



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



FACULTAD DE
CIENCIAS
UDELAR | fcien.edu.uy

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE CIENCIAS

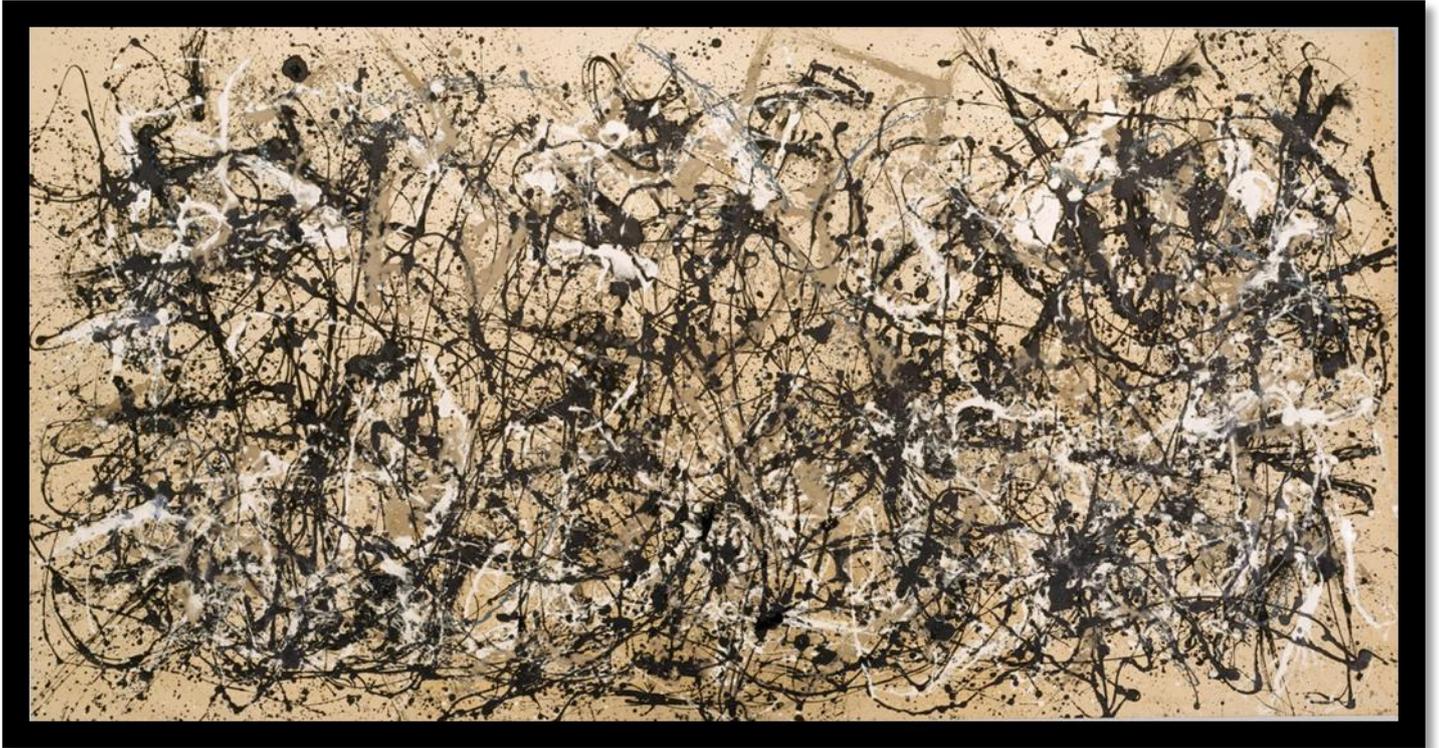
Tesis para optar por el Título de
Lic. en Bioquímica

**RELACIÓN DE VARIANTES POLIMÓRFICAS DEL SISTEMA
OXITOCINÉRGICO CON LAS ACTITUDES MATERNALES Y EL ESTADO
EMOCIONAL POSTPARTO.**

ANTONELLA ARRIETA LAURENT

Tutor
Dr. Daniel Olazábal

Montevideo, Uruguay, 2017



“It is only when I lose contact with the painting that the result is a mess. Otherwise there is pure harmony, an easy give and take, and the painting comes out well.”

- Jackson Pollock -

Índice

RESUMEN	Pág. 4
1. INTRODUCCIÓN	Pág. 5
1.1. La Oxitocina (OXT): Síntesis, estructura y función.	Pág. 5
1.2. El receptor de la oxitocina (OXTR).	Pág. 7
1.3. Bases neurales del comportamiento maternal.	Pág. 9
1.4. OXT y comportamiento maternal.	Pág. 10
1.5. OXTR y comportamiento maternal.	Pág. 11
1.6. La oxitocina, actitudes maternas y el estado emocional.	Pág. 12
1.7. Polimorfismos del OXTR y del OXT y su relación con las actitudes maternas, los estados emocionales y las experiencias tempranas.	Pág. 13
1.8. Justificación e hipótesis del estudio planteado.	Pág. 14
2. OBJETIVOS	Pág. 16
2.1. Objetivo general.	Pág. 16
2.2. Objetivos específicos.	Pág. 16
3. MÉTODOS	Pág. 17
3.1. Participantes.	Pág. 17
3.2. Procedimiento.	Pág. 17
3.2.1. Experiencias traumáticas tempranas.	Pág. 17
3.2.2. Actitudes maternas.	Pág. 17
3.2.3. Estrés y sintomatología depresiva.	Pág. 18
3.2.4. Análisis de polimorfismos genéticos.	Pág. 19
3.2.5. Tratamiento estadístico de los datos.	Pág. 19
4. RESULTADOS	Pág. 21
4.1. Características generales de la población.	Pág. 21
4.1.1. Niveles de estrés, síntomas de depresión y traumas de la infancia en la población de estudio.	Pág. 21
4.1.2. Distribución de los polimorfismos en la población de estudio.	Pág. 23
4.2. Análisis de correlación entre las variables de interés.	Pág. 23
4.3. Factores predictivos para estrés y depresión postnatal.	Pág. 27
4.4. Factores predictivos para actitudes maternas.	Pág. 29
5. DISCUSIÓN	Pág. 30
5.1 Estados emocionales en la etapa pre y postparto y su relación con las actitudes maternas.	Pág. 30
5.2 Relación entre los estados emocionales y las experiencias traumáticas.	Pág. 33
5.3 Variantes del sistema oxitocinérgico y su relación con los estados emocionales y las actitudes maternas.	Pág. 35
5.4 Limitantes y perspectivas.	Pág. 37
7. AGRADECIMIENTOS	Pág. 39
8. BIBLIOGRAFÍA	Pág. 40

RESUMEN

La oxitocina es un neuropéptido involucrado en los aspectos sociales a múltiples niveles, desde el comportamiento maternal hasta las funciones cognitivas complejas necesarias para la vida en sociedad, teniendo su acción efectos a corto y largo plazo. Por ejemplo, las experiencias tempranas durante la infancia influyen sobre el sistema oxitocinérgico, lo que puede llevar a los individuos a desarrollar alteraciones emocionales o conductuales en la vida adulta. Además individuos que portan variantes genéticas particulares de los genes de la oxitocina, tanto del neuropéptido como del receptor, presentan una mayor susceptibilidad a desarrollar alteraciones emocionales o en la conducta maternal. En este sentido, este trabajo tuvo como objetivo describir por primera vez en una población de mujeres uruguayas, la sintomatología depresiva y el estrés en las etapas pre y postnatal, y analizar la influencia de los polimorfismos OXTR rs4686302 y rs237887, y OXT rs2740210, sobre ambos estados emocionales y las actitudes maternales durante el postparto, y su asociación con las experiencias tempranas padecidas por las madres. Se analizaron datos de 150 mujeres embarazadas, captadas para el estudio en la mutualista CASMU y el Hospital de Clínicas Manuel Quintela, respecto a la sintomatología depresiva (Test de Edinburgh Postnatal, EDPS), el nivel de estrés (Escala de Estrés Percibido, PSS), las experiencias tempranas (Cuestionario de Traumas de la Infancia, CTQ), y las actitudes maternales (Cuestionario de Actitudes de Crianza, CBAQ). Los polimorfismos se obtuvieron a partir de ADN aislado de muestras de sangre obtenidas durante los controles obstétricos.

Los resultados mostraron un menor porcentaje de mujeres con sintomatología depresiva en el postparto en relación al preparto, mientras que la cantidad de mujeres con estrés moderado permaneció constante en estos dos períodos. Las experiencias traumáticas se asociaron con mayores valores en las escalas de depresión y estrés. Además, mayores valores de estrés y sintomatología depresiva se asociaron a un aumento de sus respectivos valores en la etapa postnatal. A pesar de esta asociación, ambas alteraciones emocionales se relacionaron con diferentes actitudes maternales en cada etapa. El análisis de regresión lineal mostró que los polimorfismos OXTR rs4686302 y rs237887 contribuyen a explicar el estrés postparto y la percepción de la labilidad respectivamente. Por otra parte, ninguno de

los polimorfismos estudiados contribuyó a explicar la sintomatología depresiva en la etapa postparto.

Estos resultados sugieren que las variantes genéticas del sistema oxitocinérgico, las experiencias traumáticas tempranas, la depresión y el estrés durante el embarazo, inciden en algunas actitudes maternas y los estados emocionales que experimentan las madres en el postparto. Comprender el efecto de estos factores y sus interacciones, sobre los estados emocionales de las madres, es imprescindible para prevenir y atenuar los efectos negativos de las alteraciones emocionales sobre el vínculo madre-hijo, y las consecuencias a largo plazo que esto podría tener en el desarrollo del niño.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 La Oxitocina: Síntesis, estructura y función

La oxitocina (OXT), del griego *oxys* “rápido” y *tokos* “nacimiento”, es un péptido que actúa en el organismo como hormona, neuromodulador y neurotransmisor (Gimpl & Fahrenholz, 2001). El gen que la codifica abarca 900 pb y se encuentra en el cromosoma 20p13. La región codificante del gen consiste en tres exones, correspondiendo el primero a señales de translocación, la secuencia del nonapéptido de oxitocina (cisteína, tirosina, isoleucina, glutamina, asparagina, cisteína, prolina, leucina, y glicina), una señal de procesamiento (GKR) en donde ocurrirá posteriormente un clivaje necesario para su maduración, y los primeros 9 residuos de una molécula de 20 kDa rica en disulfuros, denominada neurofisiina. El segundo exón codifica para los residuos 10-76 de la neurofisiina, y el último exón codifica su región COOH-terminal y los residuos del 77-93/95 (Gimpl & Fahrenholz, 2001) (Fig. 1).

El resultado de la transcripción de estos exones, en los núcleos paraventricular (NPV) y supraóptico, da como producto el pro-péptido de OXT, el cual sufre un proceso de maduración durante el transporte hacia el aparato de Golgi donde es blanco de clivaje por enzimas y otras modificaciones necesarias. La síntesis conjunta de este péptido junto con la neurofisiina I posibilita el correcto empaquetamiento de la OXT en los gránulos secretores, que viajan por los axones y

se almacenan en los terminales axónicos de la neurohipófisis (Siegelbaum & Hudspeth, 2000) para ser liberados ante la llegada de un potencial de acción.

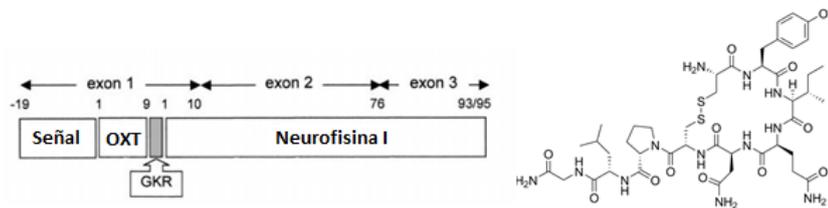


Figura 1. Organización del pro-péptido de OXT y su estructura final (Modificado de Gainer et al.1998).

A la derecha se muestra la organización de los dominios del pro-péptido de la OXT, incluyendo los sitios de procesamiento. El precursor es cortado en los fragmentos indicados por clivaje enzimático. El corte que involucra a la secuencia glicina-lisina-arginina (GKR) deja un grupo carboxiamida en el extremo terminal COOH de la OXT. A la izquierda la estructura final de la OXT, cuya secuencia es CYIQNCPLG.

De esta forma la OXT se libera a la sangre y funciona como una hormona. Sin embargo, el NPV también envía proyecciones a regiones distantes del cerebro (ej. núcleo accumbens y amígdala central) (Knobloch et al., 2012). Allí actúa regulando diferentes aspectos fisiológicos, emocionales y comportamentales. Es importante destacar que existe una barrera hematoencefálica que impide el pasaje de grandes cantidades de OXT desde la sangre al cerebro, por lo que la actividad de la OXT a nivel periférico puede independizarse de su acción a nivel central.

El gen de la OXT se encuentra, con pequeñas variantes, a lo largo de todos los vertebrados, encontrándose homólogos incluso en invertebrados (Donaldson & Young, 2009; Feldman et al., 2016), por lo que la secuencia del péptido se ha conservado a lo largo de la evolución, pese a las enormes diferencias en la distribución y regulación de los receptores de OXT en las diferentes especies, como se verá más adelante.

Algunos de los comportamientos en los cuales la OXT se encuentra implicada se relacionan a aspectos de la reproducción, siendo su función más conocida la participación en la estimulación de la eyección láctea, y la estimulación de las contracciones uterinas en mamíferos (Caldeyro & Poseiro, 1957; Husslein & Fuchs, 1981). Algunas de estas funciones se han comprobado en ratones transgénicos. Varios estudios silenciaron tanto el gen responsable de la síntesis de la OXT como el de su receptor, obteniéndose individuos que no podían alimentar a sus crías

luego del parto (Nishimori et al. 1996; Takayanagi et al., 2005). Esto se debe a que la OXT es necesaria para estimular la contracción de las células mioepiteliales, las cuales rodean los alvéolos que almacenan la leche producida por la madre.

Además de estas funciones endocrinas, la OXT también tiene un papel importante en la regulación del comportamiento y las emociones actuando a nivel cerebral. Por ejemplo, estimula el comportamiento parental y el vínculo madre-hijo (Pedersen, 1979; Farbach, 1985; Feldman, 2007, 2011), y reduce el estrés y la ansiedad durante el postparto (Ring et al. 2006; Brunton, 2008; Neumann, 2008; Churchland & Winkielman, 2012), entre otras funciones.

1.2 El receptor de la oxitocina

Las acciones de la OXT se desencadenan cuando ésta se une a su receptor (OXTR), que se encuentra en gran variedad de órganos (cerebro, ovarios, glándulas mamarias, corazón y otros). Este receptor es del tipo acoplado a proteína G por lo cual la acción de la OXT desencadena la formación de determinados compuestos (DAG e IP3) que estimulan el incremento del Ca^{2+} intracelular, y por tanto la excitabilidad de la célula (Gimpl & Fahrenholz, 2001).

El gen que codifica para el OXTR es un polipéptido de 17 kb ubicado en el cromosoma 3p26-25, que presenta tres intrones y cuatro exones, siendo los exones 3 y 4 los que codifican para los aminoácidos centrales del receptor. El exón 3, el cual ocupa la mayor extensión en pb respecto a los otros, separa las regiones codificantes para 6 de los 7 dominios transmembrana que posee el receptor y codifica para la secuencia de inicio, mientras que el exón 4 contiene las regiones codificantes para el dominio 7 del receptor, la secuencia de terminación y la señal de poliadenilación (Fig. 2).

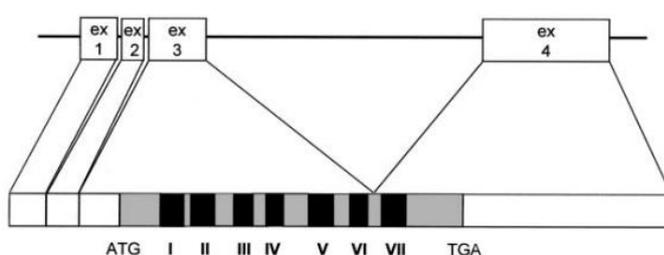


Figura 2. Organización del gen OXTR de humanos (Adaptado de Gimpl & Fahrenholz, 2001). Los exones 1 y 2 contienen secuencias de reconocimiento. Los exones 3 y 4 codifican para los dominios transmembrana (señaladas con barras negra) del receptor y contienen las señales de inicio (ATG) y de terminación (TGA) respectivamente.

A pesar de que gran parte de la estructura del receptor se encuentra conservada en varias especies de mamíferos (Fig. 3), su regulación y distribución a nivel central difiere entre las especies, y dentro de las mismas en cada individuo, sugiriendo una variación funcional que puede relacionarse con los comportamientos sociales característicos de cada especie (Insel & Shapiro 1992a; Insel 2010, Olazábal & Young, 2006ab). Por ejemplo, variaciones intra e interespecífica en la distribución de los receptores de OXT en el cerebro se han asociado a variaciones intra e interespecíficas en la conducta maternal (Olazábal & Young, 2006ab).

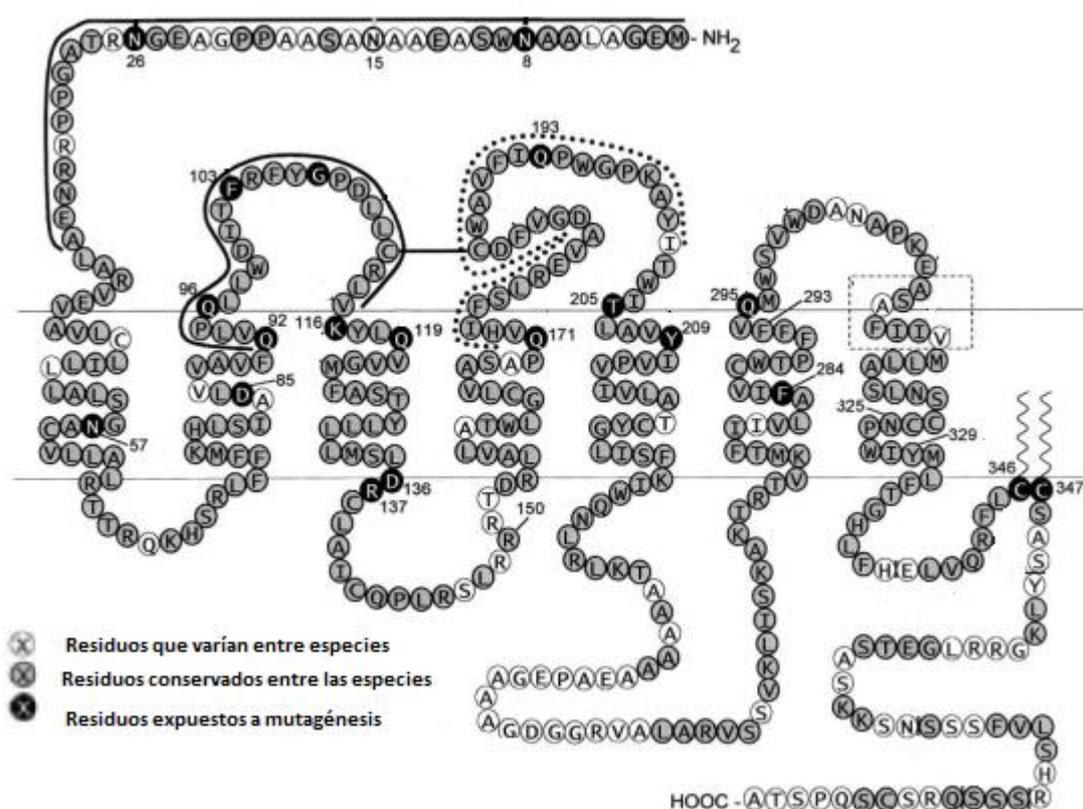


Figura 3. Modelo esquemático del receptor de la OXT presente en humanos indicando residuos de aminoácidos que se consideran están involucrados en la unión al ligando (Modificado de Gimpl & Fahrenholz, 2001). Los residuos marcados en círculos grises se encuentran conservados entre los receptores de OXT de distintas especies de mamíferos (humanos, mono rhesus, cerdo, bovino, oveja, rata y ratón). Los residuos marcados en círculos blancos muestran variación interespecífica, en estas posiciones una sustitución aminoacídica puede ser tolerada a través de la evolución sin influir en las propiedades funcionales del receptor. Los residuos marcados en círculos negros han sido expuestos a mutagénesis en distintos estudios para determinar las posiciones involucradas en el reconocimiento del ligando, encontrando que las posiciones 57, 85, 136, 137 y 325 se encuentran involucradas en la unión receptor-ligando.

1.3 Bases neurales del comportamiento maternal

Diversas modalidades sensoriales participan en la inducción del comportamiento maternal, y los distintos estímulos que recibe la madre establecen o activan conexiones con áreas que resultan claves para el despliegue de conductas maternales. Distintos autores han tratado de comprender cuáles son las áreas del cerebro involucradas en el procesamiento de estos estímulos, que inician y sostienen el comportamiento parental tanto en humanos como en el resto de los mamíferos. Diversos estudios, principalmente en roedores, han permitido identificar al área preóptica media (APOm) como una de estas regiones. El APOm envía proyecciones al área tegmental ventral (ATV), con gran presencia de neuronas dopaminérgicas que proyectan hacia el núcleo accumbens (NAc). La liberación de dopamina permite que el circuito NAc-Pálido ventral (NAc-PV) se vuelva sensible a las entradas sensoriales provenientes de regiones mediales (BOM) y adyacentes del bulbo olfatorio (BOA), y de la amígdala cortical (AC) (Numan et al., 2010; Bridges et al., 1999). De esta forma se inhiben las conductas de rechazo hacia los neonatos presentes en distintos grupos, como primates y roedores (Fleming et al., 1988; González-Mariscal et al., 2007). En apoyo a este modelo, algunos investigadores han observado que lesiones en el APOm inhabilitan componentes del comportamiento parental en roedores y ovinos (Numan et al., 1988; Pereira and Morrell, 2009; Perrin et al., 2007).

Tomando lo que se conoce de estas áreas y sus conexiones, e incorporando estudios en humanos, Swain y colaboradores (2014) proponen el modelo del “cerebro parental”. Este modelo considera las señales provenientes del bebé (como llanto, olor, el tacto y los estímulos visuales) como elementos organizadores en la corteza sensorial, la cual evalúa la entrada e interactúa con las estructuras de motivación y memoria; si la motivación es suficiente, serían activados los circuitos cortico-límbicos que se dividirían en tres módulos. El primero de ellos es reflejo, donde el hipotálamo, el APOm y el circuito tálamo-cingular serían las principales regiones implicadas; un segundo módulo cognitivo donde la corteza frontal inferior, la región temporo-parietal superior e insular estarían actuando; y por último, un módulo emocional que podría incluir el ATV, el núcleo estriado, la amígdala, la ínsula, el cíngulo anterior (CA) y la corteza prefrontal orbital (CPFo). Los módulos podrían interactuar entre sí para generar experiencias afectivas parentales,

consolidar el apego, y desencadenar (bajo la influencia hormonal) el estado maternal y sus conductas. Posteriormente la interacción con el recién nacido retroalimentaría los sistemas sensoriales para fortalecer este sistema

Este “circuito” sería flexible en los distintos estados maternos, y podría sufrir cambios no sólo durante el embarazo sino también previo y posterior al mismo. Tanto en humanos como en ratas y ratones, se han encontrado evidencias de que el circuito maternal sufre cambios en etapas tempranas y tardías del postparto, modificando la interacción con las crías (Champagne et al., 2001; Numan et al., 2010; Kim et al., 2010). En el caso de la especie humana, para madres primerizas se observó que entre las dos y las cuatro primeras semanas postparto se activaba la amígdala y la ínsula ante el llanto de un bebé; sin embargo, a los cuatro meses lo que se observaba era la activación de la corteza prefrontal medial (CPFm) y del hipotálamo, lo que sugiere una reorganización de la actividad cerebral conforme se desarrolla el vínculo (Swain et al., 2005). No sólo se producen estos cambios a nivel de la activación o procesamiento de la información por las neuronas, sino que también ocurrirían cambios estructurales a nivel neuronal, evidenciándose un aumento del volumen de sustancia gris en determinadas áreas del cerebro a los tres o cuatro meses postparto. Además se encontró que en algunas de las áreas cerebrales donde se observaba un mayor incremento de sustancia gris (hipotálamo, tálamo y amígdala) en las madres, éste se relacionaba directamente con la percepción maternal positiva acerca de sus hijos (Kim et al., 2010).

1.4 OXT y comportamiento maternal

La OXT cumple un rol fundamental en la regulación del comportamiento maternal (Bosch & Neumann, 2012). Infusiones de OXT en el sistema nervioso central promueven la conducta maternal en ratas y ovejas, mientras que la administración de antagonistas para su receptor retrasa el inicio de la conducta maternal en ratas (Da Costa et al., 1996; Lévy et al., 1992; Kendrick et al., 1987; Pedersen & Prange, 1979). Además se ha observado que la infusión de OXT en áreas como el bulbo olfatorio en las ovejas y ratas (Yu et al., 1996), reduce la agresividad hacia las crías recién nacidas (Kendrick, 2000; Lévy et al., 1995). Por otra parte, se ha reportado que las neuronas del núcleo paraventricular (NPV, lugar de liberación de la OXT) se

activan durante el postparto temprano, tanto en ratas (Stack & Numan, 2000) como en conejos (González-Mariscal et al., 2009) y ovejas (Keller et al., 2004), y que lesiones en esta área impiden o dificultan el inicio del comportamiento maternal (Insel & Harbaugh, 1989).

En el caso de los humanos, la literatura se encuentra en crecimiento respecto a las evidencias que apoyan la relación de la OXT y el comportamiento maternal. Se han encontrado asociaciones entre el neuropéptido y los distintos aspectos del comportamiento maternal y de la interacción social con el infante (Uvnäs-Moberg, 1996; Matthiesen et al., 2001; Bick & Dozier, 2010; Riem et al., 2012). Por ejemplo, se han reportado concentraciones de OXT en plasma más elevadas en sujetos en contacto con niños (Strathearn et al., 2009). Además, las mujeres que presentan mayor contacto afectivo con su hijo, muestran mayores niveles de OXT luego de la interacción con el mismo (Feldman et al., 2007, 2011). Asimismo, el contacto físico con el bebé se ha asociado a un sentimiento de bienestar con efecto ansiolítico, aunque sólo aquellas madres que amamantaban mostraban esta reducción de la respuesta endócrina ante situaciones de estrés (Carter, Altemus & Pchrousos, 2001).

1.5 OXTR y el comportamiento maternal.

Como se mencionó anteriormente, la distribución del receptor de la OXT es específica para cada especie, afectando entonces diferencialmente el comportamiento en las diferentes especies. Olazábal y Young (2006a) encontraron una correlación positiva entre la densidad del receptor en el NAc, y el tiempo en que las hembras de ratón de la pradera pasaban adoptando posturas de crouching (componente distintivo del comportamiento maternal en esta especie). En este mismo estudio, los autores observaron que las hembras vírgenes de esta especie, que exhibían comportamientos maternales hacia crías de manera espontánea, también presentaban mayor densidad del OXTR en el NAc respecto a aquellas que no cuidaban a las crías. Administrando un antagonista del OXTR en esta área, en hembras con comportamiento maternal, los autores encontraron que la expresión de este comportamiento se bloqueaba de manera total; sin embargo, la administración en un área distinta (CP) no afectó el despliegue de estas conductas.

En otras investigaciones se encontró una mayor densidad del OXTR en ratas vírgenes juveniles, las cuales presentan mayor disposición a conductas maternas, respecto a adultas vírgenes que evitan y rechazan a los neonatos (Insel & Shapiro, 1992b; Tribollet et al., 1992).

1.6 La oxitocina, actitudes maternas y el estado emocional.

Diversos investigadores se han detenido en el estudio de la OXT y la relación con algunas actitudes maternas específicas. Tal es el caso de Levine y colaboradores (2007), estos investigadores encontraron que mayores niveles de OXT se asociaban con más sentimientos positivos hacia el vínculo con el hijo. De manera similar, otros estudios han relacionado mayores niveles de OXT con mayor apego, más preocupaciones maternas (Feldman et al., 2007) y un aumento en la calidad del cuidado (Gordon et al 2010ab).

Además, la OXT ha sido relacionada no solo con la conducta maternal de forma directa, sino que también cumple un rol importante determinando diversos aspectos del estado emocional materno, como el estrés, la depresión y la ansiedad. La liberación central de OXT tendría un rol regulador debido a sus propiedades ansiolíticas y antidepresivas (Arletti & Bertolini, 1987; Uvnäs-Moberg et al., 1994, 1999). La desregulación de estos estados, puede producir cambios significativos que alteren la etapa pre y post-parto afectando la experiencia de la maternidad y el desarrollo de los vínculos (Lonstein, 2007; Barr & Beck, 2008; Jonas et al., 2009; Caldwell et al., 2009). Se ha reportado que cambios negativos del humor durante el postparto pueden presentarse en el 50% de las mujeres, y alteraciones más severas como la depresión luego del parto, afectarían incluso al 10% de la población mundial (Freeman et al., 2005).

En el caso del estrés, se ha demostrado en estudios realizados en animales, que la OXT regula las reacciones ante el estrés actuando a nivel de sus receptores en la región de la amígdala central y el septo lateral (Neumann, 2008; Windle et al. 2006). Durante el parto y la lactancia, la OXT también actúa regulando el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA), mediador de muchas de las respuestas de estrés, atenuando la respuesta endócrina al estrés (Brunton, et al. 2008; Neumann, 2007; Slattery & Neumann, 2008).

Respecto a la depresión, se ha visto que bajos niveles de OXT en plasma durante el embarazo, predicen sintomatología depresiva elevada (Skrundz et al., 2011; Garfield et al., 2015; Yuen et al. 2014).

1.7 Polimorfismos del OXTR y el OXT y su relación con las actitudes maternas, los estados emocionales y las experiencias tempranas

Tanto el gen del péptido como el de su receptor, presentan diversos polimorfismos de nucleótidos simple en la población (SNPs - National Center for Biotechnology Information). Un SNP es una variación del genoma que afecta a uno o muy pocos pares de bases (Gibson & Muse, 2004), siendo la variación más común que se encuentra en el genoma humano. Muchos de estos polimorfismos están relacionados con varias conductas humanas, siendo algunas de éstas patológicas.

Diversos investigadores se han interesado por entender la relación de los SNPs del OXTR y de la OXT sobre la conducta maternal y los estados emocionales, en particular estrés y depresión (Jonas et al. 2013; Mileva et al. 2013; Olazábal et al. 2017). Un ejemplo de ello, son las investigaciones realizadas por Bakermans-Kranenburg & Van IJzendoorn (2008) respecto al polimorfismo rs53576 del OXTR. Estos investigadores encontraron que tanto la variante AA como la AG, de este polimorfismo, se asocian a bajos niveles de sensibilidad parental. En otro estudio realizado para el mismo polimorfismo, se encontró que la variante GG se asocia a una mayor frecuencia cardíaca de la madre en respuesta al llanto de bebés (Riem et al., 2010). Por otra parte, las variantes de los polimorfismos rs2254298 GG y rs1042778 TT para el OXTR se encuentran asociados a un menor contacto parental (Feldman et al, 2012). Otros polimorfismos del gen OXTR se asocian con trastornos de depresión y estrés. Por ejemplo, el genotipo GG del polimorfismo rs237887 se encuentra más frecuentemente en pacientes con depresión elevada (Bruno et al., 2016).

Algunos polimorfismos del gen de la OXT, también han sido estudiados, como es el caso del rs2740210, asociado en dos cohortes distintas, a una menor duración del amamantamiento y mayor depresión postnatal en individuos que padecieron experiencias adversas en etapas tempranas, únicamente si tenían genotipo CC (Jonas et al., 2013).

El comportamiento diferencial de los individuos ante los mismos estímulos recibidos, o incluso ante la carencia de estímulos adecuados en el ambiente (Jonas et al., 2013; Olazabal et al., 2017) indicaría que las experiencias experimentadas en etapas tempranas no inciden de igual manera en la vida de cada individuo, lo que sugiere que existen sujetos con diferente susceptibilidad al ambiente, experimentando con mayor o menor impacto eventos estresantes y condiciones adversas. Esta susceptibilidad se ve influida por el genotipo (Mileva-Seitz et al., 2016), por lo tanto mujeres con variantes más susceptibles que hayan padecido experiencias adversas podrían estar menos motivadas a generar interacciones afectivas con sus hijos, disminuyendo el efecto de recompensa provocado por la sincronización de la díada.

1.8 Justificación del estudio planteado e hipótesis

La maternidad es una experiencia que implica cambios neuroendócrinos, donde las alteraciones emocionales pueden repercutir en el desarrollo de las conductas maternas, afectando el establecimiento del vínculo entre madre e hijo. Los cambios significativos del estado emocional en etapas posteriores al parto son experimentados por gran parte de la población de mujeres a nivel mundial, pero alteraciones emocionales más severas, como depresión y estrés severo, se observan en aproximadamente 10% de la población (Freeman et al., 2005; Pariser, 1993).

En Uruguay en particular, estudios previos sugieren que las mujeres uruguayas presentan altos niveles de sintomatología depresiva (Corbo et al., 2011). Sin embargo, aún no se han realizado estudios sobre las alteraciones emocionales en la etapa preparto, y se desconoce si estas alteraciones pueden afectar las actitudes maternas y los estados emocionales luego del parto. Por otra parte, también se desconoce si la adversidad temprana y los traumas de la infancia y adolescencia pueden afectar el bienestar de las madres y el vínculo con sus hijos.

Estudios previos muestran una relación de ciertas variantes génicas del sistema oxitocinérgico con alteraciones emocionales, en etapas pre y postnatal, y la conducta maternal. Por ejemplo, como se mencionó anteriormente, la variante CC del polimorfismo del gen de la OXT rs2740210, se asoció a mayor riesgo de

depresión y corta duración del amamantamiento en aquellas mujeres que habían tenido adversidad temprana durante su infancia (Jonas et al., 2013). También se encontró mayor riesgo de depresión prenatal en mujeres con genotipo CC que habían sufrido abuso emocional durante la infancia (Olazábal et al., 2017). Además, tener este genotipo se asoció a más vocalizaciones hacia el infante (Mileva-Seitz et al., 2013). Por otro lado, los polimorfismos del OXTR rs4686302 y rs237887 se asociaron a comportamientos prosociales, empatía y desórdenes del ánimo (Wu et al., 2012; Skuze & Cubells, 2014; Bruno et al., 2016). Las personas portadoras del alelo A del polimorfismo rs4686302 presentaron mayores niveles de empatía, mientras que individuos con el alelo G del polimorfismo rs237887 tenían mayor riesgo de desarrollar desórdenes depresivos. Considerando estos resultados, en este estudio nos planteamos investigar qué factores (experiencias traumáticas tempranas, estrés prenatal, depresión prenatal y polimorfismos rs2740210, rs237887 y rs4686302) predicen mejor o se encuentran asociados a la aparición de estrés y depresión postparto o alteraciones en las actitudes maternas en esta población uruguaya.

Tomando en consideración la literatura existente, la hipótesis del presente trabajo plantea que las variantes polimórficas del sistema oxitocinérgico (OXT rs2740210 y OXTR rs4686302 y rs237887), y las experiencias traumáticas tempranas (abuso emocional y negligencia emocional) influyen en el surgimiento de alteraciones en el estado de ánimo de las mujeres y sus actitudes maternas.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

El objetivo de este trabajo es analizar, en una población de mujeres uruguayas, la asociación de ciertas variantes génicas del sistema oxitocinérgico con los estados emocionales, las actitudes maternas durante el postparto y las experiencias tempranas.

2.2 Objetivos específicos

1. Realizar un análisis descriptivo del estado emocional (estrés y síntomas depresivos) de una población de mujeres uruguayas antes y después del parto.
2. Determinar si existe una relación entre las experiencias tempranas traumáticas (negligencia emocional o abuso emocional), las actitudes maternas y las alteraciones emocionales que ocurren en el postparto de la mujer.
3. Determinar la asociación entre las variantes polimórficas del gen de la OXT (rs2740210) y de su receptor (rs4686302 y rs237887), con las actitudes maternas, el estrés y la sintomatología depresiva postparto.

3. MÉTODOS

3.1 Participantes

Este estudio se basa en información obtenida de la base de datos creada durante la ejecución del proyecto “*Variaciones en el sistema oxitocinérgico asociadas a alteraciones afectivas, y en la conducta maternal en el postparto temprano de la mujer*” (Responsable Prof Adj. Daniel Olazábal 2012-2015), financiado por CSIC I+D. Las participantes del estudio fueron reclutadas al azar entre una población de bajo riesgo obstétrico de la mutualista Casmu y el Hospital de Clínicas Manuel Quintela (UdelaR), Montevideo, Uruguay. La base de datos incluye 150 mujeres (18 - 42 años de edad), con información completa o parcial sobre más de 50 variables. Se tomaron los datos de las participantes que tuvieran datos de experiencias traumáticas tempranas, información sobre estrés y síntomas depresivos durante el embarazo y postparto, y/o que contaran con el reporte correspondiente a actitudes maternas.

3.2 Procedimiento

3.2.1 Experiencias traumáticas tempranas

Para evaluar las experiencias tempranas traumáticas, se utilizaron los datos obtenidos para el cuestionario de traumas de la infancia (CTQ, Bernstein et al., 1988) suministrado durante el embarazo en su versión traducida al español (con autorización del Pearson Institute). Este test tiene 28 ítems, cada uno de ellos con 7 opciones de respuesta de acuerdo a la escala de Likert, y es un breve cuestionario que evalúa la experiencia de abuso sufrida por el individuo durante la infancia y la adolescencia, identificando cinco tipos con sus respectivos puntos de corte: abuso emocional (>8), físico (>7) y sexual (>7), negligencia emocional (>9) y negligencia física (>7) (Tietjen et al., 2010; Sneddon et al., 2010).

3.2.2 Actitudes maternas

Para evaluar las actitudes maternas se administró el cuestionario (traducido al español) de Ruble et al (1990), Warner et al. (1997) a los 3 meses postparto. El

cuestionario consiste en 82 preguntas, cada una de ellas con 4 opciones de respuesta de acuerdo a una escala Likert. Las preguntas reportan puntajes para 19 factores de los cuales se utilizaron sólo los relacionados al estado afectivo de la mujer luego del parto (preocupaciones maternas, confianza maternal, autoimagen negativa, necesidad de cuidado, labilidad, interés en el sexo, sentimientos de atadura o privación), y sus actitudes hacia el bebé y tareas relacionadas a su cuidado (sentimientos hacia los niños, apego, cuidado del niño, actitud hacia el amamantamiento, aspectos negativos del cuidado del niño).

3.2.3. *Estrés y Sintomatología Depresiva*

Para el estudio de los estados emocionales pre y post parto se utilizaron dos cuestionarios de autoadministración que se completaron a la mitad del embarazo y al cumplirse un mes postparto.

- 1) Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS; Cox et al., 1987) es una escala de 10 ítems designados para detectar la posibilidad de ocurrencia de depresión postnatal. Cada ítem presenta cuatro opciones de respuesta, las cuales se puntúan de 0 a 3, siendo 3 el valor asignado a mayor puntaje. Esta escala tiene una buena sensibilidad y especificidad (Eberhard-Gran et al., 2001) y su uso ha sido validado también para síntomas de depresión en el embarazo (Murray & Cox, 1990). Mujeres con puntajes totales mayores a 10 se considera que tienen alto riesgo de desarrollar depresión (Affonso et al., 2000; Teissèdre & Chabrol, 2004), por lo que en este estudio se consideraron valores iguales o superiores a 11 como punto de corte.
- 2) Perceived Stress Scale (PSS; Cohen et al., 1983) es una escala de 14 ítems que evalúa la percepción del estrés de una persona durante el último mes según una escala Likert. Se consideró la mediana poblacional (20) para dividir la población en individuos con mayores niveles de estrés y menores niveles de estrés, como se ha realizado en estudios previos (Andreou et al., 2011; González & Landero, 2007; Remor, 2006).

3.2.4 Análisis de polimorfismos genéticos

Las muestras de ADN que fueron enviadas a LGC Genomics, UK, para su análisis. Para este estudio se consideraron sólo 3 polimorfismos, uno correspondiente al gen de la oxitocina (rs2740210) y dos al de su receptor (rs4686302 y rs237887).

3.2.5 Tratamiento estadístico de los datos

Los datos fueron inicialmente sometidos a análisis de distribución normal para determinar la aplicación de métodos paramétricos o no paramétricos. Se utilizó un test de McNemar para estudiar el cambio en el número de mujeres con estrés y depresión elevada luego del nacimiento. Además, se realizaron tablas de contingencia y análisis de χ^2 para determinar diferencias en frecuencia de individuos con estrés o depresión en relación a la adversidad tempranas y las variantes polimórficas.

Se realizó una matriz de correlación (Spearman) para las diferentes dimensiones del CTQ, el estrés y los síntomas de depresión pre y postnatal y los diferentes factores del test de actitudes maternas. El resultado de estas correlaciones fue utilizado para seleccionar factores predictivos a ingresar en los análisis de regresión.

Previamente a las regresiones, se realizó un análisis de los requerimientos para estos test (homocedasticidad, linealidad y multicolinealidad). Basándose en estos criterios se usaron como variables dependientes en la regresión jerárquica solamente al estrés postparto y seis factores del cuestionario de actitudes maternas (preocupaciones maternas, sentimientos hacia los niños, cuidado brindado al niño, necesidad de recibir cuidado, labilidad y sentimientos de privación). Para los valores de depresión se utilizó regresión logística teniendo como variable dependiente la depresión de manera binaria (sí o no).

Para el análisis de estrés postnatal, se realizó una regresión lineal jerárquica, introduciendo las variables independientes en el siguiente orden 1) Estrés prenatal, sintomatología depresiva, negligencia emocional 2) Cada uno de los polimorfismos por separado (OXT rs2740210; OXTR rs4686302 y rs237887). Se realizó el mismo procedimiento para analizar los factores del cuestionario de actitudes maternas que presentaron una distribución normal. Para la depresión postparto, se realizó una regresión logística ingresando las variables en el siguiente orden: 1) Estrés prenatal,

sintomatología depresiva, negligencia emocional, 2) polimorfismos (OXT rs2740210; OXTR rs4686302 y rs237887). Para todas las regresiones realizadas se consideró el efecto de las variables sociodemográficas (edad, nivel educativo y nivel de ingreso), las cuales no aportaron a los modelos.

Todos los análisis fueron realizados con un intervalo de confianza de 95% utilizando SPSS versión 23.0 (2014, IBM SPSS, Chicago, IL, USA). En algunos casos la variable abuso emocional también fue utilizada (en sustitución de negligencia emocional) en el análisis.

Los datos no fueron imputados. Respecto a las preguntas que componen el test de actitudes maternas los valores perdidos representaron el 4% de la muestra, por lo que fueron remplazados por la media de cada ítem.

4. RESULTADOS

4.1 Características generales de la población.

La muestra inicial se constituyó de 200 mujeres, de las cuales 50 perdieron o interrumpieron el embarazo, o abandonaron el estudio en los primeros 3 meses. Por lo cual, la muestra original se vio reducida a 150 mujeres. Esta población de estudio consistió en mujeres de 18 a 42 años de edad (27.3 ± 6), un 87% reportó un nivel de ingreso medio-bajo ($2 < NI < 5$ sueldos mínimos) o bajo ($NI < 2$ sueldos mínimos) y un 13% medio alto o alto. En cuanto al nivel educativo, 10% cursó primaria, 50% cursó secundaria y 40% educación terciaria.

4.1.1. Niveles de estrés, síntomas de depresión y traumas de la infancia en la población de estudio.

En el periodo prenatal un 48% (41/86) de las mujeres reportaron valores de estrés superiores a la media poblacional ($PSS > 20$) mientras que un 38% (33/86) lo hizo en la etapa postnatal (Fig. 4). De estas últimas, un 64% (21/33) también había reportado estrés durante el embarazo. No se encontraron diferencias significativas entre la cantidad de mujeres que reportaron estrés únicamente en la etapa postparto (12/86), respecto a aquellas mujeres que reportaron estrés sólo durante el embarazo (20/86), pero no en el postparto (McNemar, $p=0.22$, $N=86$).

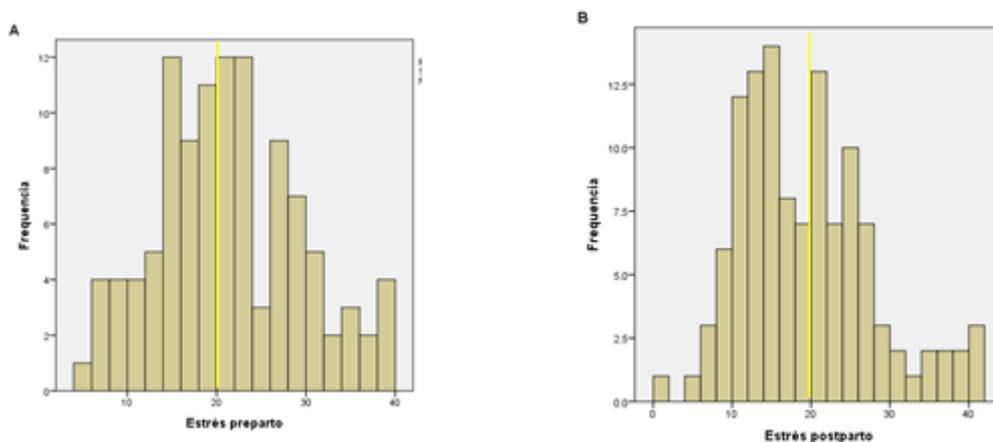


Figura 4. Gráfico de la distribución de los valores reportados para el PSS. A) En etapa preparto ($N= 109$, $Media= 20.7$, $SD= 7.9$). B) En etapa postparto ($N= 115$, $Media= 18.8$, $SD= 8.3$). La línea amarilla representa la media poblacional para el estrés reportado en estudios previos ($PSS=20$) (Andreou et al., 2011; González & Landero, 2007; Remor, 2006).

Respecto a los síntomas de depresión, considerando únicamente las mujeres que completaron ambos cuestionarios, un 23% (22/95) de las mujeres reportaron valores elevados durante el embarazo, mientras que un 11% (10/95) los reportó luego del nacimiento (Fig. 5). De éstas últimas, un 40% (4/10) también reportó síntomas de depresión prenatal, correspondiendo al 4% (4/95) de la población total.

En conjunto con estos resultados, se encontró que el número de mujeres que dejaron de reportar depresión (18/95) fue significativamente superior a las que comenzaron a reportarla (6/95) en la etapa postparto (McNemar, $p=0.023$, $N=95$). Estos resultados muestran una disminución en el número de mujeres con sintomatología depresiva luego del parto.

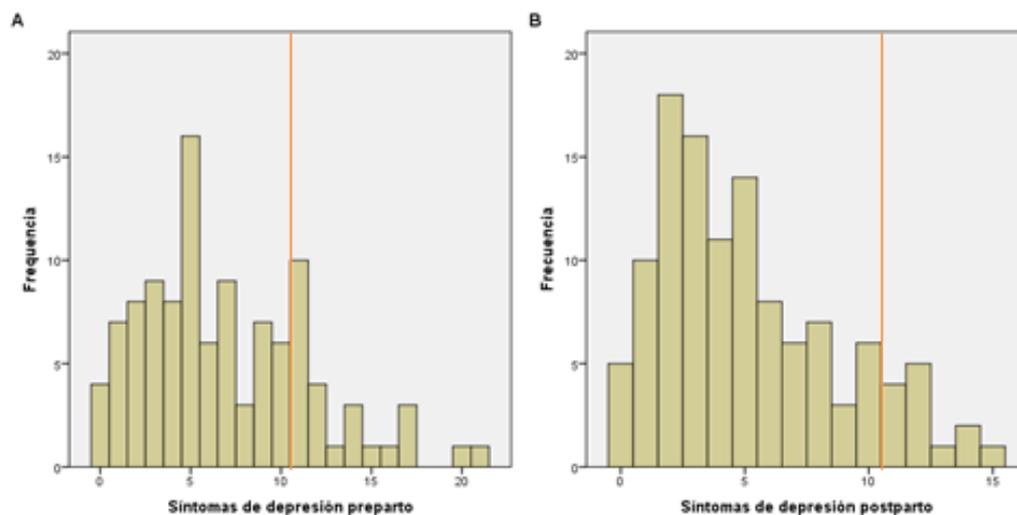


Figura 5. Gráfico de la distribución de los valores reportados para el EDPS. A) En etapa preparto ($N= 124$, Media= 6.86, $SD= 4.61$). B) En etapa postparto ($N= 117$, Media= 5.14, $SD= 3.63$). La línea roja representa el punto de corte para la depresión (Puntaje EDPS ≥ 11). Las frecuencias de mujeres con sintomatología depresiva difirieron de forma significativa en las etapas pre y postnatal (Test de McNemar, $p=0.023$).

Respecto a las experiencias tempranas, el 44% (57/130) de la población reportó haber padecido alguna de las experiencias traumáticas (negligencia o abuso emocional). Analizando estas mujeres se encontró que el 12% (7/57) reportó sólo haber sufrido abuso emocional durante la infancia o adolescencia, un 42% (24/57) sólo negligencia emocional y un 46% (26/57) ambos tipos de maltrato.

4.1.2 Distribución de los polimorfismos en la población en estudio

Las frecuencias para los polimorfismos estudiados, considerando la muestra general (incluyendo mujeres que abandonaron el estudio tempranamente), fueron las siguientes:

- a) Polimorfismo de OXT rs2740210 (n= 169): AA (21), CA (95), CC (53)
- b) Polimorfismo de OXTR rs4686302 (n=168): CC (105), CT (59), TT (4)
- c) Polimorfismo de OXTR rs237887 (n= 169): AA (59), AG (88), GG (22).

Dada la baja frecuencia para algunos genotipos, y la ausencia de diferencias significativas (ANOVA) para las variables de interés, se reagruparon en dos categorías:

- a) rs2740210: Genotipo AA/AC y CC
- b) rs4686302: Genotipo TT/CT y CC
- c) rs237887: Genotipo GG/AG y AA

4.2. Análisis de correlación entre las variables de interés.

El análisis realizado muestra que la negligencia y el abuso emocional son los que mejor se correlacionan con síntomas de depresión y estrés, pre y postnatal (Tabla 1), observando que mayor abuso o negligencia se asocia a mayores valores de estrés y síntomas de depresión (Figura 6).

La depresión y el estrés preparto se correlacionaron con sus respectivos valores postparto. Mayores puntajes de estrés se asocian a más síntomas de depresión. Sin embargo, se encontró una correlación aún mayor para los valores de estrés y depresión dentro del mismo período, tanto pre como postnatal (Tabla 1) (Figura 7).

Respecto a las actitudes maternas relacionadas al estado afectivo de la mujer luego del parto (Tabla 1), se encontraron correlaciones positivas entre los estados emocionales con las preocupaciones maternas y la imagen negativa de sí misma, de forma tal que mayores valores, tanto de depresión preparto como de estrés pre y postparto, se relacionaron con más preocupaciones maternas y negatividad hacia ella misma.

Una mayor percepción de necesidad de cuidado hacia sí misma por parte de las madres, se correlacionó con mayor estrés y depresión durante el embarazo y el postparto. Por otra parte, se encontraron correlaciones negativas para la confianza maternal y los sentimientos hacia los niños, con la depresión pre y postnatal respectivamente. Mayores síntomas depresivos se asociaron a menor confianza maternal y sentimientos hacia los niños. Respecto a la labilidad, se encontró que ésta aumentaba a mayores valores de estrés pre parto. Para el resto de las variables relacionadas a los estados afectivos luego del parto no se encontraron correlaciones significativas (Figura 8).

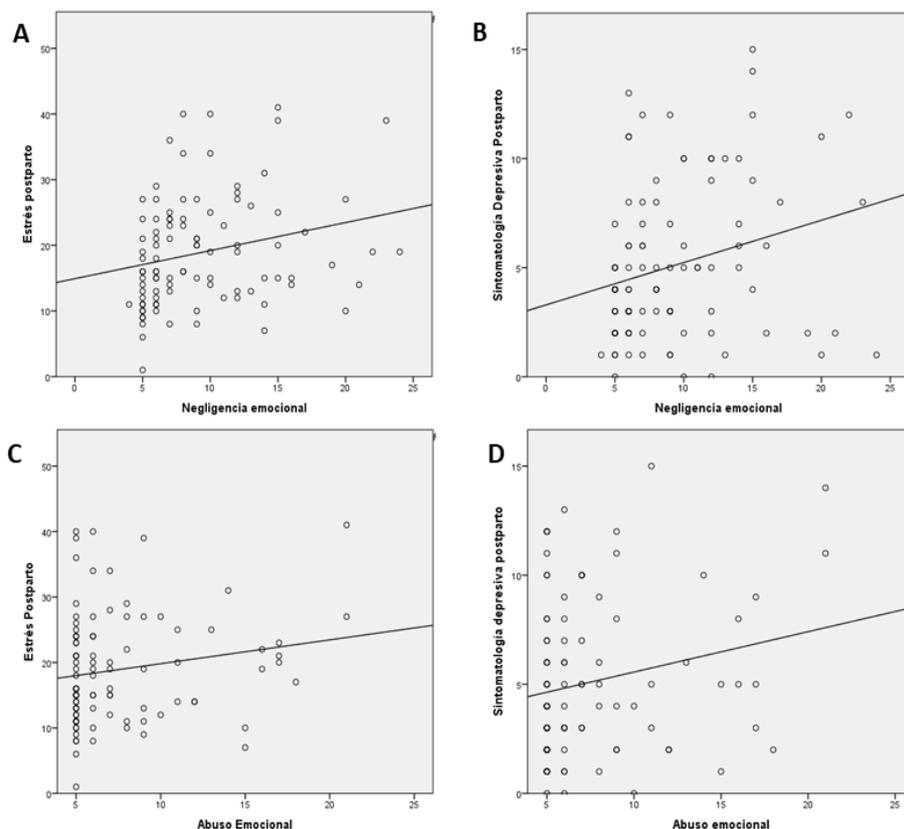


Figura 6. Gráfico de correlación entre estados emocionales y experiencias traumáticas tempranas. **A y B** Gráfico de asociación entre sintomatología depresiva postparto y estrés postparto con negligencia emocional ($R^2=0.065$, $y=3.3+0.19*x$; $R^2=0.058$, $y=14.92+0.43*x$). **C y D** Gráfico de asociación entre sintomatología depresiva postparto y estrés postparto con abuso emocional ($R^2=0.045$, $y=3.71+0.18*x$; $R^2=0.029$, $y=16.18+0.36*x$).

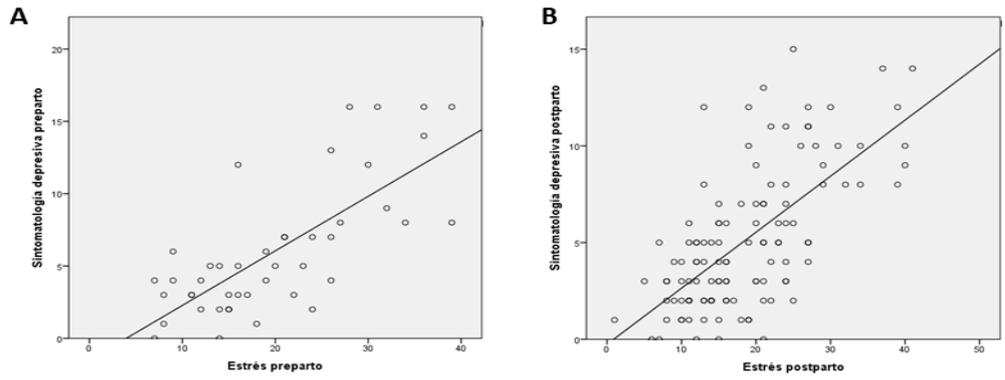


Figura 7. Gráfico de correlación entre estados emocionales.
A. y B. Asociación entre la sintomatología depresiva y el estrés, durante el embarazo ($R^2=0.56$, $y= -1.5+0.38*x$), y posterior al nacimiento ($R^2= 0.43$; $y= -0.25+0.29*x$).

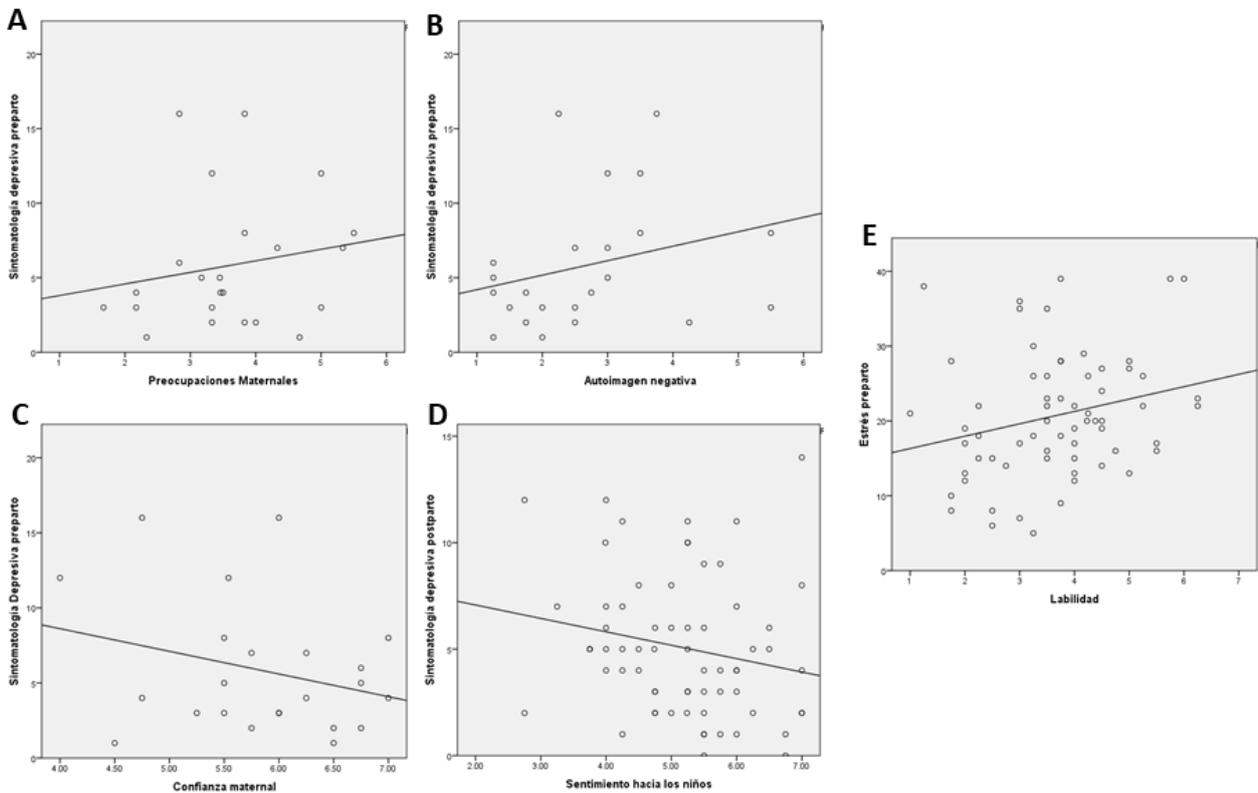


Figura 8. Actitudes maternas y su correlación con los estados emocionales preparto y postparto.
A, B y C Gráfico de asociación entre valores de sintomatología depresiva preparto y preocupaciones maternas ($R^2= 0.033$, $y= 3.03+0.78*x$), percepción de imagen negativa de si misma ($R^2=0.074$, $y= 3.23+0.97*x$) y confianza maternal ($R^2=0.079$, $y= 14.65-1.51*x$). **D.** Gráfico de asociación entre valores de sintomatología depresiva postparto y sentimientos hacia los niños ($R^2=0.038$, $y= 8.33-0.63*x$). **E.** Gráfico de asociación entre valores de estrés preparto e inestabilidad emocional (labilidad) ($R^2=0.059$, $y= 14.66+1.65*x$).

Tabla 1. Matriz de correlación de Spearman, entre las variable estudiadas.

		Abuso Emocional	Negligencia Emocional	Edinburgh Preparto	Edinburgh Postparto	Estrés Preparto	Estrés Posparto
Abuso Emocional	Coef. Corr.	1					
	Sig. (2-tailed)						
	N	130					
Negligencia Emocional	Coef. Corr.	.581**	1				
	Sig. (2-tailed)	.000					
	N	130	130				
Edinburgh Preparto	Coef. Corr.	.383**	.371**	1			
	Sig. (2-tailed)	.000	.000				
	N	105	105	108			
Edinburgh Posparto	Coef. Corr.	.172	.279**	.338**	1		
	Sig. (2-tailed)	.090	.005	.002			
	N	98	98	82	117		
Estrés Preparto	Coef. Corr.	.364**	.271**	.595**	.400**	1	
	Sig. (2-tailed)	.000	.007	.000	.000		
	N	97	97	81	89	109	
Estrés Posparto	Coef. Corr.	.171	.306**	.369**	.625**	.387**	1
	Sig. (2-tailed)	.093	.002	.001	.000	.000	
	N	98	98	82	116	88	117
Preocupaciones maternas	Coef. Corr.	.128	.068	.368**	.155	.240	.352**
	Sig. (2-tailed)	.302	.586	.004	.216	.054	.004
	N	67	67	58	65	65	66
Necesidad de cuidado	Coef. Corr.	.202	-.008	.332*	.313*	.445**	.351**
	Sig. (2-tailed)	.102	.946	.011	.011	.000	.004
	N	67	67	58	65	65	66
Actitud hacia amamantamiento	Coef. Corr.	-.216	-.285*	-.248	-.024	-.081	-.144
	Sig. (2-tailed)	.079	.019	.060	.849	.519	.248
	N	67	67	58	65	65	66
Confianza maternal	Coef. Corr.	.031	-.050	-.356**	-.145	-.232	-.231
	Sig. (2-tailed)	.804	.688	.006	.250	.063	.062
	N	67	67	58	65	65	66
Sentimientos hacia los niños	Coef. Corr.	.058	.148	-.131	-.246*	-.102	-.130
	Sig. (2-tailed)	.640	.232	.328	.048	.419	.298
	N	67	67	58	65	65	66
Autoimagen negativa	Coef. Corr.	.054	.197	.360**	.192	.434**	.332**
	Sig. (2-tailed)	.665	.109	.006	.126	.000	.006
	N	67	67	58	65	65	66
Labilidad	Coef. Corr.	-.027	.134	.211	.153	.260*	.242*
	Sig. (2-tailed)	.827	.280	.111	.223	.036	.050
	N	67	67	58	65	65	66
Sentimiento de restricción	Coef. Corr.	-.010	-.194	-.025	.058	.162	.117
	Sig. (2-tailed)	.937	.115	.851	.644	.198	.347
	N	67	67	58	65	65	66
Interés en el sexo	Coef. Corr.	-.002	-.043	-.082	-.177	-.177	-.199
	Sig. (2-tailed)	.984	.730	.542	.157	.157	.110
	N	67	67	58	65	65	66
Cuidado dado al niño	Coef. Corr.	-.105	-.102	-.219	-.086	-.178	-.140
	Sig. (2-tailed)	.399	.410	.098	.497	.156	.261
	N	67	67	58	65	65	66
Apego	Coef. Corr.	.168	-.096	.168	.024	.233	.047
	Sig. (2-tailed)	.175	.441	.207	.848	.062	.706
	N	67	67	58	65	65	66
Aspectos negativos del cuidado	Coef. Corr.	-.073	-.034	.266*	.046	-.171	.036
	Sig. (2-tailed)	.555	.782	.044	.719	.174	.771
	N	67	67	58	65	65	66

En cuanto a las actitudes hacia el bebé y tareas relacionadas a su cuidado, se encontró que, a mayor sintomatología depresiva en la etapa preparto, la madre se concentraba más en los aspectos negativos del cuidado, como por ejemplo el ruido o desorden que hace el niño. Respecto a la actitud hacia el amamantamiento, se encontró una menor disposición hacia el amamantamiento a valores mayores de negligencia emocional. Por otra parte, no se encontraron asociaciones entre el apego y cuidado del niño con las experiencias traumáticas o los estados emocionales

4.3 Factores predictivos para estrés y depresión postnatal

De las mujeres que reportaron sintomatología depresiva postnatal y completaron el CTQ, un 50% (5/10) reportó haber sufrido abuso emocional. En tanto, de las mujeres que no reportaron valores elevados de sintomatología depresiva, un 23% (20/88) reportó haber padecido abuso emocional. A pesar de que esta diferencia no fue estadísticamente significativa, el análisis de X^2 muestra una tendencia a padecer sintomatología depresiva elevada si sufrieron abuso emocional (Tabla 2).

Sin embargo, la proporción de mujeres que sufrieron negligencia emocional no difirió entre las que reportaron sintomatología depresiva elevada y las que no (Tabla 3). Tampoco se encontraron diferencias significativas entre las mujeres con o sin estrés para ambos tipos de abuso.

Tabla 2. Distribución de reportes de sintomatología depresiva y estrés postnatal, respecto a reportes de abuso emocional .

		Abuso Emocional			
		Sí	No	N total	Sig. Pearson X^2
Sintomatología depresiva postnatal	Sí	5% (5/98)	5% (5/98)	10	0.06
	No	20% (20/98)	70% (68/98)	88	
	N total	25	63	98	
Estrés postnatal	Sí	12% (11/96)	27% (26/96)	37	0.4
	No	13% (13/96)	48% (46/96)	59	
	N total	24	72	96	

Tabla 3. Distribución de reportes de sintomatología depresiva y estrés postnatal, respecto a reportes de negligencia emocional.

Negligencia Emocional					
		Sí	No	N total	Sig. Pearson X ²
Sintomatología depresiva postnatal	Sí	5% (5/98)	5% (5/98)	10	0.4
	No	33% (32/98)	57% (56/98)	88	
	N total	37	61	98	
Estrés postnatal	Sí	16% (15/96)	23% (22/96)	37	0.6
	No	22% (21/96)	39% (38/96)	59	
	N total	36	60	96	

El análisis de la distribución de frecuencia de las mujeres para ambos estados emocionales (estrés y depresión) en la etapa postnatal, no mostró diferencias significativas (test de X^2 , $N=98$) para ninguna variante genotípica de los polimorfismos correspondientes a la oxitocina (rs2740210) y a su receptor (rs4686302, rs237887). Sin embargo, en el modelo de regresión lineal jerárquica, utilizado para explicar el estrés postnatal, el polimorfismo de oxitocina rs2740210 y el correspondiente al receptor rs4686302, mejoran la capacidad predictiva del modelo (tabla 4), de forma tal que individuos homocigotas para el alelo C de los polimorfismos OXT rs2740210 y OXTR rs4686302 presentan mayores niveles de estrés postnatal. No se encontró un aporte para el polimorfismo OXTR rs237887.

Para la sintomatología depresiva postnatal, el modelo de regresión logística realizado no fue capaz de predecir la variable dependiente, con ninguna de las variantes polimórficas estudiadas.

Tabla 4.. Análisis de regresión jerárquica examinando el efecto de los estados emocionales, las experiencias traumáticas tempranas, y (A) el polimorfismo rs2740210 (B) el polimorfismo rs2740302, sobre el estrés postnatal

A)	Paso 1	Paso 2
Predictores	b(t)	b(t)
(Constante)	3.38 (8.6)	3.80 (8.54)
Estrés preparto	0.02 (1,10)	0.01 (0.68)
Sint. depresiva preparto	0.03 (0.87)	0.04 (1.10)
Negligencia emocional	0.02 (0.77)	0.02 (0.77)
OXT rs2740210		-0.47 (-1.85) ⁺
R ² (ajustado)	0.06	0.10
F	2.06	2.47 ⁺
Df	2.07	3.4
B)	Paso 1	Paso 2
Predictores	b(t)	b(t)
(Constante)	3.39 (8.61)	3.35 (8.73)
Estrés preparto	0.02 (1,10)	0.03 (1.34)
Sint. depresiva preparto	0.03 (0.87)	0.02 (0.65)
Negligencia emocional	0.02 (0.77)	0.01 (0.20)
OXTR rs2740302		0.52 (1.92) ⁺
R ² (ajustado)	0.06	0.10
F	2.06	2.55 [*]
Df	2.07	3.70

*p≤ 0.05; +p≤0.1, N= 56. Coeficiente beta no estandarizados, y estadísticos t (b(t))

4.4 Factores predictivos para actitudes maternas.

Luego de realizar un análisis de normalidad, sólo seis de los factores que componen el cuestionario de actitudes maternas presentaron distribución normal, por lo que fueron ingresados como variables dependientes en los modelos de regresión lineal. Estos seis factores fueron: preocupaciones maternas, sentimientos hacia los niños, cuidado brindado al niño, necesidad de recibir cuidados, labilidad emocional y sentimientos de privación.

De todos los modelos de regresión lineal jerárquica realizados para estos factores, que incluyeron los tres polimorfismos en estudio, sólo se encontró capacidad predictiva para el polimorfismo del gen OXTR rs237887 para la labilidad emocional, de forma tal que individuos homocigotas para el alelo A de este polimorfismo presentan mayores valores de dicha actitud maternal (tabla 5). Al analizar la misma regresión con los otros polimorfismos (rs2740210 y rs4686302) no se encuentran aportes significativos, y los modelos resultantes no logran explicar la variable dependiente.

Tabla 5. Análisis de regresión jerárquica examinando el efecto de los estados emocionales, las experiencias traumáticas tempranas, y el polimorfismo rs237887, sobre la labilidad emocional.

Predictores	Paso 1 b(t)	Paso 2 b(t)
(Constante)	3.91 (8.72)	3.67 (8.41)
Estrés preparto	0.02 (0.67)	0,02 (0.92)
Sint. depresiva preparto	0.06 (1.24)	0.04 (0.86)
Abuso emocional	-0.06 (-1.65)	-0.06 (-1.52)
OXTR rs237887		0.76 (2.36)*
R ² (ajustado)	0.05	0.15
F	1.79	2.89*
Df	1.79	3.41

*p≤ 0.05; +p≤0.1, N=43. Coeficiente beta no estandarizados, y estadísticos t (b (t))

5. DISCUSIÓN

Esta investigación muestra, por primera vez para una población de madres uruguayas, que la sintomatología depresiva y el estrés es similar a lo reportado en países con altos ingresos y educación, como por ejemplo Francia (Gilliard et al., 2013). Esta sintomatología depresiva y el estrés prenatal, se relaciona con valores elevados de estos estados emocionales en la etapa postnatal, a la vez que se asocian con un estado afectivo de la madre más vulnerable, y menores sentimientos positivos hacia el cuidado del hijo. Este estudio también encontró que algunas variantes genéticas del sistema oxitocinérgico contribuyen a predecir el riesgo de presentar estrés o sintomatología depresiva elevada luego del parto.

5.1 Estados emocionales en la etapa pre y postparto y su relación con las actitudes maternas.

Nuestros resultados muestran que el número de mujeres con estrés moderado durante el embarazo y el primer mes postnatal no cambia. Por el contrario, el número de mujeres con sintomatología depresiva es menor en la etapa postnatal. Aunque algunos investigadores no descartan un posible error metodológico que subestime la sintomatología depresiva postnatal, debido a la resistencia de los sujetos a admitir oralmente síntomas de depresión (O'Hara, Rehm & Campbell, 1982), otras investigaciones han encontrado resultados similares al nuestro. Tal es el caso de Da Costa y colaboradores (2000) quienes reportaron un 25% de mujeres con sintomatología depresiva durante el embarazo y un 16% luego del nacimiento,

para una población de Canadá (n=80). Otros investigadores encontraron, para una población de mujeres francesas (n=277), que un 20% de las mujeres presentaban valores elevados de sintomatología depresiva en la etapa prenatal, mientras que un 11% del total reportaba valores elevados en la etapa postnatal (Tychev et al 2005), una proporción similar a la encontrada en nuestro estudio. Por otra parte, O'Hara & Swain (1996) realizaron un meta-análisis que reunió 12.810 mujeres, a partir de 59 investigaciones sobre sintomatología depresiva elevada en la etapa postparto, encontrando que un 13% de la muestra analizada presentaba depresión postparto, lo cual apoya los resultados encontrados en este estudio y reportados en la literatura.

Si bien existe un intervalo de tiempo considerable entre el primer y segundo reporte del estado emocional, donde la incidencia de otros factores podrían contribuir a explicar la disminución de los síntomas depresivos, la maternidad podría ser considerada como la experiencia de mayor relevancia de ese periodo, no solo por el momento del nacimiento sino por el contacto proximal con la madre y la formación del vínculo en los primeros días, lo que podría sugerir que el nacimiento y los aspectos de la maternidad tienen efectos antidepresivos. Por ejemplo, se ha encontrado que mujeres que amamantan presentan menores valores de depresión (Hatton et al., 2005; Castro Dias & Figueiredo, 2014). Además, el apoyo social y la contención emocional durante el primer mes de nacimiento podrían estar contribuyendo a esa disminución de la sintomatología depresiva. En este sentido, un estudio realizado en una población de 73 mujeres jamaicanas, Wissart y colaboradores (2005) relacionan la disminución de la frecuencia de mujeres con sintomatología depresiva, luego del nacimiento, con el estado civil de la madre. La mayoría de las mujeres casadas con sintomatología depresiva durante el embarazo, no la reportaron en la etapa postnatal, esto sugiere que podrían haber recibido mayor apoyo social en las tareas relacionadas al cuidado del bebé respecto a las mujeres solteras. En este sentido, otras investigaciones han encontrado que el apoyo institucional y familiar se asocia con una disminución de la ansiedad postparto frente a situaciones adversas (Agrati & Lonstein, 2016). En apoyo a estos resultados, otros investigadores han encontrado que mayor apoyo social hacia las mujeres disminuye la depresión postnatal (Xie et al., 2009; Haslam et al., 2006; Cutrona et al., 1986), a través de un aumento de la percepción de la madre de sus

capacidades para resolver situaciones (Haslam et al., 2006; Cutrona et al., 1986). Además, se ha observado que este aumento de la confianza en sus propias capacidades se encuentra asociado a experiencias previas de cuidado maternal hacia infantes ajenos (Fleming et al., 1988).

A pesar de que el estrés y la sintomatología depresiva corresponden a estados emocionales independientes, muchos estudios han observado que mayores niveles de estrés se asocian con mayores niveles de sintomatología depresiva (Kessler, 1997; Mazure, 1998; Monroe & Hadjiyannakis, 2002), lo cual concuerda con el análisis de correlación realizado en este estudio. Ambas variables se relacionan entre sí en los dos períodos estudiados, aunque la cantidad de mujeres con estrés no disminuyó de forma significativa luego del nacimiento. La explicación a esta prevalencia del estrés podría encontrarse en las nuevas presiones que suponen las responsabilidades, asociadas al nuevo individuo totalmente dependiente, que podrían mantener a las madres con niveles elevados de estrés. En un estudio realizado por Leckman et al. (1999) los investigadores observaron que las conductas y preocupaciones dirigidas a preservar el bienestar del bebé aumentan su intensidad luego del nacimiento, lo que incide en los niveles de estrés de la madre. Teniendo en consideración lo anterior, y la fuerte correlación dentro de los estados emocionales, donde mayores valores prenatales se asocian a mayores valores en la etapa postnatal, se podría sugerir que, para esta población de mujeres, los valores del estrés y la sintomatología depresiva preparto podrían ser un indicador de sus valores luego del nacimiento, lo cual es apoyado por investigaciones previas donde se encontraron asociaciones similares entre los estados emocionales pre y postparto (Beck, 2001; Talge et al., 2007).

Por otra parte, las madres con valores mayores de sintomatología depresiva prenatal presentan más preocupaciones y menor confianza en sus capacidades maternas, y se centran en los aspectos negativos del cuidado de su hijo; esto concuerda con los resultados obtenidos por Fleming et al. (1988), en cuyo estudio encontraron una fuerte relación entre la depresión preparto y las actitudes maternas relacionadas a la baja confianza en su rol como madre. Además, se encontró que las madres con mayor sintomatología depresiva tienen una peor imagen de sí mismas y más necesidad de ser cuidadas. Esto último también sucede

a mayores niveles de estrés prenatal, en conjunto con un aumento de la inestabilidad afectiva (labilidad).

Respecto a los valores de sintomatología depresiva y estrés postparto, se encontraron asociaciones con las actitudes maternas similares a las encontradas en los estados preparto. Por ejemplo, mayores valores de estrés postnatal se asociaron con mayor necesidad de cuidado, autoimagen negativa, inestabilidad afectiva y preocupaciones maternas. En cuanto a la sintomatología depresiva postnatal, se encontró que los síntomas depresivos se asocian con una mayor necesidad de cuidado de la madre. Además, se relaciona con sentimientos negativos hacia los niños, lo que no se observa en la etapa preparto. En el estudio anteriormente citado, Fleming y colaboradores (1988) encuentran también una relación de la depresión postnatal con los sentimientos negativos hacia todas las actividades relacionadas al cuidado del hijo, lo cual no sucede con la depresión prenatal. Esto parece indicar que la depresión se relaciona con actitudes maternas específicas, dependiendo del período en el cual sea medida.

Esta diferencia entre la sintomatología depresiva pre y postnatal podría sugerir que las mujeres experimentan dos estados de depresión distintos. Resultados similares se han encontrado en otras investigaciones (Gotlib et al., 1989) donde los estados pre y postnatal se asocian con distintas variables. Por ejemplo, Leigh y Milgrom (2008) encontraron que la baja autoestima y las experiencias tempranas se asocian a la depresión prenatal, mientras que la depresión postnatal se relaciona con el historial de depresión previo y la ansiedad prenatal.

En base a los resultados encontrados en nuestro estudio, es posible sugerir que la sintomatología depresiva, durante el embarazo, estaría asociada con proyecciones sobre la maternidad, en donde temores y dudas respecto a sus habilidades como madre podrían surgir. A su vez, los cambios físicos asociados al embarazo (aumento del peso, náuseas, malestar generalizado) podrían contribuir a una mayor vulnerabilidad emocional de la mujer, lo cual también ha sido propuesto por otros autores (O'Hara, Rehm & Campbell, 1982), lo que podría explicar la relación de los valores elevados de sintomatología depresiva prenatal con los aspectos negativos del cuidado, la imagen negativa de sí mismas, la baja confianza maternal, la necesidad de cuidado, y las mayores preocupaciones maternas postparto.

Respecto a la etapa postnatal, O'Hara y colaboradores (1996) encontraron, analizando distintas investigaciones, que los valores de depresión medidos al mes postparto son inferiores a los encontrados a los dos meses postparto. En este sentido, nuestro resultado para la sintomatología depresiva postnatal, medida en el primer mes luego del nacimiento, podría sugerir que la atención recibida por el entorno social y el efecto placentero de la interacción madre e hijo, amortiguarían los síntomas depresivos, enmascarando así su relación con las preocupaciones maternas y los aspectos negativos del cuidado, los cuales son medidos a los tres meses postparto. Sin embargo, la sintomatología depresiva postnatal sí se asocia con la necesidad de cuidado de sí misma, y la disminución de los sentimientos hacia los niños. Esto podría indicar que la relación con estos factores no se ve atenuada por los sentimientos positivos generados por la relación con su hijo, lo cual sugiere que el efecto amortiguador podría estar involucrado con actitudes maternas específicas, aunque deberían realizarse más estudios para esclarecer este fenómeno.

5.2 Relación entre los estados emocionales y las experiencias traumáticas.

Los resultados del análisis del efecto de las experiencias traumáticas tempranas sobre los estados emocionales, mostraron una asociación del estrés y la sintomatología depresiva principalmente con la negligencia emocional. Individuos con puntajes mayores en esta categoría reportaron mayores valores de estrés y sintomatología depresiva, ambos en etapa post y prenatal, y una actitud negativa hacia el amamantamiento. En tanto, para el abuso emocional, mayores valores se asocian a un nivel más alto de estrés y sintomatología depresiva en el preparto, y una tendencia a mayores valores, en la etapa postnatal. Al comparar los individuos con y sin estrés, o con y sin sintomatología depresiva en la etapa postparto, que sufrieron experiencias traumáticas tempranas o no, se encontró una tendencia a tener sintomatología depresiva elevada en aquellos individuos que habían sufrido abuso emocional. El uso de puntos de cortes para generar variables dicotómicas, podría explicar las diferencias obtenidas en relación a la importancia de abuso y negligencia emocional en el análisis de correlación realizado, ya que en la literatura se reportan resultados similares a los encontrados. Un ejemplo es el estudio realizado por Bernet & Stein (1999) en el cual encontraron que los individuos con

depresión severa sufrieron significativamente más experiencias de abuso y negligencia emocional en etapas tempranas.

Finalmente, en el análisis de regresión no encontramos que las experiencias traumáticas (negligencia emocional y abuso emocional) sufridas durante etapas tempranas o los estados emocionales prenatales, aporten a predecir el estrés y la sintomatología depresiva postparto. Esto podría explicarse por la disminución de los individuos considerados para el análisis, a causa de los valores perdidos en cada variable introducida en el modelo, por lo cual este resultado debe ser considerado con precaución.

Nuestros resultados sugieren la importancia de las experiencias traumáticas, la sintomatología depresiva y el estrés durante el embarazo, como posibles indicadores de riesgo de alteraciones emocionales y conductuales en el postparto. Estos resultados se apoyan en otras investigaciones que han reportado, para estas variables, capacidad de predecir las alteraciones sufridas en el postparto (Agrati & Lonstein, 2016; Agrati et al., 2015; Heim & Nemeroff, 2001; Buist 1998). Tomando en consideración estas variables, se podría monitorizar a las madres antes y después del nacimiento del niño para prevenir los efectos negativos de las alteraciones.

5.3 Variantes del sistema oxitocinérgico y su relación con los estados emocionales y las actitudes maternas.

A pesar de las limitantes presentes en este estudio, los modelos de regresión resultaron significativos o cercanos a la significancia, cuando se incluyeron algunos de los polimorfismos del sistema oxitocinérgico como variable explicativa, por lo que también podrían ser considerados como indicadores de riesgo.

En este sentido encontramos que los individuos que son homocigotas para el alelo C del polimorfismo OXT rs2740210, presentan mayores niveles de estrés postnatal. En una investigación de 2013, Jonas y colaboradores, encontraron que el mismo polimorfismo, en interacción con las experiencias traumáticas tempranas, afectaba la duración del amamantamiento, siendo las mujeres con experiencias tempranas negativas quienes amamantaban por menos tiempo a sus hijos, únicamente si su genotipo era CC. Este genotipo también aumentaba el riesgo de depresión en

mujeres con adversidad temprana. En nuestro grupo de investigación, Olazábal y colaboradores (2017) también encontraron una asociación de este genotipo con mayor riesgo de depresión prenatal en mujeres que habían sufrido abuso emocional.

La variante polimórfica AA del polimorfismo OXTR rs237887 se asoció a mayor riesgo de labilidad postparto en nuestro estudio. Análisis previos de nuestro grupo mostraron una asociación entre el genotipo AA y mayor riesgo de depresión en mujeres que sufrieron abuso emocional (Olazábal et al., 2017). Otras investigaciones han relacionado este mismo genotipo a mayores valores de empatía (Wu et al., 2012).

El hecho de que el mismo alelo de un polimorfismo afecte aspectos tan diferentes de un individuo, como el estrés y la depresión postnatal y la duración de amamantamiento (en individuos con el alelo C del OXT rs2740210) o la empatía y la labilidad (para individuos con el alelo A del OXTR rs237887), sugiere que las variantes de estos genes del sistema oxitocinérgico tienen efectos complejos.

En cuanto al polimorfismo rs4686302, nuestros resultados muestran por primera vez una asociación entre los individuos con genotipo CC de este polimorfismo con mayores niveles de estrés postnatal. En estudios previos Wu y colaboradores (2012) han asociado este genotipo a menores niveles de empatía. Estos resultados sugieren que individuos con esta variante podrían presentar una mayor susceptibilidad a situaciones de estrés luego del embarazo, esto, sumado a una menor empatía, podría tener consecuencias negativas en desarrollo del vínculo con el hijo.

Otras investigaciones han encontrado, para otro polimorfismo del receptor de la oxitocina (rs53576), un efecto similar sobre estas variables, siendo el alelo A el que se asocia con mayor estrés y menor empatía (Rodrigues et al., 2009). El hecho de que dos polimorfismos diferentes se relacionen con la empatía y el estrés de manera similar sugiere que estos aspectos podrían estar relacionados a través del sistema oxitocinérgico.

El conjunto de estos resultados indica, en concordancia con lo reportado en la literatura, que la relación entre el sistema oxitocinérgico y la conducta maternal es extremadamente compleja, con múltiples variables involucradas (Olazábal et al.,

2013; Francis et al., 2000; Pedersen, 1997; Insel, 1990), que van desde la combinación específica de alelos que posea el individuo, (Riem et al., 2010; Bakermans-Kranenburg & Van IJzendoorn, 2008) pasando por las experiencias traumáticas que haya sufrido en su infancia y adolescencia (Jonas et al., 2013; Mileva-Seitz et al., 2013), hasta sus estados emocionales durante y después del embarazo (Uvnäs-Moberg et al., 1994, 1999; Hellhammer et al., 2011).

5.4 Limitantes y perspectivas.

En este estudio, una limitante importante que debe tenerse en cuenta es la disminución de datos debido a la pérdida de contacto con muchas de las participantes al tercer mes postparto, lo cual disminuyó el número de mujeres consideradas en el análisis del cuestionario de Actitudes de Crianza (CBA) aproximadamente en un 50%, restando poder estadístico a parte del análisis. Por otra parte, el número de mujeres con sintomatología depresiva elevada en el preparto fue superior al reportado en la etapa postparto, lo cual disminuyó el poder estadístico en esta última etapa debido a la reducción del número total considerado para el análisis. A su vez, la falta de un modelo completo que explique los mecanismos, tanto moleculares como fisiológicos, a través de los cuales las variantes génicas del sistema oxitocinérgico ejercen sus efectos a nivel comportamental y cognitivo, dificulta la tarea de comprender como las áreas cerebrales y las funciones específicas son afectadas por estas variantes genéticas.

Teniendo en consideración las limitantes mencionadas, esta tesis abre nuevas interrogantes acerca de las características de la maternidad en las mujeres de nuestro país, como por ejemplo, investigar una posible asociación de los polimorfismos presentes en nuestra población con una mayor vulnerabilidad a las experiencias traumáticas tempranas u otros eventos negativos, y qué otros factores pueden estar influyendo en las actitudes maternas. Por otra parte, nuevas investigaciones podrían focalizarse en el estudio de los mecanismos fisiológicos y moleculares involucrados en las alteraciones y asociaciones encontradas.

Asimismo resulta necesario profundizar en la descripción de la población uruguaya respecto a las alteraciones emocionales y las variantes del sistema oxitocinérgico encontradas, por lo que sería interesante reproducir algunos de los resultados del postparto en una muestra de mayor tamaño. Para ello es importante recordar el

carácter dinámico de la relación madre-hijo, la cual comienza previo al momento del nacimiento y continúa luego del mismo, modificándose conforme avanza el tiempo. A su vez, la influencia de los factores ambientales y genéticos sobre esta relación también cambia a lo largo del tiempo, por lo que profundizar en los cambios que suceden en las distintas etapas del desarrollo del vínculo y/o del crecimiento del niño, pueden aportar información sobre qué factores mantienen o modifican su efecto sobre las actitudes maternas y los estados emocionales.

Futuras investigaciones apoyadas en los resultados encontrados, podrían contribuir a la elaboración de un instrumento de prevención de la depresión y el estrés postnatal, utilizando algunos de estos indicadores (polimorfismo, traumas y otros) a los efectos de poder brindar mayor contención a mujeres con alta vulnerabilidad emocional, mejorando el vínculo madre-hijo.

6. AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Daniel Olazábal por abrir las puertas de su laboratorio (Laboratorio de Neurociencia Comportamental y Molecular, Facultad de Medicina, UdelaR).

Al Bach. Juan José Miraballes por su apoyo incondicional y contención a lo largo del desarrollo de este trabajo y de la carrera.

A la Bach. Viviana González por su valioso apoyo y contención durante la carrera y el desarrollo de este trabajo.

A la Lic. Lucía Veloz por el valioso apoyo brindado.

A mis amigos, por acompañarme en el recorrido de mi carrera, compartiendo logros y enfrentando obstáculos.

A mis compañeros de trabajo, por la paciencia y comprensión en esta etapa.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Affonso, D. D., De, A. K., Horowitz, J. A., & Mayberry, L. J. (2000). An international study exploring levels of postpartum depressive symptomatology. *Journal of psychosomatic research*, 49(3), 207-216.
- Agrati, D., & Lonstein, J. S. (2016). Affective changes during the postpartum period: influences of genetic and experiential factors. *Hormones and behavior*, 77, 141-152.
- Agrati, D., Browne, D., Jonas, W., Meaney, M., Atkinson, L., Steiner, M., Fleming, A., & MAVAN Research Team. (2015). Maternal anxiety from pregnancy to 2 years postpartum: transactional patterns of maternal early adversity and child temperament. *Archives of women's mental health*, 18(5), 693-705.
- Andreou, E., Alexopoulos, E. C., Lionis, C., Varvogli, L., Gnardellis, C., Chrousos, G. P., & Darviri, C. (2011). Perceived stress scale: reliability and validity study in Greece. *International journal of environmental research and public health*, 8(8), 3287-3298.
- Arletti, R., & Bertolini, A. (1987). Oxytocin acts as an antidepressant in two animal models of depression. *Life sciences*, 41(14), 1725-1730.
- Bakermans-Kranenburg, M. J., & van IJzendoorn, M. H. (2008). Oxytocin receptor (OXTR) and serotonin transporter (5-HTT) genes associated with observed parenting. *Social cognitive and affective neuroscience*, 3(2), 128-134.
- Barr, J. A., & Beck, C. T. (2008). Infanticide secrets. *Canadian Family Physician*, 54(12), 1716-1717.
- Beck, C. T. (2001). Predictors of postpartum depression: an update. *Nursing research*, 50(5), 275-285.
- Bernet, C. Z., & Stein, M. B. (1999). Relationship of childhood maltreatment to the onset and course of major depression in adulthood. *Depression and anxiety*, 9(4), 169-174.
- Bick, J., & Dozier, M. (2010). Mothers' concentrations of oxytocin following close, physical interactions with biological and nonbiological children. *Developmental psychobiology*, 52(1), 100-107.

Bosch, O. J., & Neumann, I. D. (2012). Both oxytocin and vasopressin are mediators of maternal care and aggression in rodents: from central release to sites of action. *Hormones and behavior*, 61(3), 293-303.

Bridges, R. S., Mann, P. E., & Coppeta, J. S. (1999). Hypothalamic involvement in the regulation of maternal behaviour in the rat: inhibitory roles for the ventromedial hypothalamus and the dorsal/anterior hypothalamic areas. *Journal of neuroendocrinology*, 11, 259-266.

Brunton, P. J., & Russell, J. A. (2008). The expectant brain: adapting for motherhood. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 11-25.

Buist, A. (1998). Childhood abuse, postpartum depression and parenting difficulties: a literature review of associations. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 32(3), 370-378.

Caldeyro-Barcia, R., Sica-Blanco, Y., Poseiro, J. J., Panizza, V. G., Mendez-Bauer, C., Fielitz, C., H. Alvarez, S. V. Pose & Hendricks, C. H. (1957). A quantitative study of the action of synthetic oxytocin on the pregnant human uterus. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 121(1), 18-31.

Caldwell, H. K., Stephens, S. L., & Young, W. S. (2009). Oxytocin as a natural antipsychotic: a study using oxytocin knockout mice. *Molecular psychiatry*, 14(2), 190-196.

Carter, C. S., Altemus, M., & Pchrousos, G. (2001). Neuroendocrine and emotional changes in the post-partum period. *Progress in brain research*, 133, 241-249.

Champagne, F., Diorio, J., Sharma, S., & Meaney, M. J. (2001). Naturally occurring variations in maternal behavior in the rat are associated with differences in estrogen-inducible central oxytocin receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(22), 12736-12741.

Churchland, P. S., & Winkielman, P. (2012). Modulating social behavior with oxytocin: how does it work? What does it mean?. *Hormones and behavior*, 61(3), 392-399.

Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of health and social behavior*, 385-396.

- Corbo, G., Defey, D. y D'Oliveira, N. (2011). De-presiones maternas: depresión materna en el primer año postparto; un tema oculto. Estudio de prevalencia. Montevideo, Uruguay: PNUD y MSP.
- Cutrona, C. E., & Troutman, B. R. (1986). Social support, infant temperament, and parenting self-efficacy: A mediational model of postpartum depression. *Child development*, 1507-1518.
- Cox, J. L., Holden, J. M., & Sagovsky, R. (1987). Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *The British journal of psychiatry*, 150(6), 782-786.
- Da Costa, D., Larouche, J., Dritsa, M., & Brender, W. (2000). Psychosocial correlates of prepartum and postpartum depressed mood. *Journal of Affective Disorders*, 59(1), 31-40.
- Dias, C. C., & Figueiredo, B. (2015). Breastfeeding and depression: a systematic review of the literature. *Journal of affective disorders*, 171, 142-154.
- Donaldson, Z. R., & Young, L. J. (2008). Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science*, 322(5903), 900-904.
- Eberhard-Gran, M., Eskild, A., Tambs, K., Opjordsmoen, S., & Ove Samuelsen, S. (2001). Review of validation studies of the Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 104(4), 243-249.
- Feldman, R., Weller, A., Zagoory-Sharon, O., & Levine, A. (2007). Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation: plasma oxytocin levels across pregnancy and the postpartum period predict mother-infant bonding. *Psychological Science*, 18(11), 965-970.
- Feldman, R., Gordon, I., & Zagoory-Sharon, O. (2011). Maternal and paternal plasma, salivary, and urinary oxytocin and parent–infant synchrony: considering stress and affiliation components of human bonding. *Developmental science*, 14(4), 752-761.
- Feldman, R., Zagoory-Sharon, O., Weisman, O., Schneiderman, I., Gordon, I., Maoz, R., Shalev, I., & Ebstein, R. P. (2012). Sensitive parenting is associated with plasma oxytocin and polymorphisms in the OXTR and CD38 genes. *Biological psychiatry*, 72(3), 175-181.

- Feldman, R., Monakhov, M., Pratt, M., & Ebstein, R. P. (2016). Oxytocin pathway genes: evolutionary ancient system impacting on human affiliation, sociality, and psychopathology. *Biological Psychiatry*, 79(3), 174-184.
- Fleming, A. S., & Corter, C. (1988). Factors influencing maternal responsiveness in humans: usefulness of an animal model. *Psychoneuroendocrinology*, 13(1), 189-212.
- Fleming, A. S., Ruble, D. N., Flett, G. L., & Shaul, D. L. (1988). Postpartum adjustment in first-time mothers: Relations between mood, maternal attitudes, and mother-infant interactions. *Developmental psychology*, 24(1), 71.
- Freeman, M. P., Wright, R., Watchman, M., Wahl, R. A., Sisk, D. J., Fraleigh, L., & Weibrecht, J. M. (2005). Postpartum depression assessments at well-baby visits: screening feasibility, prevalence, and risk factors. *Journal of Women's Health*, 14(10), 929-935.
- Francis, D. D., Champagne, F. C., & Meaney, M. J. (2000). Variations in maternal behaviour are associated with differences in oxytocin receptor levels in the rat. *Journal of neuroendocrinology*, 12(12), 1145-1148.
- Gaillard, A., Le Strat, Y., Mandelbrot, L., Keïta, H., & Dubertret, C. (2014). Predictors of postpartum depression: Prospective study of 264 women followed during pregnancy and postpartum. *Psychiatry research*, 215(2), 341-346.
- Gainer, H. (1998). Cell-specific gene expression in oxytocin and vasopressin magnocellular neurons. In *Vasopressin and Oxytocin* (pp. 15-27). Springer, Boston, MA.
- Garfield, L., Giurgescu, C., Carter, C. S., Holditch-Davis, D., McFarlin, B. L., Schwertz, D., Seng, J., & White-Traut, R. (2015). Depressive symptoms in the second trimester relate to low oxytocin levels in African-American women: a pilot study. *Archives of women's mental health*, 18(1), 123-129.
- Gibson, G., & Muse, S. V. (2004). *Précis de génomique*. De Boeck Supérieur.
- Gimpl, G., & Fahrenholz, F. (2001). The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiological reviews*, 81(2), 629-683.
- González-Mariscal, G. (2007). Mother rabbits and their offspring: timing is everything. *Developmental psychobiology*, 49(1), 71-76.

- González-Mariscal, G., Jiménez, A., Chirino, R., & Beyer, C. (2009). Motherhood and nursing stimulate c-FOS expression in the rabbit forebrain. *Behavioral neuroscience*, 123(4), 731.
- González Ramírez, T., Landero Hernández, M., Tapia Vargas, A. (2007). Percepción de salud, cansancio emocional y síntomas psicósomáticos en estudiantes universitarios. *Ansiedad y estrés*, 13(1).
- Gordon, I., Zagoory-Sharon, O., Leckman, J. F., & Feldman, R. (2010a). Oxytocin and the development of parenting in humans. *Biological psychiatry*, 68(4), 377-382.
- Gordon, I., Zagoory-Sharon, O., Leckman, J. F., & Feldman, R. (2010b). Oxytocin, cortisol, and triadic family interactions. *Physiology & Behavior*, 101(5), 679-684.
- Gotlib, I. H., Whiffen, V. E., Mount, J. H., Milne, K., & Cordy, N. I. (1989). Prevalence rates and demographic characteristics associated with depression in pregnancy and the postpartum. *Journal of consulting and clinical psychology*, 57(2), 269.
- Haslam, D. M., Pakenham, K. I., & Smith, A. (2006). Social support and postpartum depressive symptomatology: The mediating role of maternal self-efficacy. *Infant mental health journal*, 27(3), 276-291.
- Hatton, D. C., Harrison-Hohner, J., Coste, S., Dorato, V., Curet, L. B., & McCarron, D. A. (2005). Symptoms of postpartum depression and breastfeeding. *Journal of Human Lactation*, 21(4), 444-449.
- Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biological psychiatry*, 49(12), 1023-1039.
- Hellhammer, D. H., Meinlschmidt, G., Nast, I., Bolten, M., & Skrandz, M. (2011). Plasma oxytocin concentration during pregnancy is associated with development of postpartum depression. *Neuropsychopharmacology*, 36(9), 1886.
- Husslein, P., Fuchs, A. R., & Fuchs, F. (1981). Oxytocin and the initiation of human parturition: I. Prostaglandin release during induction of labor by oxytocin. *American journal of obstetrics and gynecology*, 141(5), 688-693.
- Insel, T. R., & Harbaugh, C. R. (1989). Lesions of the hypothalamic paraventricular nucleus disrupt the initiation of maternal behavior. *Physiology & Behavior*, 45(5), 1033-1041.

- Insel, T. R. (1990). Oxytocin and maternal behavior. In N. A. Krasnegor & R. S. Bridges (Eds.), *Mammalian parenting: Biochemical, neurobiological, and behavioral determinants* (pp. 260-280). New York: Oxford University Press.
- Insel, T. R. (2010). The challenge of translation in social neuroscience: a review of oxytocin, vasopressin, and affiliative behavior. *Neuron*, 65(6), 768-779.
- Insel, T. R., & Shapiro, L. E. (1992). Oxytocin receptor distribution reflects social organization in monogamous and polygamous voles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(13), 5981-5985.
- Insel, T. R., & Shapiro, L. E. (1992). Oxytocin receptors and maternal behavior. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 652(1), 122-141.
- Jonas, W., Johansson, L. M., Nissen, E., Ejdebäck, M., Ransjö-Arvidson, A. B., & Uvnäs-Moberg, K. (2009). Effects of intrapartum oxytocin administration and epidural analgesia on the concentration of plasma oxytocin and prolactin, in response to suckling during the second day postpartum. *Breastfeeding Medicine*, 4(2), 71-82.
- Jonas, W., Mileva-Seitz, V., Girard, A. W., Bisceglia, R., Kennedy, J. L., Sokolowski, M., Meaney, M. J., Fleming, A. S., & Steiner, M. (2013). Genetic variation in oxytocin rs2740210 and early adversity associated with postpartum depression and breastfeeding duration. *Genes, Brain and Behavior*, 12(7), 681-694.
- Keller, M., Perrin, G., Meurisse, M., Ferreira, G., & Lévy, F. (2004). Cortical and medial amygdala are both involved in the formation of olfactory offspring memory in sheep. *European Journal of Neuroscience*, 20(12), 3433-3441.
- Kendrick, K. M., Keverne, E. B., & Baldwin, B. A. (1987). Intracerebroventricular oxytocin stimulates maternal behaviour in the sheep. *Neuroendocrinology*, 46(1), 56-61.
- Kendrick, K. (2000). Oxytocin, motherhood and bonding. *Experimental physiology*, 85(s1).
- Kessler, R. C. (1997). The effects of stressful life events on depression. *Annual review of psychology*, 48(1), 191-214.
- Kim, P., Leckman, J. F., Mayes, L. C., Feldman, R., Wang, X., & Swain, J. E. (2010). The plasticity of human maternal brain: longitudinal changes in brain anatomy during the early postpartum period. *Behavioral neuroscience*, 124(5), 695.

- Knobloch, H. S., Charlet, A., Hoffmann, L. C., Eliava, M., Khrulev, S., Cetin, A. H., Osten, P., Schwarz, M., Seeburg, P., Stoop, R., & Grinevich, V. (2012). Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response. *Neuron*, 73(3), 553-566.
- Leckman, J. F., Mayes, L. C., Feldman, R., Evans, D. W., King, R. A., & Cohen, D. J. (1999). Early parental preoccupations and behaviors and their possible relationship to the symptoms of obsessive- compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 100(S396), 1-26.
- Leckman, J. F., Feldman, R., Swain, J. E., Eicher, V., Thompson, N., & Mayes, L. C. (2004). Primary parental preoccupation: circuits, genes, and the crucial role of the environment. *Journal of neural transmission*, 111(7), 753-771.
- Leigh, B., & Milgrom, J. (2008). Risk factors for antenatal depression, postnatal depression and parenting stress. *BMC psychiatry*, 8(1), 24.
- Levine, A., Zagoory-Sharon, O., Feldman, R., & Weller, A. (2007). Oxytocin during pregnancy and early postpartum: individual patterns and maternal–fetal attachment. *Peptides*, 28(6), 1162-1169.
- Lévy, F., Kendrick, K. M., Keverne, E. B., Piketty, V., & Poindron, P. (1992). Intracerebral oxytocin is important for the onset of maternal behavior in inexperienced ewes delivered under peridural anesthesia. *Behavioral neuroscience*, 106(2), 427.
- Lévy, F., Kendrick, K. M., Goode, J. A., Guevara-Guzman, R., & Keverne, E. B. (1995). Oxytocin and vasopressin release in the olfactory bulb of parturient ewes: changes with maternal experience and effects on acetylcholine, γ -aminobutyric acid, glutamate and noradrenaline release. *Brain research*, 669(2), 197-206.
- Lonstein, J. S. (2007). Regulation of anxiety during the postpartum period. *Frontiers in neuroendocrinology*, 28(2), 115-141.
- Matthiesen, A. S., Ransjö- Arvidson, A. B., Nissen, E., & Uvnäs- Moberg, K. (2001). Postpartum maternal oxytocin release by newborns: effects of infant hand massage and sucking. *Birth*, 28(1), 13-19.
- Mazure, C. M. (1998). Life stressors as risk factors in depression. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 5(3), 291-313.

- Mileva-Seitz, V., Steiner, M., Atkinson, L., Meaney, M. J., Levitan, R., Kennedy, J. L., & Fleming, A. S. (2013). Interaction between oxytocin genotypes and early experience predicts quality of mothering and postpartum mood. *PloS one*, 8(4), e61443.
- Monroe, S. M., & Hadjiyannakis, K. (2002). The social environment and depression: Focusing on severe life stress.
- Murray, D., & Cox, J. L. (1990). Screening for depression during pregnancy with the Edinburgh Depression Scale (EDDS). *Journal of reproductive and infant psychology*, 8(2), 99-107.
- Neumann, I. D. (2007). Stimuli and consequences of dendritic release of oxytocin within the brain.
- Neumann, I. D. (2008). Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males. *Journal of neuroendocrinology*, 20(6), 858-865
- Nishimori, K., Young, L. J., Guo, Q., Wang, Z., Insel, T. R., & Matzuk, M. M. (1996). Oxytocin is required for nursing but is not essential for parturition or reproductive behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(21), 11699-11704.
- Numan, M., Corodimas, K. P., Numan, M. J., Factor, E. M., & Piers, W. D. (1988). Axon-sparing lesions of the preoptic region and substantia innominata disrupt maternal behavior in rats. *Behavioral neuroscience*, 102(3), 381.
- Numan, M., & Woodside, B. (2010). Maternity: neural mechanisms, motivational processes, and physiological adaptations. *Behavioral neuroscience*, 124(6), 715.
- O'Hara, M. W., Rehm, L. P., & Campbell, S. B. (1982). Predicting depressive symptomatology: Cognitive-behavioral models and postpartum depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 91(6), 457.
- O'Hara, M. W., & Swain, A. M. (1996). Rates and risk of postpartum depression—a meta-analysis. *International review of psychiatry*, 8(1), 37-54.
- Olazábal, D. E., & Young, L. J. (2006). Oxytocin receptors in the nucleus accumbens facilitate “spontaneous” maternal behavior in adult female prairie voles. *Neuroscience*, 141(2), 559-568.

Olazábal, D. E., & Young, L. J. (2006). Species and individual differences in juvenile female alloparental care are associated with oxytocin receptor density in the striatum and the lateral septum. *Hormones and Behavior*, 49(5), 681-687.

Olazábal, D. E., Pereira, M., Agrati, D., Ferreira, A., Fleming, A. S., González-Mariscal, G., Lévy, F., Lucion, A. B., Morell, J., Numan, M., & Uriarte, N. (2013). Flexibility and adaptation of the neural substrate that supports maternal behavior in mammals. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(8), 1875-1892.

Olazábal, D. E. (2014). Comparative analysis of oxytocin receptor density in the nucleus accumbens: an adaptation for female and male alloparental care?. *Journal of Physiology-Paris*, 108(2), 213-220.

Olazábal, D. E., Bertoni, B., Fleming, A.S., Grandi, G., Musetti, D., Rey, G., Sandberg, N., Fernández, L., Laporte, G., Medici, F., Nicolaisen E. (2017). Genetic variants for oxytocin and oxytocin receptor genes increase risk of depressive symptoms in pregnant women. 50th Annual Meeting of the International Society for Developmental Psychobiology, 7-10 de Noviembre, Washington DC, USA.

Pariser, S. F. (1993). Women and mood disorders: menarche to menopause. *Annals of Clinical Psychiatry*, 5(4), 249-254.

Pedersen, C. A., & Prange, A. J. (1979). Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 76(12), 6661-6665.

Pedersen, C. A. (1997). Oxytocin control of maternal behavior Regulation by sex steroids and offspring stimuli. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 807(1), 126-145.

Pereira, M., & Morrell, J. I. (2009). The changing role of the medial preoptic area in the regulation of maternal behavior across the postpartum period: facilitation followed by inhibition. *Behavioural brain research*, 205(1), 238-248.

Perrin, G., Meurisse, M., & Lévy, F. (2007). Inactivation of the medial preoptic area or the bed nucleus of the stria terminalis differentially disrupts maternal behavior in sheep. *Hormones and behavior*, 52(4), 461-473.

Remor, E. (2006). Psychometric properties of a European Spanish version of the Perceived Stress Scale (PSS). *The Spanish journal of psychology*, 9(1), 86-93.

Riem, M. M., Pieper, S., Out, D., Bakermans-Kranenburg, M. J., & van IJzendoorn, M. H. (2010). Oxytocin receptor gene and depressive symptoms associated with physiological reactivity to infant crying. *Social cognitive and affective neuroscience*, 6(3), 294-300.

Riem, M. M., Van IJzendoorn, M. H., Tops, M., Boksem, M. A., Rombouts, S. A., & Bakermans-Kranenburg, M. J. (2012). No laughing matter: intranasal oxytocin administration changes functional brain connectivity during exposure to infant laughter. *Neuropsychopharmacology*, 37(5), 1257-1266.

Ring, R. H., Malberg, J. E., Potestio, L., Ping, J., Boikess, S., Luo, B., Schechter, L., Rizzo, S., Rahman, Z., & Rosenzweig-Lipson, S. (2006). Anxiolytic-like activity of oxytocin in male mice: behavioral and autonomic evidence, therapeutic implications. *Psychopharmacology*, 185(2), 218-225.

Rodrigues, S. M., Saslow, L. R., Garcia, N., John, O. P., & Keltner, D. (2009). Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(50), 21437-21441.

Ruble, D. N., Brooks-Gunn, J., Fleming, A. S., Fitzmaurice, G., Stangor, C., & Deutsch, F. (1990). Transition to motherhood and the self: Measurement, stability, and change. *Journal of Personality and Social Psychology*, 58(3), 450.

Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. (2000). Principles of neural science (Vol. 4, pp. 1227-1246). E. R. Kandel, J. H. Schwartz, & T. M. Jessell (Eds.). New York: McGraw-hill.

Skrundz, M., Bolten, M., Nast, I., Hellhammer, D. H., & Meinlschmidt, G. (2011). Plasma oxytocin concentration during pregnancy is associated with development of postpartum depression. *Neuropsychopharmacology*, 36(9), 1886-1893.

Slattery, D. A., & Neumann, I. D. (2008). No stress please! Mechanisms of stress hyporesponsiveness of the maternal brain. *The Journal of physiology*, 586(2), 377-385.

Sneddon, H., Iwaniec, D., & Stewart, M. C. (2010). Prevalence of childhood abuse in mothers taking part in a study of parenting their own children. *Child Abuse Review*, 19(1), 39-55.

- Stack, E. C., & Numan, M. (2000). The temporal course of expression of c-Fos and Fos B within the medial preoptic area and other brain regions of postpartum female rats during prolonged mother–young interactions. *Behavioral neuroscience*, 114(3), 609.
- Strathearn, L., Fonagy, P., Amico, J., & Montague, P. R. (2009). Adult attachment predicts maternal brain and oxytocin response to infant cues. *Neuropsychopharmacology*, 34(13), 2655-2666.
- Swain, J. E., Mayes, L. C., & Leckman, J. F. (2005). Endogenous and exogenous opiates modulate the development of parent-infant attachment. *Behavioral and Brain Sciences*, 28(3), 364-364.
- Swain, J. E., Dayton, C. J., Kim, P., Tolman, R. M., & Volling, B. L. (2014). Progress on the paternal brain: Theory, animal models, human brain research, and mental health implications. *Infant Mental Health Journal*, 35(5), 394-408.
- Takayanagi, Y., Yoshida, M., Bielsky, I. F., Ross, H. E., Kawamata, M., Onaka, T., Yanagisawa, T., Kimura, T., Matzuk, M., Young, L., & Nishimori, K. (2005). Pervasive social deficits, but normal parturition, in oxytocin receptor-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(44), 16096-16101.
- Talge, N. M., Neal, C., & Glover, V. (2007). Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why?. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(3- 4), 245-261.
- Teissèdre, F., & Chabrol, H. (2004). Detecting women at risk for postnatal depression using the Edinburgh Postnatal Depression Scale at 2 to 3 days postpartum. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 49(1), 51-54.
- Tietjen, G. E., Brandes, J. L., Peterlin, B. L., Eloff, A., Dafer, R. M., Stein, M. R., ... & Reober, A. (2010). Childhood maltreatment and migraine (part I). Prevalence and adult revictimization: a multicenter headache clinic survey. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 50(1), 20-31.
- Tribollet, E., Dubois- Dauphin, M., Dreifuss, J. J., Barberis, C., & Jard, S. (1992). Oxytocin receptors in the central nervous system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 652(1), 29-38.

- Tychev, C., Spitz, E., Briançon, S., Lighezzolo, J., Girvan, F., Rosati, A., Thockler, A., & Vincent, S. (2005). Pre-and postnatal depression and coping: a comparative approach. *Journal of Affective Disorders*, 85(3), 323-326.
- Uvnäs-Moberg, K. (1996). Neuroendocrinology of the mother—child interaction. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 7(4), 126-131.
- Uvnäs-Moberg, K., Ahlenius, S., Hillegaart, V., & Alster, P. (1994). High doses of oxytocin cause sedation and low doses cause an anxiolytic-like effect in male rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 49(1), 101-106.
- Uvnäs-Moberg, K., Björkstrand, E., Hillegaart, V., & Ahlenius, S. (1999). Oxytocin as a possible mediator of SSRI-induced antidepressant effects. *Psychopharmacology*, 142(1), 95-101.
- Van IJzendoorn, M. H., & Bakermans-Kranenburg, M. J. (2012). A sniff of trust: meta-analysis of the effects of intranasal oxytocin administration on face recognition, trust to in-group, and trust to out-group. *Psychoneuroendocrinology*, 37(3), 438-443.
- Warner, R., Appleby, L., Whitton, A., & Faragher, B. (1997). Attitudes toward motherhood in postnatal depression: Development of the Maternal Attitudes Questionnaire. *Journal of psychosomatic Research*, 43(4), 351-358.
- Windle, R. J., Kershaw, Y. M., Shanks, N., Wood, S. A., Lightman, S. L., & Ingram, C. D. (2004). Oxytocin attenuates stress-induced c-fos mRNA expression in specific forebrain regions associated with modulation of hypothalamo–pituitary–adrenal activity. *Journal of Neuroscience*, 24(12), 2974-2982.
- Wissart, J., Parshad, O., & Kulkarni, S. (2005). Prevalence of pre-and postpartum depression in Jamaican women. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 5(1), 15.
- Wu, N., Li, Z., & Su, Y. (2012). The association between oxytocin receptor gene polymorphism (OXTR) and trait empathy. *Journal of affective disorders*, 138(3), 468-472.
- Takahashi, S., Higuchi, T., (1996). The olfactory bulb: a critical site of action for oxytocin in the induction of maternal behaviour in the rat. *Neuroscience* 72 (4), 1083–1088.

Xie, R. H., He, G., Koszycki, D., Walker, M., & Wen, S. W. (2009). Prenatal social support, postnatal social support, and postpartum depression. *Annals of epidemiology*, 19(9), 637-643.

Yuen, K. W., Garner, J. P., Carson, D. S., Keller, J., Lembke, A., Hyde, S. A., Kenna, H. A., Tennakoon, L., Schatzberg A., & Parker, K. J. (2014). Plasma oxytocin concentrations are lower in depressed vs. healthy control women and are independent of cortisol. *Journal of psychiatric research*, 51, 30-36.