialización. Los trastornos psiquiátricos como el autismo y la esquizofrenia, son ejemplos de los devastadores efectos que tienen en la adaptación, la pérdida de estas funciones. Estos trastornos con alteraciones severas de la cognición social son de baja prevalencia en la población, pero con un intenso efecto sobre la calidad de vida del individuo y su entorno. Asimismo, progresivamente se ha ido observando alteraciones de la cognición social en trastornos más comunes como los trastornos ansiosos, el trastorno depresivo mayor, el trastorno de personalidad límite y el trastorno bipolar entre otros [6-8].

Definición y ámbitos de la cognición social.

La cognición social se define como el proceso mental involucrado en la interacción social, y que incluyen percibir, interpretar y dar respuesta a las intenciones, disposiciones y conductas de otros [5]. La cognición social integra diversos ámbitos. Estos incluyen las formas simples de cognición social, como el reconocimiento por una vía sensitiva y formas más complejas de cognición social como la imitación, la empatía y la mentalización (Figura 4). Entre las formas de reconocimiento emocional por vías sensitivas, se ha estudiado el reconocimiento emocional a través de vías auditivas por medio de la prosodia, esto es, la

entonación emocional del discurso [9] , a través del tacto [10] y con mayor amplitud a través del reconocimiento visual de posturas corporales o expresiones emocionales faciales a través de la vía visual . Dentro de estas últimas una de las más usadas es el reconocimiento facial de emociones [6, 11]. Otro elemento relativamente simple de la cognición social es la imitación, capacidad clave para el desarrollo de la socialización. Ha sido más ampliamente estudiado desde el descubrimiento de las neuronas espejo, neuronas que disparan no sólo ante la ejecución de una acción, sino que también ante la observación de un tercero ejecutando la misma acción [12]. La empatía es un nivel más complejo de cognición social mediante el cual un individuo es capaz de sentir los sentimientos de una tercera persona y se observa en algunos mamíferos superiores [13]. Finalmente, la teoría de la mente, incluye capacidades más complejas como atribuir intenciones, comprender estados mentales e influir en decisiones morales respecto a terceros [14].

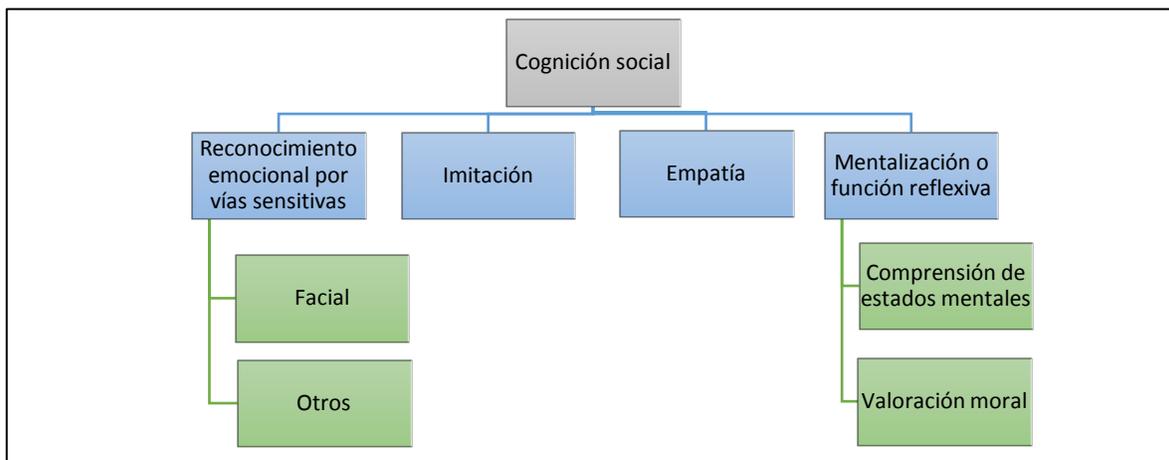


Figura 4. Estructura de la cognición social. La cognición social incluye el reconocimiento emocional por vías sensitivas, la imitación, empatía y las formas más complejas como la teoría de la mente.

Expresiones emocionales y su reconocimiento. Una de las fuentes más importantes para la obtención de información social es el rostro. Entre las numerosas observaciones de Darwin, se encuentra un estudio sobre la similitud de las expresiones emocionales en humanos y en algunos animales [15]. En esta investigación hace un recorrido descriptivo sobre distintas emociones y destaca las ventajas adaptativas de las expresiones emocionales y como estas se generan por repetición [16]. Continuando estas observaciones, Ekman en estudios de aborígenes de Papua Nueva Guinea, constató la universalidad de algunas expresiones emocionales. Observó que tanto estos aborígenes como individuos norteamericanos comprendían del mismo modo expresiones emocionales básicas. De este modo, se definieron seis emociones básicas: repugnancia, alegría, ira, miedo, sorpresa y tristeza [17, 18]. Posteriormente agregó otras que llamó secundarias (por ejemplo: orgullo, venganza, rencor). A partir de esto, se han desarrollado distintas herramientas que permiten evaluar la capacidad de reconocimiento facial de emociones, las cuales generalmente consisten en la presentación seriada de expresiones emocionales de rostros humanos [19].

La cognición social es una herramienta adaptativa esencial en el diario vivir, y su deterioro se ha asociado a muchos trastornos mentales. En una reciente revisión sistemática de reconocimiento facial de emociones (RFE) en niños, se observa alteraciones en esta capacidad en un amplio rango de trastornos [11]. Hay alteraciones en el RFE en esquizofrenia, trastornos del ánimo, de ansiedad y trastorno de alimentación, entre otros. Por ejemplo, en el trastorno bipolar se ha observado mayor frecuencia de errores en el reconocimiento facial de emociones e interesantemente la misma alteración se presenta en familiares de primer grado de estos. A su vez se ha observado que la farmacoterapia no mejora estas alteraciones. En adultos los resultados obtenidos son muy similares a los

encontrados en niños y adolescentes. En el trastorno de **personalidad límite**, cuadro caracterizado por inestabilidad emocional e impulsividad, se ha observado deficiencias en la cognición social como en reconocimiento de emociones, tales como el miedo, la rabia y la tristeza [20]. En **esquizofrenia** se ha descrito disminución en el reconocimiento de la rabia, el rechazo, la tristeza y la alegría respecto de controles [21] Asimismo, en **bipolares**, se han observado deficiencias en reconocimiento de expresiones de rechazo y de alegría. Interesantemente, estos déficits han sido también encontrados en periodos de remisión[22].

Lo descrito hasta aquí da cuenta de la importancia del estudio de la cognición social y, además, dado que estas alteraciones permanecen en períodos de remisión, y que se observan en familiares de primer grado, pudiera plantearse que estas alteraciones de la cognición social podrían ser útiles como marcadores de vulnerabilidad a enfermedades psiquiátricas. [11].

Comprensión de estados mentales de otros (mentalización). Una fuente más compleja de información social es la evaluación de la capacidad de comprender sentimientos y pensamientos ajenos, habilidades propias de lo que se ha llamado teoría de la mente (ToM). Esta, propone explicar esta dimensión que es propia de humanos y primates superiores. La evaluación de las capacidades ToM es relativamente reciente en la literatura. Uno de sus experimentos seminales es el conocido como “la creencia falsa” (False belief) (Figura 5). En este experimento, se presentan dos cajas y se guarda un juguete en una de ellas frente a un individuo (o títere). Luego se hace salir al individuo y se cambia el objeto de caja y se le pregunta a un niño donde buscará el individuo que salió. Consistentemente los menores de

4 años responden en relación a la información que ellos poseen, señalando que buscará en la caja a donde fue cambiado, sin comprender que el individuo que salió tiene otra información. Solo después de los 4 años pueden comprender la perspectiva del individuo que salió [23]. Posteriormente se han desarrollado instrumentos de evaluación que incluyen imágenes y videos, que han permitido estudiar alteraciones en la capacidad para mentalizar o interpretar adecuadamente los estados mentales de otros.

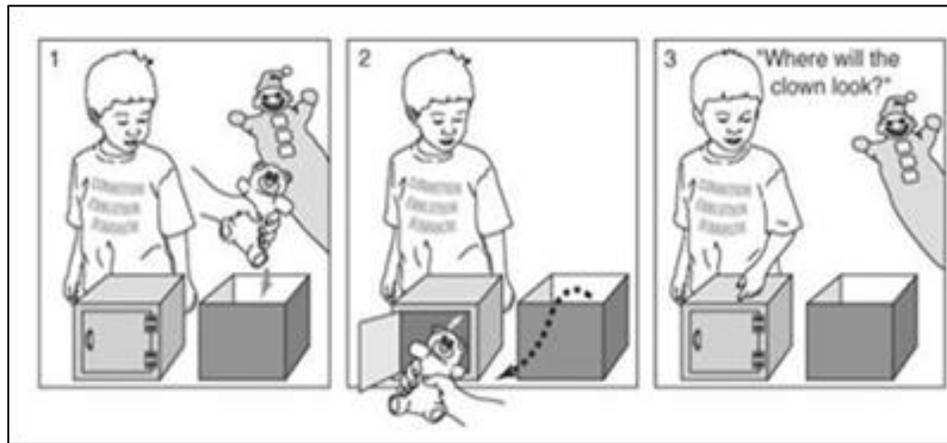


Figura 5. Prueba de la falsa creencia. (False belief test). Se le presentan dos cajas a un niño en presencia de un individuo o títere, y se introduce un muñeco en una de las cajas. Luego el payaso sale y se cambia el muñeco de caja. A continuación se le pregunta al niño donde buscará al muñeco al payaso [23].

Tal como ocurre con el reconocimiento facial de emociones, se han encontrado alteraciones en la mentalización en cuadros psiquiátricos, como los trastornos ansiosos, el trastorno depresivo mayor, la bipolaridad y la esquizofrenia [24]. Por ejemplo, usando el protocolo *Movie for Assessment of Social Cognition (MASC)*, un video de 15 minutos donde se plantean preguntas respecto a la perspectiva de los individuos que aparecen en el video, se observaron alteraciones en la capacidad de comprender perspectivas de terceros en pacientes ansiosos [25]. Estos tendían a atribuir mayor intensidad emocional y mayores significados (sobrementalización) a las experiencias emocionales de terceros. Por otro lado,

en trastorno por estrés postraumático, se ha observado un importante déficit en la capacidad de mentalización. En el trastorno obsesivo compulsivo también se ha encontrado una disminución de esta capacidad, pero en menor grado [25]. En pacientes deprimidos con baja mentalización se ha encontrado mayor frecuencia de recaídas un año después de la remisión del cuadro depresivo [26]. También se ha observado disminución de estas capacidades en pacientes con trastorno de personalidad límite [27]. Las alteraciones de la mentalización observadas en pacientes esquizofrénicos también están presentes en sus familiares [28].

Las evidencias expuestas anteriormente permiten ver la relevancia de la cognición social en el ámbito clínico. Es interesante destacar que muchas de estas evidencias plantean que las alteraciones en la cognición no están restringidas al período sintomático del cuadro clínico, sino que tienden a ser más constitucionales del individuo. Desde este punto de vista, el estudio de individuos sin trastornos aparentes resulta importante para comprender como se procesa la información social y, eventualmente, poder distinguir individuos de riesgo permitiendo una intervención temprana.

Cognición social. Organización cerebral.

La cognición social conforma una amplia red de circuitos en el cerebro y a partir de la observación de trastornos neurológicos y psiquiátricos se ha podido ir reconociendo las estructuras involucradas. Por ejemplo, en la variante conductual de la demencia frontotemporal se observa una progresiva incapacidad para reconocer emociones negativas, especialmente la rabia y el rechazo, y dificultad para mentalizar. Esto se correlaciona a una

progresión en la neuropatología, que va desde una degeneración focalizada en la corteza cingulada anterior hasta comprometer la ínsula y regiones subcorticales. La atrofia de la amígdala presente en esta demencia, es un rasgo diferenciador respecto de otras demencias [6]. Por otro lado, el autismo, que afecta severamente la interacción social, ha permitido reconocer otras regiones involucradas en el procesamiento social como el surco temporal superior, región donde se encuentra las neuronas espejo, el giro fusiforme y la amígdala [7]. A partir de las consecuencias funcionales de los trastornos neurológicos y psiquiátricos que afectan la cognición social, se ha organizado lo que se ha denominado “cerebro social”, el cual estaría estructurado en cuatro grandes grupos de redes o circuitos neuronales (Figura 6). Una primera red correspondería a la red amigdalina (color rojo), la cual estaría encargada de la detección de estímulos sociales emocionales y de disparar respuestas emocionales ante estos, especialmente los relacionados al miedo. Esta red involucraría a los núcleos amigdalinos, la corteza prefrontal ventromedial, corteza cingulada anterior, la unión temporoparietal y el surco temporal superior.

Una segunda red neuronal, denominada red de la mentalización (color celeste), se activa al pensar en los estados mentales de otros individuos, es decir en las intenciones y disposiciones mentales de otros. Involucra estructuras como la corteza prefrontal dorsomedial, polo temporal y la unión temporo-parietal. Un tercer neurocircuito, corresponde a la red de la empatía (color azul), cuya función sería empatizar o compartir las emociones de otros individuos. Estaría estructurada en base a la ínsula y parte de la corteza cingulada anterior. La cuarta red, llamada la red espejo (color verde) se activa con la sola observación de la acción de otro individuo. Implicaría las regiones del lóbulo parietal inferior y la corteza premotora (región F5) [8] (Figura 6).

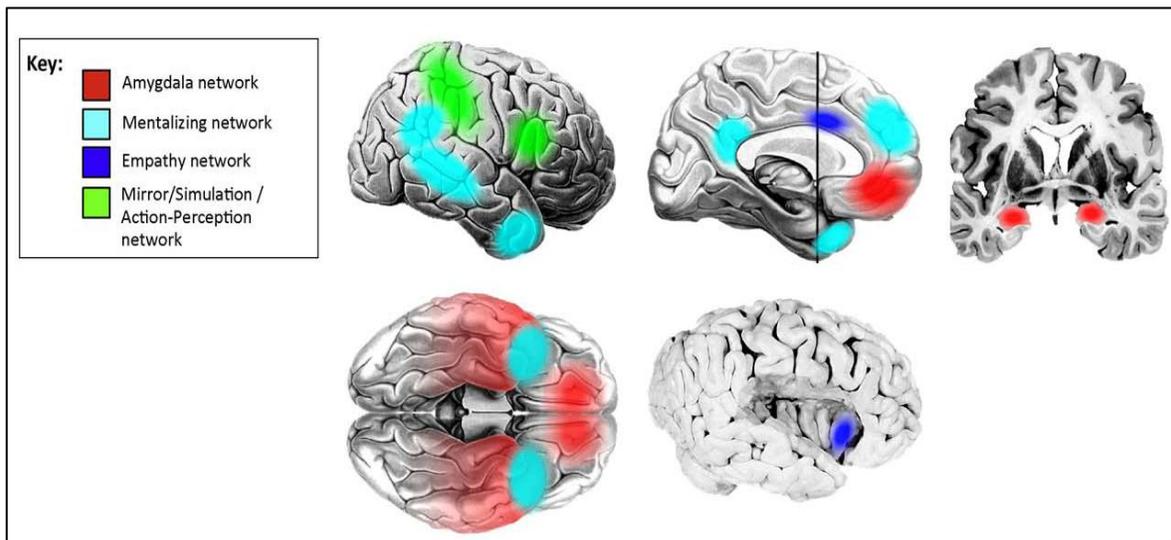


Figura 6. Redes neuronales involucradas en la cognición social. Se muestra la red amigdalina (rojo), la red de la mentalización (celeste), de la empatía (azul) y del sistema de neuronas espejo (verde) [8].

La respuesta de estrés y su influencia sobre la cognición social.

Cuando un individuo es expuesto a una situación de exigencia de rendimiento, se ha observado que puede presentar dos tipos de respuestas. Si la tarea que debe realizar es sencilla y no requiere mayor atención se observa que el rendimiento mejora persistentemente en proporción a la exigencia hasta llegar a un techo (Figura 7). Al contrario, en pruebas de mayor complejidad y que requieren mayor atención se observa una curva tipo U invertida en la cual inicialmente hay un aumento proporcional del rendimiento ante la exigencia hasta llegar a un máximo, luego de lo cual hay una disminución progresiva del rendimiento en la medida que sigue aumentando la exigencia (Figura 7). Esto es lo que se conoce como ley Yerkes-Dodson [29, 30].

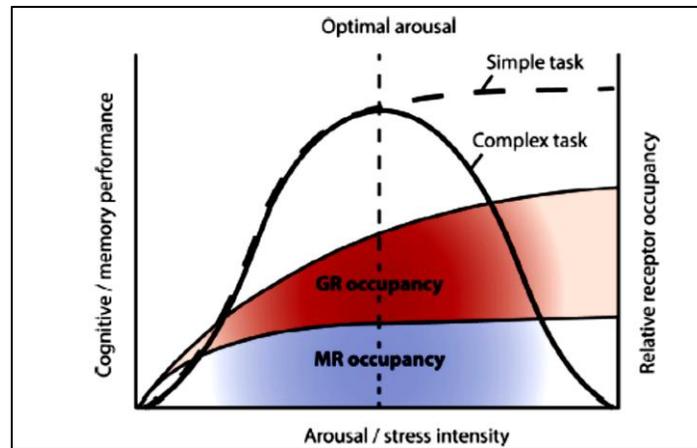


Figura 7. Curva estrés rendimiento. Se observa que a medida que aumenta el estrés hay una progresiva mejoría en el rendimiento hasta un máximo, después del cual hay una declinación de este. Se observa que a niveles bajos de estrés hay ocupación de los receptores MR y a mayores niveles de estrés se ocupan los receptores GR

Regulación normal del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal (HPA). Desde un punto de vista biológico, la activación del eje HPA se inicia con la estimulación de un grupo de neuronas ubicadas en el núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo que sintetizan y liberan la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) [31]. La CRH en la pituitaria se une a receptores de CRH (CRHR) y estimula la liberación de hormona adrenocorticotrofica (ACTH) que, a su vez, estimula la síntesis y secreción de glucocorticoides (GCs), cortisol en humanos, por la corteza suprarrenal. Sus efectos son mediados por unión a dos tipos de receptores intracelulares, con alta afinidad a los receptores de mineralocorticoides (MRs) y con baja afinidad a los de glucocorticoides (GR) [32]. Después de la unión con los glucocorticoides, estos receptores se translocan al núcleo y se unen a elementos de respuesta a GCs en genes específicos, activando o suprimiendo la transcripción de genes de manera célula-específica. La activación del eje HPA es normalmente regulada por retroalimentación negativa de los GCs a nivel hipofisiario, hipotalámico e hipocampal [33]. Esto se lleva a cabo mediante la unión de los glucocorticoides al receptor GR el cual

permite la inhibición del eje cuando la respuesta ya ha sido suficiente. Dado que los MR presentan mayor afinidad por los glucocorticoides, estos son ocupados rápidamente en presencia de un estresor y están relacionados con la primera parte de la respuesta a estrés que básicamente está implicado en la retención de agua y sal. Sólo posteriormente hay una ocupación de los receptores GR con los consecuentes efectos metabólicos y la consecuente regulación del eje (Figura 8).

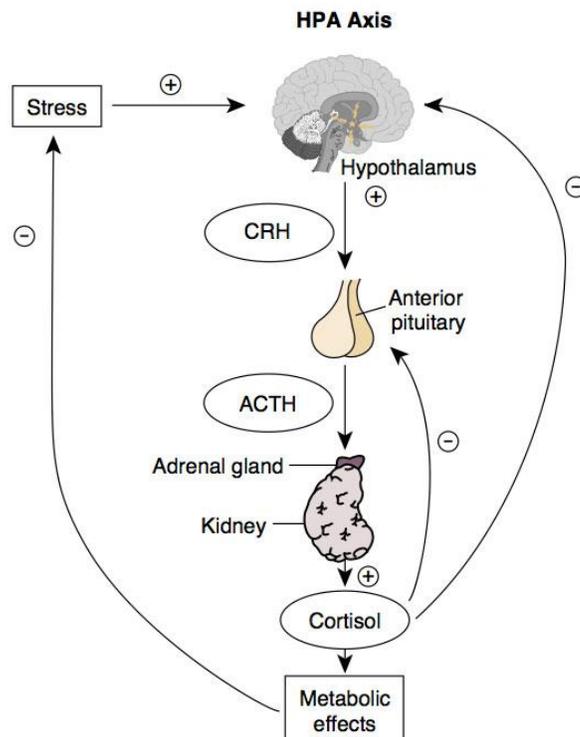


Figura 8. Eje HPA. El estrés estimula la liberación de CRH que a su vez estimula la liberación de ACTH, la cual se libera al torrente sanguíneo y viaja a la glándula suprarrenal que libera cortisol, efector de la respuesta al estrés. La regulación de este eje, se realiza a través de receptores hipofisarios, hipotalámicos e hipocámpales [34].

La liberación de cortisol sigue un patrón circadiano presentando altos niveles matinales, disminuyendo progresivamente en el día para tener su nivel mínimo a medianoche [35].

Los GCs ejercen efectos sobre una gran variedad de procesos fisiológicos que son

importantes para la respuesta a estrés, como el metabolismo, la respuesta inmunológica y los cambios conductuales [36]. Los estresores internos, físicos o metabólicos (dolor, hemorragia, etc.) presentan una vía directa, monosináptica al PVN desde el tronco cerebral. Los estresores externos o psicogénicos, por su parte, presentan una vía polisináptica compleja para llegar al PVN, que incluyen a la corteza prefrontal (PFC), el sistema límbico, el hipocampo, el núcleo del lecho de la estría terminal y la amígdala [37, 38]. Algunas regiones de la PFC tienen influencias inhibitorias en cambio otras tienen funciones excitatorias sobre la amígdala. El hipocampo tiene una función principalmente inhibitoria a través de proyecciones gabaérgicas [39]. El núcleo central de la amígdala presenta muchos receptores CRH, siendo esencial en la respuesta de estrés. La amígdala basolateral y medial son moduladores positivos, esto explica que las lesiones en estas regiones disminuyen la respuesta al estrés psicogénico.

En síntesis, los glucocorticoides son los efectores centrales de la respuesta de estrés, que responden a estímulos de distinto origen y que generan una respuesta adaptativa que compromete distintos sistemas del organismo. Como se vio más arriba, algunas áreas cerebrales cumplen funciones tanto en la respuesta al estrés como en la cognición social. Por ejemplo, la amígdala participa en el reconocimiento de expresiones emocionales y la corteza prefrontal en la mentalización. Por lo tanto, se espera que la cognición social sea muy relevante para dar una adecuada respuesta de estrés.

En humanos, tanto el estrés como los glucocorticoides exógenos se han asociado a una mayor retención de memorias emocionales. Así también, se ha observado un aumento de la sensibilidad de la amígdala en situaciones de estrés. En relación al efecto de los GCs sobre las memorias emocionales, en sujetos sanos se ha observado un aumento de evocación de

memorias emocionales negativas [40], especialmente en individuos de sexo femenino [41]. Consecuentemente es de interés conocer el efecto del estrés en la cognición social.

Estrés y cognición social. En condiciones de ausencia de estrés los GCs tienen funciones de reparación, crecimiento y vigilancia del organismo, pero en presencia de estrés, su función se centra en la sobrevivencia. Las fallas en la activación de este sistema se traducen en un estado de vulnerabilidad y la incapacidad de regular este sistema puede traducirse en enfermedad [42].

Una de las formas de responder al estrés de los organismos es a través de conductas adaptativas a partir de una adecuada percepción social de las situaciones estresantes. A diferencia de los estudios en procesos cognitivos básicos, como atención y memoria [43] hay pocos estudios sobre el efecto del estrés en la cognición social. Chajut [44] plantea tres hipótesis para explicar el efecto del estrés en la cognición social. La primera hipótesis, llamada **perspectiva atencional**, plantea que el estrés genera un ajuste de los recursos cognitivos que lleva a centrarse en la tarea que se está exigiendo, dejando de lado otros estímulos. Una segunda hipótesis, la perspectiva de los **recursos disponibles**, plantea que los individuos repiten lo que están acostumbrado a hacer, es decir, recurren a los recursos automáticos que poseen. Una tercera perspectiva, **la supresión del pensamiento**, plantea que frente al estrés los individuos suprimen conscientemente los estímulos no relacionados con lo exigido, pero al no lograrlo completamente, disminuyen su rendimiento [44]. En individuos sanos se ha observado que ante el estrés mejoran su rendimiento, en concordancia a lo propuesto en la primera hipótesis, es decir, centrando los recursos en la tarea exigida [44]. Sin embargo y considerando la curva estrés-rendimiento presentada más

arriba (Figura 7) podría plantearse que los individuos sometidos a estrés tendrían distintas respuestas dependiendo de cómo perciban la tarea. En una prueba de cognición social bajo estrés, como la que se realizará en esta tesis, esto podría traducirse en que los individuos mejoren o empeoren su rendimiento al percibir una expresión emocional. Sin embargo, dada la dificultad de la tarea, se plantea que los individuos probablemente vean colapsados sus recursos cognitivos, disminuyendo su cognición social.

Uno de los protocolos para el estudio del estrés en seres humanos es el Test de Estrés Social de Trier (TSST), el que será utilizado en esta tesis. Este consiste en una prueba en que se somete a los individuos a un estrés moderado, y que ha demostrado consistentemente un alza de frecuencia cardíaca y en los niveles de cortisol [45]. Entre los estudios que han utilizado esta prueba para evaluar la cognición social destacan dos. En uno de ellos, Tomova et al [46] estudiaron el efecto diferencial del estrés en hombres y mujeres respecto a habilidades empáticas. Estudiaron 80 individuos, la mitad de cada sexo y los sometieron al TSST. Luego, fueron sometidos a paradigmas relacionados con la capacidad de distinción del yo con el no-yo, es decir, con la capacidad de comprender la perspectiva ajena. Los resultados que encontraron difirieron radicalmente según el sexo de los individuos. En varones se encontró una disminución marcada de la capacidad de distinguir el yo del no yo, ante el estrés. Al contrario, en mujeres se encontró un aumento de esta capacidad empática [46]. En el estudio de Smeets et al. [47] se sometió a 32 hombres y 32 mujeres al TSST y se midió la capacidad de mentalización, es decir de comprender estados mentales ajenos. Nuevamente se encontró una diferencia en la forma de responder según sexo. En varones se observó un aumento moderado del cortisol que se asoció a una peor mentalización, en cambio un aumento mayor del cortisol se asoció a mayor mentalización.

En contraste, en las mujeres la elevación moderada del cortisol se asoció a una mejor capacidad mentalizante y una elevación mayor a una disminución. [47].

La cognición social es parte crítica en la interacción con el ambiente, permitiendo ajustes para una adecuada respuesta a situaciones de estrés. Podría plantearse, que tal como en el funcionamiento de la memoria ante el estrés, donde se observa una curva tipo U invertida [48], podría existir una curva estrés rendimiento similar en relación a la cognición social. En este caso, se esperaría que un aumento del cortisol mejorara la cognición social hasta una meseta, luego de la cual mayores aumentos de cortisol se asociarían a una disminución de la cognición social. A partir de esto, podría evaluarse qué factores hacen que estos individuos fallen en lograr una respuesta adaptativa y que potencialmente implique una vulnerabilidad para el desarrollo de trastornos mentales. Entre estas variables podría haber ambientales y genéticas, dado que ambas se han relacionado con alteraciones en la respuesta al estrés y/o en la cognición social.

Influencias del estrés temprano en la cognición social

Las experiencias adversas durante la infancia incluyen una amplia gama de situaciones. Pueden ir desde el trato áspero u hostil, hasta el abandono y la violencia. Entre los eventos vitales adversos de la infancia se incluyen las pérdidas interpersonales, la violencia, el abandono, el divorcio de los padres y el abuso sexual, entre otros [49]. Las experiencias adversas tempranas afectan la salud mental de los adultos, aumentando el riesgo de trastornos del ánimo, ansiedad, abuso y dependencia de sustancias, y trastornos severos de personalidad [50]. La prevalencia del estrés temprano varía de un país a otro, pero se estima que al menos la mitad de los individuos han sufrido al menos un suceso adverso en la

infancia, siendo los más frecuentes el divorcio de los padres y la violencia doméstica [49]. En Chile un 73,6% de los niños han sufrido algún tipo de violencia por parte de sus padres o parientes, recibiendo castigos físicos el 53,9%. La violencia física grave alcanza el 25,4% [51].

Una de las consecuencias más relevantes del estrés temprano en la función de la amígdala es que disminuye el umbral de activación haciéndose más excitable a estímulos emocionales, lo que constituye un factor de riesgo para trastornos psiquiátricos. La hiperactivación de la amígdala se ha observado en respuestas a estrés. Se ha descrito que el estrés crónico reduce el número y las ramificaciones de dendritas en la PFC e hipocampo los cuales tienen acciones inhibitorias sobre la amígdala [52, 53], al contrario que en la amígdala donde hay aumento de estas [54]. Esto implica que existiría una amígdala hiperexcitable con menor capacidad regulatoria de la PFC e hipocampo

Cuando se produce daño cerebral en el desarrollo temprano, causa alteraciones más marcadas en la cognición social que cuando se produce en la vida adulta. En los casos de pacientes con daño prefrontal por traumatismos, se describe un curso conductual que asemeja la psicopatía, con total incapacidad para la adaptación social. Al contrario, en el mismo traumatismo en sujetos adultos, si bien hay un deterioro en la cognición social, estos son capaces de comprender normas sociales [55]. De igual modo, los daños en la amígdala, por ejemplo, por crisis epilépticas en la infancia llevan a una severa dificultad en habilidades propias de la ToM, como la capacidad de detectar ironías o comentarios inadecuados que implican comprender las intenciones y motivaciones de otros. En cambio, cuando esto se produce en la adultez, no está comprometido el razonamiento propio de habilidades ToM [56].

Existen pocos estudios que evalúen el efecto del estrés agudo sobre la cognición social en individuos con antecedente de eventos estresantes tempranos. Sin embargo, se sabe que la respuesta ante el estrés medido a través del TSST está alterada en individuos con antecedentes de estrés temprano [57]. En estos estudios los parámetros psicofisiológicos se asocian a una menor reactividad del cortisol y de la reactividad cardíaca ante el estrés. Incluso, la presencia de eventos estresantes es proporcional a la disminución la reactividad del cortisol y la reactividad cardíaca a medida que aumenta los eventos vitales estresantes [57]. Sabiendo que los eventos estresantes tempranos disminuyen la reactividad al estrés, se podría plantear que estos individuos tampoco muestran una reactividad “social” normal ante el estrés, pudiendo esto influir en el mal pronóstico que se observa en estos pacientes [58]. Es importante destacar que no toda experiencia adversa en la infancia significa automáticamente una vulnerabilidad. Hay estudios que muestran que individuos que procesan adecuadamente estos eventos traumáticos, presentan mejores capacidades de funcionamiento ante el estrés, lo cual sería una forma de resiliencia [59]. Respecto a la curva estrés rendimiento podría plantearse que el antecedente de experiencias adversas en la infancia podría mover esta curva hacia la derecha o izquierda (Figura 9). De tal modo, podrían darse situaciones de individuos que presentan estresores tempranos mal procesados tuvieran una mayor vulnerabilidad al estrés y al contrario individuos en los cuales se realizó una buena contención del trauma temprano los hace más resistentes al estrés.

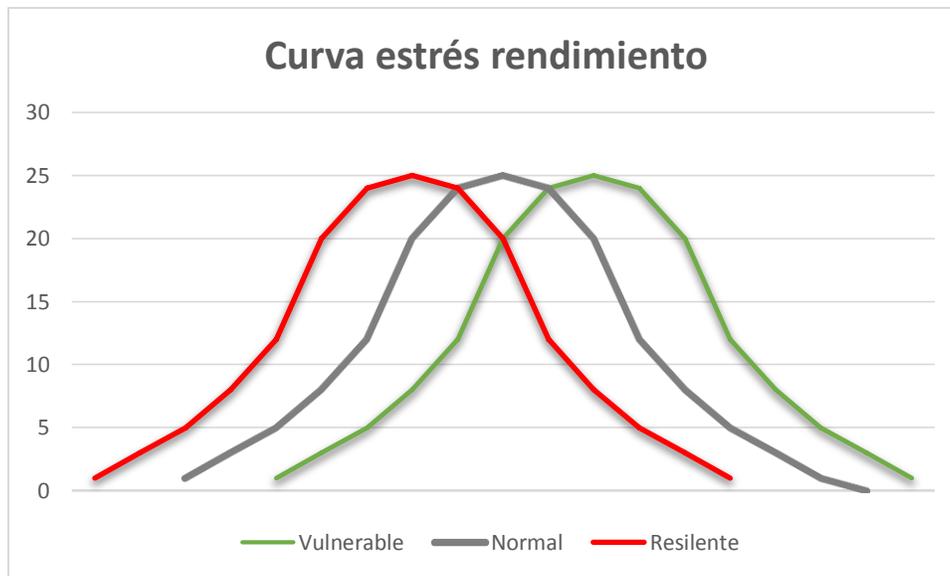


Figura 9. Variaciones en la curva estrés rendimiento respecto al fenotipo. El fenotipo vulnerable presentaría mayor sensibilidad al estrés y el fenotipo resiliente menor sensibilidad.

Influencias genéticas en la cognición social.

Uno de los desafíos en el estudio de la cognición social es la exploración de factores genéticos involucrados. Es así como se ha asociado diversos polimorfismos a defectos en la cognición social en pacientes con trastornos psiquiátricos, como en el autismo y la esquizofrenia. Uno de los polimorfismos más conocidos en relación a la cognición social está en el gen que codifica para el **receptor de oxitocina (OXTR)**. La oxitocina participa en el neurocircuito que va desde el PVN hasta el área tegmental ventral. Se ha asociado a comportamientos de acercamiento ya sea, sociales, sexuales, y en relación al apego [60]. También se ha visto que la mayor secreción de oxitocina mejora la cognición social en cuanto a la capacidad de reconocer expresiones emocionales faciales [61] y se asocia a conducta prosocial [62]. Por el contrario, el autismo, que se caracteriza por fallas en la cognición social, se ha asociado a diversos polimorfismos del OXTR. El gen del receptor de oxitocina se encuentra en el cromosoma 3 en la banda 3p25, consta de 4 exones y 3

intrones y presenta múltiples polimorfismos [63, 64]. Codifica para una proteína G que activa un segundo mensajero tipo fosfatidilinositol. Entre los polimorfismos de mayor frecuencia alélica para el alelo minoritario (minor allele frequency, MAF) se encuentra el rs53576 con MAF de entre 0,35 a 0,44 en población chilena [65]. Esta variante polimórfica, la rs53576 se ubica en el intrón 3 del gen. Interesantemente, el sitio la secuencia donde se encuentra esta variante polimórfica corresponde a un sitio de splicing (GACATGCCCGAGG**A/G**) lo que podría explicar porque sus efectos en la expresión génica [66].

La serotonina es un neurotransmisor producido por neuronas cuyos somas se encuentran en el núcleo del rafe y sus axones se distribuyen ampliamente en el cerebro. Su función en el cerebro está asociada a la regulación de la ansiedad, ánimo, miedo, agresividad y conducta alimentaria, entre otros [67]. Como se vio previamente, en muchos trastornos mentales se observan alteraciones en la cognición social y las alteraciones en la función serotoninérgica es relevante en muchos de estos cuadros clínicos. De hecho, en muchos de estos trastornos psiquiátricos, como en los trastornos de ansiedad y la depresión mayor, los agentes serotoninérgicos son los fármacos de primera línea. Esto permite hipotetizar que las variaciones polimórficas del gen del transportador de serotonina pudieran estar involucradas en la cognición social. El gen del **transportador de serotonina** (SLC6A4) se ubica el cromosoma 17 entre las bandas 17q11.1–q12 [68]. Este transportador permite regular la permanencia de la serotonina en el espacio sináptico. El gen SLC6A4 presenta varios polimorfismos, el más estudiado es la repetición en tándem variable (VNTR) en el promotor (5HTTLPR). Este polimorfismo tiene dos alelos principales corto (*s*) y largo (*l*). La variante *s* tiene menor eficiencia transcripcional. La frecuencia del alelo *l*, es de 0.41 en

población chilena [69]. Este polimorfismo se ha asociado a muchos cuadros psiquiátricos como trastornos de ansiedad, depresivos, entre otros y específicamente a la modulación de la amígdala ante amenazas. [70]. Un reciente estudio mostró que las mujeres portadoras del alelo *s* y con antecedentes de estrés temprano mostraron una mayor dificultad en el reconocimiento de emociones negativas como miedo y rabia [71].

El **sistema opioide** clásicamente se ha asociado al control del dolor, sin embargo, recientemente se ha observado asociación de este sistema con respuestas emocionales y respuesta al estrés. En primates el uso de naloxona, un bloqueador del receptor mu de opioides, reduce las conductas prosociales de cuidado materno, siendo estas menos capaces de percibir señales de peligro de sus crías [72]. Del mismo modo, algunas de las alteraciones de la cognición social se han asociado a polimorfismos del gen del receptor mu de opioides 1 (OPRM1). Por ejemplo, en el modelo animal de autismo, el knock-out de OPRM1 presenta deterioro de funciones sociales que son recuperadas por la administración de oxitocina intranasal [73]. En niños portadores del alelo OPRM1A118G, se ha observado conductas de mayor retraimiento social ante expresiones faciales. [74]. Por otro lado, en sujetos portadores de este alelo se ha descrito una disminución del efecto inhibitorio sobre la amígdala. Este gen se ubica en el cromosoma 6 en la banda 6q24-q25 y el polimorfismo rs1799971 (A118G) presenta MAF de 0,2 en población latina [65]. Este polimorfismo se ubica en el exón 1 del receptor y tiene como consecuencia el cambio de una asparagina por ácido aspártico, afectando severamente la función del receptor [75].

La cognición social es una función vital para la interacción entre individuos que viven en sociedad. Las alteraciones en esta función se han asociado a diversos trastornos mentales,

planteándose como potenciales marcadores de las enfermedades psiquiátricas. A su vez, es posible que las alteraciones de la cognición social sean un factor transversal y constitucional de distintos trastornos psiquiátricos. De esta forma, se podrían establecer como potenciales marcadores útiles en la pesquisa temprana e intervención precoz. Finalmente, la cognición social ante el estrés, es probable que sea afectada por variables genéticas, y ambientales.

Hipótesis: El estrés disminuye la cognición social, y esta disminución es modulada tanto por antecedentes de estrés temprano como por polimorfismos de los genes OXTR, SLC6A4 y OPRM1.

Objetivo general

Determinar el efecto del estrés sobre la cognición social y la modulación de eventos estresantes tempranos y polimorfismos en los genes OXTR, SLC6A4 y OPRM1.

Objetivos específicos

1. Determinar la frecuencia cardiaca y el cortisol salival en individuos en presencia y ausencia de estrés.
2. Determinar las diferencias en la capacidad de reconocimiento facial de emociones en individuos en presencia y ausencia de estrés.
3. Evaluar las diferencias en la capacidad de lectura de la mente “mentalización” en individuos en presencia y ausencia de estrés.
4. Evaluar la asociación de los antecedentes de eventos vitales estresantes con la cognición social en individuos en presencia y ausencia de estrés.
5. Evaluar la asociación de los polimorfismos del gen OXTR, SLC6A4 y OPRM1 con la cognición social en individuos en presencia y ausencia de estrés.
6. Explorar las interacciones de los polimorfismos genéticos con el ambiente temprano en la cognición social ante el estrés

SUJETOS Y MÉTODOS

Diseño del estudio. Se realizó un estudio caso control de corte transversal que incluyó una entrevista sociodemográfica, entrevistas clínicas, evaluaciones de frecuencia cardíaca y cortisol salival, test de reconocimiento facial de emociones y capacidad de lectura de la mente en presencia y ausencia de estrés (Figura 10). Se reclutaron 72 individuos. Como una forma de homogeneizar la muestra todas fueron de sexo femenino. Los casos correspondieron a la evaluación de la cognición social sometidas a la prueba de estrés denominada Trier Social Stress Test (TSST) y los controles a la evaluación en ausencia de estrés (TSST placebo). Además, se genotificaron polimorfismos de algunos genes en DNA obtenido desde una muestra de saliva o sangre.

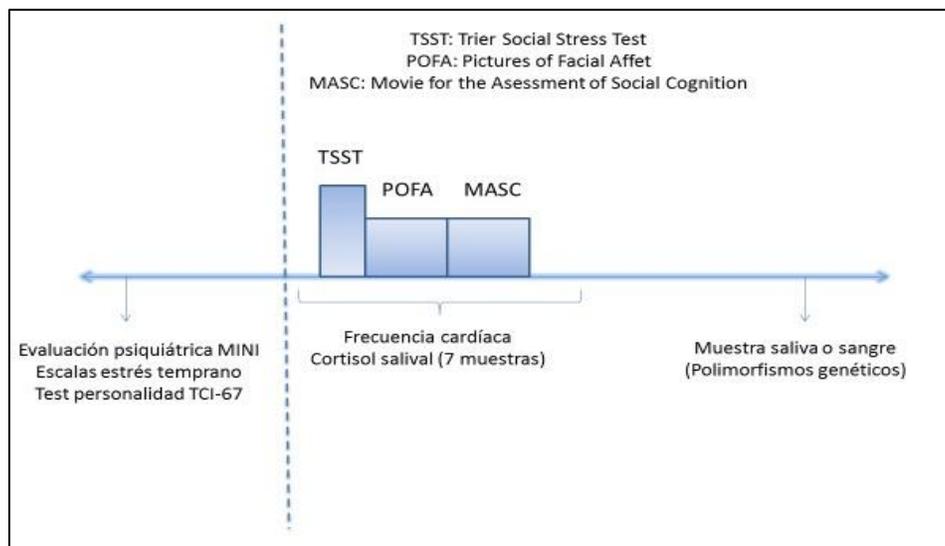


Figura 10. Estrategia experimental para el estudio de la cognición social ante el estrés. Los individuos fueron evaluados para descartar criterios de exclusión previo al test de estrés. Luego se aplicó el TSST y se realizaron las pruebas de cognición social. Durante el procedimiento se midió la frecuencia cardíaca y se tomó muestras para la evaluación del cortisol salival. Posteriormente los individuos fueron sometidos a pruebas de cognición social en una situación sin estrés (TSST placebo).

Los criterios de inclusión fueron personas chilenas de sexo femenino, que tuviesen entre 18 y 40 años y que vivieran en Chile. Que estuvieran dispuestas y capacitadas para firmar el formulario de consentimiento informado.

Los **criterios de exclusión** fueron la presencia de trastornos orgánicos, trastornos psicóticos, dependencia de sustancias, enfermedades crónicas, embarazo y lactancia, uso crónico de corticoides y personas con vicios de refracción no corregidos.

Métodos estadísticos

Tamaño de la muestra. Se realizó un estudio con una variable continua de respuesta, de grupos pareados. Previamente se había descrito que el puntaje de la respuesta dentro de cada grupo se distribuye normalmente con desviación estándar de ± 18 [47, 76]. Si la diferencia real en los puntajes en las medias experimentales y de control era de 6,5 puntos, se necesitaba estudiar 62 pares de sujetos para poder rechazar la hipótesis nula de que las medias poblacionales de los grupos experimentales y de control son iguales con probabilidad (potencia) 0,8. Considerando las eventuales pérdidas de sujetos se reclutó un 15 % más, llegando a un total de 72 individuos. La probabilidad de error de tipo I asociados con esta prueba de esta hipótesis nula es 0,05. El tamaño de muestra fue calculado con PS & Sample Size Calculations versión 3.0.43 [77].

Procedimiento. En forma presencial a las voluntarias se les explicó en qué consiste este estudio y se les solicitó la firma del consentimiento informado. Además, se aplicó la escala M.I.N.I. para indagar criterios de exclusión. Se aplicaron los siguientes procedimientos:

1. Evaluaciones clínicas. Presencialmente se investigaron antecedentes de eventos adversos infantiles mediante la entrevista “Brief physical and sexual abuse questionnaire”.

Posteriormente mediante cuestionarios online se aplicaron entrevistas respecto a: antecedentes sociodemográficos y acerca del vínculo con los padres a través del Parental bonding index (PBI), y sobre personalidad a través del Temperament and Character Inventory (TCI-67).

En una segunda y tercera sesiones presenciales, los individuos fueron sometidos a una prueba con estrés (TSST) y otra sin estrés (TSST placebo) en dos momentos distintos, con una separación de al menos un mes (Figura 11). Durante estas pruebas se midió la frecuencia cardíaca y se tomaron muestras para medir los niveles de cortisol salival en 7 momentos distintos (PreTSST, post TSST y en cinco momentos posteriores correspondientes a los 10, 20, 35, 50 y 80 minutos). A continuación, los individuos respondieron dos test de cognición social, el Pictures of Facial Affects (POFA) y el Movie for Assesment of Social Cognition (MASC). Además, se extrajo una muestra de 3 a 5 ml de saliva o sangre para la obtención de DNA para los estudios genéticos. Estas evaluaciones duraron aproximadamente 180 minutos.

A continuación, se describen las pruebas realizadas.

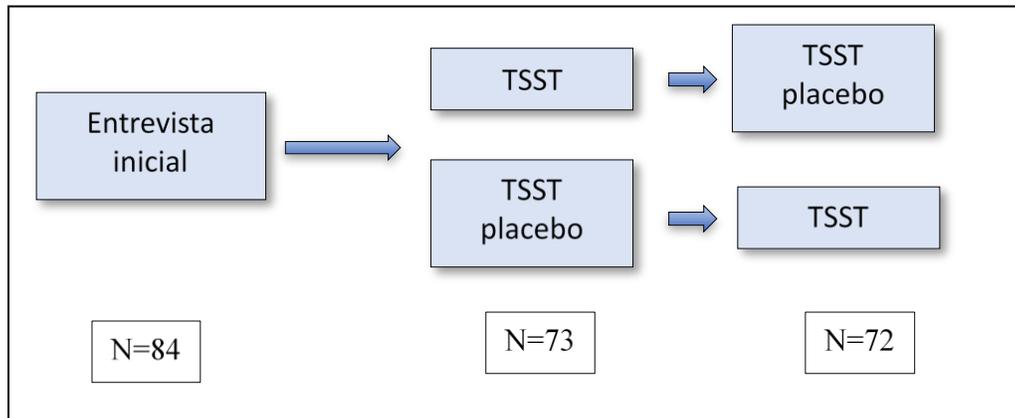


Figura 11. Procedimiento para la evaluación de los participantes. La mitad de los individuos comenzaron con la prueba con estrés y luego realizaron la prueba sin estrés. La otra mitad hizo la secuencia en forma inversa. Completaron el estudio 72 individuos.

a. **MINI:** Evaluación neuropsiquiátrica (Mini International Neuropsychiatric Interview)

Esta es una entrevista estructurada de diagnóstico, diseñada para determinar los trastornos psiquiátricos actuales y pasados sobre la base de los criterios del DSM-IV [78]. Se utilizó para determinar que los individuos cumplan criterios de exclusión.

b. **Antecedentes de la infancia.** Se preguntó sobre lugar en la fratria, situación física y mental de los padres durante la infancia, y datos demográficos relevantes.

c. **Brief physical and sexual abuse questionnaire.** Entrevista semiestructurada ampliamente utilizada [79] que consta de 7 preguntas sobre eventos adversos tempranos antes de los 16 años. Estos ítems son: Separación traumática de los padres, experiencia de haber sufrido un castigo físico importante, haber presenciado violencia entre los padres, uso de alcohol o drogas en algún familiar, contacto sexual forzado con pariente, daño físico después de haber sido castigado y contacto sexual forzado con no pariente. Está validada en Chile [80].

- d. **Parental Bonding Index (PBI):** Escala Likert, diseñada para medir la contribución de los padres en el cuidado y la sobreprotección de los hijos [81]. Está validada en Chile [82].
- e. **Temperament and Character Inventory (TCI-67).** Corresponde a un test de personalidad desarrollado por Cloninger en 1994 [83] para evaluar rasgos de temperamento (factores constitucionales) y carácter (factores aprendidos) de la personalidad. Mide 4 variables temperamentales (Búsqueda de novedad, Dependencia de recompensa, Evitación del daño y Persistencia) y 3 variables del desarrollo (Autodirectividad, cooperatividad y autotrascendencia). Esta escala abreviada desarrollada en España a partir de la escala TCI-R de Cloninger, fue validada con adecuada confiabilidad por Pedrero Pérez y utilizada en población general y consultante. Comprende 67 preguntas de respuesta tipo likert [84].
- f. **Prueba de estrés. Trier Social Stress Test (TSST).** La prueba de estrés Social de Trier fue desarrollada en la Universidad de Trier, Alemania por Kirschbaum et al. [45]. Consiste en la exposición de un individuo a una situación ficticia en la cual es entrevistado por una comisión para solicitar un trabajo y posteriormente se le somete a pruebas aritméticas. Esta prueba ha demostrado inducir estrés en forma confiable, activando el eje Hipotálamo Pituitaria Adrenal. En nuestro país ha sido validada y aplicada por Reyes et al. [85]. Durante esta prueba se realizaron las siguientes evaluaciones:

i.-Frecuencia cardíaca. Se utilizó el dispositivo PolarPro5 para registrar la frecuencia cardíaca y que permite medir la variabilidad de la frecuencia cardíaca. El registro fue traspasado a un computador y analizado con el

software Kubios (version 2.2, 2014, Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, University of Kuopio, Finland, MATLAB). Esta metodología ha sido utilizada previamente para el estudio de la ansiedad social [86]. A través de estos puede obtener la variabilidad de la frecuencia cardiaca La disminución de esta se ha asociado a estrés y mayor mortalidad [87]. Un indicador útil para evaluar es el RMSSD (Root Mean Square of the Successive Differences) que se obtiene a partir de la raíz cuadrada de la media entre los intervalos de latidos cardiacos.

ii. Actividad del eje HPA: Se determinó el perfil de secreción de cortisol libre en muestras de saliva en 7 momentos de la prueba: basal, inmediatamente postTSST y a los minutos 10, 20, 35, 50 y 80 posteriores. Estas evaluaciones se realizaron en un mismo rango de hora del día (Entre las 2 y las 5.30 PM) Las muestras de saliva fueron procesadas en el Laboratorio de Endocrinología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

g. Reconocimiento facial de emociones. Se evaluó el reconocimiento facial de expresiones emocionales a partir del protocolo Pictures of Facial Affects (POFA), diseñado en 1976 por Ekman y ampliamente utilizado. El POFA consiste en un set de fotografías de rostros humanos con las 6 expresiones emocionales básicas que incluyen: repugnancia, alegría, ira, miedo, sorpresa y tristeza [19]. En un notebook dispuesto a 45 centímetros del observador, se presentó una imagen por 2 segundos y posteriormente se le planteó al sujeto, en una hoja de respuesta, 7 alternativas correspondientes a los nombres de las 6 emociones básicas más la expresión neutral. De ellas debería elegir una. Este procedimiento se repitió con 60 imágenes. Para las pruebas con y sin estrés se utilizaron distintas imágenes, aunque la misma proporción de cada expresión facial.

h. Movie for Assessment of Social Cognition (MASC). Corresponde a un video de 15 minutos con preguntas destinadas a la evaluación de la capacidad de lectura de la mente “Mindreading”. Desarrollado en 2006 por Dziobek, ha sido utilizado con éxito para la evaluación de personas autistas [88]. La versión en español fue realizada y validada por Lahera en 2014 [76]. El video se detiene cada cierto intervalo y presenta 46 preguntas de múltiple elección sobre las emociones o intenciones de los personajes del video. Presenta tres subescalas de sobrementalización hipomentalización y no mentalización.

2. **Análisis genético:** A partir de las muestras obtenidas, se purificó el DNA mediante el protocolo descrito por Lahiri [89]. En estas muestras se realizó la genotipificación de los polimorfismos rs1799971 del gen OPRM1 (OPRM1A118G); rs53576 del gen OXTR y de las secuencias repetidas en tándem (VNTRs) 5HTTPR del gen del transportador de serotonina.

3. **Análisis estadístico.** Para la visualización de los datos y con fines descriptivos, los datos sociodemográficos se presentaron para ambas situaciones (con y sin estrés). Para comparar las curvas de frecuencias cardiacas y cortisol salival entre los grupos sometidos a estrés y los controles se utilizaron las pruebas t-student y ANOVA para medidas repetidas. Para los análisis de las variables continuas y asociaciones categóricas, se utilizó el test de t-student o Mann Whitney, y para la comparación de múltiples variables, ANOVA o Kruskal Wallis. Para explorar las interacciones genético-ambientales se realizó una regresión múltiple generalizada. Finalmente se exploraron modelos lineales y curvilíneos que se

ajustaran a los datos obtenidos. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos. Estos datos fueron analizados mediante el programa SPSS 19.0.

Al analizar los datos se observó que hubo diferencias en las pruebas de cognición social dependiendo del orden en que los sujetos fueron sometidos a las pruebas. Específicamente se observó un efecto de aprendizaje en los sujetos cuya primera prueba fue el TSST placebo y que determinaba que estos obtuvieran un mayor puntaje posteriormente en el TSST como segunda prueba. El orden contrario no mostró efecto de aprendizaje. Para subsanar este sesgo, a través de una regresión lineal se estimó el valor del parámetro del efecto del aprendizaje, ajustándose la muestra a partir de este valor.

RESULTADOS

1. Datos sociodemográficos. Las escalas sobre datos sociodemográficos generales se realizaron online y fueron contestadas por 69 individuos de sexo femenino de las cuales el 97,1% (67) eran solteras y un 2,89% (2) convivía. Desde el punto de vista de la educación, 17,39% (12) tenía educación media completa, 1,44% (1) educación superior técnica, 76,81% (53) universitaria y 4,34% (3) tenían posgrado. Respecto a la ocupación, 89,85% (62) eran estudiantes, 5,79% (4) trabajaban y 4,34% (3) estaban cesantes. Por otro lado, se encontró que un 35,4% (23) provenían de una educación básica municipal, 53,8% (35) de una educación particular subvencionada y 10,8% (7) de una educación particular pagada. En relación a la situación familiar, vivían en la misma casa un total de cuatro o menos personas, en el 44,1% (26) de los casos estudiados, entre 5 y 8 personas en un 50,8% (30) y 9 o más personas, en un 8,5% (3) del total (Tabla 1).

Tabla 1. Datos sociodemográficos

Edad (DS)		22 (2,0)	
Estado civil.		Ocupación	
Soltera	97,1% (67)	Estudiante	89,85% (62)
Conviviente	2,89% (2)	Trabajador	5,79% (4)
Nivel educativo		Cesante	4,34% (3)
Media completa	17,39% (12)	N° personas	
Superior técnica	1,44% (1)	4 o menos	44,1% (26)
Universitaria	76,81% (53)	5-8	50,8% (30)
Postgrado	4,34% (3)	9 o más	8,5% (3)
Origen educativo		N° hermanos	
Municipal	35,4% (23)	Uno	13,6 (8)
Particular subvencionado	53,8% (35)	Dos	39% (23)
Particular pagado	10,8% (7)	Tres o más	47,5% (28)

2. Frecuencia cardiaca y cortisol salival en presencia (TSST) y ausencia de estrés social (TSST placebo)

Como una forma de objetivar la presencia de estrés en los individuos durante el TSST, se realizó una medición de la frecuencia cardiaca y se midió en forma seriada el cortisol salival. Junto a lo anterior se compararon las diferencias en la frecuencia cardiaca (FC) y variabilidad de la FC en presencia y ausencia de estrés. En la tabla 2A se observan las diferencias en la frecuencia cardiaca en presencia (TSST) y ausencia de estrés (TSST placebo) y la diferencia en la variabilidad de la FC, en estas dos situaciones. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambas variables, siendo la frecuencia cardiaca mayor y la variabilidad menor durante la prueba con estrés.

Tabla 2A. Frecuencia cardiaca (FC) y variabilidad de la FC en presencia y ausencia de estrés (N=39)

	TSST	TSST placebo	p
Frecuencia Cardiaca (Media y DS)	96,10 (15,71)	85,64 (12,01)	0,000071*
Variabilidad de FC (Media y DS)	33,64 (22,02)	41,14 (16,06)	0,045*

Dado que las pruebas con y sin estrés se realizaron en dos momentos distintos se consideró que eso podía afectar la FC y variabilidad de la FC basal. De este modo, y como una medida suplementaria se comparó la FC y variabilidad de FC durante la situación de estrés y posterior a la misma. En la tabla 2B se muestra esta situación, donde puede observarse que existen una media significativamente mayor en la situación de estrés respecto al post

estrés. Igualmente se observó una variabilidad de la FC significativamente menor durante el estrés respecto al post estrés (Tabla 2B).

Tabla 2B Frecuencia cardiaca (FC) y variabilidad de la FC en presencia de estrés e inmediatamente posterior al estrés (N=48)

	TSST	Post TSST	p
Frecuencia Cardiaca (Media y DS)	96,57 (15,36)	78,59 (9,29)	0,000001*
Variabilidad de FC (Media y DS)	33,03 (26,56)	53,90 (26,56)	0,000001*

Durante el protocolo TSST y TSST placebo, se objetivó el estrés mediante muestras seriadas de cortisol salival. Se obtuvieron muestras de cortisol salival cuya evolución se muestra en la figura 12. Se observan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de cortisol comparando las curvas en presencia de estrés (TSST) y ausencia de este (TSST placebo) ($p < 0,05$).

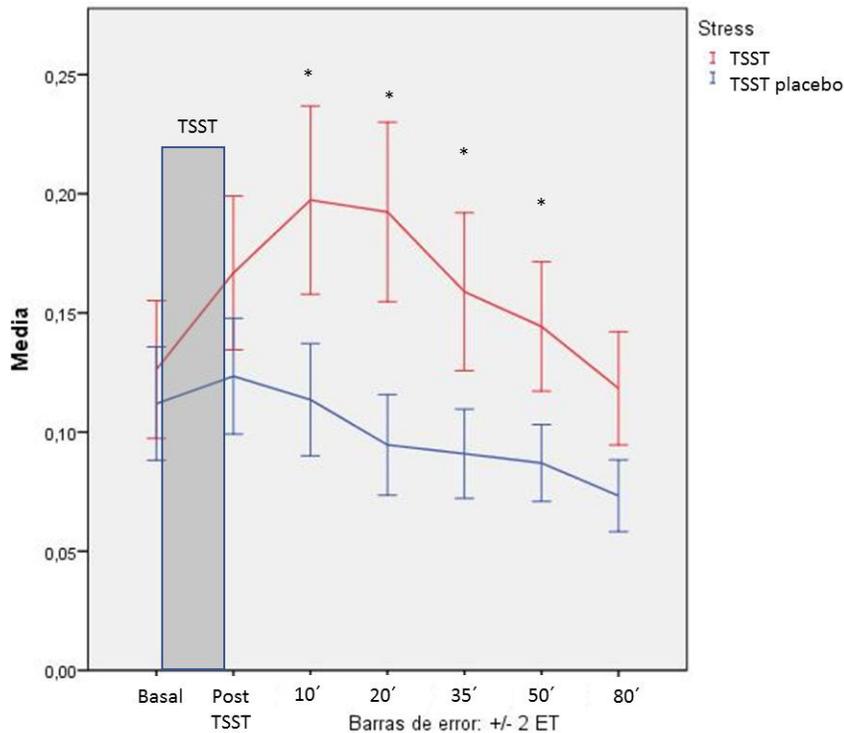


Figura 12. Niveles de cortisol salival en presencia y ausencia de estrés. Pueden observarse diferencias estadísticamente significativas a los 10, 20, 35 y 50 (Media y DS) minutos.

3. Cognición social en presencia y ausencia de estrés.

- a. Reconocimiento facial en presencia y ausencia de estrés.** Se comparó el reconocimiento facial de emociones en presencia y ausencia de estrés social (N=72). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el puntaje de reconocimiento facial con la prueba Pictures of Facial Affect (POFA). En el POFA en ausencia de estrés (TSST placebo) el porcentaje de respuestas correctas fue de 80,51 (DS=5,49) y posterior al TSST (con estrés social) en los mismos individuos, el porcentaje de respuestas correctas fue de 77,87 (DS=6,9) siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,002$). Los resultados se presentan en la Figura 13.

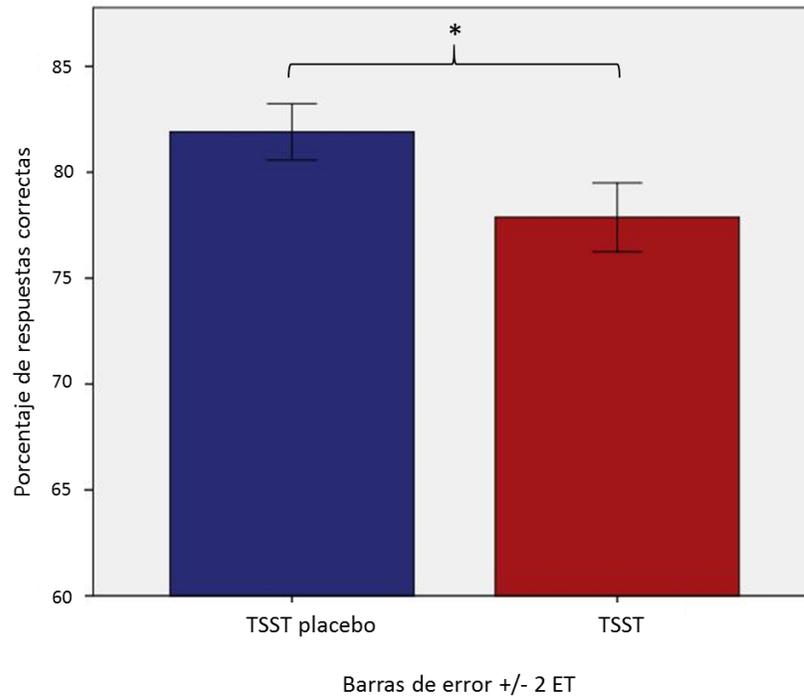


Figura 13. Porcentaje de respuestas correctas en reconocimiento facial de emociones (POFA) en ausencia y presencia de estrés. Se observan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,002$)

- b. Reconocimiento de expresiones emocionales específicas.** Al analizar los cambios en el reconocimiento emocional de cada emoción estudiada en presencia y ausencia de estrés, se observaron interesantemente tres situaciones distintas. En primer lugar, se observó que había emociones cuyo reconocimiento disminuye en presencia de estrés, es decir, aumentan los errores de reconocimiento. Es lo que ocurre con la alegría donde los errores en su reconocimiento aumentaron de 0,27% (DS=0,62) a 0,86% (DS=1,15) ($p=0,001$) (Figura 14A). Con respecto al reconocimiento de la tristeza, el porcentaje de errores en su reconocimiento presenta un aumento estadísticamente significativo de 3,72% (DS=2,1) en ausencia de estrés a

6,01% (DS=3,1) en presencia de estrés ($p=0000001$) (Figura 14B). Con respecto al reconocimiento del temor el aumento de los errores fue de 5,71% (DS=3,29) a 6,78% (DS=3,93) ($p=0,012$) (Figura 14C). Una segunda situación, fue en relación a emociones que no cambian su reconocimiento en presencia de estrés. No se encontraron diferencias significativas en presencia y ausencia de estrés en el reconocimiento del enojo, sorpresa y expresión neutral (Figura 15). Finalmente, una tercera situación fue que las fallas en el reconocimiento de la emoción rechazo disminuyeron de 3,58% (DS=2,31) a 2,72% (DS=2,19) en presencia de estrés ($p=0,005$) (Figura 16). Es decir, hay un aumento de la sensibilidad al rechazo en presencia de estrés.

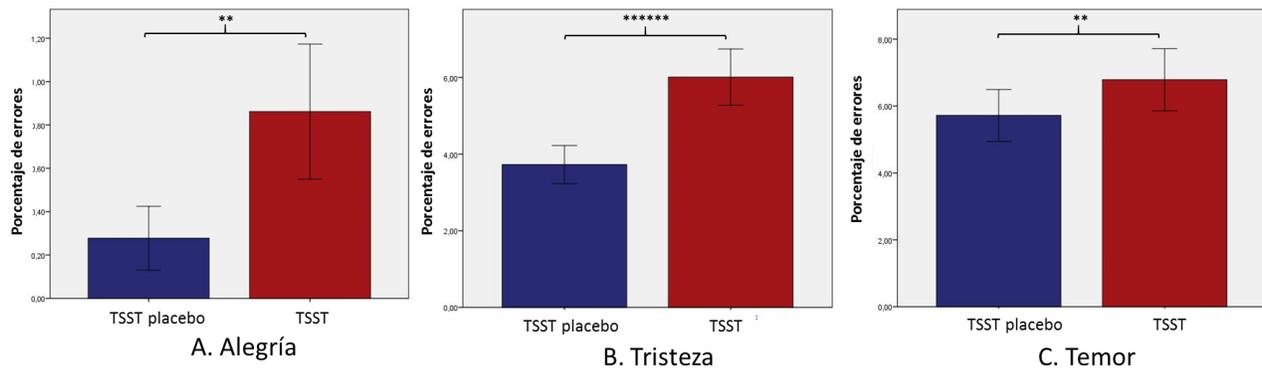


Figura 14. Aumento en el porcentaje de errores en reconocimiento facial de emociones en ausencia y presencia de estrés. En la figura A se observan los errores para el reconocimiento de la alegría, en la B para la tristeza y en la C para el temor.

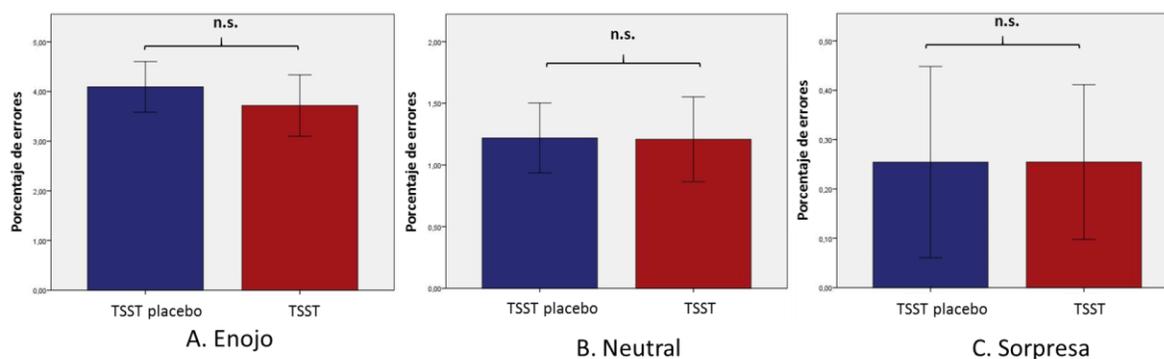


Figura 15. Porcentaje de errores en reconocimiento facial de emociones en ausencia y presencia de estrés. En la figura A se observan los errores para el reconocimiento del enojo, en la B para la neutral y en la C para la sorpresa.

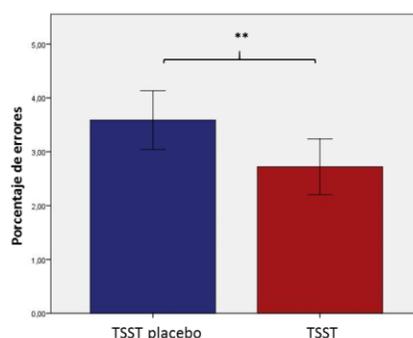


Figura 16. Disminución en el porcentaje de errores en reconocimiento facial de rechazo en ausencia y presencia de estrés. Se observa una reducción en el porcentaje de errores para el reconocimiento del rechazo en la situación de estrés

Cuando se analizan por separado los grupos sin y con antecedente de trauma temprano solo este último presenta este aumento en la sensibilidad al rechazo. Es decir, el grupo sin antecedente de trauma temprano no presenta diferencias en la sensibilidad al rechazo en presencia y ausencia de estrés. Dado este resultado se exploraron a través de una regresión lineal los factores que pudieran explicar este resultado. Cuando se analizan en un modelo lineal univariante las variables que determinan la sensibilidad al rechazo, se observa que la característica de personalidad *dependencia interpersonal*, *la cantidad de cortisol liberado* y *el sobrecontrol materno* explican el 33,1 % de la varianza con una significancia para el modelo de $p=0,0001$. Al realizar la estimación de los parámetros estudiados se obtienen los

siguientes resultados: en el caso de la dependencia interpersonal por cada punto que baja esta escala, la sensibilidad al rechazo aumenta 0,17 puntos porcentuales ($p=0,01$). A su vez, por cada punto que sube la escala de sobreprotección/control materno sube la sensibilidad al rechazo 0,101 puntos porcentuales ($p=0,008$). Esto, considerando que el promedio de las diferencias de porcentaje de rechazo en presencia y ausencia de estrés es de 0,86. Finalmente, el hecho de pertenecer a la mitad del grupo que más libera cortisol implica un aumento de 1,865 puntos porcentuales en la sensibilidad al rechazo ($p=0,004$) (Tabla 3). En síntesis, la sensibilidad al rechazo, es decir, el aumento del reconocimiento facial en situación de estrés respecto a la situación sin estrés, está relacionado directamente proporcional a la sobreprotección/control materno e inversamente proporcional a la dependencia interpersonal. A su vez el grupo con alta carga de cortisol presenta mayor sensibilidad al rechazo.

Tabla 3 Modelo de regresión lineal con los predictores de la sensibilidad al rechazo. La dependencia interpersonal, la sobreprotección/control materno y la carga de cortisol explican el 33,1 de la varianza con $p=0,0001$

Pruebas de los efectos inter-sujetos					
Variable dependiente: Sensibilidad al rechazo					
Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	99,280 ^a	3	33,093	8,076	,000
Intersección	4,257	1	4,257	1,039	,314
Dependencia	28,006	1	28,006	6,835	,013
Sobreprotección / control materno	32,240	1	32,240	7,868	,008
Carga de cortisol	37,927	1	37,927	9,256	,004
Error	163,907	40	4,098		
Total	290,696	44			
Total corregida	263,188	43			

a. R cuadrado = ,377 (R cuadrado corregida = ,331)

Cambios en la cognición social según los cambios en la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Para las diferencias en el reconocimiento facial en presencia y ausencia de estrés, se encontró que los cambios en la variabilidad de la FC (VFC) explican el 17,7% de la varianza a través de un modelo estadístico curvilíneo cuadrático ($p=0,03$) (Figura 17). Para la mentalización no se encontró ningún modelo ni lineal ni curvilíneo que se ajustará a la relación entre la VFC y el cambio en la mentalización, lo que indica que las variaciones en la mentalización no estarían influidas por los cambios en la VFC.

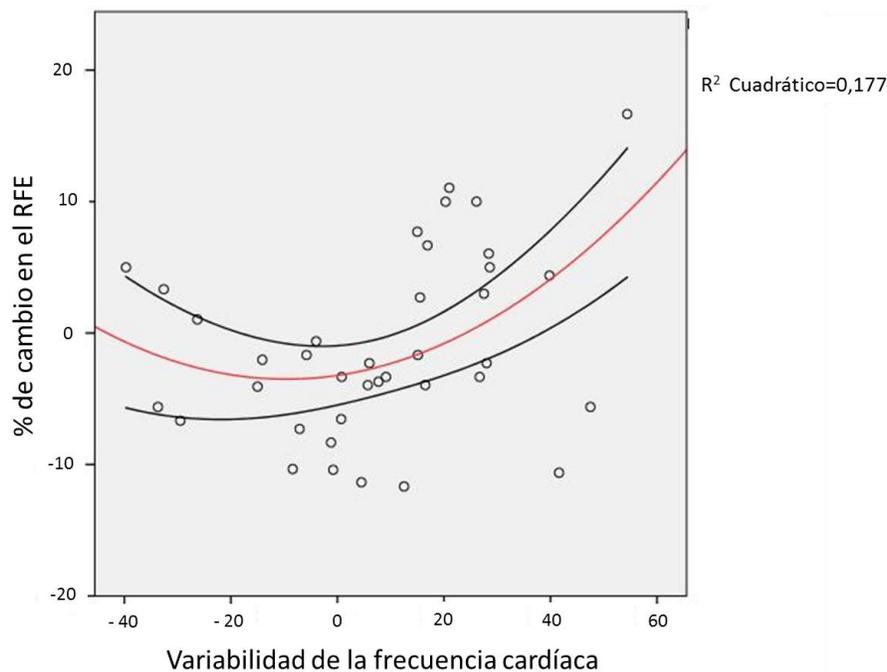


Figura 17. Modelo curvilíneo cuadrático para explicar el efecto del cambio en la VFC en el reconocimiento facial de emociones. Se observa que cuando la diferencia de la VFC es negativa, lo que significa que en presencia de estrés la VFC disminuye, hay un leve aumento del RFE; cuando la VFC es cercano a 0, es decir no hay cambios en presencia o ausencia de estrés, el RFE tampoco presenta cambios, y cuando la VFC es positiva, que significa que en presencia de estrés la VFC aumenta, el reconocimiento facial de emociones mejora. El modelo tiende a formar una U. y explica el 17,7% de la varianza lo que implica que habría otros factores involucrados. En negro se observan los intervalos de confianza.

- c. Mentalización en presencia y ausencia de estrés.** También se comparó la mentalización o habilidad de lectura de la mente, a través del Movie of

Assesment of Social Cognition (MASC), en presencia y ausencia de estrés social (N=72). Se encontró que en presencia de estrés los individuos presentaron un porcentaje de respuestas correctas de 77,56 (DS=7,24) y en ausencia de estrés de 79,58 (DS=5,54), siendo estas diferencias no significativas. ($p=0,98$).

d. Alteraciones específicas de mentalización. En relación a la mentalización se pueden tener errores por exceso de mentalización, esto sacar más conclusiones respecto a una interacción social; o por defecto, no comprender bien una interacción social. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las subescalas de errores por sobrementalización ($p=0,71$), hipomentalización ($p=0,74$) y no mentalización ($p=0,34$).

Relación de los niveles de cortisol secretados con y sin estrés con las pruebas de cognición social. Para tener una apreciación más en detalle del efecto de la carga de cortisol liberada y su relación al RFE y la mentalización, se calculó el área bajo la curva (AUC) de cortisol secretado durante la prueba con y sin estrés. Luego se restó el AUC en presencia de estrés, menos la AUC en ausencia de estrés (que sería como una línea de base) y se obtuvo la cantidad de cortisol secretado que determina propiamente el estrés. Esto sería una medida de sensibilidad al estrés, es decir cuánto cortisol moviliza el individuo sobre el nivel basal, frente al estrés. Así al dividir el grupo en individuos que liberan mucho cortisol, con el grupo que libera bajo cortisol, se obtienen los resultados en la cognición social que se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Cambios en la cognición social según carga de cortisol.

	Baja carga de cortisol ante estrés (N=41)	Alta carga de cortisol ante estrés(N=31)	Significación estadística
Cambios en POFA sin y con estrés	-2,40 (DS=6,55)	-2,95 (DS=7,85)	p=0,71
Cambios en MASC sin y con estrés	-2,30 (DS=7,01)	2,91 (DS=7,59)	p=0,007*

Estos resultados indican que en el caso del POFA en ambos grupos, hay una disminución del reconocimiento facial de emociones sin que existan diferencias significativas entre ellos. Es decir, los cambios en el reconocimiento facial no están relacionados con la carga de cortisol. Interesantemente, se observa que el grupo con alta carga de cortisol presenta un aumento de mentalización respecto al grupo con baja carga de cortisol donde se observa una disminución de la mentalización, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Es decir, los cambios en la mentalización si está influida por la carga de cortisol.

Cambios en la cognición social según el cortisol liberado. Para un análisis más detallado del efecto del cortisol sobre la cognición social, se realizaron regresiones lineales y curvilíneas que pudiesen explicar a través de estos modelos, como afecta la carga de cortisol a la cognición social Para el reconocimiento facial no se encontró ningún modelo ni lineal ni curvilíneo que se ajustará a la relación entre la carga de cortisol y el reconocimiento facial, lo que indica que las variaciones de RFE en presencia y ausencia de estrés no estarían influidas por la carga de cortisol. Al contrario, al relacionar la carga de cortisol con la mentalización medida a través del MASC se encuentra que las variables se

ajustan a un modelo lineal, pero aun con mayor precisión (r cuadrado mayor) a un modelo curvilíneo cuadrático ($p=0,001$) que se muestra en la figura 18 y que explica el 17,6 % de la varianza. La ecuación que da cuenta de este modelo sería la siguiente:

$$Y = \beta_0 + (\beta_1a) + (\beta_2b), \text{ siendo los valores de } \beta, \beta_0= -1,10; \beta_1 146,66 \text{ y } \beta_2 -1141,63$$

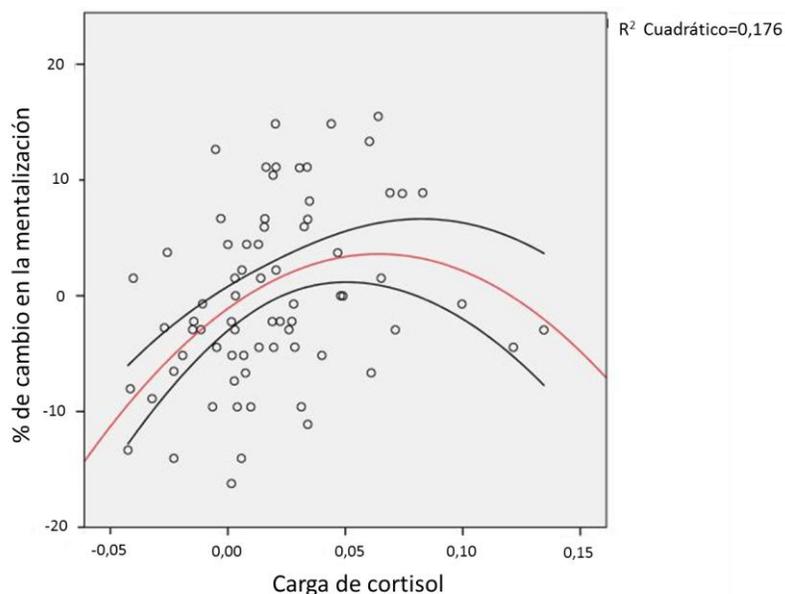


Figura 18. Modelo curvilíneo cuadrático para explicar el efecto de la carga de cortisol en el cambio de mentalización. Se observa que a bajas cargas de cortisol la mentalización es baja y en la medida que sube esta carga, aumenta la mentalización hasta una meseta y luego mayores aumentos de cortisol devienen en una disminución de la mentalización. El modelo sigue la forma de una U invertida planteada en la introducción. El modelo explica el 17,6% de la varianza lo que implica que habría otros factores involucrados. En negro se muestran los intervalos de confianza.

4. Cognición social y antecedentes de trauma temprano

Prevalencia de trauma. En la muestra de participantes se encontraron 31 (41,89%) individuos sin antecedente de trauma temprano, 23 (31,08%) con antecedente de un trauma, 8 (10,81%) con dos antecedentes, 5 (6,76%) con antecedentes de tres y 7 (9,46%) con cuatro eventos traumáticos (Figura 19).

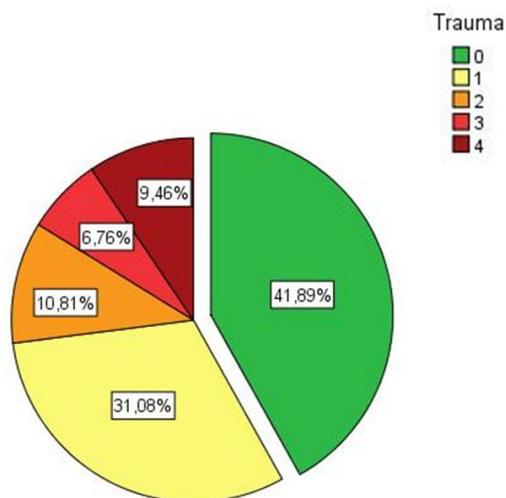


Figura 19. Prevalencia del trauma temprano. Se observa que un 58,11% ha experimentado al menos un antecedente de trauma a lo largo de la vida, de los cuales un 31,08% presenta dos, 10,81% tres, 6,76% cuatro y 9,46% cuatro eventos.

Al analizar las diferencias en la cognición social, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mentalización. Los individuos con antecedente de trauma temprano presentaban un aumento de la mentalización de 1,53 (DS=6,98) en comparación con los individuos sin este antecedente quienes disminuían su mentalización en 2,27% (Tabla 5 y figura 20). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al RFE entre estos dos grupos.

Tabla 5. Sensibilidad al estrés en individuos con y sin antecedentes de trauma temprano.

	Sensibilidad al estrés. Media porcentaje de diferencias en respuestas correctas en ausencia y presencia de estrés		p
	Con trauma temprano (N=42)	Sin trauma temprano (N=30)	
POFA	-2,45 (DS=8,12)	-2,91 (DS=5,52)	0,78
MASC	1,53 (DS=6,98)	-2,27 (DS=8,15)	0,03*

Como puede observarse en la tabla 5, hay diferencias en la mentalización medido a través del MASC. En la figura 20 puede observarse este resultado.

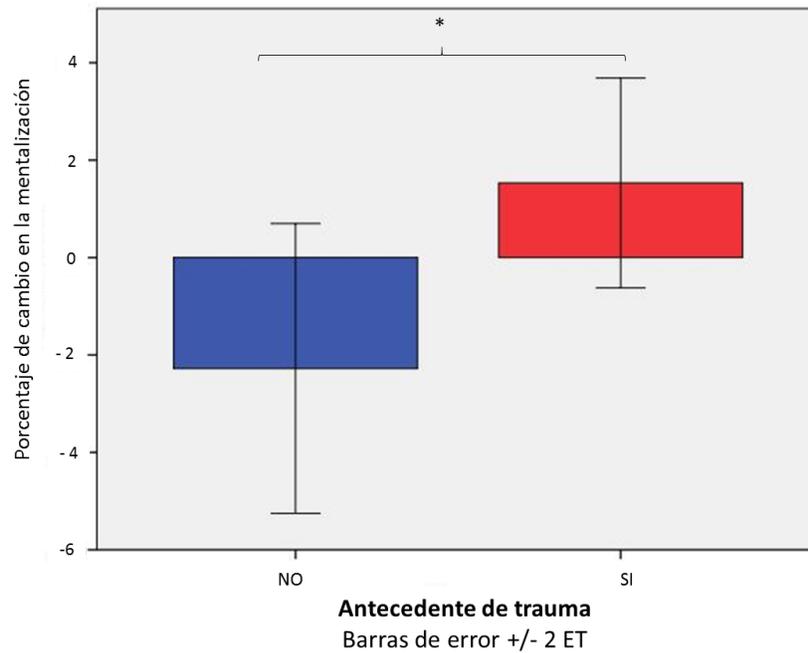


Figura 20. Cambio en la mentalización en ausencia y presencia de estrés en individuos con y sin antecedente de trauma. Puede observarse que los individuos con antecedentes de trauma temprano presentan un aumento de la mentalización en presencia de estrés respecto a los individuos sin este antecedente ($p=0,03$).

Finalmente, y para completar el análisis se compararon las áreas bajo la curva de cortisol en ausencia de estrés (TSST placebo), en presencia (TSST) y la diferencia entre ambas (Sensibilidad al estrés) en individuos con y sin antecedente de trauma temprano. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el AUC en la situación basal (sin estrés) con un valor de $p=0,02$. En los individuos sin trauma el AUC fue de 0,037 (DS=0,023) y en los con antecedente de trauma temprano 0,024 (DS=0,021). (Tabla 6 y figura 21).

Tabla 6. Área bajo la curva y sensibilidad de cortisol en sujetos con y sin trauma temprano (N=71)

	Sin trauma temprano (N=30)	Con trauma temprano (N=42)	Significación estadística
AUC TSST placebo (Sin estrés)	0,037 (DS=0,023)	0,024 (DS=0,021)	p=0,02*
AUC TSST (Con estrés)	0,053 (DS=0,034)	0,046 (DS= 0,040)	p=0,46
Sensibilidad del cortisol al estrés (Dif AUC)	0,016 (DS=0,029)	0,021 (DS=0,03)	p=0,49

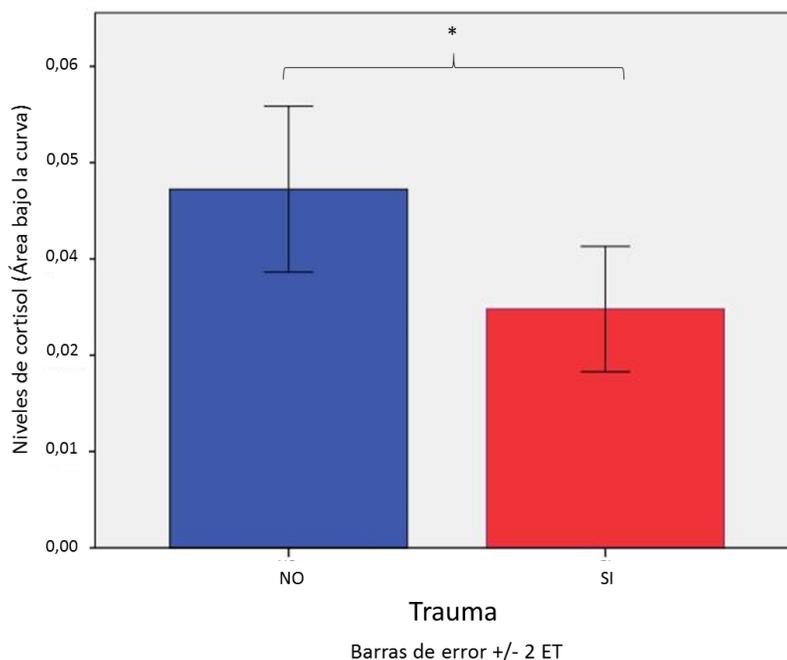


Figura 21. Niveles de cortisol medidos según área bajo la curva en individuos con y sin antecedente de trauma temprano. Se observa un nivel significativamente menor en individuos con este antecedente (p=0,02).

Relación entre la cognición social y el cortisol liberado según antecedente de trauma.

Para un análisis más detallado del efecto del cortisol sobre la cognición social se realizaron

regresión lineales y curvilíneas que pudiesen explicar a través de estos modelos como afecta la carga de cortisol a la cognición social. Para ambos grupos, con y sin antecedente de trauma temprano se

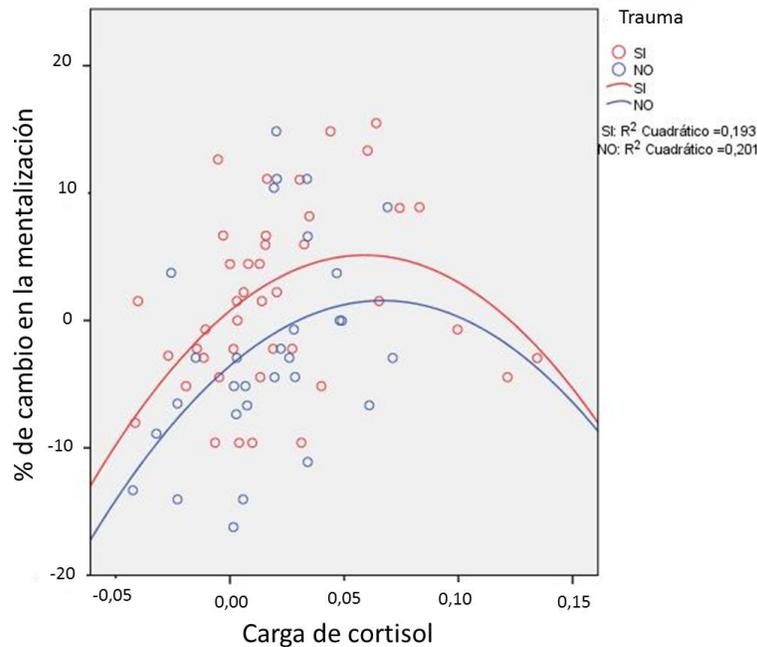


Figura 22. Modelo curvilíneo cuadrático para explicar el efecto de la carga de cortisol en el cambio de mentalización en individuos con (N=42) y sin antecedente de trauma (N=30) temprano. Se observa que los modelos son similares. En el caso de los individuos con antecedente de trauma el modelo explica el 19,3% de la varianza y en los individuos sin este antecedente el 20,1%. No están representados los intervalos de confianza pues dificulta la lectura del gráfico.

Cambios en la cognición social según los cambios en la variabilidad de la frecuencia cardiaca en individuos con antecedente de trauma temprano. Para las diferencias en el reconocimiento facial en presencia y ausencia de estrés (N=19), se encontró que los cambios en la VFC explican el 55,8% de la varianza a través de un modelo curvilíneo cuadrático ($p=0,001$) (Figura 23). Para los individuos sin trauma temprano no se encontró un modelo que se ajuste a los datos.

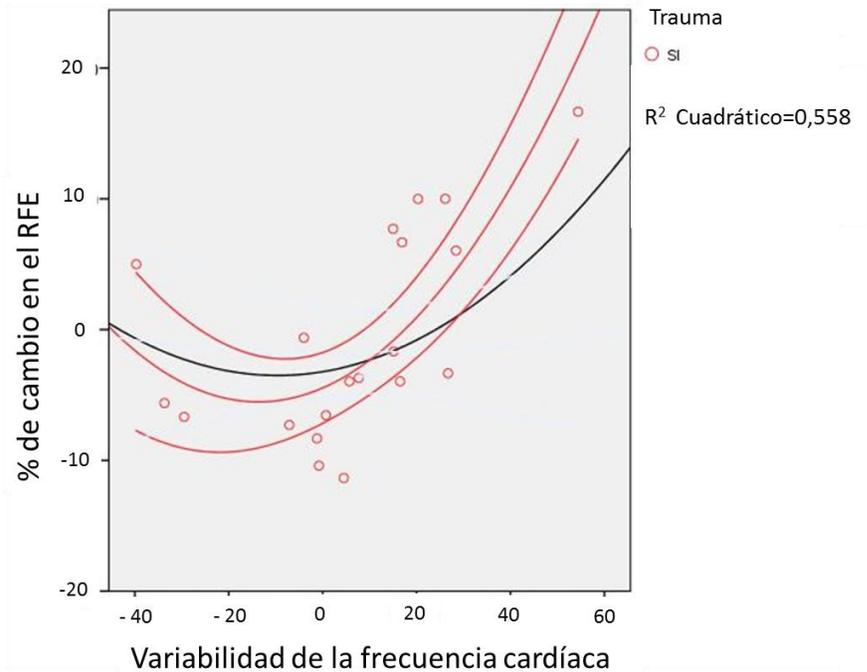


Figura 23. Modelo curvilíneo cuadrático para explicar el efecto del cambio en la VFC (entre TSST placebo y TSST) en el reconocimiento facial de emociones en individuos con antecedente de trauma temprano (N=19). Se observa que la curva sigue un recorrido similar al modelo para el grupo completo (línea negra), pero presenta una pendiente mayor. Es decir, los individuos con trauma serían más sensibles al RFE en relación al aumento de la VFC. El modelo explica el 55,8% de la varianza ($p=0,001$). En rojo se muestran las líneas correspondientes al modelo con los intervalos de confianza.

5. Cognición social y polimorfismos genéticos

En relación a los polimorfismos genéticos se analizaron las variantes de los genes *OXTR* (Receptor de oxitocina), *OPRM1* (Receptor μ de opioides) y *SLC6A4* (Transportador de serotonina).

Gen OXTR

- a. **Cognición social según genotipo OXTR.** De los individuos que completaron el estudio se encontraron 9 con genotipo AA, 28 con genotipo AG y 30 con genotipo GG. Esta distribución se encuentra en equilibrio de Hardy Weinberg. Al compararse

el RFE y mentalización entre los grupos de individuos de cada genotipo se encontraron diferencias significativas (tabla 7 y figura 24). En la prueba con estrés (TSST) no se encontraron diferencias significativas.

Tabla 7. Cognición social en TSST placebo según polimorfismo del gen OXTR

	Puntaje en prueba sin estrés (TSST placebo). Gen OXTR			P
	Genotipo AA (N=9)	Genotipo AG (N=28)	Genotipo GG (N=30)	
POFA	75,89 (DS=3,08)	80,85 (DS=6,01)	81,28 (DS=5,22)	0,03*
MASC	74,12 (DS=4,20)	77,19 (DS=5,88)	79,15 (DS=5,57)	0,007*

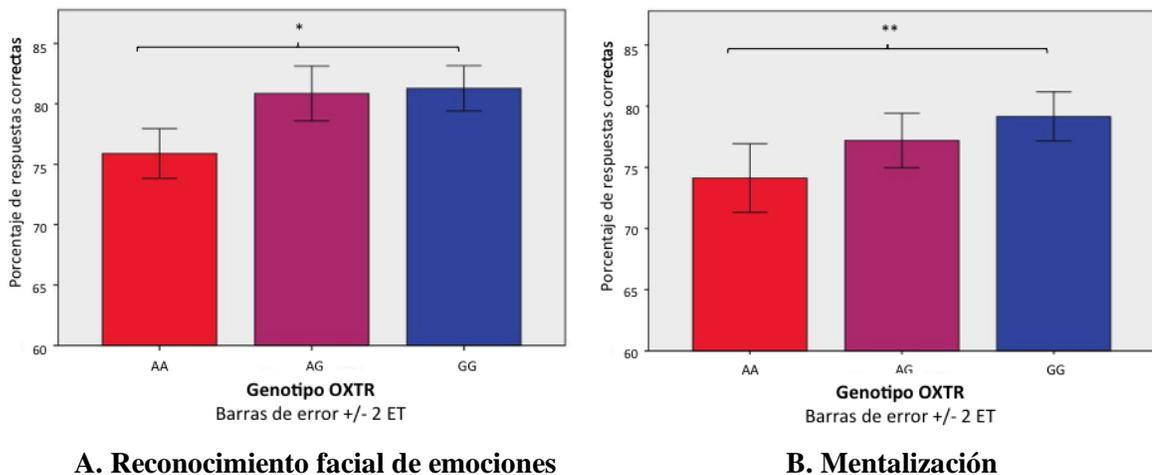


Figura 24. Diferencias en la cognición social en ausencia de estrés (TSST placebo). Se observan diferencias estadísticamente significativas en RFE (A) y mentalización (B) entre los genotipos AA y GG. Los individuos heterocigotos presentan un puntaje intermedio.

b. Sensibilidad al estrés según genotipo OXTR. Al comparar las diferencias entre la prueba en presencia y ausencia de estrés se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el puntaje de mentalización. Las diferencias en el RFE se acercan a la significación estadística ($p=0,054$) (Tabla 8 y figura 25).

Tabla 8. Sensibilidad al estrés según polimorfismo del gen OXTR

	Sensibilidad al estrés. Media porcentaje de diferencias en respuestas correctas en presencia y ausencia de estrés. Gen OXTR			p
	Genotipo AA (N=9)	Genotipo AG (N=28)	Genotipo GG (N=30)	
POFA	0,99 (DS=5,63)	-1,20 (DS=7,82)	-5,07 (DS=6,36)	0,054
MASC	4,86 (DS=7,84)	1,20 (DS=7,33)	-2,00 (DS=7,14)	0,015*

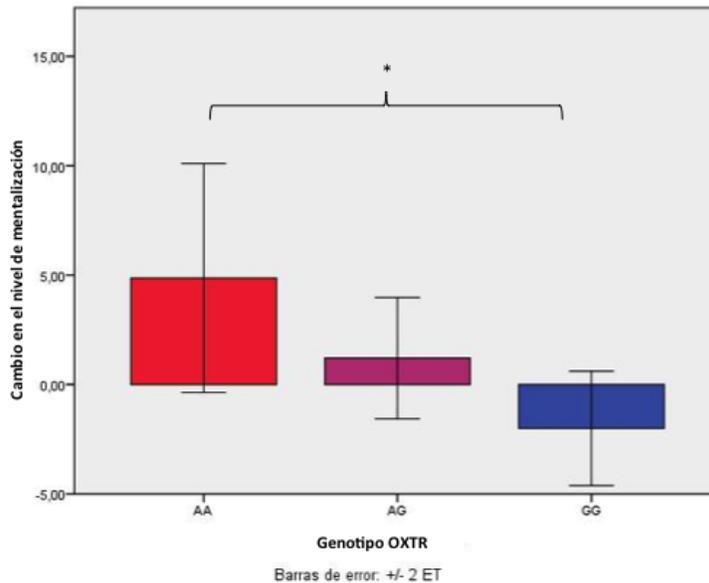


Figura 25. Cambio en los niveles de mentalización en presencia y ausencia de estrés según genotipo OXTR. Se observan una diferencia estadísticamente significativa entre el genotipo AA y GG. Los individuos con genotipo AA presentan un aumento de la mentalización en presencia de estrés. Al contrario, los individuos con genotipo GG presentan una disminución. Los heterocigotos presentan una situación intermedia.

c. Cambios en la cognición social según los cambios en la variabilidad de la frecuencia cardiaca en individuos portadores del alelo A (N=18) del gen OXTR. Para las diferencias en el reconocimiento facial en presencia y ausencia de

estrés, se encontró que los cambios en la VFC explican el 61,6% de la varianza a través de un modelo curvilíneo cuadrático ($p=0,001$) (Figura 26). Los datos para el genotipo GG no se ajustaban a ningún modelo lineal ni no lineal.

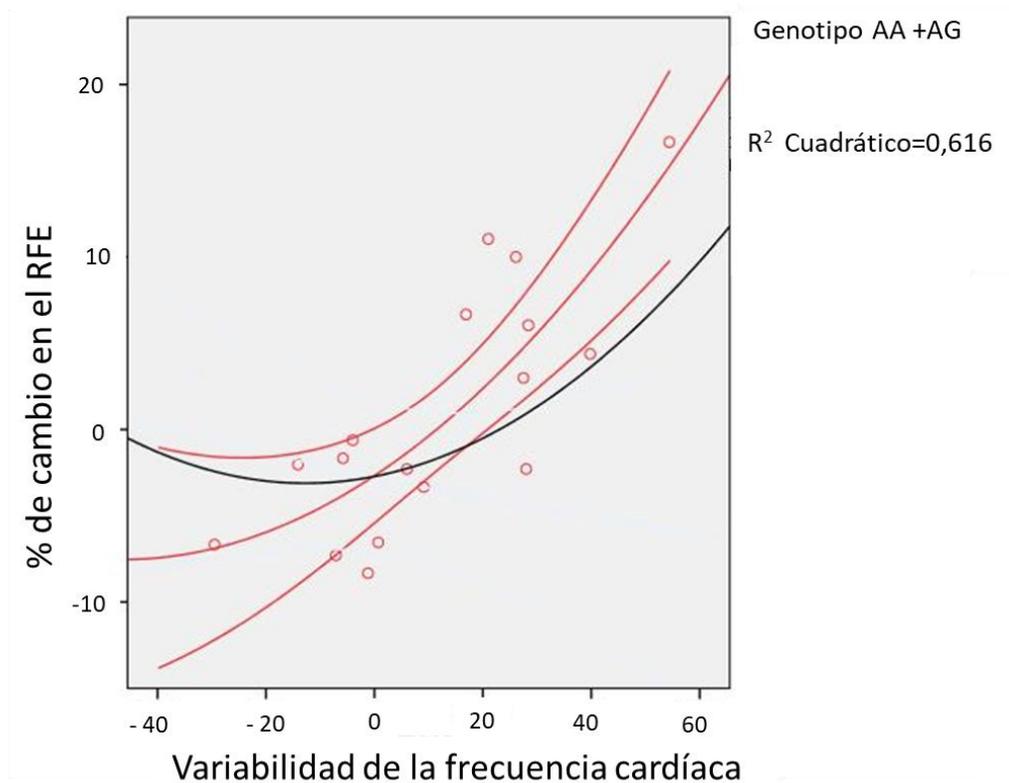


Figura 26. Modelo curvilíneo cuadrático para explicar el efecto del cambio en la VFC en presencia de estrés, en el reconocimiento facial de emociones (N=18). Se observa que la curva de los portadores del alelo A (curva central en rojo) sigue un curso similar al grupo completo (en negro) pero es más sensible al cambio en la variabilidad dado que a bajas variabilidades determina más bajo reconocimiento facial y a mayores cambios en la variabilidad ante estrés, produce mayores aumentos del RFE. Este modelo explica el 61,6% de la varianza ($p=0,001$). Las curvas rojas externas corresponden a los intervalos de confianza.

d. Cambios en la cognición según el cortisol liberado. Para analizar la influencia de la carga de cortisol sobre la cognición social según las variantes genóticas del gen OXTR, se realizaron regresiones lineales y no lineales. No se encontraron modelos explicativos para el efecto de la carga de cortisol en el reconocimiento facial de

emociones para ninguna de las variantes genotípicas estudiadas. Para el efecto del cortisol sobre la mentalización, se agruparon los individuos con genotipos AA y AG en un solo grupo (N=35). Se encontró que este grupo se ajustaba a un modelo curvilíneo cuadrático ($p=0,02$) que explica el 19,2% de la varianza (Figura 27). No se encontró modelo explicativo para el genotipo GG.

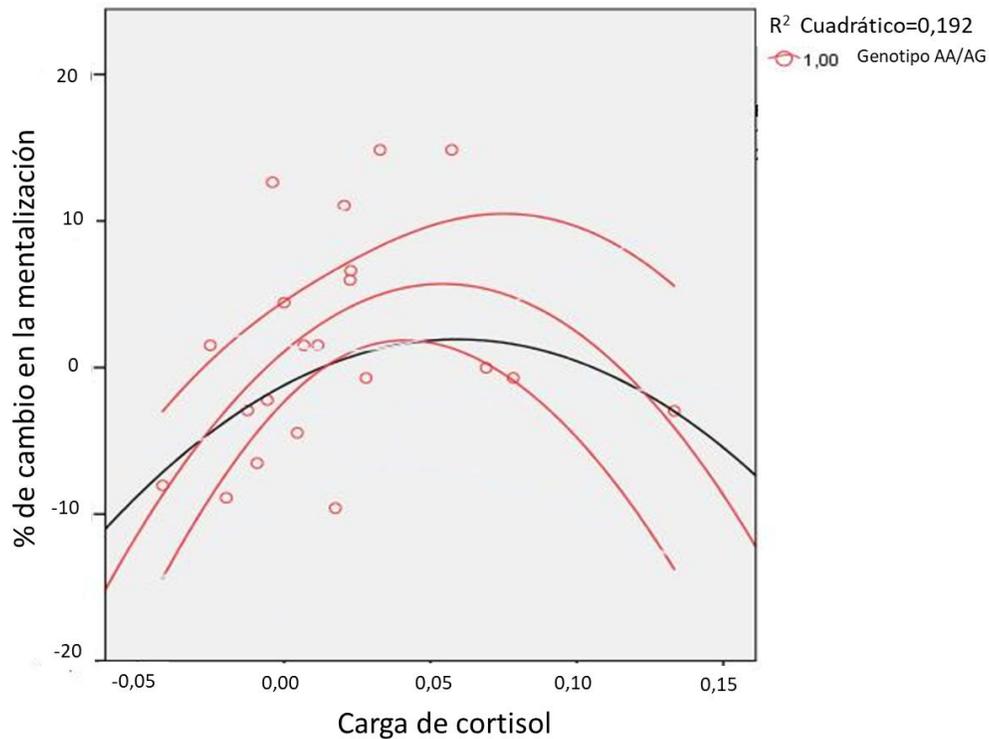


Figura 27. Modelo curvilíneo cuadrático para explicar el efecto de la carga de cortisol en el cambio de mentalización en portadores del alelo A (N=35). Se observa que en comparación a la curva que explica el modelo no dividido por genotipo, esta hace una curva de mayor pendiente al subir y al bajar. El modelo explica el 19,2% de la varianza ($p=0,02$). En rojo se muestran las líneas correspondientes al modelo con los intervalos de confianza.

Gen OPRM1

a. Cognición social basal según genotipo OPRM1. De los individuos estudiados se encontraron 43 con genotipo AA, 22 con genotipo AG y ninguno con genotipo GG. Esta distribución se encuentra en equilibrio de Hardy Weinberg. Al compararse los

individuos de cada genotipo se encontraron diferencias significativas en presencia de estrés, en ambas pruebas de cognición social. En el POFA los individuos con genotipo AA tuvieron un porcentaje de respuestas correctas de 76,17 (DS=5,91) y los AG de 81,10 (DS=7,69) con un valor de $p=0,007$: En el MASC los individuos con genotipo AA tuvieron un porcentaje de respuestas correctas de 76,72 (DS=7,45) y los AG de 80,48 (DS=5,92) con un valor de $p=0,03$ (Tabla 9).

Tabla 9. RFE y mentalización en presencia de estrés según polimorfismo del gen OPRM1 en presencia de estrés

	Puntaje en prueba según genotipo OPRM1		p
	Genotipo AA (N=43)	Genotipo AG (N=22)	
POFA	76,17 (DS=5,91)	81,10 (DS=7,69)	0,007*
MASC	76,72 (DS=7,45)	80,48 (DS=5,92)	0,03*

b. Sensibilidad al estrés social según genotipo OPRM1. Al comparar la sensibilidad, es decir, las diferencias entre la prueba en presencia y ausencia de estrés se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el reconocimiento facial de emociones. Los individuos con genotipo AA presentaron un cambio de -5,29% en el reconocimiento facial, esto es, el RFE disminuye en presencia de estrés. Al contrario, los individuos con genotipo AG aumentan 2,68% (Tabla 10 y figura 28).

Tabla 10. Sensibilidad al estrés según polimorfismo del gen OPRM1

	Sensibilidad al estrés. Media porcentaje de diferencias en respuestas correctas en presencia y ausencia de estrés. Gen OPRM1		p
	Genotipo AA (N=43)	Genotipo AG (N=22)	
POFA	-5,32 (DS=5,46)	2,81 (DS=7,57)	0,0001*
MASC	-0,84 (DS=7,58)	2,41 (DS=7,53)	0,08

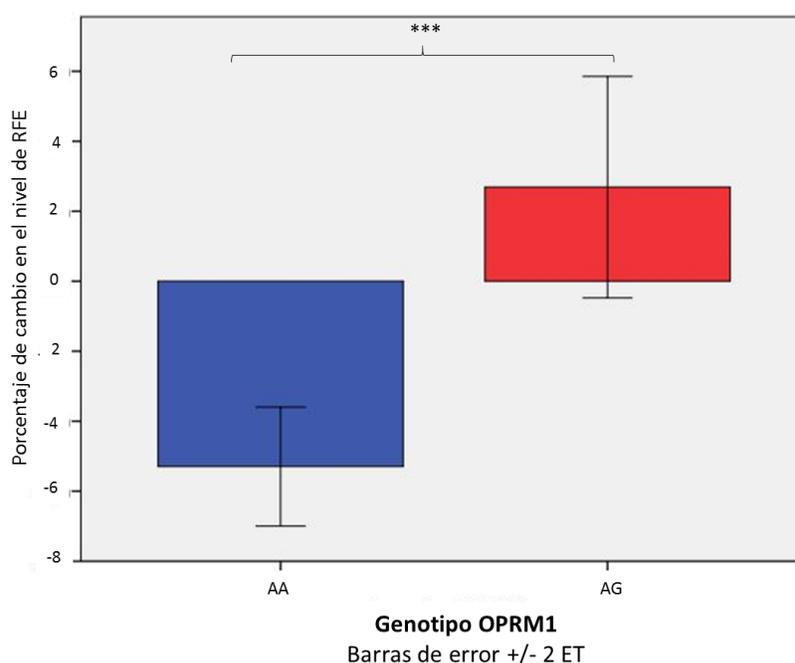


Figura 28. Cambio en los niveles de reconocimiento facial de emociones en presencia y ausencia de estrés según genotipo OXTR. Se observan una diferencia estadísticamente significativa entre el genotipo AA y AG. Los individuos con genotipo AA presentan una disminución en presencia de estrés. Al contrario, los individuos con genotipo AG presentan una mejoría.

En relación a las emociones que cambian su reconocimiento facial por efecto del estrés según genotipo estudiado, está el reconocimiento del rechazo. Como se muestra en la tabla 11, en los individuos con genotipo AA los errores por reconocimiento del rechazo fue de 2,69 (DS=2,28) en el TSST placebo y de 3,41 (DS= 2,35) en el TSST (p=0,09).

En cambio, en el genotipo AG fueron de 3,72 (DS=1,89) en TSST placebo y 2,53 (DS=2,08) en TSST ($p=0,01$). No se encontraron diferencias significativas en los puntajes de mentalización según genotipo OPRM1.

Tabla 11. Sensibilidad al rechazo según polimorfismo del gen OPRM1

	Errores en reconocimiento facial del rechazo.		p
	Gen OPRM1		
	TSST placebo	TSST	
Genotipo AA (N=43)	2,69 (DS=2,28)	3,41 (DS= 2,35)	0,09
Genotipo AG (N=22)	3,72 (DS=1,89)	2,53 (DS=2,08)	0,01*

a. Cambios en la cognición según el cortisol liberado. Para analizar la influencia de la carga de cortisol sobre la cognición social según las variantes genotípicas respecto al gen OPRM1, se realizaron regresiones lineales y no lineales. No se encontraron modelos explicativos para el efecto de la carga de cortisol en el reconocimiento facial de emociones para ninguno de los genotipos estudiados. Para el efecto del cortisol sobre la mentalización se encontró un modelo para los individuos con genotipo AG que explica el 47,4% de la varianza con $p=0,002$ (Figura 29). No se encontró modelo explicativo para el genotipo AA.

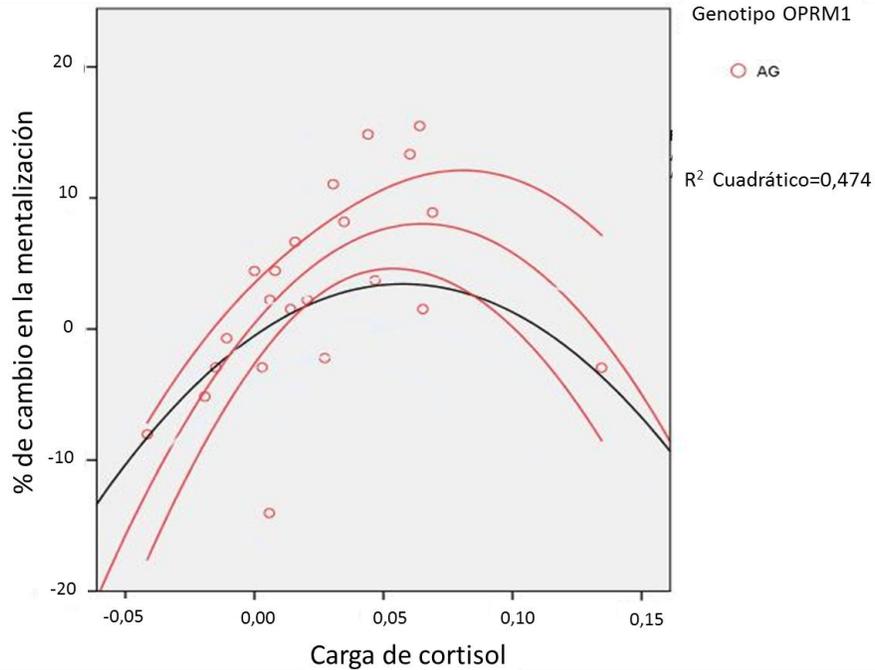


Figura 29. Modelo curvilíneo cuadrático para explicar el efecto de la carga de cortisol en el cambio de mentalización en el genotipo AG del gen OPRM1 (N=22). Se observa que en comparación a la curva que explica el modelo no dividido por genotipo (línea negra), la curva para el genotipo AG (línea roja central) presenta una pendiente de subida mayor. El modelo explica el 47,4% de la varianza con $p=0,002$. Las curvas rojas externas corresponden a los intervalos de confianza.

Gen SLC6A4

a. **Cognición social basal, en ausencia de estrés social, según genotipo SLC6A4.**

De los individuos estudiados se encontraron 28 individuos con genotipo *ss*, 29 con genotipo *sl* y 9 con genotipo *ll*. Esta distribución se encuentra en equilibrio de Hardy Weinberg. Al compararse los individuos de cada genotipo, no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las dos pruebas de cognición social (POFA y MASC) ni en ausencia de estrés ($p=0,74$ y $p=0,16$) ni en presencia de éste ($p=0,61$ y $p=0,65$).

b. Sensibilidad al estrés social según genotipo SLC6A4. Al comparar las diferencias entre las pruebas en presencia y ausencia de estrés tampoco se encontraron diferencias entre las distintas variantes genotípicas estudiadas (Tabla 12).

Tabla 12. Sensibilidad al estrés según polimorfismo del gen SLC6A4

	Sensibilidad al estrés. Media porcentaje de diferencias en respuestas correctas en presencia y ausencia de estrés.			p
	Gen SLC6A4			
	Genotipo <i>ss</i> (N=28)	Genotipo <i>sl</i> (N=29)	Genotipo <i>ll</i> (N=9)	
POFA	-3,59 (DS=7,27)	-2,57 (DS=6,33)	-1,27 (DS=9,87)	0,69
MASC	-1,05 (DS=7,40)	1,13 (DS=7,84)	0,34 (DS=8,47)	0,57

Modelos estadísticos para explicar los cambios en la cognición según el cortisol liberado. Para analizar la influencia de la carga de cortisol sobre la cognición social en relación las variantes genotípicas respecto al gen SLC6A4 se realizaron regresiones lineales y no lineales. No se encontraron modelos explicativos para el efecto de la carga de cortisol en el reconocimiento facial de emociones para ninguna de las variantes genotípicas estudiadas. Para el efecto del cortisol sobre la mentalización se encontró que para el genotipo *ll* (N=9) la relación entre la carga de cortisol y la mentalización se ajusta a un modelo curvilíneo cuadrático ($p=0,001$) explicando el 89,3% de la varianza (Figura 30). Los genotipos *ss* y *sl* no se ajustaron a ningún modelo ni lineal ni curvilíneo.

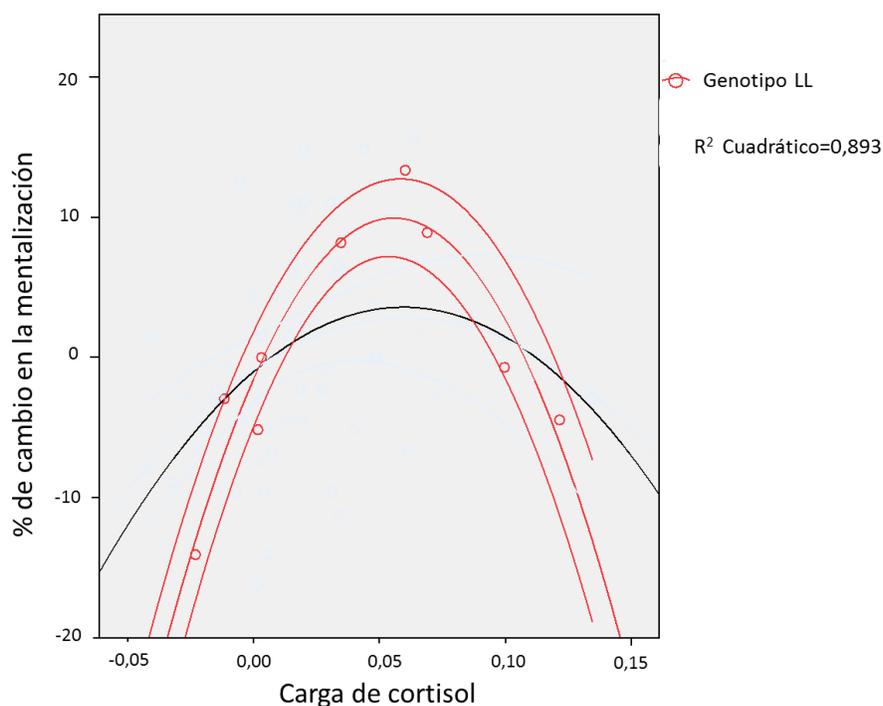


Figura 30. Modelo curvilíneo cuadrático para explicar el efecto de la carga de cortisol en el cambio de mentalización en el genotipo *ll* (N=9). Se observa que a diferencia de la curva que explica el modelo no dividido por genotipo (en negro), la curva que explica el modelo para el genotipo *ll* (curva roja central) es más estrecha indicando que a bajas cargas de cortisol la mentalización es más baja que en el grupo general y en la medida que sube la carga de cortisol la mentalización aumenta más intensamente hasta alcanzar un máximo para luego caer bruscamente. El modelo explica el 89,3% de la varianza. Las curvas rojas externas corresponden a los intervalos de confianza.

6. Cognición social e interacciones gen-ambiente.

Para el análisis de las interacciones se cruzaron los datos genéticos con variables ambientales tales como presencia de trauma, cuidado y sobreprotección materna y paterna (PBI) y factores temperamentales (búsqueda de novedades, persistencia, dependencia interpersonal y evitación del daño) y del carácter (autodirectividad, cooperatividad y autotrascendencia) a través de la escala TCI. Se describen los resultados más destacados.

- a. **Interacciones del ambiente con gen OXTR.** Se encontraron interacciones entre el genotipo AA/AG y el rasgo de temperamento “búsqueda de novedades”. Se obtuvo un modelo lineal ($p=0,001$) en el cual por cada punto que aumenta la búsqueda de novedades aumenta 0,67% la mentalización y además los individuos con genotipo AA/AG presentan un aumento de 4,959 en la pendiente respecto a los individuos GG (Figura 31)

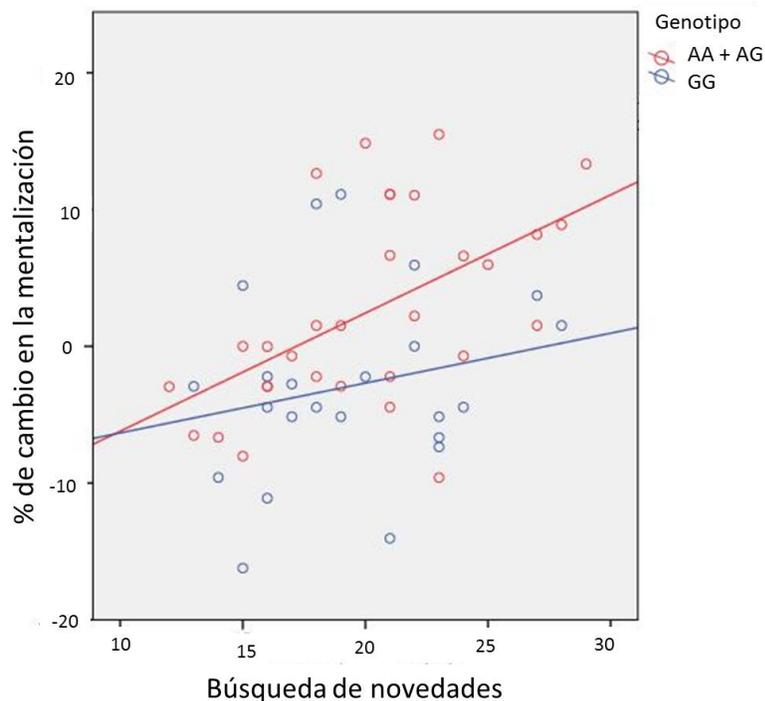


Figura 31. Correlación ente la búsqueda de novedades y cambio en la mentalización. Se observa que un mayor puntaje en la búsqueda de novedades se correlaciona con un mayor cambio en la mentalización. Esto es más marcado para el genotipo AA/AG del OXTR que para el genotipo GG.

Por otro lado, cuando se observa la interacción entre la mentalización y la carga de cortisol en función de individuos con alta y baja búsqueda de novedades (puntaje de corte corresponde a la media estadística), se observa que los individuos con genotipo AA/AG

(N=9) se ajustan a un modelo curvilíneo cuadrático ($p=0,03$) que explica el 66,7% de la varianza como se muestra en la figura 32.

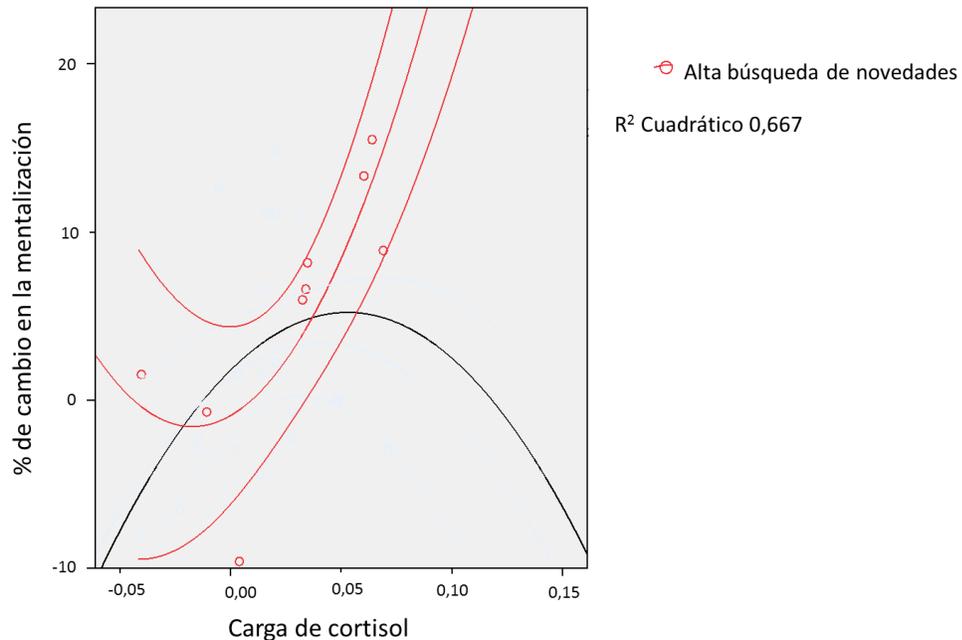


Figura 32. Nivel de mentalización en relación a la carga de cortisol para el grupo con alta búsqueda de novedades y genotipo AA/AG del gen OXTR (N=9). Se observa que los datos para este subgrupo de individuos (Alta búsqueda de novedad y genotipo AA/AG) se ajustan a un modelo curvilíneo cuadrático que explican el 66,7% de la varianza ($p=0,037$) en el cual a bajas cargas de cortisol hay un leve descenso de la mentalización hasta alcanzar un mínimo y a mayores niveles de carga de cortisol se observan mayores niveles de mentalización. La curva en negro corresponde al modelo ajustado para grupo completo (Con alta y baja búsqueda de novedades) del genotipo AA/AG del gen OXTR (varianza 23,9%, $p=0,013$). Las curvas rojas externas corresponden a los intervalos de confianza.

Respecto a la relación entre el reconocimiento facial de emociones y el cambio en la variabilidad de la FC también se encontró que los valores de los individuos con alta búsqueda de novedades y genotipo AA/AG se ajustan a un modelo lineal ($p=0,02$) que explica el 87,1% de la varianza. A su vez los individuos con genotipo AA y AG con baja búsqueda de novedad se ajustan a un modelo lineal ($p=0,04$) que explica el 39 % de la varianza (Figura 33)

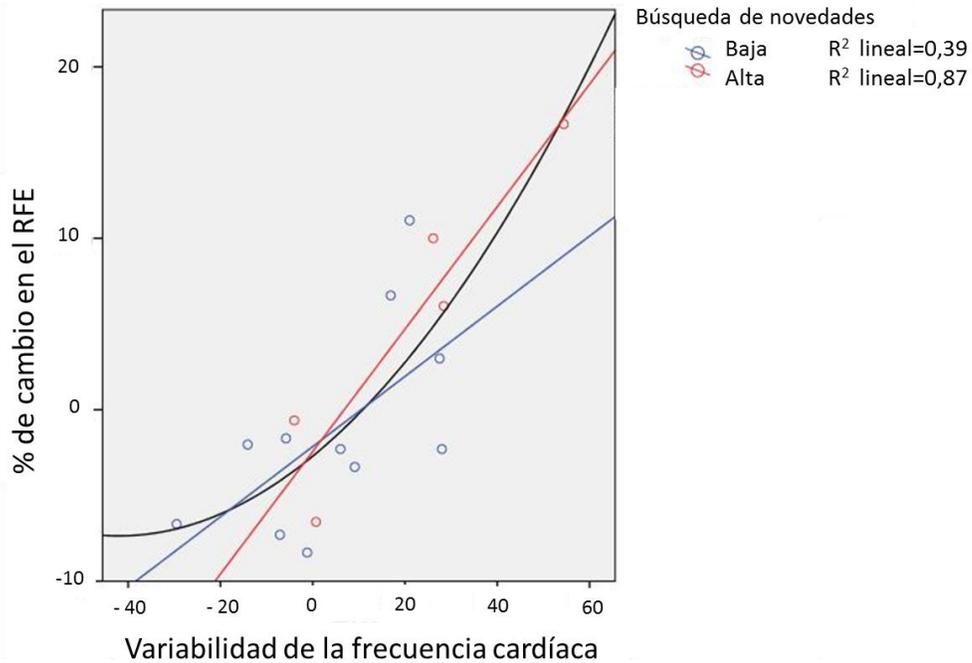


Figura 33. Modelo lineal para explicar el efecto del cambio en la VFC en presencia de estrés, sobre el reconocimiento facial de emociones en sujetos con genotipo AA/AG. Se observa que las regresiones lineales para los dos grupos siguen un curso similar al grupo completo (en negro) pero con pequeñas variaciones en su pendiente. No están graficados los intervalos de confianza pues el grafico se hace ilegible.

DISCUSIÓN

Se reclutó un total de 72 individuos de sexo femenino entre 18 y 25 años. Todas ellas fueron sometidas a las pruebas de cognición social en presencia y ausencia de estrés social.

Estrés y cognición social.

- a. Estrés y reconocimiento facial de emociones.** Los resultados muestran una menor capacidad de reconocimiento facial de emociones en presencia de estrés (TSST) comparado con la situación sin estrés (TSST placebo). Entre las emociones cuyo reconocimiento disminuye en presencia de estrés, medido por un aumento de los errores, están la tristeza, la alegría y el temor. No hay cambios en el reconocimiento de las expresiones neutrales, de enojo y sorpresa. Finalmente, se observa un aumento significativo de la sensibilidad en el reconocimiento de la expresión de rechazo/asco (Figuras 13, 14 y 15). Existe muy escasa literatura que explore los cambios en el reconocimiento facial en presencia de estrés. En un reciente estudio se encontró un aumento de la sensibilidad en el reconocimiento de la expresión sorpresa y una disminución de la sensibilidad al reconocimiento del rechazo en individuos de sexo masculino sometidos a estrés (TSST-G) [90]. Como puede observarse los resultados difieren del presente estudio. Esto puede estar dado porque el estudio descrito sólo incluyó individuos de sexo masculino y el presente estudio sólo de sexo femenino lo que hace pensar que pudiera haber diferencias de género en la forma de responder al estrés. Clásicamente la respuesta al estrés se ha descrito como una respuesta de fight or flight, que se caracterizaría por un enfrentamiento al estrés que establecería las alternativas como el ataque si se evalúa como

eventualmente exitosa la lucha, o huida si la valoración del enfrentamiento es negativa. Posteriormente, se ha planteado una nueva forma de enfrentamiento al estrés que se ha descrito como Tend and befriend que consistiría en un enfrentamiento más social del estrés, es decir, estaría más centrado en la relación interpersonal y el apoyo del grupo [91]. La autora plantea que esta disminución de la sensibilidad al rechazo estaría en línea con la forma social de responder al estrés (Tend and befriend) y que sería una ventaja evolutiva al permitir a los individuos apoyarse en otros al no percibir el rechazo. Esta estrategia adaptativa ha recibido cierto apoyo empírico y más aún, se han dilucidado algunos mediadores moleculares que incluirían la acción de la oxitocina y estrógenos [92, 93]. Consistentemente, otro estudio similar muestra que individuos de sexo masculino tienden a interpretar imágenes emocionales ambiguas como menos agresivas, lo que iría en la misma línea de la sociabilidad. A la luz de esos estudios ¿cómo pueden interpretarse el resultado de esta investigación que muestra un aumento de la sensibilidad al rechazo y eventualmente según lo descrito una menor sociabilidad? Los estudios descritos no consideran el antecedente de trauma temprano, lo que si se realizó en esta tesis. Así, cuando se evalúa por separado el subgrupo de los individuos sin trauma temprano, desaparece el aumento de sensibilidad al rechazo descrito, que sin embargo, persiste en el subgrupo de individuos con uno o más eventos traumáticos en la infancia. Dado que este resultado es específico de este subgrupo podría plantearse que el aumento del rechazo en situación de estrés podría estar relacionado con futuras dificultades interpersonales y estar asociado al concepto denominado “*Rejection sensitivity*” (Sensibilidad al rechazo) que se ha estudiado como predictor del trastorno de personalidad borderline, que se

caracteriza por inestabilidad emocional y problemas en las relaciones interpersonales [94, 95]. La “sensibilidad al rechazo” también se ha asociado a cuadros depresivos y a la presencia de eventos estresantes durante la infancia [96, 97]. El concepto de “sensibilidad al rechazo” es un constructo que plantea que los individuos presentarían un sesgo hacia reconocer excesivamente expresiones de rechazo, con la activación emocional concomitante. Esto explicaría parte de las dificultades interpersonales de estos pacientes.

Uno de los factores que contribuirían a una mayor sensibilidad al rechazo sería el sobrecontrol materno. Esto concuerda con la literatura donde hay asociación entre el sobrecontrol materno y el trastorno de personalidad borderline. Sin embargo, para plantear que el aumento de sensibilidad al rechazo obtenido en este estudio pudiera ser un predictor de algún trastorno relacional psiquiátrico o de algún trastorno de personalidad se requieren más estudios. Uno de esos estudios sería hacer una evaluación de seguimiento a este grupo en 5 años más y observar si el aumento de sensibilidad al rechazo se relaciona con alguna patología psiquiátrica.

Relación entre la variabilidad de la FC y el reconocimiento facial de emociones.

Se encontró una relación curvilínea entre el cambio en el RFE y los cambios de la variabilidad de la FC, en la cual un aumento en la variabilidad se asocia a un mayor RFE (Figura 17). La variabilidad de la FC corresponde, como su nombre lo indica, a las variaciones entre un latido cardiaco y otro. Es decir, a pesar que la FC de un individuo puede ser 60 por minuto, entre cada latido no siempre hay un segundo de distancia, sino que esta distancia es variable. Mientras más variaciones se presenten, mayor variabilidad.. La alta variabilidad es positiva ya que reflejaría la capacidad

del organismo de ajustarse a los cambios. La baja variabilidad de la FC se ha asociado a mayor mortalidad y altos niveles de estrés [98]. La regulación de la variabilidad de la FC está determinada por el sistema nervioso autónomo, en especial por el sistema parasimpático a través del nervio vago [99]. Se ha observado que a mayor inhibición del nervio vago, existe menor variabilidad de la FC y viceversa. Los resultados del presente estudio muestran que a mayor variabilidad de la FC hay mayor RFE, esto quiere decir que el RFE estaría asociado por la activación del nervio vago. Esto es consistente con la literatura, donde incluso se ha observado que la estimulación directa del nervio vago, mejora el reconocimiento facial de emociones [100] [101].

No se encontró una relación entre la carga de cortisol y el RFE. Los datos anteriores hacen concluir que según este estudio una de las variables explicativas para el RFE es la activación vagal, aunque como lo muestra el modelo descrito en los resultados, hay otras variables que deberían seguir siendo indagadas.

- b. Estrés y mentalización.** Respecto a la mentalización, no se encontraron diferencias significativas en presencia de estrés. Tampoco en las subescalas de errores por sobrementalización, baja mentalización o no mentalización.

Los resultados disimiles entre la prueba de reconocimiento facial de emociones (RFE) y la mentalización pudieran estar dados ya que en el RFE sólo hay una vía de presentación del estímulo emocional, la vía visual estática. Al contrario, en el video de mentalización los estímulos emocionales a evaluar se presentan por diversas vías. pudiendo obtenerse información por vía visual y auditiva, por los movimientos, postura e interacción de los personajes. Esto es, la falla de una vía podría

compensarse por otra en el caso de la mentalización. No así en el RFE. Por lo tanto, se podría plantear que para que se afecte la mentalización deben estar comprometidas más vías. Aunque no debe descartarse que las dos pruebas pudieran utilizar vías cerebrales distintas.

Cortisol y mentalización. Se encontró una relación entre la carga de cortisol y la mentalización (Figura 18), no así en el RFE. Este resultado va en línea con el modelo Yerkes Dodson, en el cual se describe que para tareas compleja se da una curva en U invertida, en la cual el aumento del estrés mejora el rendimiento hasta alcanzar una meseta y luego descender. En esta tesis esto es lo que se observa respecto de la mentalización [102].

Existe escasa literatura en la que se evalúa la mentalización en condiciones de estrés. Entre los estudios sobre la influencia del estrés en la cognición social, el estudio de Tomova mostraba un aumento de la cognición social en presencia de estrés. En rigor, en este estudio se evalúa la cognición social del individuo ante el estrés vicario, ya que en este caso el estrés es observar a un individuo sufriendo dolor. Esto es diferente a lo presentado en esta tesis, ya que el TSST implica un estrés social directo sobre el individuo. Podría hipotetizarse que un individuo observando un TSST de otro pudiera tener un aumento de la cognición social, pero se requeriría un nuevo protocolo de estudio. En otro estudio reciente que evaluó pruebas de mentalización posterior a inducción de estrés (TSST) se encontraron dos tipos de respuesta. En mujeres con grandes elevaciones del cortisol salival post TSST, se observó una disminución de la mentalización medida con el MASC, al contrario, en mujeres con elevaciones pequeñas del cortisol se observó una mejoría

de la cognición social respecto de los controles [47]. Este resultado que presenta efectos contrarios en sujetos con bajo y alto cortisol podría ser concordante con un resultado tipo U invertida en la cual los resultados dependen de la carga de cortisol del individuo como lo observado en este estudio.

Modulación de la sensibilidad al estrés por el antecedente de trauma temprano y polimorfismos genéticos.

a. Trauma temprano. En relación a los resultados obtenidos sobre el trauma temprano, se observa que la prevalencia de este es consistente con las altas prevalencias de eventos estresantes en la infancia obtenidos en estudios anteriores en nuestro país [51, 103]. Como puede apreciarse en los resultados se encontró que los individuos con antecedente de trauma temprano aumentan sus niveles de mentalización en situación de estrés, en cambio, los individuos sin este antecedente, disminuyen la mentalización. Resultaría razonable que el estrés temprano afectase la cognición social. Sin embargo, este no sólo no disminuye, sino que aumenta. Dado que las experiencias traumáticas analizadas son muy disimiles entre ellas, desde el abuso sexual al uso de alcohol o drogas en familiares, se analizó cada tipo de evento adverso por separado no encontrándose diferencias significativas en la cognición social. Tampoco se encontró relación con la edad del trauma.

Una explicación para este resultado, es que el trauma podría afectar de distinta manera a los distintos individuos, y que más que evaluar el trauma temprano en sí, se debiera estudiar lo que podría llamarse el fenotipo del trauma, es decir como el organismo

procesa el trauma. Por ejemplo, los eventos adversos temprano podrían resolverse con estrategias de enfrentamiento tipo lucha “fight or flight” y otros con estrategias más sociales tipo tend and befriend. Así también un trauma bien resuelto podría dejar mejor preparado al individuo frente a futuros estresantes. En ese sentido resulta interesante buscar un fenotipo común. Para esto, y como una forma de homogeneizar el efecto del trauma se analizó el efecto de la carga de cortisol sobre la mentalización a partir de la idea que esta carga de cortisol incorpora el efecto de los eventos tempranos. Como puede observarse en la figura 22, en este análisis si se encuentran resultados y un modelo explicativo. Es decir, más que el hecho externo del trauma, es necesario evaluar la interacción entre el trauma y la forma en que cada individuo responde a este, pudiendo haber casos en que sin que haya antecedente de trauma en el individuo, por sus características biológicas, responde al ambiente como si lo hubiera vivido. Al contrario, pudiera haber individuos en que a pesar del antecedente de trauma temprano un buen procesamiento de éste lo pudiera hacer más resiliente. En consonancia con lo expuesto, Fonagy propone que el efecto posterior del trauma, está relacionado esencialmente, a como este es procesado por el individuo y su grupo familiar, lo que haría que la cognición social dependiera de un factor distinto del trauma en si [104], incluso permitiendo que el trauma permita mejores adaptaciones al estrés. Es decir, un buen enfrentamiento del trauma podría convertirse en un factor de resiliencia para el individuo. Como lo ha planteado Russo [105] la resiliencia podría manifestarse de distintas maneras. En primer lugar, podría permitir a los individuos rendir más a bajos niveles de estrés, tolerar mejor altos niveles de estrés o rendir más que otros individuos a igual estrés (Figura 34)

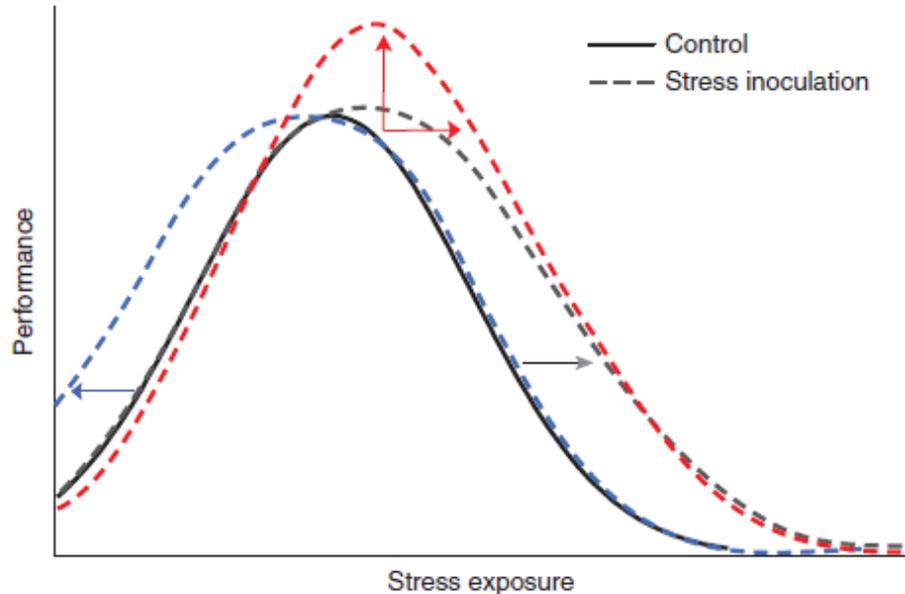


Figura 34. Curva de resiliencia al estrés. La línea negra continua corresponde a la curva estrés rendimiento normal. En línea punteada azul se observa un mayor rendimiento a menor nivel de estrés, en línea punteada gris una mayor tolerancia al estrés y en línea roja una mayor performance a igual estrés[105].

Finalmente, y relacionado con lo anterior, puede plantearse que dado que las participantes pertenecen a un grupo relativamente homogéneo cultural y educacional (Facultad de Medicina de la Universidad de Chile) presentan un mejor manejo cognitivo frente a los estresores tempranos. Además, considerando que la gran mayoría pertenecen al mundo de la salud, podría plantearse que el hecho de ocuparse de personas vulnerables podría resultar como canal de sublimación de sus experiencias traumáticas. Es decir, personas que han vivido experiencias adversas, procesan y dan sentido a sus propios traumas ayudando a otros.

b. Polimorfismos genéticos.

- **Gen OXTR.** La distribución de las variantes genotípicas del polimorfismo rs53576 del gen OXTR concuerda con las frecuencias encontradas en la población chilena [65]. Se encontró una frecuencia alélica de 0,34 para el alelo A comparado con el 0,35-0,44 el mismo alelo descrito en población chilena. Aunque los estudios en la literatura presentan discordancias respecto a la relación entre el gen OXTR y la cognición social, un metaanálisis reciente (N=1830) muestra que los individuos con genotipo GG presentan mayores niveles de empatía [106], con un mayor desarrollo de los circuitos implicados en la mentalización [107]. En la misma línea, otros estudios han encontrado asociación entre el alelo A y déficits en empatía, sensibilidad materna [108] y disminución del tamaño del hipotálamo [108]. Consistente con la literatura respecto a este polimorfismo se encontró un mayor puntaje en la prueba de RFE y mentalización en los individuos con genotipo GG respecto al genotipo AA en ausencia de estrés, es decir en la situación basal. (Figura 24) Interesantemente, cuando se analiza el cambio en la mentalización en presencia y ausencia de estrés, se observa que los individuos con genotipo AA presentan un mayor aumento en la mentalización que los individuos con genotipo GG (Figura 25). Lo mismo ocurre con el RFE aunque no llega a la significación estadística. Este dato implica que los individuos con el genotipo descrito como vulnerable AA, en presencia de estrés presentan una respuesta aumentada respecto al genotipo GG. Esto parece ser una forma de compensación al déficit en cognición social. Existe poca información respecto a la reactividad al estrés en este polimorfismo. Rodrigues encontró que los individuos con genotipo AA presentaban una mayor activación frente a diversos estresores en comparación con el genotipo GG y que los

individuos con genotipo GG presentaban mayores niveles de empatía que los individuos AA [109]. El estudio concluye que esto colabora en confirmar el rol de la oxitocina como neuropéptido implicado en las conductas de afiliación y la regulación del estrés [109].

Al observar los modelos explicativos de la mentalización según la carga de cortisol (Figura 27) puede observarse que los genotipos AA/AG siguen una curva similar al grupo completo pero siguiendo una curva de U invertida más aguzada.

- **Gen OPRM1.** La distribución de las variantes genotípicas fue muy similar a la descrita para población latina (MAF de 0,2). En el presente estudio se encontraron frecuencias alélicas de 0,17 para el alelo G [65]. Se encontraron diferencias significativas entre los genotipos AA y AG, en el reconocimiento facial de emociones y mentalización en la prueba TSST (Tabla 9). Respecto a la sensibilidad al estrés, se encontró un aumento del reconocimiento facial de emociones en los portadores del alelo G (Figura 28). La literatura describe que el genotipo GG sería más sensible al rechazo interpersonal [74]. Consistente con la literatura como se muestra en la tabla 11, hay una mayor sensibilidad al rechazo en presencia de estrés, en los individuos portadores del alelo G.

Se ha descrito que las endorfinas tendrían un rol en la regulación del eje HPA disminuyendo su activación por medio del receptor OPRM1. De este modo, se esperaría que los individuos que presentasen una alteración en los niveles de endorfinas o en la acción de este receptor, como es el caso de los portadores del alelo G, tuvieran alterados los niveles de cortisol y consecuentemente su respuesta al estrés [110]. Sin embargo, no se encontraron esos resultados en este estudio.

Finalmente, cuando se analiza el modelo curvilíneo relacionado con el cortisol y la mentalización, en los individuos portadores del alelo G se observa una curva en U invertida más aguzada respecto del modelo del grupo completo (Figura 29). Tal como ocurre con el alelo de riesgo para OXTR, pareciera que sometidos a estrés los individuos portadores del alelo G de OPRM1, tienden a ser más sensibles a los estresores.

- **Gen SLC6A4.** En relación a la distribución de las variantes alélicas de este gen se obtuvieron unos porcentajes similares a los obtenidos en un estudio anterior en población chilena con un 0,39 para el alelo s en el estudio de Rojas et al y un 0,36 en este estudio [25]. No se encontraron diferencias significativas en la sensibilidad al estrés entre los individuos pertenecientes a las distintas variantes polimórficas. La literatura muestra que los individuos con genotipo ss serían más vulnerables al estrés temprano [111], aunque un reciente metanálisis no encontró esa asociación [112] Además, la mayor parte de esos estudios están relacionados con vulnerabilidad a la depresión y suicidalidad, y no a las diferencias en cognición social.

El análisis del efecto de la carga de cortisol sobre la mentalización muestra que, respecto al grupo general, los individuos con genotipo ll se ajustan a una curva más aguzada, en la cual a bajas cargas de cortisol hay baja mentalización, a mayores cargas de cortisol hay una mejoría relativamente brusca de la mentalización y posteriormente una caída brusca. A pesar de que el genotipo ss es el más estudiado, existen evidencias de que el genotipo ll estaría asociado a otras condiciones, como

por ejemplo, la psicopatía. Estos individuos serían menos afectable por el estrés y desde el punto de vista neuroanatómico presentan menos activación de la amígdala y mayor control top-down por parte de la corteza prefrontal [113]. Interesantemente también se han observado diferencias de los efectos del genotipo 5HTTLPR en función del sexo, donde mujeres con genotipo ss presentarían trastornos más internalizantes y varones trastornos más externalizantes [114]. Estas diferencias podrían influir en la discordancia que existe en los estudios sobre este genotipo. Otra variable que pudiera explicar las discordancias son las diferencias raciales y culturales. En razas asiáticas hay estudios que muestran la variante genotípica ll como la variante de riesgo [115]. Finalmente, estudios recientes plantean una ventaja adaptativa de los heterocigotos sl, respecto a los homocigotos ya sea ss o ll en las interacciones de este polimorfismo con el estrés temprano en su asociación con depresión [116].

Interacciones gen-ambiente

Se encontraron algunas interacciones entre variables genéticas y ambientales, por ejemplo entre el genotipo ll del gen SLC6A4 y el rasgo de temperamento persistencia o la dependencia de recompensas y el genotipo AA/AG del gen OXTR, entre otras. Sin embargo, la mayoría representaban a grupos muy pequeños. Por otro lado, la interacción más significativa fue entre la búsqueda de novedades y los genotipos AA/AG.

Interacción entre la búsqueda de novedades y la cognición social, en individuos con genotipo AA/AG del gen OXTR. Tal como se describe en los resultados se

encontró una interacción entre la búsqueda de novedades y la cognición social, tanto con el reconocimiento facial de emociones como con los niveles de mentalización en individuos con genotipo AA/AG (Figuras 31 a 33). En ambos casos se observa que la mayor búsqueda de novedades se asocia a mayor cognición social. La búsqueda de novedades es un rasgo del temperamento descrito por Cloninger que consta de características como la tendencia a la exploración, impulsividad, la extravagancia y el no seguir reglas fijas [117]. Estas características se han asociado con mayor flexibilidad mental [118], lo cual parece ser necesario en la estimación de los estados mentales ajenos. De ahí que la mayor búsqueda de novedades permitiría mayor actividad imaginativa en la interpretación de los estados mentales de otros. A su vez, se ha asociado a la oxitocina con la capacidad creativa [119]. Dado que la variante genotípica AA/AG presenta menores niveles de cognición social en forma basal (figura 24), se beneficiaría más de la presencia de alto puntaje en la búsqueda de novedades. Finalmente, desde el punto de vista neuroanatómico, es interesante destacar que la búsqueda de novedades se ha asociado a mayores volúmenes en precuneo y corteza cingulada posterior, áreas que a su vez se han asociado a las redes neurales de teoría de la mente [120, 121]

Modelos integrativos

Dada la gran cantidad de variables estudiadas, se hace necesario hacer una síntesis de los resultados más relevantes. La cognición social como se comentó en la introducción presenta variados ámbitos en los cuales es necesario aclarar que dimensión de la cognición social cubre cada una. Es así como el presente estudio puede aportar en esta dirección. En primer lugar, el reconocimiento facial de emociones se relaciona con la

variabilidad de la frecuencia cardiaca (Figura 35). La VFC como se discutió anteriormente está esencialmente regulada por el sistema parasimpático pudiendo afirmarse que el aumento de la variabilidad está determinado por la acción del nervio vago lo cual es consistente con la literatura. Dado que esta relación no explica toda la varianza habría otros factores involucrados por estudiar. En segundo lugar, la mentalización estudiada en esta tesis, estaría relacionada con la activación del eje HPA, a través de la liberación de cortisol (Figura 35). El aumento de la carga de cortisol se relaciona con la mentalización en forma de U invertida. De este modo, puede constatar que a pesar que ambas evaluaciones son parte de la cognición social están regulados por sistemas distintos, aunque pudieran tener puntos de contacto.

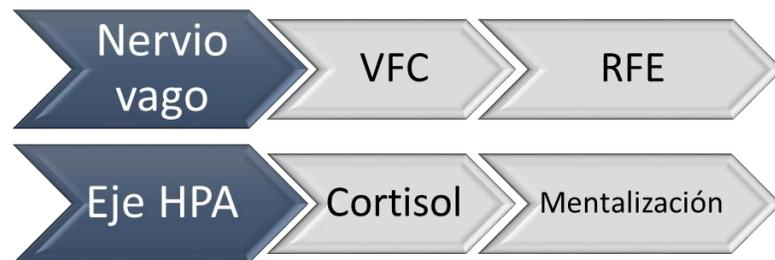


Figura 35. Sistemas involucrados en el reconocimiento facial de emociones y la mentalización. Puede observarse que el RFE está relacionado con el sistema parasimpático a través del nervio vago. La mentalización por su parte, está asociada a los niveles de cortisol y al eje HPA.

Interesantemente cuando se evalúan las diferencias entre los diversos polimorfismos de los genes, parecen obtenerse por regla general dos grandes variantes. En un grupo se obtiene una curva suave y en la otra variante una curva de mayor pendiente (Figura 36) Esta observación hace pensar que los individuos portadores de las distintas variantes alélicas presentan diferencias en su sensibilidad al estrés. Por ejemplo, en el caso de los

portadores del alelo A del gen OXTR se encuentra que estos mentalizan menos que los portadores del alelo G en situación basal. En cambio, sometidos a estrés los portadores del alelo A tienden a mejorar más que los portadores del alelo G. Es decir, los que presentaban el alelo de riesgo también compensan más en presencia de estrés. Algo muy similar puede observarse para los alelos A y G del gen OPRM1. Esto también se ha descrito para otros genes, tales como el receptor de dopamina (DRD4) y de serotonina (5HTTLPR), especialmente en presencia de estrés temprano [122, 123].

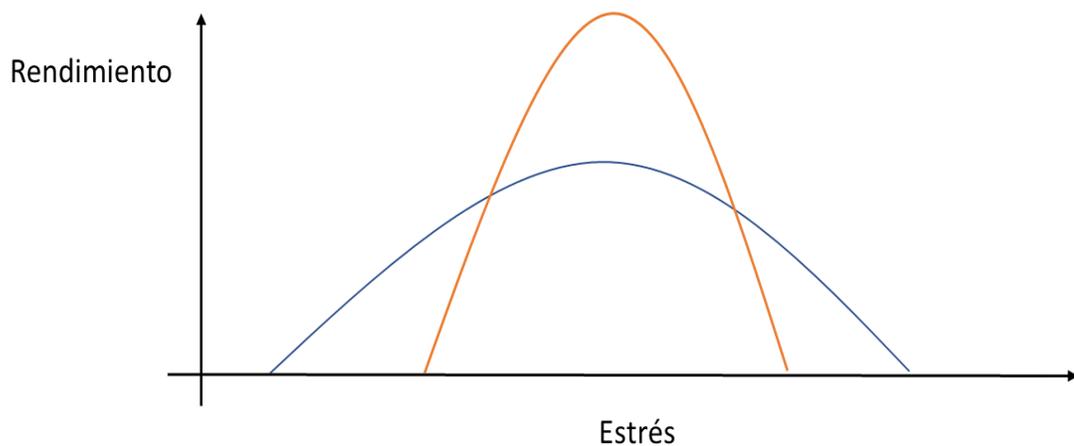


Figura 36. Efectos del estrés según genotipo estudiado. Se observan las curvas para dos variantes alélicas ficticias que muestran respuestas al estrés diversas. En un caso hay un ascenso y descenso lento (azul) y en la otra una ascenso y descenso brusco (naranja) la cual sería la variante más sensible al estrés.

Así pudiera interpretarse que las variantes conocidas como “de riesgo” son en realidad variantes más sensibles al ambiente y no necesariamente de riesgo. Esto podría ir en consonancia con la idea de Belsky (figura 37) en la cual existirían variantes alélicas que son menos sensibles al estrés (cambios en el ambiente tienen efectos menores) y variantes sensibles al ambiente. En estas últimas el ambiente temprano, si es negativo

podría traducirse en un problema de salud mental y por el contrario si es positivo, en una característica destacada sobre la población general (Figura 37) [124]. La sumatoria de la sensibilidad al ambiente de cada gen determinaría características individuales y una sensibilidad general al ambiente, determinando individuos con mayor y menor influencia de los factores ambientales (Figura 38). Consistente con lo anterior, en una reciente publicación se estudiaron individuos portadores de alto número de marcadores genéticos asociados a esquizofrenia y bipolaridad pero que no padecieran estas enfermedades, y se encontró que estaban sobrerrepresentados en profesiones artísticas o de alta creatividad [125].

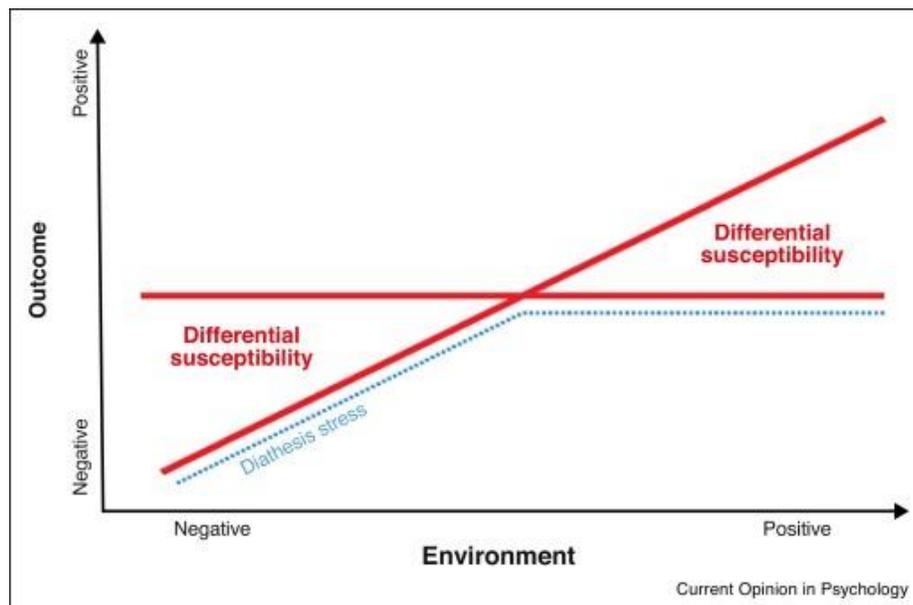


Figura 37. Susceptibilidad diferencial según variantes alélicas. Se observa que los individuos que presentan las variantes alélicas menos sensibles al estrés, no se afectan mayormente en presencia de un buen o mal ambiente (Línea roja central). Al contrario, los sujetos con variantes alélicas vulnerables al estrés se afectarían en forma antagónica, pudiendo traducirse en características destacadas o alteraciones de salud mental (Línea roja diagonal) [124]

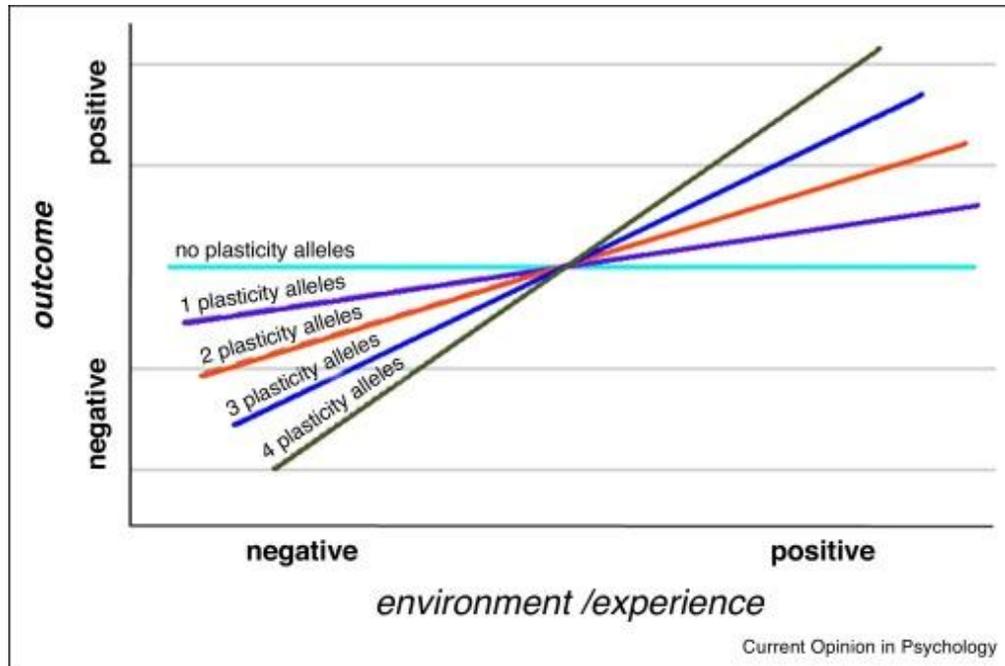


Figura 38. Susceptibilidad general al ambiente según la sensibilidad al ambiente de distintos genes hipotéticos. Se observa que los individuos presentarían una combinación de genes más o menos sensibles al medio externo lo que en sumatoria determinarían los distintos cursos de vida de cada uno [124].

LIMITACIONES.

Dentro de las limitaciones de este estudio encontramos algunas, previo al inicio del estudio y otras durante el desarrollo. Entre las primeras, figuró la dificultad en encontrar escalas validadas y usadas en Chile. Así, no se encontró una prueba simple de inteligencia que permitiera homogeneizar la muestra o al menos que permitiera un ajuste por esta variable. En todo caso, el hecho que las participantes vinieran en su mayor parte de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, permitió una cierta homogeneización en este ámbito. Por otro lado, esto mismo hizo que la similitud del origen sociocultural pudiera afectar la muestra, en especial dado que la mayor parte de las participantes venían del ámbito de la salud. En este sentido podría plantearse tomar una muestra de otro nivel sociocultural y de otro tipo de carreras universitarias no relacionadas con la salud.

En relación a los resultados, el tamaño muestral total permite obtener resultados generales concluyentes. Sin embargo, para el estudio de subgrupos e interacciones gen-ambiente en este tipo de investigaciones sería deseable aumentar el tamaño muestral de modo de lograr mayor profundidad de los análisis.

CONCLUSIONES

- El estrés disminuye la cognición social medido por el reconocimiento facial de emociones, no así medido por la mentalización.
- La carga de cortisol afecta la mentalización en forma de U invertida.
- Los eventos traumáticos tempranos aumentan la mentalización en presencia de estrés pero no el RFE.
- Se encontraron modulaciones a la cognición social por variantes genóticas del gen OXTR y del OPRM1. Los portadores del alelo A del gen OXTR presentan mayor mentalización en presencia de estrés y los portadores del alelo G del gen OPRM1 presentan mayor REF en presencia de estrés respecto a la situación sin estrés.
- Se encontró una interacción entre el rasgo de temperamento búsqueda de novedades y los genotipos AA/AG

BIBLIOGRAFÍA

1. Platek, S.M., J.P. Keenan, and T.K. Shackelford, *Evolutionary cognitive neuroscience*. Cognitive neuroscience. 2007, Cambridge, Mass.: MIT Press. xix, 616 p.
2. Reznick, D., M.J. Bryant, and F. Bashey, *r- and K-selection revisited: The role of population regulation in life-history evolution*. Ecology, 2002. **83**(6): p. 1509-1520.
3. Pianka, E.R., *On r- and K-Selection*. The American Naturalist, 1970. **104**(940): p. 592-597.
4. Rushton, J.P., *Race, Evolution, and Behavior - Reproductive Strategies Revisited*. Behavior Genetics, 1995. **25**(3): p. 286-286.
5. Dunbar, R.I., *The social brain hypothesis and its implications for social evolution*. Ann Hum Biol, 2009. **36**(5): p. 562-72.
6. Hoertnagl, C.M. and A. Hofer, *Social cognition in serious mental illness*. Curr Opin Psychiatry, 2014. **27**(3): p. 197-202.
7. Jarros, R.B., et al., *Anxiety disorders in adolescence are associated with impaired facial expression recognition to negative valence*. J Psychiatr Res, 2012. **46**(2): p. 147-51.
8. Jeung, H. and S.C. Herpertz, *Impairments of interpersonal functioning: empathy and intimacy in borderline personality disorder*. Psychopathology, 2014. **47**(4): p. 220-34.
9. Scherer, K.R., *Vocal communication of emotion: A review of research paradigms*. Speech Communication, 2003. **40**(1-2): p. 227-256.
10. Hertenstein, M.J., et al., *The communication of emotion via touch*. Emotion, 2009. **9**(4): p. 566-73.
11. Collin, L., et al., *Facial emotion recognition in child psychiatry: a systematic review*. Res Dev Disabil, 2013. **34**(5): p. 1505-20.
12. Iacoboni, M. and M. Dapretto, *The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction*. Nat Rev Neurosci, 2006. **7**(12): p. 942-51.
13. de Waal, F.B.M. and S.D. Preston, *Mammalian empathy: behavioural manifestations and neural basis*. Nat Rev Neurosci, 2017. **18**(8): p. 498-509.
14. Brune, M. and U. Brune-Cohrs, *Theory of mind--evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology*. Neurosci Biobehav Rev, 2006. **30**(4): p. 437-55.
15. Shettleworth, S.J., *Cognition, evolution, and behavior*. 2010, Oxford University Press,: Oxford ; New York. p. 1 online resource (xiii, 700 p.).
16. Darwin, C., *The expression of the emotions in man and animals*. 1872, London: John Murray, Almemarble Street.
17. Ekman, P., *Pan-cultural elements in facial display of emotion*. Science, 1969. **164**: p. 86-88.
18. Ekman, P. *Universals And Cultural Differences In Facial Expressions Of Emotions*. in *NEBRASKA SYMPOSIUM ON MOTIVATION*. 1972. Lincoln, Nebraska: University of Nebraska Press.
19. Ekman, P., & Friesen, W. V. , *Pictures of facial affect*. . 1976 Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
20. Domes, G., L. Schulze, and S.C. Herpertz, *Emotion Recognition in Borderline Personality Disorder - a Review of the Literature*. Journal of Personality Disorders, 2009. **23**(1): p. 6-19.
21. Kucharska-Pietura, K. and A. Mortimer, *Can antipsychotics improve social cognition in patients with schizophrenia?* CNS Drugs, 2013. **27**(5): p. 335-43.
22. Yalcin-Siedentopf, N., et al., *Facial affect recognition in symptomatically remitted patients with schizophrenia and bipolar disorder*. Schizophr Res, 2014. **152**(2-3): p. 440-5.
23. Wimmer, H. and J. Perner, *Beliefs about beliefs: representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception*. Cognition, 1983. **13**(1): p. 103-28.
24. Wang, Y.Y., et al., *Theory of mind impairment and its clinical correlates in patients with schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder*. Schizophr Res, 2017.
25. Plana, I., et al., *A meta-analysis and scoping review of social cognition performance in social phobia, posttraumatic stress disorder and other anxiety disorders*. J Anxiety Disord, 2014. **28**(2): p. 169-77.
26. Inoue, Y., K. Yamada, and S. Kanba, *Deficit in theory of mind is a risk for relapse of major depression*. J Affect Disord, 2006. **95**(1-3): p. 125-7.
27. O'Neill, A., et al., *Dysregulation between emotion and theory of mind networks in borderline personality disorder*. Psychiatry Res, 2015. **231**(1): p. 25-32.

28. Bora, E., M. Yucel, and C. Pantelis, *Theory of mind impairment: a distinct trait-marker for schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder?* Acta Psychiatr Scand, 2009. **120**(4): p. 253-64.
29. Calabrese, E.J., *Stress biology and hormesis: the Yerkes-Dodson law in psychology--a special case of the hormesis dose response.* Crit Rev Toxicol, 2008. **38**(5): p. 453-62.
30. Curtin, L.L., *The Yerkes-Dodson law.* Nurs Manage, 1984. **15**(5): p. 7-8.
31. Aguilera, G., *Handbook of Neuroendocrinology*, ed. D.W.P.a.J.L. George Fink. 2011, USA: Academic Press.
32. De Kloet, E.R., et al., *Brain corticosteroid receptor balance in health and disease.* Endocr Rev, 1998. **19**(3): p. 269-301.
33. Charmandari, E., C. Tsigos, and G. Chrousos, *Endocrinology of the stress response.* Annu Rev Physiol, 2005. **67**: p. 259-84.
34. Hiller-Sturmhofel, S. and A. Bartke, *The endocrine system: an overview.* Alcohol Health Res World, 1998. **22**(3): p. 153-64.
35. Weitzman, E.D., et al., *Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects.* J Clin Endocrinol Metab, 1971. **33**(1): p. 14-22.
36. McEwen, B.S. and E. Stellar, *Stress and the individual. Mechanisms leading to disease.* Arch Intern Med, 1993. **153**(18): p. 2093-101.
37. Herman, J.P., et al., *Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2005. **29**(8): p. 1201-13.
38. Nemeroff, C.B. and W.W. Vale, *The neurobiology of depression: inroads to treatment and new drug discovery.* J Clin Psychiatry, 2005. **66 Suppl 7**: p. 5-13.
39. Ziegler, D.R., W.E. Cullinan, and J.P. Herman, *Organization and regulation of paraventricular nucleus glutamate signaling systems: N-methyl-D-aspartate receptors.* J Comp Neurol, 2005. **484**(1): p. 43-56.
40. Buss, C., et al., *Autobiographic memory impairment following acute cortisol administration.* Psychoneuroendocrinology, 2004. **29**(8): p. 1093-6.
41. Felmingham, K.L., et al., *Sex differences in emotional memory consolidation: the effect of stress-induced salivary alpha-amylase and cortisol.* Biol Psychol, 2012. **89**(3): p. 539-44.
42. Malter Cohen, M., N. Tottenham, and B.J. Casey, *Translational developmental studies of stress on brain and behavior: implications for adolescent mental health and illness?* Neuroscience, 2013. **249**: p. 53-62.
43. Lupien, S.J., et al., *The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition.* Brain Cogn, 2007. **65**(3): p. 209-37.
44. Chajut, E. and D. Algom, *Selective attention improves under stress: implications for theories of social cognition.* J Pers Soc Psychol, 2003. **85**(2): p. 231-48.
45. Kirschbaum, C., K.M. Pirke, and D.H. Hellhammer, *The 'Trier Social Stress Test'--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting.* Neuropsychobiology, 1993. **28**(1-2): p. 76-81.
46. Tomova, L., et al., *Is stress affecting our ability to tune into others? Evidence for gender differences in the effects of stress on self-other distinction.* Psychoneuroendocrinology, 2014. **43**: p. 95-104.
47. Smeets, T., I. Dziobek, and O.T. Wolf, *Social cognition under stress: differential effects of stress-induced cortisol elevations in healthy young men and women.* Horm Behav, 2009. **55**(4): p. 507-13.
48. de Kloet, E.R., M.S. Oitzl, and M. Joels, *Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys?* Trends Neurosci, 1999. **22**(10): p. 422-6.
49. McLaughlin, K.A., et al., *Childhood adversities and adult psychopathology in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) III: associations with functional impairment related to DSM-IV disorders.* Psychol Med, 2010. **40**(5): p. 847-59.
50. Afifi, T.O., et al., *Physical punishment and mental disorders: results from a nationally representative US sample.* Pediatrics, 2012. **130**(2): p. 184-92.
51. UNICEF, *Maltrato infantil en Chile: Serie Unicef Responde.* . 2005.
52. McEwen, B.S., *Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain.* Metabolism, 2005. **54**(5 Suppl 1): p. 20-3.
53. Radley, J.J., et al., *Chronic behavioral stress induces apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex.* Neuroscience, 2004. **125**(1): p. 1-6.

54. Mitra, R., et al., *Stress duration modulates the spatiotemporal patterns of spine formation in the basolateral amygdala*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(26): p. 9371-6.
55. Anderson, S.W., et al., *Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex*. Nat Neurosci, 1999. **2**(11): p. 1032-7.
56. Shaw, P., et al., *The impact of early and late damage to the human amygdala on 'theory of mind' reasoning*. Brain, 2004. **127**(Pt 7): p. 1535-48.
57. Lovallo, W.R., *Early life adversity reduces stress reactivity and enhances impulsive behavior: Implications for health behaviors*. Int J Psychophysiol, 2012.
58. Lovallo, W.R., et al., *Early life adversity contributes to impaired cognition and impulsive behavior: studies from the Oklahoma Family Health Patterns Project*. Alcohol Clin Exp Res, 2013. **37**(4): p. 616-23.
59. Russo, S.J., et al., *Neurobiology of resilience*. Nat Neurosci, 2012. **15**(11): p. 1475-84.
60. Veenema, A.H. and I.D. Neumann, *Central vasopressin and oxytocin release: regulation of complex social behaviours*. Prog Brain Res, 2008. **170**: p. 261-76.
61. Feeser, M., et al., *The beneficial effect of oxytocin on avoidance-related facial emotion recognition depends on early life stress experience*. Psychopharmacology (Berl), 2014. **231**(24): p. 4735-44.
62. Kogan, A., et al., *Thin-slicing study of the oxytocin receptor (OXTR) gene and the evaluation and expression of the prosocial disposition*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. **108**(48): p. 19189-92.
63. Inoue, T., et al., *Structural organization of the human oxytocin receptor gene*. J Biol Chem, 1994. **269**(51): p. 32451-6.
64. Simmons, C.F., Jr., et al., *The oxytocin receptor gene (OXTR) localizes to human chromosome 3p25 by fluorescence in situ hybridization and PCR analysis of somatic cell hybrids*. Genomics, 1995. **26**(3): p. 623-5.
65. *Proyecto Chilegenómico*. 2012, Universidad de Chile: Santiago, Chile.
66. *Human Splicing Finder*. 2017; Available from: <http://umd.be/HSF3/>.
67. Spies, M., et al., *The serotonin transporter in psychiatric disorders: insights from PET imaging*. Lancet Psychiatry, 2015. **2**(8): p. 743-755.
68. Nakamura, M., et al., *The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants*. Mol Psychiatry, 2000. **5**(1): p. 32-8.
69. Silva I, H., Iturra C, Patricia, Solarí I, Aldo, Villarroel G, Juana, Jerez C, Sonia, Roa V, Natalia, & Bustamante C, María Leonor. (2010). Respuesta a fluoxetina y polimorfismos del transportador de serotonina en trastorno límite de personalidad. , *Respuesta a fluoxetina y polimorfismos del transportador de serotonina en trastorno límite de personalidad*. Revista chilena de neuropsiquiatría, 2010 **48** (1): p. 29-37. .
70. Hariri, A.R., et al., *A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala*. Arch Gen Psychiatry, 2005. **62**(2): p. 146-52.
71. Antypa, N., et al., *Relationships among 5-HTT genotype, life events and gender in the recognition of facial emotions*. Neuroscience, 2011. **172**: p. 303-13.
72. Martel, F.L., et al., *Opioid receptor blockade reduces maternal affect and social grooming in rhesus monkeys*. Psychoneuroendocrinology, 1993. **18**(4): p. 307-21.
73. Gigliucci, V., et al., *Region specific up-regulation of oxytocin receptors in the opioid oprm1 (-/-) mouse model of autism*. Front Pediatr, 2014. **2**: p. 91.
74. Bertoletti, E., et al., *Influence of the OPRM1 gene polymorphism upon children's degree of withdrawal and brain activation in response to facial expressions*. Dev Cogn Neurosci, 2012. **2**(1): p. 103-9.
75. Pecina, M., et al., *Effects of the Mu Opioid Receptor Polymorphism (OPRM1 A118G) on Pain Regulation, Placebo Effects and Associated Personality Trait Measures*. Neuropsychopharmacology, 2015. **40**(4): p. 957-965.
76. Lahera, G., et al., *Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC): Spanish validation*. J Autism Dev Disord, 2014. **44**(8): p. 1886-96.
77. Dupont, W.D. and W.D. Plummer, Jr., *Power and sample size calculations. A review and computer program*. Control Clin Trials, 1990. **11**(2): p. 116-28.
78. Sheehan, D.V., et al., *The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10*. J Clin Psychiatry, 1998. **59 Suppl 20**: p. 22-33;quiz 34-57.

79. Marshall, R.D., et al., *Childhood trauma and dissociative symptoms in panic disorder*. Am J Psychiatry, 2000. **157**(3): p. 451-3.
80. Cuneo C, G.I., Iara M, Palomares L, Rammasy C, Cruz C, et al. , ed. *Validación externa de la Escala de Trauma de Marshall*. . Trauma Infanto-luvenil y Psicopatología adulta., ed. W.P. En: Florezano R, Carvajal C, Cruz C ed. 2005, Editorial Corporación de Promoción Universitaria.: Santiago:.
81. Parker G, T.H., Brown L. , Pedersen W. San Diego 1994; 29, "A Parental Bonding Instrument". British Journal of Medical Psychology; Londres, The British Psychological Society,, 1979.
82. Melis F, D.M., Ormeño V, Vera V, Greppi C , Gloger S *Estandarización del P.B.I. (Parental Bonding Instrument), versión adaptada a la población entre 16 y 64 años del Gran Santiago Adapting the PBI (Parental Bonding Instrument) to the Greater Santiago Population Aged 16-64*. Rev Chil Neuro-Psiquiat 2001. **39**((2)): p. 132-139.
83. Cloninger CR, P.T., Svrakic DM, Wetzel RD. , *The Temperament and Character Inventory (TCI): a guide to its development and use*. 1994, Center for Psychobiology of Personality: St Louis
84. Perez, P., *TCI-R-67: versión abreviada del TCI-R de Cloninger. Proceso de creación y administración a una muestra de adictos a sustancias en tratamiento*. Trastornos Adictivos., 2009. **11**(1): p. 12-23.
85. Sackur, G.R.J.R.S.K.J.L.R.J., *Self-knowledge dim-out: Stress impairs metacognitive accuracy*.
86. Alvares, G.A., et al., *Reduced heart rate variability in social anxiety disorder: associations with gender and symptom severity*. PLoS One, 2013. **8**(7): p. e70468.
87. Cowan, M.J., *Measurement of heart rate variability*. West J Nurs Res, 1995. **17**(1): p. 32-48; discussion 101-11.
88. Dziobek, I., et al., *Introducing MASC: a movie for the assessment of social cognition*. J Autism Dev Disord, 2006. **36**(5): p. 623-36.
89. Lahiri, D.K. and J.I. Nurnberger, Jr., *A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies*. Nucleic Acids Res, 1991. **19**(19): p. 5444.
90. Daudelin-Peltier, C., et al., *The effect of acute social stress on the recognition of facial expression of emotions*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 1036.
91. Taylor, S.E., et al., *Biobehavioral responses to stress in females: tend-and-befriend, not fight-or-flight*. Psychol Rev, 2000. **107**(3): p. 411-29.
92. Cardoso, C., et al., *Stress-induced negative mood moderates the relation between oxytocin administration and trust: evidence for the tend-and-befriend response to stress?* Psychoneuroendocrinology, 2013. **38**(11): p. 2800-4.
93. David, D.H. and K. Lyons-Ruth, *Differential attachment responses of male and female infants to frightening maternal behavior: Tend or befriend versus fight or flight?* Infant Ment Health J, 2005. **26**(1): p. 1-18.
94. Chesin, M., et al., *The interaction between rejection sensitivity and emotional maltreatment in borderline personality disorder*. Psychopathology, 2015. **48**(1): p. 31-5.
95. Peters, J.R., L.M. Smart, and R.A. Baer, *Dysfunctional Responses to Emotion Mediate the Cross-Sectional Relationship between Rejection Sensitivity and Borderline Personality Features*. Journal of Personality Disorders, 2015. **29**(2): p. 231-240.
96. Gao, S.L., et al., *Associations between rejection sensitivity and mental health outcomes: A meta-analytic review*. Clinical Psychology Review, 2017. **57**: p. 59-74.
97. Liu, R.T., et al., *Rejection Sensitivity and Depression: Mediation by Stress Generation*. Psychiatry-Interpersonal and Biological Processes, 2014. **77**(1): p. 86-97.
98. Thayer, J.F., et al., *A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health*. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2012. **36**(2): p. 747-756.
99. Porges, S.W., *Vagal tone: a physiologic marker of stress vulnerability*. Pediatrics, 1992. **90**(3 Pt 2): p. 498-504.
100. Colzato, L.S., R. Sellaro, and C. Beste, *Darwin revisited: The vagus nerve is a causal element in controlling recognition of other's emotions*. Cortex, 2017. **92**: p. 95-102.
101. Geisler, F.C., et al., *Cardiac vagal tone is associated with social engagement and self-regulation*. Biol Psychol, 2013. **93**(2): p. 279-86.
102. Wingenfeld, K. and O.T. Wolf, *Stress, memory, and the hippocampus*. Front Neurol Neurosci, 2014. **34**: p. 109-20.

103. UNICEF, *Maltrato Infantil y Relaciones Familiares en Chile*. http://www.unicef.cl/unicef/public/archivos_documento/253/maltrato_paraweb.pdf, 2008.
104. Iyengar, U., et al., *Unresolved trauma in mothers: intergenerational effects and the role of reorganization*. *Front Psychol*, 2014. **5**: p. 966.
105. Russo, S.J., et al., *Neurobiology of resilience*. *Nature Neuroscience*, 2012. **15**(11): p. 1475-1484.
106. Gong, P., et al., *Revisiting the impact of OXTR rs53576 on empathy: A population-based study and a meta-analysis*. *Psychoneuroendocrinology*, 2017. **80**: p. 131-136.
107. Schneider-Hassloff, H., et al., *Oxytocin receptor polymorphism and childhood social experiences shape adult personality, brain structure and neural correlates of mentalizing*. *Neuroimage*, 2016. **134**: p. 671-84.
108. Tost, H., et al., *A common allele in the oxytocin receptor gene (OXTR) impacts prosocial temperament and human hypothalamic-limbic structure and function*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010. **107**(31): p. 13936-41.
109. Rodrigues, S.M., et al., *Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009. **106**(50): p. 21437-41.
110. Mague, S.D. and J.A. Blendy, *OPRM1 SNP (A118G): Involvement in disease development, treatment response, and animal models*. *Drug and Alcohol Dependence*, 2010. **108**(3): p. 172-182.
111. Kuzelova, H., R. Ptacek, and M. Macek, *The serotonin transporter gene (5-HTT) variant and psychiatric disorders: review of current literature*. *Neuro Endocrinol Lett*, 2010. **31**(1): p. 4-10.
112. Culverhouse, R.C., et al., *Collaborative meta-analysis finds no evidence of a strong interaction between stress and 5-HTTLPR genotype contributing to the development of depression*. *Mol Psychiatry*, 2017.
113. Glenn, A.L., *The other allele: exploring the long allele of the serotonin transporter gene as a potential risk factor for psychopathy: a review of the parallels in findings*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011. **35**(3): p. 612-20.
114. Gressier, F., R. Calati, and A. Serretti, *5-HTTLPR and gender differences in affective disorders: A systematic review*. *J Affect Disord*, 2016. **190**: p. 193-207.
115. Ming, Q.S., et al., *Serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) L allele interacts with stress to increase anxiety symptoms in Chinese adolescents: a multiwave longitudinal study*. *Bmc Psychiatry*, 2015. **15**.
116. Ancelin, M.L., et al., *Heterogeneity in HPA axis dysregulation and serotonergic vulnerability to depression*. *Psychoneuroendocrinology*, 2017. **77**: p. 90-94.
117. Cloninger, R., *The Psychobiology of Temperament and Character*. *International Journal of Psychophysiology*, 2016. **108**: p. 2-2.
118. Mula, M., B. Hermann, and M.R. Trimble, *Neuropsychiatry of creativity*. *Epilepsy Behav*, 2016. **57**(Pt B): p. 225-9.
119. De Dreu, C.K.W., M. Baas, and N.C. Boot, *Oxytocin enables novelty seeking and creative performance through upregulated approach: evidence and avenues for future research*. *Wiley Interdisciplinary Reviews-Cognitive Science*, 2015. **6**(5): p. 409-417.
120. Schurz, M., et al., *Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014. **42**: p. 9-34.
121. Van Schuerbeek, P., et al., *Individual differences in local gray and white matter volumes reflect differences in temperament and character: a voxel-based morphometry study in healthy young females*. *Brain Res*, 2011. **1371**: p. 32-42.
122. Caspi, A., et al., *Genetic Sensitivity to the Environment: The Case of the Serotonin Transporter Gene and Its Implications for Studying Complex Diseases and Traits*. *American Journal of Psychiatry*, 2010. **167**(5): p. 509-527.
123. Pieters, S., et al., *The effect of the OPRM1 and DRD4 polymorphisms on the relation between attentional bias and alcohol use in adolescence and young adulthood*. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 2011. **1**(4): p. 591-599.
124. Belsky, J. and I.M.H. van, *Genetic differential susceptibility to the effects of parenting*. *Curr Opin Psychol*, 2017. **15**: p. 125-130.
125. Power, R.A., et al., *Polygenic risk scores for schizophrenia and bipolar disorder predict creativity*. *Nature Neuroscience*, 2015. **18**(7): p. 953-+.