



Departamento de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de la República – UDELAR.



Potencial Predictivo y Terapéutico del Sistema Oxitocinérgico en la Depresión Post Parto

Orientador:

Daniel Olazábal

Integrantes:

Gianni Cucuzza
Maximiliano Hernández
Maximiliano Juri Santiago Mato
Ignacio Torres

Octubre, 2015. Montevideo - Uruguay

ÍNDICE de CONTENIDOS.

1) Resumen.....	3
2) Introducción.....	4
3) Resultados.....	7
a) Potencial predictivo de Niveles basales de OT en la DPP.....	7
b) Potencial predictivo de la presencia de ciertos Polimorfismos genéticos en la DPP.....	8
c) Eficacia del uso de Inhaladores de OT en el tratamiento de la DPP.....	9
4) Discusión.....	10
a. Consideraciones sobre los Niveles de OT y la DPP.....	10
b. ¿Están los Polimorfismos genéticos de OT y OTR asociados a la DPP?.....	12
c. ¿Qué tan eficaces son los inhaladores de OXT en el Tratamiento de DPP?.....	13
5) Conclusión Y Perspectivas.....	15
6) Bibliografía.....	16

RESUMEN.

La depresión postparto (PPD) es un trastorno psiquiátrico prevalente en nuestra población cuyo diagnóstico suele realizarse en forma tardía y su tratamiento no siempre resulta efectivo. Estudios recientes han indicado que ciertas alteraciones en el sistema oxitocinérgico (OXTN) podrían asociarse a un mayor riesgo de padecer DPP. En esta revisión analizamos la evidencia que apoya la relación entre niveles de oxitocina (OT) en los fluidos corporales y el riesgo de desarrollar DPP. A su vez, revisamos la posible asociación entre ciertas variantes genéticas del sistema oxitocinérgico y un mayor riesgo de padecer este trastorno. Por último, discutimos la eficacia de los inhaladores de OT en el tratamiento de la DPP. La evidencia analizada sugiere que Bajos niveles plasmáticos de OT durante el tercer trimestre del embarazo se asocian con el riesgo de desarrollar DPP. A su vez, la presencia del polimorfismo *OXTR rs 139832701* y el grado de metilación del *OXTR rs 53576* también se asocian con mayor riesgo de DPP. Sin embargo, el uso de inhaladores de OT no mejoró la sintomatología depresiva en madres con DPP, pero sí lo hicieron en pacientes con depresión mayor cuando se combinó con inhibidores de la recaptación de serotonina. Esto sugiere que el uso del sistema oxitocinérgico podría ser útil en un modelo predictivo para identificar mujeres con mayor riesgo de padecer DPP pero se deben superar varias limitaciones técnicas en futuros estudios. Del mismo modo, creemos que la manipulación farmacológica de éste sistema podría ser efectiva para el tratamiento de la DPP, pero aun no existe evidencia contundente sobre la eficacia del uso de estos inhaladores en la DPP.

Palabras claves: Oxitocina, Depresión Postparto, Polimorfismos, Inhaladores.

INTRODUCCIÓN.

La depresión es un trastorno psiquiátrico que posee una prevalencia del 16% en nuestro país (Corbo *et al*, 2010) caracterizado por la presencia de síntomas tales como pérdida de interés por actividades cotidianas, ideas recurrente de muerte, insomnio, anhedonia, entre otros los cuales deben estar presentes durante al menos dos semanas consecutivas. Hacemos referencia a la depresión postparto (DPP) cuando dicha sintomatología se instala dentro de las primeras 4 semanas posparto y pudiéndose extender durante incluso 7 meses (Sit y Wisner *et al*, 2009). Sin embargo, no existe consenso acerca del periodo temporal límite para el comienzo de los síntomas, siendo que algunos sugieren 4 semanas postparto (DSM-IV), 6 semanas (ICD) o hasta inclusive 3 meses (Munk-Olsen *et al*, 2006). Es importante diferenciar la DPP de ciertas respuestas fisiológicas y emocionales que son consideradas propias de este periodo enmarcadas dentro del síndrome conocido como “baby blues”, las cuales se observan en la primera semana posparto cediendo en forma espontánea. El diagnóstico clínico de la DPP se realiza en base a criterios DSM estando cargo de profesionales de la salud mental, en tanto que su tamizaje puede realizarse en base al Test de Edimburgo (Cox *et al*, 1987) por cualquier miembro del personal de salud. El mismo consta de 10 preguntas que evalúan el estado anímico de la madre durante los 7 días previos a realizar el test (Cox *et al*, 1987) otorgando un puntaje que permite identificar aquellas mujeres con mayor probabilidad de estar padeciendo DPP. La importancia del diagnóstico precoz y su tratamiento oportuno radica en evitar las serias consecuencias que la DPP tiene tanto en las madres como en su hijo. En cuanto a este último, puede padecer alteraciones del crecimiento, desarrollo y mayor riesgo de déficit atencional, trastornos conductuales, emocionales y de ansiedad en un futuro (Bernard-Bonnin *et al*, 2004). Todos estos trastornos surgirían como consecuencia de una inadecuada atención y relacionamiento de la madre deprimida con su hijo (Kong *et al*, 2015; Mehta *et al*, 2014).

Son varios los factores de riesgo que predisponen a las madres a padecer DPP, situaciones de violencia doméstica, condición socioeconómica deficitaria, falta de apoyo social, entre otros. La evidencia indica que gran porcentaje de las mujeres con diagnóstico de DPP, también comparten el antecedente personal de haber sido víctimas de vivencias traumáticas en la infancia (Kendall-Tackett *et al* 2013, Heim *et al* 2009). Se plantea la hipótesis de que el trauma generado en dicha etapa de la vida de estas madres conllevaría a un aumento en la actividad del eje Hipotálamo-Hipofiso-Adrenal (HPA). Este eje está formado por la hormona liberadora de corticotropina (CRH)

liberada desde el hipotálamo la cual estimula la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en la adenohipófisis, para ésta finalmente estimular la liberación de corticoides a nivel de la corteza de las glándulas suprarrenales (*Cox et al, 2015; Duval et al, 2010*). Estímulos como el estrés psicológico y físico activan este eje, mientras que a largo plazo disminuirían los niveles de oxitocina (OXT), serotonina y dopamina (*McQuaid et al, 2014*). En el caso de la OXT, la activación del eje HPA en agudo, activaría su liberación para luego disminuirla crónicamente. La OXT es un nonapéptido sintetizado a nivel del núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo; funcionando como neurotransmisor en el SNC y como hormona en tejidos periféricos. Se conoce ampliamente su función en la eyección láctea y en la contracción uterina a nivel periférico (*Gimpl et al, 2001*), mientras que a nivel central se la vincula promoviendo la conducta sexual, el relacionamiento social, pudiendo inclusive encontrarse implicada en un mecanismo protector anti-estrés (*Insel et al, 2000; Samuel et al, 2015*). Por otra parte, también se la ha relacionado como estimulante de conductas de apego y conductas maternas. (*Pedersen et al, 1994*).

Por tanto, La estimulación sostenida del eje HPA y el sistema oxitocinérgico (OXTN) en la infancia a causa de diversas vivencias traumáticas, podría producir una desensibilización de sus receptores y regulación a la baja por feedback negativo de su expresión. Esta situación redundaría en una disminución en la función de ambos sistemas con un consiguiente efecto menor anti-estrés, lo cual predispone a una mala adaptación futura a situaciones adversas (*Teicher et al, 2002; Skalkidou et al, 2012; Samuel et al, 2015; De Bellis et al, 2014*). Precisamente, esta alteración del sistema OT se encontró en mujeres con antecedentes de vivencias traumáticas en la infancia, en quienes se constataron niveles disminuidos de OXT tanto a nivel plasmático como en líquido cefalorraquídeo (LCR) respecto a la población control (*Heim et al, 2009*). Así mismo, esta alteración también se observó en madres con diagnóstico de DPP, quienes presentaron niveles plasmáticos de OXT inferior a la población control (*Skrundz et al, 2011*). Esta reducción se vinculó al desarrollo de conductas maternas menos sensibles y más despreocupadas; mientras que niveles altos de OXT se correlacionaron con conductas más interactivas de la madre con su hijo (*Samuel et al, 2015; Stuebe et al, 2013*).

Por tanto, cualquier otro factor que logre alterar el sistema OXTN podría también predisponer a las madres al desarrollo de DPP y con esto hacer a las madres más vulnerables a trastornos en el relacionamiento madre-hijo. Además de las vivencias traumáticas estresantes, se plantea que ciertos polimorfismos del gen de OT o su receptor (OXTR) podrían alterar el normal funcionamiento de este sistema. Por ejemplo polimorfismos del gen de la OT se asociaron con un

mejor relacionamiento madre-hijo (*Saphire-Bernstein et al, 2011; Mileva-Seitz et al, 2013*), así como el polimorfismo del transportador de serotonina (5HTTLPR) a la DPP (*Couto TC et al 2015*). Actualmente, con los avances en el conocimiento y manipulación epigenética se están llevando a cabo nuevos trabajos que analizan estas variantes en el sistema OXTN tratando de establecer algún vínculo entre éste y el riesgo de padecer distintas psicopatologías. Se entiende por epigenética a las variaciones hereditarias en la expresión de un gen que ocurren debido a cambios en el patrón de compactación de su cromatina y no por cambios en la secuencia del material genético. Se conoce actualmente que la transcripción del gen OXTR está regulada por una metilación específica en el primer exón y que alteraciones en dicha metilación se relacionan con trastornos psiquiátricos incluidos la DPP (*Bell et al, 2015*).

Por lo anterior expuesto, resulta coherente plantear que si la patogenia de la DPP se debe en parte a alteraciones en el sistema OXTN, la manipulación farmacológica de éste nos permitiría corregir el trastorno evitando las consecuencias en el binomio madre-hijo. La mayor parte de la evidencia sobre el uso terapéutico de OT en psiquiatría deriva de estudios en otras patologías como esquizofrenia, trastornos del espectro autista y trastornos de ansiedad (*Bakermans-Kranenburg et al, 2013; Mac Donald et al, 2013; Hoffman et al, 2015*). En aquellos trabajos que estudiaron específicamente su eficacia terapéutica en la DPP, los resultados no fueron tal cual lo esperado y su discusión es objetivo en la presente revisión. Así, partiendo de la base de que una disfunción del sistema OXTN podría estar implicada en la génesis de la DPP y conociendo las variables que podrían producir dicha disfunción, resulta necesario analizar el poder predictivo de este sistema en la DPP y su potencial terapéutico

Los objetivos de esta revisión fueron determinar el potencial predictivo de la OXT en relación a la DPP determinando si esta patología puede encontrarse asociada o no a niveles basales menores de OXT a nivel plasmático, en saliva o LCR; así también como determinar la existencia de polimorfismos del sistema OXTN asociados a un mayor riesgo de padecer DPP y finalmente analizar la efectividad del uso de inhaladores de OXT como posible herramienta terapéutica para hacer frente a dicha patología.

Para esto se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva accediendo a la base de datos Pubmed. Como motor de búsqueda utilizamos los términos oxytocin y postpartum depression; sin utilizar filtros de búsqueda. Como resultado, obtuvimos 48 artículos de los cuales revisamos todos los estudios en humanos seleccionando un total de 35 artículos. Con el devenir de la revisión y en base

a criterios de interés particular decidimos ampliar nuestra búsqueda bibliográfica a fin de poder realizar un análisis más completo de la literatura en cuestión.

RESULTADOS

POTENCIAL PREDICTIVO DE NIVELES BASALES DE OT EN LA DPP.

Los trabajos analizados a lo largo de la revisión utilizan 2 técnicas principales para medir OXT: el enzimo-inmuno-ensayo (ELISA) (Carter et al, 2007) y radioinmunoanálisis (RIA) (Heim et al, 2009). La sensibilidad y especificidad de estas técnicas a la hora de medir niveles de OT ha sido motivo de controversia en los últimos años (Szeto et al, 2013). Sumado a esto, también existe desacuerdo sobre la necesidad de realizar el método de extracción previa a realizar la medición, es decir, la eliminación de péptidos molecularmente similares a la OXT que podrían reconocerse como ésta y producir un valor erróneo. Por ejemplo, los trabajos que midieron niveles plasmáticos de OXT mediante ELISA sin extraer obtuvieron rangos en sangre de 99 - 405 pg/ml (Levine et al, 2007) y aquellos que utilizaron la extracción encontraron niveles tan bajos como 0.1 - 23 pg/ml (Robinson et al, 2014). Utilizando la técnica RIA, también se encontraron resultados similares a los obtenidos con ELISA, por ejemplo, en muestras plasmáticas sin extracción de mujeres pre-término, Skrundz et. al obtuvo un rango de OXT entre 14,39 – 245,71 pg/ml; Mientras que en estudios que utilizaron la técnica RIA con extracción, se hallaron valores promedio de 3.4 pg/ml (Mcculloch et al, 2013). Las variaciones en los valores revisten importancia ya que esto llevaría a aumentar las dificultades de detectar diferencias significativas entre los individuos y generar dudas sobre la validez de los resultados.

Existen varios trabajos que buscan asociación entre OT y DPP o entre OT y sintomatología depresiva. Uno de ellos, utilizando la técnica RIA sin extracción, encontró que la OXT plasmática con valores promedio de 50 pmol/l, se relacionaba de manera inversa ante situaciones de stress, por lo que valores disminuidos de la hormona podrían estar asociados a respuestas perjudiciales ante situaciones de stress (Tops et al, 2007). Otro resultado, también con la técnica RIA sin extracción, encontró como resultado de su trabajo que mujeres con bajos niveles plasmáticos de OXT durante el tercer trimestre de embarazo y el postparto presentaban mayor riesgo de desarrollar DPP (Skrundz et al, 2011).

Coincidentemente, otros estudios indican que un aumento en la OXT plasmática desde el primer al tercer trimestre de embarazo se correlaciona con un mejor relacionamiento madre-hijo (*Levine et al, 2007*) y con una sensación más placentera (*Feldman et al, 2007*) habiendo ambos cuantificado la OXT plasmática utilizando la técnica ELISA sin extracción.

En mujeres deprimidas no embarazadas también se encontró una asociación inversa entre la sintomatología depresiva y los niveles plasmáticos de OXT cuantificados a través de la técnica ELISA (*Yuen et al, 2014; Ozsoy et al, 2009*) y RIA sin extracción (*Scantamburlo et al, 2007*). Sin embargo, otro estudio utilizando RIA sin extracción evidenció niveles elevados de OXT plasmática tanto en mujeres como en hombres adultos que cursaban depresión mayor en comparación a los sanos (*Parker et al, 2010*). Esto pone en evidencia la necesidad de más estudios y un mejor análisis de las condiciones en las que se obtuvieron y midieron las muestras.

POTENCIAL PREDICTIVO DE LA PRESENCIA DE CIERTOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN LA DPP.

Partiendo de la base que una alteración en el sistema OXTN puede aumentar la vulnerabilidad de desarrollar DPP, estudios que analizaron polimorfismos de este sistema han encontrado variaciones genéticas que serían capaces de alterar el funcionamiento habitual de este sistema. Un polimorfismo de nucleótido simple (SNP) es la variación fisiológica de una base nitrogenada puntual de la secuencia de ADN que debe estar presente en al menos el 1% de una población dada (*Couto TC et al, 2015*), de lo contrario se consideraría una mutación. Se ha investigado el rol de diversas variantes polimórficas en el gen del péptido OXT y su receptor (OXTR), en relación a muchos comportamientos o condiciones como autoestima, relacionamiento madre-hijo, depresión mayor y DPP. Dado que estos comportamientos se vinculan no sólo a la OXT, también se las estudió en relación a otros polimorfismos en genes del sistema dopaminérgico y serotoninérgico.

Uno de los estudios más relevantes fue realizado con muestras de corteza cerebral de distintas áreas extraídas de cerebros humanos postmortem. En el mismo, se evaluó la presencia de distintos polimorfismos del sistema OXT y se encontró una asociación estadísticamente significativa únicamente entre la presencia de la variante OXTR rs 139832701 y la expresión de emociones como ansiedad, estrés y depresión mayor (*Myers et al, 2014*). Sin embargo, el mismo estudio reveló que este polimorfismo no se asocia a una reducción significativa en los niveles del ARNm de receptor de OXT presentes en el cerebro de los pacientes estudiados. Por el contrario, la

presencia de otros polimorfismos del OXTR como el rs 3831817 sí se asocia a una reducción significativa de los niveles de ARNm del receptor de OT pero no con síntomas depresivos (*Myers et al, 2014*).

En cuanto a la DPP, no se ha encontrado evidencia significativa que vincule un polimorfismo puntual del sistema OXT con mayor riesgo de padecer la enfermedad, pero sí se encontró que madres portadoras de la variante *OXTR rs237885* presentan menores puntajes en escalas psicométricas que evalúan la depresión prenatal (*Mileva-Seitz et al, 2013*). A su vez, se encontró asociación entre otros SNP del sistema OXTN y alteraciones en el relacionamiento madre-hijo donde madres portadoras de la variante *OXT rs2740210* mostraban alteraciones en la calidad del cuidado hacia el recién nacido. Puntualmente, mostraron una reducción del tiempo de amamantamiento (*Jonas et al, 2013*) y en el tiempo dedicado a la higiene del niño (*Mileva-Seitz et al, 2013*). A su vez, la presencia de la variante *OXT rs4813627* se asoció con el desarrollo de mayor sensibilidad materna y mejor sentimiento de apego (*Bakermans-Kranenburg et al, 2007*).

Por último, otros polimorfismos del sistema OXT fueron asociados con conductas protectoras de trastornos depresivos; tal es el caso de la variante *OXTR rs53576* relacionada con una mayor autoestima y optimismo (*Hostinar et al, 2014; Saphire-Bernstein et al, 2011*). Sin embargo este mismo polimorfismo también se asoció con mayores niveles de ansiedad (*Costa et al, 2009*). Actualmente, con el advenimiento de la epigenética se ha comenzado a investigar estos aspectos también en el campo del sistema OT. Recientemente se encontró que mujeres con DPP tienen mayor metilación del gen OXTR rs 53576 respecto a un grupo control de mujeres sanas (*Bell et al, 2015*). Los investigadores encontraron que por cada 10% del aumento en la metilación de este SNP, la mujer presentaban un riesgo 2.63 veces mayor de padecer DPP.

EFICACIA DEL USO DE INHALADORES DE OXT EN EL TRATAMIENTO DE LA DPP.

La administración de OXT exógena se ha propuesto como potencial tratamiento para distintos trastornos psiquiátricos como adicción, trastornos de ansiedad, esquizofrenia, trastornos del espectro autista, depresión mayor y DPP. Todas estas condiciones tienen en común presentar alteraciones en el comportamiento las cuales podrían ser moduladas a nivel del SNC por la OXT, tales como el relacionamiento social, conducta materna y adaptación al estrés. Dado su naturaleza hidrofílica que le imposibilita atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), la vía de administración utilizada en los ensayos clínicos es a través de inhaladores intranasales. Todos los

estudios analizados en esta revisión que evaluaron la OXT como herramienta terapéutica escogieron esta vía. El fundamento de la efectividad de ésta se sustenta en artículos que registran elevación de niveles de OXT en saliva, plasma y LCR luego de la administración intranasal de esta droga (*Strieppens et al, 2013; MacDonald et al, 2013*).

La mayor parte de estos trabajos han evaluado la eficacia de la OXT en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente. Los resultados más contundentes se vieron en pacientes esquizofrénicos, donde se observó una relación dosis-efecto entre niveles de OXT y el grado de relacionamiento social, disminución del número de recaídas y síntomas psicóticos (*Feifel et al, 2012*). También, se observaron resultados positivos en pacientes con trastornos del espectro autista, en quienes el tratamiento con OXT mejoró la interacción social, comunicación, disminuyendo conductas repetitivas y agresivas (*Andari et al, 2010; Kosaka et al, 2012; Hollander et al, 2007*).

En cuanto al trastorno depresivo mayor, la administración de OXT intranasal mejoró los niveles de ansiedad, depresión y la calidad de vida a largo plazo cuando se administró en coadyuvancia con escitalopram, fármaco serotoninérgico (*Scantamburlo et al, 2015*). A su vez, mejoró la capacidad de reconocer emociones en rostros ajenos, lo que se interpretó como un aumento en la empatía (*Pincus et al, 2010; MacDonald et al, 2011*).

Específicamente en cuanto a DPP, hay pocos estudios que analizan los efectos de la OXT inhalada en estos pacientes. En los dos estudios analizados el tratamiento con OXT intranasal no mejoró los síntomas depresivos, pero sí se observó una mejoría en la percepción de la relación madre-hijo (*Mah et al, 2013*) y de los rasgos narcisistas en la madre (*Clarici et al, 2015*). Sin embargo, en contraposición, las madres con DPP en tratamiento con OXT intranasal mostraron peor estado de humor comparado a aquellas tratadas con placebo (*Mah et al, 2013*) así como también describían la relación con su bebé más dificultosa ($p=0.038$).

DISCUSIÓN

CONSIDERACIONES SOBRE LOS NIVELES DE OT Y LA DPP.

Los resultados analizados en esta revisión deben ser interpretados con extrema cautela, dado que son muchas las variables que parecen influir en los mismos. En primer lugar, la mayoría de los

estudios que forman parte de nuestra revisión, no utilizaron la técnica de extracción, la cual sería un indicador más fiel de los niveles plasmáticos de OXT. Esto quizá se deba a que la técnica de extracción toma bastante más tiempo y tiene un elevado costo. Se sabe que existe un claro descenso en los rangos de OXT extraída en comparación con la no extraída, razón por la cual se debe considerar este aspecto crítico a la hora de medir OXT plasmática. Consideramos que al no realizar la extracción los resultados podrían perder validez ya que se corre el riesgo de detectar otras sustancias similares a la OXT (*McCullough et al, 2013*). A su vez, los valores de la OXT medida tras su extracción no se correlacionaban con la no extraída, lo cual significa que no puede deducirse el valor de OXT extraída a partir de un valor sin extracción. Asimismo, el hecho de obtener rangos tan amplios (55.4 – 2775,0 pM) para la OXT (*Feldman et al, 2007*), sugiere que las condiciones de las muestras podrían no haber sido las mejores. Aún no existe un consenso sobre cuál es el mejor método para medir la OXT; utilizándose en los artículos analizados tanto ELISA como RIA. El ELISA es una técnica más sencilla y se dispone de kits de fácil acceso comercial. En el caso de RIA algunos kits comerciales de RIA han mostrado no ser efectivos (*Szeto et al, 2011*). Se propone que se podrían obtener resultados válidos utilizando cualquiera de los dos inmunoensayos, siempre y cuando se realice la extracción mencionada y se verifique la sensibilidad de los kits o protocolos utilizados (*McCullough et al, 2013*). Estudios recientes también han obtenido buenos resultados usando espectrometría de masa para la cuantificación de la OXT (*McCullough et al, 2013*).

En segundo lugar, la mayoría de trabajos utilizan muestras plasmáticas de OXT pero los valores más adecuados para reflejar la acción de OXT en el cerebro serían los hallados en el LCR. Incluso, se ha encontrado que los niveles plasmáticos de la OXT no se correlacionan precisamente con sus niveles en LCR (*Kagerbauer et al, 2013; Altemus et al, 2004*). Por tanto, los niveles plasmáticos de OXT podrían no ser fieles predictores de DPP y sería más oportuno relacionar la sintomatología depresiva con los niveles de OXT en LCR. Creemos importante que futuras investigaciones puedan aportar más información al respecto.

Debemos considerar además la posibilidad de la existencia de variaciones fisiológicas y circadianas en los niveles de oxitocina, lo cual aumentaría la variabilidad y nos daría distintos resultados de acuerdo al momento del día y las condiciones en la que se tome la muestra. Estas variaciones han sido encontradas en monos y roedores pero no se han encontrado evidencia en seres humanos (*Amico et al, 1983*).

Por último, debemos considerar que el síndrome “Baby Blues” es un proceso con aspectos similares a la DPP y que es necesario discriminar cuidadosamente en los estudios ya que, como mencionamos anteriormente puede ser considerado una respuesta normal tras el parto. Es decir, aquellos estudios que correlacionen niveles de OXT con sintomatología depresiva en el postparto inmediato, dentro de sus resultados pueden incluir a pacientes con Baby Blues que no estén cursando precisamente una depresión. Al momento consideramos válido que la OXT pueda tener un valor predictivo pero se necesitan más estudios que cumplan con los requerimientos técnicos y de diseño como los ya sugeridos en esta revisión.

¿ESTÁN LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE OT Y OTR ASOCIADOS A LA DPP?

En la presente revisión hemos expuesto los resultados de nuestra búsqueda bibliográfica sobre la asociación entre distintos polimorfismos del sistema OXTN y el riesgo de desarrollar DPP. En los trabajos analizados encontramos que varios polimorfismos se asocian a disfunción en el sistema OXT (por ejemplo, OXTR rs 3831817) pero no necesariamente a la depresión. Por otro lado, otros SNP se asocian a un mayor riesgo de padecer DPP (por ejemplo OXTR rs 139832701) o síntomas depresivos (OXTR rs 11131147) pero no ha cambios en el sistema OXT. Por tanto, ningún estudio aun ha logrado encontrar polimorfismos de OXT u OXTR asociados a cambios en OXT u OXTR y a su vez asociados a la DPP. Este resultado sugiere que aún no están claros los mecanismos moleculares por los cuales estos SNPs se relacionan con la DPP (*Myers et al, 2014*).

Un hallazgo interesante fue la asociación del SNP OXTR rs 139832701 y un mayor riesgo de padecer depresión mayor (*Myers et al, 2014*). Sin embargo, se trata del único trabajo en la literatura por lo que parecería necesario contar con mayor evidencia que apoye este mismo resultado. De todos modos, nuestro objeto de estudio es la depresión postparto, la cual podría tener un mecanismo etiopatogénico distinto al de la depresión mayor, por lo que ante una eventual asociación entre el OXTR rs 139832701 y el riesgo de padecer depresión mayor, sería necesario asociar también este SNP a un riesgo mayor de padecer DPP.

Otro hallazgo interesante fue la vinculación del SNP OXTR rs237885 con un puntaje de depresión pre-natal (*Mileva-Seitz et al, 2013*), lo cual podría sugerir que este SNP esté implicado en la génesis de la DPP. Sin embargo, los puntajes de depresión prenatal no necesariamente se asocian a

los puntajes de depresión postnatal (*Bell et al, 2015*), por lo que tampoco podemos asumir que este SNP esté asociado a un mayor riesgo de desarrollar DPP.

Una limitación general de todos los trabajos fue que ninguno mencionó los posibles mecanismos por los que una variante polimórfica podría predisponernos a un mayor riesgo de padecer DPP. A su vez, no todos los investigadores encontraron los mismos resultados, lo que nos alerta de que la simple presencia de un polimorfismo podría no ser suficiente a la hora de poner a una madre en situación de riesgo a desarrollar DPP. Creemos que talvez los polimorfismos individuales deban estar agrupados en un haplotipo específico para poder producir un cambio fenotípico en la madre, lo que explicaría la variabilidad de los resultados.

Actualmente se analizan distintos polimorfismos en combinación con variantes epigenéticas que podrían ser los responsables de los cambios fenotípicos encontrados. Aunque este mecanismo específico de regulación del sistema OXT no fue objeto de análisis detallado en esta revisión, los autores proponen que un aumento en la metilación del gen OXTR rs 53576 puede reducir la expresión del receptor de OXT y como consecuencia, reducir los efectos protectores anti-estrés que esta molécula otorga. Siendo éste el único estudio existente en la actualidad que analiza los cambios del sistema OXTN en el terreno de la epigenética, serían necesarios futuras investigaciones en este campo.

¿QUÉ TAN EFICACES SON LOS INHALADORES DE OXT EN EL TRATAMIENTO DE DPP?

Habiendo encontrado evidencia sugestiva que vincula a la OXT en la patogenia de la DPP, impresiona la gran variabilidad encontrada en los resultados del tratamiento con OXT que abarcan desde efectos nulos, adversos, a escasos. Al preguntarnos el motivo de esta variabilidad, debemos decir que son muchos los factores que podrían estar implicados, los cuales pueden reunirse en aspectos farmacocinéticos, derivados del diseño experimental y en la multifactorialidad de la patogenia del trastorno depresivo.

En primer lugar, si bien la vía de administración intranasal es la más aceptada y la que garantiza un aumento en los niveles de OXT en LCR luego de la inhalación, existen varias limitaciones vinculadas a ésta. La evidencia en roedores apoya la idea que los inhaladores de OXT producen un aumento en la concentración de OXT en LCR (*Heim et al, 2009; Strieppens et al, 2013*), específicamente a nivel del hipocampo y amígdalas, dos áreas relacionadas con la génesis de la

DPP en humanos (*Neumann et al, 2013*). Sin embargo, si bien esta vía de administración parece ser la más adecuada, no sabemos con certeza si las áreas cerebrales involucradas en humanos pueden ser alcanzadas por el tratamiento. Más aún, tampoco existe acuerdo aún en la vía por la cual la OXT llega al LCR y al SNC, planteándose tanto una vía directa o indirecta. La vía directa consiste en el transporte de la OXT a través del nervio trigémino u olfatorio, siguiendo una ruta extra, peri o intraneural (*Macdonald et al, 2013*). En tanto, la vía indirecta plantea como posible acceso al SNC el transporte a través de vasos linfáticos y/o el endotelio vascular del epitelio olfatorio. Por tanto, surge la interrogante de si realmente existe una vía que transporte a la OXT hacia el SNC o si el aumento en los niveles de OXT luego de usar los inhaladores se debe a la estimulación de la liberación endógena de esta hormona (*Stoop et al, 2012*).

A su vez, no existe una dosis terapéutica de OXT establecida para el tratamiento de los distintos trastornos psiquiátricos, lo que puede contribuir a la variabilidad en los resultados. Dentro de todas las patologías en las que se probó la efectividad de la OXT, el rango terapéutico utilizado varió de 10 UI (*Goldman et al, 2011*) hasta 160 UI diarias (*Epperson et al, 1996*). Específicamente en la DPP, se utilizaron dosis que variaron entre 20-40 UI. Por tanto, cabe la pregunta si la ausencia de efectos significativos en el tratamiento de la DPP resulta en parte por el uso de dosis subterapéuticas de OXT. Además, algunos estudios presentan limitaciones metodológicas las cuales podrían influir en la variabilidad de los resultados. En primer lugar, el tamaño muestral de los estudios oscila entre 16-25 mujeres, siendo en algunos casos muy escasos. En segundo lugar, estos estudios midieron efectos terapéuticos luego de administrar una única dosis diaria en un plazo de entre 2-16 semanas. Dado que la DPP es una patología que puede extenderse hasta 7 meses en promedio, creemos que el tiempo de tratamiento pudo haber sido escaso.

Por último, conocemos que la patogenia tanto de la depresión mayor como de la DPP depende de procesos multifactoriales sumamente intrincados como factores biológicos, ambientales y genéticos; entre los que destacamos el papel del sistema serotoninérgico, las vivencias traumáticas en la infancia, el estrés familiar, la predisposición genética, etc. Por tanto, además del abordaje terapéutico de dicha patología mediante el uso de OXT, deben tenerse en cuenta otros tratamientos que involucren acciones sobre los demás sistemas en cuestión para de esta forma lograr palear y revertir los efectos que esta patología genera. Este punto se apoya con la evidencia que muestra que la administración de OXT mostró una mejora sintomática en pacientes deprimidas cuando se realizó el tratamiento en conjunto con inhibidores de la recaptación de serotonina (*Scantamburlo et al, 2015*). Por ende, por el momento sería recomendable continuar con un abordaje multidisciplinario que involucre terapia psicológica y farmacológica combinando estrategias que

actúen quizás sobre distintos aspectos de los síntomas depresivos o sobre los mismos pero a través de diferentes herramientas.

CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS.

En base a lo analizado a lo largo de la presente revisión podemos concluir que restan conocer detalles del funcionamiento del sistema OXTN si se lo pretende utilizar como modelo predictivo de DPP. Creemos necesario lograr establecer los valores normales de OXT en LCR ya que, a nuestro criterio, es éste el valor que más se encuentra relacionado con la DPP. A su vez, consideramos de extrema importancia realizar la extracción de la muestra a la hora de realizar la medición, con el objetivo de tener valores más específicos y confiables.

Del mismo modo, se requiere un mayor conocimiento de los aspectos genéticos del sistema oxitocinérgico para que éstos puedan utilizarse de modo predictivo de DPP. Actualmente no se conoce un polimorfismo puntual del sistema OXTN cuya presencia se asocie a la DPP, pero hay dos asociados a depresión mayor: OXTR rs 139832701 y OXTR rs237885. Sin embargo, sí se conoce que variantes epigenéticas en el polimorfismo OXTR rs53576 se asocia de manera proporcional a la DPP, por lo que futuras investigaciones deberían profundizar en esta área así como también en el papel de haplotipos. Es por lo analizado anteriormente que el abordaje terapéutico de la DPP resulta complejo ya que aún no se conocen con exactitud los factores que forman parte de la génesis de esta patología. El tratamiento con OXT inhalada si bien parece ser el pilar principal para el abordaje terapéutico, no ha mostrado resultados alentadores en madres con DPP, no mejorando los síntomas depresivos, pero debemos destacar como característica positiva el mejoramiento en la relación madre-hijo. Siguen siendo muchas las interrogantes en cuanto a la vía por la cual la OXT ingresa al SNC, la concentración y el mecanismo de acción, por lo que consideramos que los estudios a futuro deberían centrarse en contestar dichas interrogantes.

La introducción de OXT marcada administrada intranasal podría ser de gran ayuda para observar en qué zonas del cerebro actúa la misma y si mediante la administración exógena aumentan los niveles endógenos de OXT o no. A su vez consideramos de relevancia destacar que aún no se han llevado a cabo trabajos en los cuales se mida la concentración de OXT en LCR en madres con síntomas depresivos y creemos que estos hallazgos podrían esclarecer aún más la relación entre los niveles de OXT y la DPP. Es necesario ahondar aún más sobre la ubicación y expresión de los

receptores de OXT a nivel del SNC. Consideramos de suma importancia realizar la correcta extracción de la OXT del plasma para su correcta medición así como también verificar la sensibilidad de los inmunoensayos y respetar sus protocolos.

Creemos necesario se continúe investigando para poder despejar dudas que han surgido a lo largo de esta revisión, para ayudar a entender mejor el mecanismo de desarrollo de DPP y de esta manera encontrar una terapia eficaz para el tratamiento de esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

- Altemus M, Fong J, Yang R, Damast S, Luine V, Ferguson D. Changes in cerebrospinal fluid neurochemistry during pregnancy. *Biol Psychiatry*. 2004; 56(6):386-92.
- Amico JA, Tenicela R, Johnston J, Robinson AG. A time-dependent peak of oxytocin exists in cerebrospinal fluid but not in plasma of humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983; 57(5):947-51.
- Bakermans-Kranenburg M, van Ijzendoorn M. Oxytocin receptor OXTR and serotonin transporter 5-HTT genes associated with observed parenting. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2008; 3(2):128-34
- Bakermans-Kranenburg M, van Ijzendoorn MH. Sniffing around oxytocin: review and meta-analyses of trials in healthy and clinical groups with implications for pharmacotherapy. *Transl Psychiatry* 2013 3, e258;
- Bell AF, Carter CS, Steer CD, Golding J, Davis JM, Steffen AD, Rubin LH, Lillard TS, Gregory SP, Harris JC, Connelly JJ. Interaction between oxytocin receptor DNA methylation and genotype is associated with risk of postpartum depression in women without depression in pregnancy. *Front Genet*. 2015; 6:243.
- Bonnin AC. Maternal depression and child development. *Paediatr Child Health* Vol 9 No 8 October 2004

- Carter CS, Pournajafi-Nazarloo H, Kramer KM, Ziegler TE, White-Traut R, Bello D, Schwertz D. Oxytocin: behavioural associations and potential as a salivary biomarker. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1098: 312–22.
- Clarici A, Pellizzoni S, Guaschino S, Alberico S, Bembich S, Giuliani R, Short A, Guarino G, Panksepp J. Intranasal administration of oxytocin in postnatal depression: implications for psychodynamic psychotherapy from a randomized double-blind pilot study. *Frontiers in Psychology*. 2015; 6:426.
- Corbo G, Defey D, d'Oliveira N. Depresiones Maternas. Depresion materna en el primer año postparto; un tema oculto. Estudio de prevalencia. MSP, Uruguay. 2009
- Costa B, Pini S, Gabelloni P, Abelli M, Lari L, Cardini A, Muti M, Gesi C, Landi S, Galderisi S, Mucci A, Lucacchini A, Cassano GB, Martini C. Oxytocin receptor polymorphisms and adult attachment style in patients with depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2009; 34(10):1506–1514.
- Couto TC1, Brancaglioni MY1, Alvim-Soares A1, Moreira L1, Garcia FD1, Nicolato R1, Aguiar RA1, Leite HV1, Corrêa H1. Postpartum depression: A systematic review of the genetics involved. *World J Psychiatry*. 2015; 5(1):103-11.
- Cox EQ, Stuebe A, Pearson B, Grewen K, Rubinow D, Meltzer-Brody S. Oxytocin and HPA stress axis reactivity in postpartum women. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; 55:164-72.
- Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of Postnatal depression. Development of the 10 item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry*. 1987; 150:782-6.
- De Bellis MD, Zisk A. The Biological Effects of Childhood Trauma. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2014; 23(2):185-222,
- DSM IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association. 1995.

- Duval F, Gonzalez F, Rabia H. Neurobiology of stress. *Rev chil neuro-psiquiat* 2010; 48 (4): 307-318
- Epperson CN, McDougle CJ, Price LH. Intranasal oxytocin in obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 1996; 40 547–549.
- Feifel D, Macdonald K, Cobb P, Minassian A. Adjunctive Intranasal oxytocin improves verbal memory in people with Schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012; 139(1-3):207-10.
- Feldman R, Weller A, Zagoory-Sharon O, Levine A. Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation: plasma Oxytocin Levels Across Pregnancy and the Postpartum Period Predict Mother-Infant Bonding. *Psychol Sci.* 2007; 11, 965-70.
- Gimpl G, Fahrenholz F. The Oxytocin Receptor System: Structure, Function and Regulation. *Physiol Rev.* 2001; 81(2):629-83.
- Goldman MB, Gomes AM, Carter CS, Lee R. Divergent effects of two different doses of intranasal oxytocin on facial affect discrimination in schizophrenic patients with and without polydipsia. *Psychopharmacology (Berl).* 2011; 216(1):101-10
- Heim C, Young LJ, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse. *Mol Psychiatry.* 2009; 14(10):954-8.
- Hofmann SG, Fang A, Brager DN. Effect of intranasal oxytocin administration on psychiatric symptoms: A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Psychiatry Res.* 2015 30; 228(3):708-14.
- Hollander E, Novotny S, Hanratty M, Yaffe R, DeCaria CM, Aronowitz BR, Mosovich S. Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2003; 28(1):193-8.

- Hostinar CE, Cicchetti D, Rogosch FA. Oxytocin Receptor Gene (OXTR) Polymorphism, Perceived Social Support and Psychological Symptoms in Maltreated Adolescents. *Dev Psychopathol.* 2014; 26(2):465-77.
- ICD. International Classification of Diseases. World Health Organization. 2010.
- Insel T. Toward a neurobiology of attachment. *Review of general psychology. Gen Psych* 2000; 4(2) 176-185.
- Jonas W, Mileva-Seitz V, Girard AW, Bisceglia R, Kennedy JL, Sokolowski M, Meaney MJ, Fleming AS, Steiner M. Genetic variation in oxytocin rs2740210 and early adversity associated with postpartum depression and breastfeeding duration. *Genes Brain Behav.* 2013; 12(7):681-94.
- Kagerbauer SM, Martin J, Schuster T, Blobner M, Kochs EF, Landgraf R. Plasma oxytocin and vasopressin do not predict neuropeptide concentrations in human cerebrospinal fluid. *J Neuroendocrinol.* 2013; 25(7):668-73.
- Kendall-Tackett K, Cong Z, Hale TW. Depression, sleep quality, and maternal well-being in postpartum women with a history of sexual assault: a comparison of breastfeeding, mixed-feeding, and formula-feeding mothers. *Breastfeed Med.* 2013; 8(1):16-22.
- Kong L, Wu R, Wang L, Feng W, Cao Y, Tai F. Postpartum repeated separation from pups affects the behaviour and neuroendocrine parameters of mandarine vole fathers. *Physiol Behav.* 2015; 139:89-96.
- Kosaka H, Munesue T, Ishitobi M, Asano M, Omori M, Sato M, Tomoda A, Wada Y. Long-term oxytocin administration improves social behaviors in a girl with autistic disorder. *BMC Psychiatry* 2012; 12:110.
- Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldmann R, Weller A. Oxytocin during pregnancy and early postpartum: Individual patterns and maternal-fetal attachment. *Peptides.* 2007; 28(6):1162-9.

- MacDonald K, Feifel D. Helping oxytocin deliver: considerations in the development of oxytocin-based therapeutics for brain disorders. *Front. Neuroscience*. 2013; 7, 35.
- MacDonald KS, MacDonald TM, Wilson MP, Feifel D. Oxytocin improves social cognition in patients with depression. *Biol. Psychiatry* 2011; 69, 279S–280S.
- Mah BL, Van Ijzendoorn MH, Smith R, Bakermans-Kranenburg MJ. Oxytocin in postnatally depressed mothers: Its influence on mood and expressed emotion. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013; 40:267-72.
- McCullough ME, Churchland PS, Mendez AJ. Problems with measuring peripheral oxytocin: can the data on oxytocin and human behaviour be trusted?. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 37 2013; 1485– 1492
- McQuaid RJ, McInnis OA, Abizaid A, Anisman H. Making room for oxytocin in understanding depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014; 45:305-22.
- Mehta S, Mehta N. An overview of risk factors associated to post-partum depression in Asia. *Ment Illn*. 2014; 6(1):5370.
- Mileva-Seitz V, Steiner M, Atkinson L, Meaney MJ, Levitan R, Kennedy JL, Sokolowski MB, Fleming AS. Interaction between Oxytocin Genotypes and Early Experience Predicts Quality of Mothering and Postpartum Mood. *PLoS One*. 2013; 8(4):e61443.
- Munk-Olsen T, Laursen TM, Pedersen CB, Mors O, Mortensen PB. New parents and mental disorders: a population-based register study. *JAMA*. 2006; 296(21):2582-9.
- Myers AJ, Williams L, Gatt JM, McAuley-Clark EZ, Dobson-Stone C, Schofield PR, Nemeroff CB. Variation in the oxytocin receptor gene is associated with increased risk for anxiety, stress and depression in individuals with a history of exposure to early life stress. *J Psychiatr Res*. 2014; 59:93-100.

- Neumann ID, Maloumby R, Beiderbeck DI, Lukas M, Landgraf R. Increased brain and plasma oxytocin after nasal and peripheral administration in rats and mice. *Psychoneuroendocrinology*. 2013; 38(10):1985-93.
- Ozsoy S, Esel E, Kula M. Serum oxytocin levels in patients with depression and the effects of gender and antidepressant treatment. *Psychiatry Res*. 2009; 169(3):249-52.
- Parker KJ, Kenna HA, Zeitzer JM, Keller J, Blasey CM, Amico JA, Schatzberg AF. Preliminary evidence that plasma oxytocin levels are elevated in major depression. *Psychiatry Res*. 2010; 178(2): 359–362.
- Pedersen CA, Caldwell JD, Walker C, Ayers G, Mason GA. Oxytocin activates the postpartum onset of rat maternal behaviour in the ventral tegmental and medial preoptic areas. *Behav Neurosci*. 1994; 108(6):1163-71.
- Pincus D, Kose S, Arana A, Johnson K, Morgan PS, Borckardt J, Herbsman T, Hardaway F, George MS, Pankseep J, Nahas Z. Inverse effects of oxytocin on attributing mental activity to others in depressed and healthy subjects: a double blind placebo controlled fMRI study. *Front Psychiatry*. 2010; 1:134.
- Robinson KJ, Hazon N, Lonergan M, Promeroy PP. Validation of an enzyme-linked immunoassay (ELISA) for plasma oxytocin in a novel mammal species reveals potential errors induced by sampling procedure. *J Neurosci Methods*. 2014; 226:73-9.
- Samuel S, Hayton B, Gold I, Feeley N, Carter CS, Zelkowitz P. Maternal Mental Health Moderates the Relationship Between Oxytocin and Interactive Behaviour. *Infant Ment Health J*. 2015; 36(4):415-26.
- Saphire-Bernstein S, Way BM, Kim HS, Sherman DK, Taylor SE. Oxytocin receptor gene (OXTR) is related to psychological resources. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(37):15118-22.

- Scantamburlo G, Hansenne M, Fuchs S, Pitchot W, Merechal P, Pequeux C, Annsseau M, Legros JJ. Plasma oxytocin levels and anxiety in patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2007; 32(4):407-10.
- Scantamburlo G, Hansenne M, Geenen V, Legros JJ, Ansseau M. Additional intranasal oxytocin to escitalopram improves depressive symptoms in resistant depression: An open trial. *Eur Psychiatry*. 2015; 30(1):65-8.
- Sit D, Wisner K. The Identification of Postpartum Depression. *Clin Obstet Gynecol*. 2009; 52(3): 456–468.
- Skalkidou A, Hellgren C, Comasco E, Sylven S, Sundstrom Poromaa I. Biological aspects of postpartum depression. *Womens Health (Lond Engl)*. 2012; 8(6):659-72.
- Skrundz M, Bolten M, Nast I, Hellhammer DH, Meinschmidt G. Plasma Oxytocin Concentration during Pregnancy is associated with Development of Postpartum Depression. *Neuropsychopharmacology*. 2011; 36(9):1886-93.
- Stoop R. Neuromodulation by oxytocin and vasopressin. *Neuron*. 2012; 76(1):142-59.
- Striepens N, Kendrick KM, Hanking V, Landgraf R, Wullner U, Maier W, Hurlemann R. Elevated cerebrospinal fluid and blood concentrations of oxytocin following its intranasal administration in humans. *Sci Rep*. 2013; 3:3440
- Stuebe AM, Grewen K, Meltzer-Brody S. Association Between Maternal Mood and Oxytocin Response to Breastfeeding. *J Womens Health (Larchmt)*. 2013; 22(4):352-61.
- Szeto A, McCabe PM, Nation DA, Tabak BA, Rosetti MA, McCullough ME, Schneiderman N, Mendez AJ. Evaluation of enzyme immunoassay and radioimmunoassay methods for the measurement of plasma oxytocin. *Psychosom Med*. 2011; 73(5):393-400.

- Teicher MH, Andersen SL, Polcari A, Anderson CM, Navalya CP. Developmental Neurobiology of Childhood stress and trauma. *Psychiatr Clin North Am.* 2002; 25(2):397-426, vii-viii.
- Tops M, Van Peer JM, Korf J, Wijers AA, Tucker DM. Anxiety, cortisol and attachment predict plasma oxytocin. *Psychophysiology.* 2007; 44(3):444-9.
- Yuen KW, Garner JP, Carson DS, Keller J, Lembke A, Hyde SA, Kenna HA, Tennakon L, Schatzberg AF, Parker KJ. Plasma oxytocin concentrations are lower in depressed vs. healthy control women and are independent in cortisol. *J Psychiatr Res.* 2014; 51:30-6.