



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Alteraciones del post-parto: posible implicancia del sistema oxitocinérgico.

por

Lucía Fernández Rocha
Florencia González Núñez
Marcos Metettieri Lacava
Francisco Garagorry Guerra

Orientador: Prof. Adj. Dr. Daniel Olazábal Metteteri
Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Resumen	3
2. Justificación del problema	4
3. Hipótesis	4
4. Introducción	4
4.1. Trastornos del postparto	5
4.2. Hemorragia postparto	5
4.3. Depresión postparto	5
4.4. Sistema oxitocinérgico	7
4.5. Relación de la oxitocina con la hemorragia postparto y depresión postparto	8
5. Objetivos	9
6. Metodología	9
7. Resultados	10
7.1. Muestras y patrones de liberación de oxitocina	10
7.2. Técnicas de detección de oxitocina y su receptor	10
7.3. Polimorfismo de nucleótido simple	11
7.4. Oxitocina y Hemorragia postparto	12
7.4.a. Sensibilidad de receptores de oxitocina uterinos	12
7.4.b. Dosis de administración de oxitocina y relación con hemorragia postparto	13
7.4.c. Tiempo de infusión de oxitocina y hemorragia postparto	13
7.4.d. Oxitocina como método profiláctico	14
7.4.e. Oxitocina vs. Placebo	14
7.4.f. Oxitocina vs. Misoprostol	14
7.5. Depresión postparto	15
7.5.a. Relación entre oxitocina plasmática y depresión postparto	15
7.5.b. Relación de polimorfismos de nucleótidos simples de oxitocina y receptores de oxitocina y comportamiento maternal	16
7.5.c. Relación entre oxitocina plasmática y activación de regiones cerebrales	17
7.5.d. Tratamiento con oxitocina intranasal para mejorar el vínculo	17
8. Discusión, conclusiones y perspectivas	18
8.1. Hemorragia postparto	18
8.2. Depresión postparto	21
9. Anexos	26
10. Referencias bibliográficas	30

RESUMEN

El sistema oxitocinérgico está involucrado en varios procesos biológicos del periparto tales como la lactancia, las contracciones uterinas, y el vínculo de la madre con el recién nacido. Este trabajo buscó determinar si existe relación entre las variaciones del sistema oxitocinérgico y el surgimiento de alteraciones tales como la hemorragia (HPP) y la depresión (DPP) post-parto. Se investigó la relación entre valores plasmáticos de oxitocina (OTp), y variantes genéticas para el gen de OT y/o su receptor (OTR) con el desarrollo de HPP y DPP. Finalmente, se analizó la efectividad de las manipulaciones farmacológicas sobre el sistema oxitocinérgico para prevenir y/o tratar la HPP y DPP o alteraciones en la conducta materna. Encontramos que los niveles de OTp durante el embarazo y el post-parto son muy variables. No existen estudios que asocien niveles de OTp o SNPs del sistema OT con la HPP. Sin embargo, a pesar de su uso durante el post parto en los protocolos como profiláctico, la exposición prolongada de OT previa al parto podría estar asociada al desarrollo de HPP, atribuido mayormente a la desensibilización de los OTR miométriales, por lo que la OT podría tener un efecto paradójico en la paciente. En relación a la DPP, existe una asociación entre cambios en la OTp y la presencia de ciertos polimorfismos (SNPs) para los genes de OT y OTR con cambios en el comportamiento maternal y con el desarrollo de DPP. Esto ha llevado al uso de OT intranasal (i/n) como herramienta preventiva y/o terapéutica. Estudios muestran que la administración de OT (i/n) mejora conductas maternas (ej: protección ante extraños). En conclusión, la comprensión del funcionamiento y variación del sistema OT y sus diferentes manipulaciones en la clínica podría contribuir a una mejor comprensión del desarrollo de estas patologías, su prevención y tratamiento.

JUSTIFICACION DEL PROBLEMA

El periparto es sensible a alteraciones que pueden poner en riesgo la salud materna y del feto/recién nacido. Las alteraciones del parto (hemorragias, atonía uterina) y post-parto (depresión, baby blues, maltrato o negligencia) afectan la salud de la madre y el feto, como también comprometen el desarrollo del vínculo e interacción saludable de la madre con el recién nacido. Entre los numerosos factores y mecanismos implicados en estas alteraciones nos focalizaremos en aquellos que pueden involucrar al sistema oxitocinérgico (OT), el cual juega un papel muy importante en el parto y la lactancia, favorecería el vínculo con el recién nacido y reduciría el estrés postparto.

Por esto revisaremos la bibliografía existente para comprender mejor cómo funciona el sistema oxitocinérgico, y cuáles son sus implicancias en las alteraciones del parto y postparto. En este trabajo analizaremos e integraremos la información para determinar si una mejor comprensión del funcionamiento de este sistema puede contribuir a enriquecer el conocimiento científico con aplicaciones clínicas, preventivas y terapéuticas que beneficien a la madre en el período del postparto.

HIPÓTESIS

Las variaciones y alteraciones del sistema oxitocinérgico podrían afectar las siguientes patologías del periparto: HPP y DPP.

INTRODUCCIÓN

Trastornos del post-parto

El parto es el proceso de expulsión del feto desde el útero materno hacia el ambiente extrauterino. Resulta de una compleja interacción entre factores maternos y fetales¹ que se continúa con la etapa denominada post-parto, período que se extiende desde la expulsión de la placenta hasta la sexta semana. Existen alteraciones que comprometen el transcurso normal de estas etapas, entre ellas se encuentran los trastornos del tiempo de inicio del parto: temprano o tardío (pre-término y post-término, respectivamente); distonías, que pueden ocasionar distocias, asfixia fetal y rotura uterina; y accidentes del

parto.² En referencia al post-parto se destacan las siguientes patologías: atonía uterina, hemorragia, retención de placenta y membranas ovulares, y alteraciones de la conducta materna que incluyen depresión, “baby blues”, ansiedad, psicosis post-parto, abandono o rechazo del recién nacido, e interrupción inmediata de la lactancia; consecuentemente estas alteraciones afectan el binomio materno fetal.

HPP

La HPP se define como la pérdida de sangre de 500 ml o más dentro de las 24 hs de un parto vaginal normal o mayor a 1.000 ml luego de una cesárea.³ Dentro de las causas de HPP se encuentran: la atonía y la sobredistención uterina, la fatiga muscular, las complicaciones placentarias, los traumas previos y los trastornos de coagulación congénitos y adquiridos². De todas estas causas, la atonía uterina representa más del 80% de las HPP primarias, lo que lleva a más de 140.000 muertes durante el parto a nivel mundial cada año⁴, existiendo mayor mortalidad en países subdesarrollados.² La HPP constituye la principal causa de muerte materna a nivel mundial (24%); seguida por causas indirectas como anemia, malaria, enfermedades cardíacas (20%), infecciones (15%), abortos clandestinos (13%), eclampsia (12%), parto obstruido (8%); embarazo ectópico, embolias y complicaciones de la anestesia (8%).² Dentro de las consecuencias de la HPP se destacan: compromiso de la fertilidad, anemia, shock hipovolémico, síndrome de Sheehan y morbi-mortalidad asociada a la terapia intensiva.⁵ La terapia médica de primera línea para la prevención y el tratamiento de la atonía uterina son los masajes uterinos y los uterotónicos^{6,7}.

DPP

La DPP, junto al *baby blues* son de las alteraciones de conducta del postparto más frecuentes. La prevalencia de la DPP oscila entre 1% y 19,2%.^{8,9,10} La importancia de prevenir y tratar adecuadamente las alteraciones de conducta del postparto radican en la dependencia que tiene el recién nacido de su madre en cuanto a su supervivencia y desarrollo biopsicosocial, concepto definido en la Teoría del apego¹¹ Alteraciones en este vínculo pueden

predisponer al niño a desarrollar, cuando adultos, desde trastornos psicológicos leves hasta patologías psiquiátricas graves.⁸

De acuerdo al DSM V, la DPP no se trata de una entidad separada sino que existe como parte de un espectro de la depresión mayor, codificada como depresión mayor con inicio en el post-parto¹². La mayoría de los estudios epidemiológicos no han seguido de manera estricta el inicio de la DPP dentro de las cuatro semanas como se estipula en el DSM V. Para mejorar el diagnóstico de DPP se desarrollaron tests psicológicos como la “*escala de depresión post-natal Edinburgh (EPDS)*”⁹. La sintomatología de la DPP es la presencia de tristeza, anhedonia, cambios somáticos y cognitivos que afectan las capacidades funcionales del individuo.¹² La DPP no debe confundirse con el comúnmente llamado baby blues: una experiencia relativamente frecuente que incluye una variedad de síntomas de disconfort como disforia, llantos, labilidad emocional, ansiedad, insomnio, pérdida del apetito e irritabilidad; dichos síntomas se encuentran exacerbados en la primer semana post-parto y mejoran progresivamente de forma espontánea, probablemente por los reajustes hormonales posteriores al parto.⁸

Si bien el baby blues es una entidad independiente de la DPP, es un factor de riesgo para desarrollarla.⁸ Si la DPP no es diagnosticada y tratada a tiempo, puede llevar a la acentuación de los síntomas y la prolongación de la depresión, pudiendo en los casos más serios haber riesgo de suicidio (la segunda causa más común de muerte asociado al embarazo y nacimiento) e infanticidio,¹³ o generar un efecto negativo sobre el infante y su entorno (ej. relación con la pareja).

Durante las primeras etapas de vida, el recién nacido presenta una gran vulnerabilidad, la depresión materna es un factor de riesgo clave para el desarrollo de problemas cognitivos, emocionales, y dificultades del lenguaje y socialización en el niño.¹⁵ Varios estudios han encontrado que las madres con DPP son más lentas para descifrar las señales de sus hijos y responder a sus necesidades.^{14,15} Además las alteraciones de conducta de las madres pueden traducirse en actitudes pasivas y poco estimulantes para con sus hijos, como también actuar en forma intrusiva, hostil hacia los niños.^{16,17,18} Por esta razón, incluimos en este trabajo los estudios que relacionan distintos tipos de comportamientos maternos con variaciones en el sistema OT.

Sistema oxitocinérgico

Existen evidencias que el sistema OT juega un papel importante durante el parto y postparto. La OT es una hormona constituida por nueve aminoácidos (Cis-Tir-Ile-Gln-Asn-Cis-Pro-Leu-GliNH₂) sintetizada por las neuronas magnocelulares del hipotálamo, localizadas en los núcleos supraópticos y paraventriculares.¹⁹ Las neuronas magnocelulares cuyos axones finalizan a nivel de la hipófisis posterior, liberan OT y vasopresina (VSP). La secreción de OT se produce mediante exocitosis y es liberada a la circulación sistémica para actuar sobre los órganos diana periféricos, especialmente en el útero grávido durante el parto y en la glándula mamaria durante la lactancia. El gen que transcribe el OTR se encuentra localizado en el cromosoma 3p25. El OTR acoplado a proteína G (G_q-11_a, G_{bg}) está formado por 389 aminoácidos, y su estructura está constituida por siete dominios transmembrana. Cuando se une el ligando al dominio extracelular del receptor, mediante la vía del IP₃ y DAG, aumenta el Ca⁺⁺ intracelular permitiendo la contracción del músculo liso.²⁰ Tales receptores se encuentran distribuidos principalmente en el tejido mamario y útero, como también en el cerebro, hipófisis, riñón, endotelio vascular del corazón, ovarios, testículos, timo, osteoclastos, mioblastos, páncreas, y tejido adiposo.^{19,21,22} A nivel miometrial el ARNm de OTR y el OTR aumentan con el desarrollo del embarazo hasta la semana 36,²³ aunque la distribución del OTR no es uniforme siendo mayor a nivel del fondo uterino y menor en el segmento inferior.²⁴ La expresión de ARNm y OTR es mayor a nivel miometrial que en la decidua, corion y amnios, sugiriendo una síntesis local en estos tejidos²³.

A nivel del miometrio, la OT estimula las contracciones uterinas durante el parto, y en el endometrio-decidua la producción de prostaglandinas (PGs) que producen la luteólisis. La función de la OT a nivel del tejido mamario se encuentra ampliamente caracterizada. La succión del pezón estimula la liberación pulsátil de OT mediada por neurotransmisores, como la noradrenalina, produciendo contracción de las células mioepiteliales mamarias, resultando en la eyección de leche desde los alvéolos secretorios hacia el pezón.²⁰ La OT estimularía la síntesis de PGs, que desempeñan una importante función en el desencadenamiento del trabajo de parto y parto.^{25,33}

La OT tiene una vida media de aproximadamente 3 minutos.²⁶ En el plasma la OT estará limitada por su eliminación mediante las enzimas prolilendopeptidasa, endopeptidasa neural y la aminopeptidasa leucina placentaria escasamente estudiada en la literatura.^{26,27}

Relacion de la oxitocina con HPP y DPP

Dada su importancia en esta etapa reproductiva, el sistema oxitocinérgico ha sido muy estudiado en relación a alteraciones y patologías del parto y del postparto. Existe evidencia que este sistema estaría involucrado en las patologías mencionadas anteriormente (HPP y DPP). La OT se ha utilizado durante años como terapéutica en la práctica obstétrica para la inducción y estimulación del trabajo de parto, así como para la prevención y el tratamiento de la HPP. Esto se explica por la acción de la OT sobre las contracciones uterinas y el colapso de los vasos de la inserción de la placenta. Sin embargo, se plantea que a medida que aumenta la exposición de los receptores a la OT, se produciría la desensibilización de éstos, pudiendo entonces causar atonía uterina evitando el colapso de los vasos sanguíneos llevando a la hemorragia. La OT sigue siendo el uterotónico de preferencia en la práctica clínica a pesar de estos posibles efectos negativos.²⁸

Por otro lado, dentro de los distintos modelos neurohormonales que explicarían el intrincado proceso de apego y el bienestar madre-hijo, se encuentra como un componente novedoso al sistema oxitocinérgico. Se presume que niveles alterados en las concentraciones de OT (basales o estimulados), SNPs a nivel de los OTR y modificaciones de expresión a nivel del péptido, podrían aumentar la probabilidad de la madre a desarrollar alteraciones en la conducta, tales como DPP²⁹. Debido a lo expuesto, se considera que niveles superiores de OT podrían prevenir el desencadenamiento de DPP y mejorar los comportamientos maternos. En este sentido se ha visto que el tratamiento con OT exógena intranasal (i/n) conferiría beneficios en el vínculo madre-hijo, la generosidad y confianza, así como ayudaría en el tratamiento de psicopatologías que incluyen esquizofrenia y autismo^{30,31}.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la relación entre las variaciones del sistema oxitocinérgico y las alteraciones del peri-parto: HPP y DPP.

Objetivos específicos

- 1) Determinar si existe relación entre los niveles plasmáticos de OT (endógenos o exógenos), y los niveles del OTR en el surgimiento de HPP y DPP.
- 2) Determinar si existen alteraciones genóticas del gen de la OT o del OTR que aumenten el riesgo de desarrollar HPP o la DPP.
- 3) Revisar el uso y eficiencia de tratamientos farmacológicos que actúan sobre el sistema oxitocinérgico para prevenir o intervenir en la HPP y DPP.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos: Pubmed, Cochrane y Google Scholar.

En la búsqueda bibliográfica se incluyeron las siguientes palabras claves: “oxytocin AND post-partum depression”, “oxytocin AND postpartum hemorrhage”, “postpartum haemorrhage AND treatment”, “oxytocin receptor AND obstetrics”, “atony AND oxytocin”, “oxytocin receptor AND parturition”, “oxytocinase”, “peripartum epidemiology”, “maternal behavior AND oxytocin”, “oxytocin AND postpartum AND disease”, “oxytocin AND postpartum alterations”, “oxytocin AND parturition AND postpartum AND alterations”, “oxytocin AND tabaquism”, “postpartum depression AND oxytocin”.

Se usaron como filtros: review, clinical trial, humans, inglés, francés, portugués y español. Incluimos 59 fuentes bibliográficas. No fueron empleados criterios temporales como filtros en nuestra búsqueda.

RESULTADOS

Muestras y patrones de liberación de OT

Para determinar si variaciones en el sistema oxitocinérgico afectan funciones fisiológicas o patológicas generalmente se estudian sus componentes, por ejemplo: el péptido (OT), OTR, la expresión de sus genes a través del ARNm, o las enzimas y proteínas que participan en la degradación del péptido o la desensibilización del receptor. Para esto se recurre al análisis de varios tipos de materiales biológicos, entre ellos: plasma sanguíneo, saliva, líquido cefalorraquídeo (LCR), orina, miometrio, decidua, amnios y corion.

En un estudio realizado por Levine et al (2007)³² se halló alta variabilidad interindividual en los niveles de OTp en el curso del embarazo y post-parto. Esto se ha observado en otros estudios, y explica que no se hayan establecido niveles basales y esperados de OTp. Encontraron cinco variantes de los niveles basales de la OT en dicho período: 1) Estables 2) Tendientes a la disminución 3) Tendientes a aumentar durante el embarazo y disminuir después del parto 4) Tendientes a disminuir durante todo el embarazo y aumentar después del parto 5) Tendientes al aumento en embarazo y post-parto.³²

Técnicas de detección de OT y OTR

En las últimas décadas, se han utilizado técnicas progresivamente más sensibles y sofisticadas para determinar concentraciones de OT y su receptor. Se describirán algunas de estas técnicas y conceptos claves respecto a las mismas para introducir al lector en tales procedimientos y mejorar la comprensión de la metodología empleada en los artículos analizados en este trabajo.

La cromatografía se define como la separación de una mezcla de dos o más compuestos.³³ Distintos tipos de cromatografía se han empleado exitosamente para separar OT de otros compuestos químicos, tiene la ventaja de ser útil para realizar un análisis cualitativo rápido de la OT. De todas formas, no es apropiada para cuantificar OT en compuestos mixtos. La cromatografía líquida de alta eficacia es frecuentemente elegida para el análisis de OT por tratarse de un método relativamente simple, aplicable y de alta sensibilidad y

precisión, luego de utilizarse este método, se determinan cuantitativamente los niveles de OT (en nanogramos) mediante métodos de fluorescencia o de detección UV.³³ Los métodos electroforéticos y la espectrometría de masas, detectan concentraciones muy bajas de OT. El uso combinado de la cromatografía líquida con la espectrometría de masa provee sensibilidad y selectividad adicional frente a ambos métodos por separado. Según Chaibva et al (2010)³³, la mayoría de los métodos utilizados para la determinación de OT en aplicaciones farmacológicas utilizan radioinmunoanálisis (RIA) y ELISA, técnicas basadas en la reacción entre antígenos y anticuerpos, que permiten la cuantificación de niveles de OT del orden de los picogramos. En cuanto a las técnicas utilizadas para la detección, localización y cuantificación de OTRs se agrega la inmunohistoquímica, que se fundamenta en la reacción antígeno-anticuerpo y la evidencia de esta unión mediante técnicas de fluorescencia. También, la autorradiografía, basada en la detección de radiactividad en los tejidos de los organismos; y la expresión del gen para el péptido (ARNm), a través de northern blot, RT-PCR (permite su cuantificación), e hibridación in situ entre otras.^{34,35}

Polimorfismos de nucleótido simple (SNP)

Se denominan SNPs a variaciones simples a nivel de las bases nitrogenadas del ácido desoxirribonucleico (ADN).³⁶ Se caracterizan por ocurrir en una frecuencia relativamente elevada en la población, de un 1% o superior. El estudio de estos marcadores se basa en la necesidad de explicar enfermedades multifactoriales y el reciente progreso en detección de SNPs y técnicas de genotipificación.³⁶ Actualmente existen datos que sugieren una relación entre estos cambios genéticos y diferentes patologías de toda índole, incluyendo psiquiátricas, como ansiedad y depresión³⁷ (incluyendo DPP). Numerosos estudios analizados asocian la existencia de SNPs con alteraciones en el comportamiento materno en el parto (que denominaremos SNPs “de riesgo”). Se identifican al menos 6 SNPs (rs17339677, rs34097556, rs6051569, rs71331038, rs6139004, y rs2740210) para el OT y numerosos para el OTR, entre los que se encuentran: rs2254298, rs1042778, rs53576, rs237893, rs237894, rs237911, rs237901, rs810568, y rs2228485).³⁸

Hemorragia postparto (Ver Tabla 1)

Sensibilidad de los OTR uterinos

Como se mencionó anteriormente la desensibilización de los OTR podría explicar el desarrollo de la HPP. Una proteína con posible implicancia en esta patología es la beta-arrestina. Se trata de un polipéptido multifuncional con acción inhibitoria sobre los receptores acoplados a proteína G (como el OTR) en respuesta a la estimulación agonista. Algunos investigadores han encontrado un aumento dosis-dependiente en la fuerza y frecuencia de las contracciones miométriales en ratones *knock-out* (ko) para beta-arrestina 1 y 2 sometidas a baños de OT en dosis ascendentes, en comparación con aquellos ratones *wild type* (wt).⁴ Los autores observaron que a medida que ascendía la dosis de OT había una menor frecuencia y fuerza en las contracciones en ambos ratones, pero en los ratones ko la disminución fue menor. Además no se encontraron diferencias en las cantidades de OTR entre ambas muestras. Existen varios estudios que relacionan el aumento de la exposición a la OT con la desensibilización a nivel de los OTR interfiriendo en la contractilidad uterina, llevando a la atonía uterina y consecuentemente a la HPP.^{4, 39} Coincidentes con estos resultados, fueron los obtenidos por Phaneuf et al.(2000),³⁹ quienes midieron la concentración de OTR a nivel miométrial en 92 mujeres. Los autores cuantificaron el ARNm de OTR mediante PCR y encontraron una disminución del mismo en relación con el aumento de la duración del trabajo de parto espontáneo, especialmente en el parto inducido.

Grotegut et al. (2010)⁴⁰ llevaron a cabo un estudio retrospectivo de casos (mujeres que desarrollaron HPP) y controles (mujeres que no desarrollaron HPP) en el cual se recabaron datos de historias clínicas, midieron la exposición a la OT durante el periparto según el área bajo la curva de los gráficos que se realizaron para cada paciente, los cuales expresaban la dosis de OT (UI/min) en función del tiempo (min). Notaron un aumento significativo de la exposición a niveles de OT (10,054 mU) en pacientes que presentaron HPP respecto a los controles (3,762 mU). Si bien se ha utilizado a lo largo del tiempo la terapia con OT previo al parto para prevenir la HPP y la atonía uterina hemos hallado en la bibliografía una amplia heterogeneidad de protocolos para el empleo de dicha

sustancia en los diferentes estudios.⁴¹ Si bien este estudio utiliza el área bajo la curva de OT administrada de forma exógena, no hemos encontrado publicaciones que asocien los niveles de OTp con el desarrollo de la HPP o la atonía uterina.

Dosis de administración de OT y su relación con la HPP

Con el fin de determinar cuáles son las dosis óptimas en el tratamiento de la HPP, se advirtieron a lo largo de la literatura diversos análisis que compararon las diferentes dosis de OT. En un trabajo de cohortes retrospectivo, Lee et al. (2013)⁴¹ compararon la eficacia de la utilización de un protocolo en el manejo de pacientes en la tercera etapa del parto, con la práctica clínica habitual previa a la implementación de este protocolo. Este protocolo establecía dosis iniciales 18 U.I de OT i.v por una hora y luego una infusión de 3,6 U.I en la segunda hora hasta que la paciente estuviese lista para el parto. En el grupo que se administró el protocolo se observó que se requerían menores dosis de OT exógena en el intraoperatorio y no hubo aumento en la incidencia de la HPP, ni en la necesidad de uterotónicos adicionales. No obstante, se observó una mayor pérdida de volumen sanguíneo (estimado visualmente) en el grupo sometido a protocolo de aproximadamente 50 mL más.⁴¹ Un ensayo clínico aleatorizado (ECA) comparó tres grupos de embarazadas; dos recibieron altas dosis de OT (40 U.I y 80 U.I) y uno recibió la dosis que se emplea regularmente en la clínica, de 10 U.I. Se encontró que el grupo que recibió 80 U.I requería menores dosis de OT adicional. Asimismo, aquellas embarazadas tratadas con dosis de 10 U.I de OT tenían mayor probabilidad de disminución en su hematocrito (Hto) de un 6% o mayor, en comparación con aquellas tratadas con 80 U.I de OT que mostraban menos frecuentemente tal evento adverso⁴².

Tiempo de infusión de OT y su relación con la HPP

Para determinar si el tiempo de infusión de OT i.v modificaba la incidencia de HPP, 1329 mujeres recibieron 80 U.I de OT profiláctica después del alumbramiento mientras que 653 recibieron OT i.v por 1 hora, y 676 la recibieron por 8 horas. No hubo diferencias significativas en la incidencia de HPP o disminución del Hto mayor al 6% en ambos grupos de embarazadas, y

se observaron cambios en las medias del Hto menores del 6% entre ambos grupos, con una media mayor en el grupo de 1 hora.⁴³ .

Entre los uterotónicos empleados en la práctica clínica habitual se destacan: la OT, el misoprostol y los ergotaminicos. A continuación, se compararán distintas opciones de tratamiento, para determinar si el uso de OT confiere un beneficio clínico frente a las otras opciones analizadas.

OT como método profiláctico

OT vs. Placebo

Varios estudios indican que existe un beneficio clínico al utilizar OT exógena i.v o intramuscular (i.m) para la profilaxis de la HPP durante el manejo activo de la tercera etapa del trabajo de parto.^{44,45} Dosis de entre 5 y10 U.I han demostrado eficacia en comparación con la administración de placebo, para prevenir la HPP^{44,45}. La infusión con OT resultó en una disminución significativa de la media en la pérdida sanguínea total, así como menor necesidad adicional de tratamientos con otros uterotónicos.⁴⁰

OT vs. Misoprostol

En cuanto a la prevención de la HPP primaria durante el manejo activo de la tercera etapa del parto, dos estudios compararon la eficacia de la infusión de OT con misoprostol (rectal o v.o). Se observaron resultados semejantes respecto a las pérdidas sanguíneas y los efectos adversos en ambos trabajos,^{46,47}. las mujeres que recibieron misoprostol presentaron más frecuentemente: fiebre, vómitos, escalofríos y temblor^{46,47} No obstante en las que recibieron OT, se observó un aumento significativo de las transfusiones de sangre.⁴⁶ A diferencia de los estudios anteriores, en un ECA doble ciego realizado por Rajaei et al. (2013)⁴⁸ se observó una disminución significativa de la HPP en el grupo de mujeres tratadas con misoprostol en comparación con las que fueron tratadas con OT. No se encontraron diferencias significativas entre la hemoglobina (Hb) y el Hto de ambos grupos 24 hs después del parto.

Depresión postparto (Ver Tabla 2)

Relación de OTp y DPP

Existen evidencias que sugieren que los niveles de OTp podrían ser útiles predictores de DPP. Skrundz et al. (2011)⁹ aplicaron el test *EPDS* a un grupo de embarazadas antes (entre la semana 30 y 34 de gestación) y después del parto (2 semanas después) y encontraron que aquellas con mayor riesgo de desarrollar DPP tenían niveles de OTp inferiores que las que no tenían dicho riesgo según la escala. No encontraron relación entre la OTp y el riesgo de desarrollar depresión previa al parto. Resultados similares fueron encontrados por Stuebe et al., (2012)⁴⁹; cuyo objetivo era determinar si existía una relación entre la DPP y la ansiedad, con la duración de la lactancia. Aunque no encontraron una asociación entre estas variables, hallaron que aquellas madres que presentaban mayor puntaje en la *EPDS*⁹ y en el *Spielberg State and Trait Anxiety Inventory*⁴⁹ (un test que cuantifica los síntomas de ansiedad), presentaban niveles más bajos de OTp en determinaciones seriadas de esta hormona durante una sesión de amamantamiento. Sin embargo Ozsoy et al (2009) consideran que estos hallazgos no se limitan a la DPP, ya que también encontraron niveles disminuidos de OTp en pacientes con depresión general.⁵⁰

Relación de SNPs de OT y OTR y comportamiento maternal

Las madres con DPP muestran alteraciones en sus comportamientos que afectan la interacción con el recién nacido.⁵¹ Diferentes SNPs del gen de OT y del OTR son categorizados como “de riesgo” para desarrollar depresión, estrés y desórdenes conductuales caracterizados por déficit en el relacionamiento social tales como el autismo.^{29,52}

Dos SNPs del gen de OT (rs2740210 y rs4813627) y del OTR (rs237885) se asociaron a diferencias en la cantidad de tiempo que las madres destinaban a hablar a sus infantes.⁵² Esto fue registrado a través de videograbaciones de la interacción madre-hijo durante 20 min. Se observó que las madres que habían recibido mejores cuidados durante su infancia y presentaban estos SNPs “de riesgo”, proveían menores cuidados a sus hijos (cuidados destinados a limpiar el cuerpo y la cara del niño, ajustar su ropa,

pañales, sombreros). A su vez, aquellas madres que tenían los genotipos de mayor riesgo y menores cuidados maternos, tenían mayor probabilidad de obtener valores alterados en la “Escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos”(CES-D).⁵²

Coincidentes con estos resultados, fueron los hallados por Feldman et al (2013).⁵³ Se estudiaron 80 parejas y sus respectivos hijos primogénitos, a los cuales se les midió los niveles de OTp, se analizaron SNPs para el gen OTR, y para el gen del CD38 (una ectoenzima que regula la liberación de OT desde las neuronas hipotalámicas, a través de la vía del calcio) y los investigadores realizaron videograbaciones de los padres e hijos durante su interacción. Transcurridos tres años, se midieron los niveles de OT salival en los padres y los niños previo y posterior a una sesión de juego. También se analizaron los niveles de OT salivales en los niños previo y posterior a una sesión de juego con otro niño de su edad. Las madres que tenían el polimorfismo de CD38 (rs3796863) eran más propensas a tener hijos con bajas concentraciones de OTp. Las madres que tenían otros SNPs diferentes a los del estudio previamente mencionado⁵² para el gen de OT (rs2254298 y rs1042778) tenían menores niveles de OTp. Aquellas que tenían genotipos considerados de riesgo para OTR (r2254298) mostraban menores cuidados maternos, evidenciados por menores interacciones durante las sesiones registradas en las videograbaciones, realizaban vocalizaciones hacia sus infantes de menor duración, y efectuaban menor cantidad de visualizaciones hacia el cuerpo y cara de sus hijos, etc.⁵³ Los niveles de OT salivales de los hijos estaban correlacionados positivamente tanto con los de la madre como con los del padre. Adicionalmente, los cuidados tempranos del niño estaban relacionados con una mayor reciprocidad madre-hijo a los 3 años y con un mejor relacionamiento entre el niño y su amigo, pero no se encontró asociación entre estas variables y los cuidados del padre. Con respecto a la interacción entre los genes de alto riesgo y los cuidados tempranos, observaron que los niños cuyas madres tenían genotipo de “alto riesgo” en los diferentes genes analizados (CD38, OTR, OT) y menores cuidados, tenían hijos con menores niveles de OT salival que aquellas madres que tenían genotipo de “bajo riesgo” y menores cuidados. Sin embargo, las diferencias en los niveles de OT salival en los hijos no eran significativas entre los grupos de diferente riesgo en los

genotipos, cuando eran apropiados los cuidados tempranos⁵³ Por lo tanto, los resultados obtenidos no se limitarían al desarrollo de la DPP, sino también a depresión en niños y adolescentes con niveles de Otp disminuidos.

Relación entre la OTp y la activación de regiones cerebrales

Streatharn et al (2009)⁵⁴ estudiaron la relación entre los niveles de OTp, el patrón de apego maternal, y las regiones cerebrales activadas en cada grupo de madres mediante *Resonancia magnética funcional* (fMRI), durante cuatro encuentros con la madre. En la primera reunión se determinó el patrón de apego de la embarazada, mientras que en la segunda se obtuvieron muestras sanguíneas para determinar concentraciones de OTp. En el tercer encuentro se realizó una fMRI, simultáneamente se le mostraba a la madre imágenes de su propio hijo en diferentes expresiones (triste, sonriente o neutro) y de otro niño con las mismas expresiones faciales. En la última visita se examinó de manera general al niño. Se hallaron niveles aumentados de OTp post-interacción madre-hijo cuando existía un patrón de apego seguro, en comparación con las madres cuyo patrón era inseguro/evitativo. No obstante, no hubo diferencias en los niveles basales de OTp entre ambos grupos de madres. Las madres con apego seguro, mostraban activación de regiones claves dopaminérgicas asociadas con el sistema de recompensa: sustancia negra, putamen, núcleos talámicos, estriado, núcleo caudado y corteza insular. Se observó mayor activación mesocorticolímbica y de la vía nigroestriatal cuando contemplaban los gestos de su hijo, en comparación con la visualización del niño desconocido. Además, las madres con apego seguro mostraban mayor activación a nivel de la corteza prefrontal lateral en forma bilateral, de la región medial izquierda de la corteza prefrontal y de la región hipotálamo/hipofisaria, donde la OT es producida y liberada de forma periférica. Las madres con apego seguro tenían mayor activación cerebral al visualizar a sus hijos en comparación con las madres que presentaban un patrón de apego inseguro/evitativo.⁵⁴

Tratamiento con OT intranasal para mejorar el vínculo

Mah et al.(2013)⁵⁵ realizaron un estudio piloto para determinar si la administración de OT i/n (24 UI), aumentaba las conductas de protección hacia sus hijos en madres con DPP. Las madres recibieron OT i/n o placebo en dos

visitas separadas por una semana. Durante las visitas, las madres se encontraban todo el tiempo con sus hijos, de manera inesperada, ingresaba un extraño al lugar donde ellos se encontraban e intentaba interactuar con el niño verbal o físicamente. Tal intervención, se realizó para evaluar la reacción de la madre frente al intruso en su afán por proteger al niño. Esta modalidad de interrupción junto con los criterios para medir el impacto fue denominada por los autores: "*Paradigma del extraño entusiasta*".⁵⁵ Se realizaron escalas para evaluar el comportamiento de la madre, del intruso y del niño. El efecto global de la administración de OT i/n resultó en una modificación de las conductas maternas: las madres que recibieron el fármaco eran más protectoras en presencia del extraño

DISCUSIÓN CONCLUSIONES Y PESPECTIVAS

En este trabajo resumimos evidencia que apoya la relación entre variaciones del sistema OT y las alteraciones del postparto HPP y DPP, se discuten potenciales mecanismos de alteración del sistema y sus consecuencias en la clínica, y se plantean interrogantes sobre su funcionamiento que requieren nuevas investigaciones.

HPP

Algunos de los puntos de regulación del OTR son: la transcripción del gen de OTR, regulación de la traducción del ARNm del OTR y acciones sobre el pool de OTR celular. Grotegut et al.(2009)⁴ postulan a la β -arrestina como una molécula capaz de ejercer una inhibición alostérica sobre el OTR. Observando su trabajo nos planteamos otros posibles mecanismos de acción, por ejemplo: el favorecimiento de la internalización del OTR en vesículas. De este modo el pool total de OTR celular sería constante, lo que sería compatible con el mantenimiento de la cantidad de receptores observado en este mismo trabajo por Western Blot⁴, pero impediría que la OT se una a su receptor y por ende determinar una variación en la respuesta de la célula. Aún queda por determinar si estos cambios ocurren en la fisiología del parto y postparto humana, lo que podría modificar algunas estrategias utilizadas actualmente en la clínica. Probablemente, la β -arrestina no sea la única molécula con

capacidad de influir sobre el OTR. Phaneuf et al(2000)³⁹ describen una relación entre los niveles bajos de ARNm del OTR y un peor desempeño al momento del trabajo de parto, que lo atribuyen a una posible desensibilización del OTR, compatible con otro estudio realizado por Grotegut et al (2009)⁴⁰. Consideramos que si bien se trata de una posibilidad, debe ser tomada con precaución, dado que los niveles de ARNm no se correlacionan necesariamente con los de OTR. Sería necesario contar también con la cuantificación de la densidad de OTR para apoyar esa hipótesis. De este modo se destaca entonces la necesidad de conocer las relaciones precisas existentes entre el ARNm del OTR, el OTR y su localización (objetivable, por inmunohistoquímica, o autoradiografía) en muestras de tejido humano extraídos en el período del periparto. Asimismo, los diferentes sectores del miometrio uterino cuentan con características moleculares que no serían idénticas²⁴, lo que dificulta aún más el estudio y por ende la capacidad de integrar y extrapolar información. Resultados en la clínica que respaldan la hipótesis de desensibilización de receptores son los obtenidos por Grotegut et al. (2009)⁴⁰ quienes observaron que a mayor exposición de OT (en dosis y tiempo durante el periparto), un mayor número de embarazadas desarrollaban HPP. Lo anteriormente expuesto, sugiere la existencia de mecanismos de desensibilización en el tejido miometrial humano. Referente a esto y teniendo en cuenta la variabilidad de dosis de OT utilizadas en la práctica clínica, nos preguntamos cuáles serían las más apropiadas para que no ocurran los mecanismos de desensibilización en el periparto y sean efectivas para evitar la HPP.

Las *Guías de la Buena Prescripción de la OMS*⁵⁶, se fundamentan en los siguientes principios: Eficacia, Seguridad, Conveniencia y Costos. Este abordaje se ajusta al contexto en cuál se realiza este trabajo y a la no existencia de un único protocolo de administración de OT. Como fue mencionado, existen amplios rangos de dosis entre los cuales se maneja el tratamiento con OT (5 U.I--80 U.I). Entendiéndose por eficacia como la *“capacidad intrínseca de un fármaco para modificar favorablemente el pronóstico y/o el curso de una enfermedad o un síntoma”*⁵⁶ podemos afirmar, según los resultados obtenidos, que la OT es eficaz en el tratamiento de la HPP indistintamente de las dosis empleadas de 5, 10, 18, 40 y 80 U.I.^{42,43, 43} y del

tiempo de infusión. Un estudio observó mayor incidencia de HPP cuando las dosis de OT por protocolo eran de 18 U.I en comparación con 10 U.I. pero estimó la pérdida sanguínea de forma visual, lo cual tratándose de tan poca diferencia (50 mL)⁴¹ genera dudas en su verosimilitud. Resultados obtenidos^{42,43} sugieren que la infusión en 1 y 8 hs de las dosis citadas son igualmente eficaces. Esta observación se basa en que el primer grupo no halló diferencias significativas entre la eficacia del tratamiento con OT a dosis de 80 U.I en infusiones de 1 y 8 hs. Un grupo de pacientes tratadas con 10 U.I de OT presentaron con mayor frecuencia disminución en el Hto superior al 6% que aquellas pacientes tratadas con 80 U.I.⁴² El descenso del Hto superior al 6% indica la pérdida de 2 volúmenes sanguíneos, y por ende su relevancia clínica. Nos preguntamos qué mecanismo explica esta disminución, dado que las pérdidas sanguíneas, la Hb y la necesidad de transfusión no se vieron afectadas. Los resultados sugieren que no existe diferencia en la eficacia al comparar las dosis de 10, 40 y 80 U.I en 1 hora de infusión.⁴² Integrando ambos resultados^{43,43}, nos planteamos que tampoco existirían diferencias en la eficacia al compararse dosis de 10 y 40 U.I administradas en 8 hs respecto al tiempo de infusión de 1 hora, aunque no encontramos estudios que hayan investigado esto. La diferencia en el tiempo y vía de administración está vinculada a la conveniencia en la práctica clínica, evidentemente la administración en 1 hora presenta ventajas para el paciente y para el personal de salud con respecto a la administración en 8 hs. No contamos con información suficiente que nos permita concluir si existe o no diferencia en cuanto a la vía de administración de la OT (i.m, i.v, vía cordón umbilical). Dilucidar la menor dosis requerida para alcanzar el efecto terapéutico, confiere un beneficio en lo que refiere a seguridad y costos del fármaco. Con respecto a la seguridad: menores dosis de OT ocasionarían menores efectos adversos concepto denominado *ventana terapéutica*.⁵⁶ En relación a los costos: emplear menores dosis significa menores gastos para el Sistema de Salud.

En relación a otras drogas, no existirían diferencias en términos de eficacia entre la OT y el misoprostol en el tratamiento de la HPP. No obstante, el misoprostol ha demostrado tener mayores efectos adversos que incluyen: náuseas, vómitos, fiebre y escalofríos,^{46,47} confiriéndole un perfil de seguridad inferior que el de la OT, que presenta escasos o nulos efectos indeseables. En

contraste, el misoprostol es un fármaco menos costoso y termoestable⁴⁷, por ende su transporte y almacenamiento son más sencillos de realizar que los de la OT, que debe ser almacenada a temperaturas de entre 15 y 30°C para no perder sus propiedades farmacológicas. Teniendo esto en cuenta, el misoprostol se trata de una alternativa viable en países del tercer mundo, donde los recursos son más limitados y en aquellos lugares en los cuales las condiciones climáticas impiden el almacenamiento seguro de la OT. Asimismo, cuando no se cuenta con la posibilidad de administrar las drogas por vía i.v, el misoprostol tiene la ventaja de contar con varias vías de administración que no requieren personal capacitado por su sencillez (oral, intravaginal, intrarrectal)⁴⁷. En conclusión, el misoprostol presenta similar eficacia que la OT con ventajas en términos de conveniencia y costos. No obstante, en relación a la seguridad posee desventajas por ocasionar mayores efectos adversos. En comparación con otros fármacos para la prevención y tratamiento de la HPP, la OT es igualmente eficaz, más segura, pero la conveniencia y su costo pueden limitar su uso.

Dada la importancia del sistema OT durante el período del parto, creemos pertinente la realización de estudios que asocien los SNPs con alteraciones en el transcurso del parto y el desarrollo de HPP.

DPP

Disminuciones de la OTp configurarían un factor de riesgo para desarrollar DPP y ansiedad según las escalas diseñadas para valorar estas patologías (EPDS y Spielberg State and Trait Anxiety Inventory).^{9,49} Ambas tienen validez como método de screening y son ampliamente utilizadas a nivel mundial. A pesar de estos hallazgos, sería favorable tener datos de la correlación que existe entre la OTp y los niveles de OT en el SNC, cruciales en la patogenia de estos trastornos del humor. Esto podría determinarse midiendo la concentración de OT a nivel del LCR. Strathearn et al. (2009)⁵⁴ observaron activaciones neuronales oxitocinérgicas vinculadas con el circuito de recompensa mesocorticolímbico, en respuesta a imágenes de sus infantes. Se encontró relación entre estas activaciones con los patrones maternos de apego y con los niveles de OTp. Destacamos que los niveles de OTp fueron

obtenidos a los 7 meses post-parto, mientras que la fRMI fue realizada 4 meses después de obtenidas tales muestras.⁵⁴ Dado que pueden haber fluctuaciones de dicha hormona a lo largo del tiempo, hubiese sido interesante realizar extracciones de sangre simultáneas a la efectuación de la fRMI, relacionando los niveles periféricos y las activaciones corticales más precisamente.

La implementación de fRMI confiere una ventaja frente a otras técnicas, debido a la simultaneidad entre el estímulo y la respuesta cerebral, permitiendo identificar áreas encefálicas involucradas. Destacamos que esta técnica no es suficientemente específica, ya que pueden activarse áreas encefálicas vinculadas con otros estímulos que ocurran en simultáneo, es costosa, de difícil aplicación y tiene limitada resolución temporo-espacial, pudiendo omitirse activaciones en intervalos de tiempo breves o entre distancias encefálicas pequeñas.

Para algunos SNPs de la OT (rs2740210 y rs4813267),⁵² se encontró asociación- con alteraciones en las conductas maternas que incluían la menor frecuencia de miradas y vocalización hacia el niño, sugiriendo una alteración en los comportamientos maternos y por ende mecanismos genéticos posiblemente involucrados con la patogenia de la DPP. A nivel del OTR, el SNP rs237885 no se asoció a alteraciones del comportamiento materno, pero sí a depresión en madres antes del parto, así como a alteraciones en el comportamiento en hombres y mujeres que incluyen depresión, ciclotimia, irritabilidad y ansiedad.⁵⁷ Otro SNP a nivel del OTR (rs2254298), se asoció con alteraciones en los comportamientos maternos⁵³ y aumento en la probabilidad de depresión en adolescentes de sexo femenino⁵⁸ independientemente de sus vivencias en la infancia, sugiriendo un papel en la patogenia de la depresión y de las alteraciones conductuales maternas, lo que nos lleva a preguntarnos si podrían ser las alteraciones en la conducta materna ocurridas, consecuencia de una depresión no diagnosticada influenciada por el genotipo de riesgo, o si el SNP provoca dichas alteraciones comportamentales por otros mecanismos. A su vez, cuando se analizaron en conjunto los bajos cuidados maternos con los SNPs mencionados para el OTR, se observó que aquellos hijos de madres que presentaban ambas variables tenían menores niveles de OT salival que aquellos niños, cuyas madres no presentaban tal SNP. Sin embargo, cuando se compararon conjuntamente las madres que tenían cuidados apropiados, los

niños no presentaban diferencias significativas en sus niveles de OT salival, independientemente del genotipo materno.⁵³ Esto lleva a preguntarnos la influencia que tienen las conductas maternas sobre el sistema oxitocinérgico en la progenie y si es mayor su influencia que la de las alteraciones genotípicas. A los tres años los niveles de OT maternas tienden a mantenerse estables cuando presentan SNPs de “*bajo riesgo*” para el CD38 y para OTR.⁵³ Nos preguntamos qué variabilidad tienen los niveles alterados de OT en el niño a lo largo del tiempo y si los que tienen bajos niveles en su infancia son mayormente proclives a desarrollar psicopatologías. Asimismo, nos preguntamos si las conductas maternas evaluadas en estos estudios son suficientes^{52,53,54,55} y si no sería más adecuado investigar cambios de comportamiento más drásticos, objetivos y complejos. Además, las conductas maternas de la especie humana se extienden por lo menos hasta avanzada la adolescencia del hijo, hallamos que se podrían realizar estudios que incorporen la relación entre los niveles de OT en individuos adolescentes y/o adultos jóvenes, las conductas de sus madres y la relación madre-hijo.

Los estudios previamente citados establecen relaciones entre diferentes SNPs con conductas maternas, omitiendo las bases moleculares y fisiológicas que subyacen a estas relaciones. Sería interesante estudiar si existe o no relación entre los SNPs estudiados y distintas características de la OT y del OTR (cambios en la estructura primaria, concentración, localización celular, etc). Al dilucidar estos mecanismos podríamos comprender las bases fisiopatológicas del aumento del riesgo de desarrollar DPP en las madres con estos SNPs. -

En relación al uso de OT para prevenir la DPP, su administración se realiza por vía i/n, ya que existiría evidencia que puede atravesar la barrera hematoencefálica y llegar a niveles significativos a nivel encefálico³¹ Esto ocurre a través de la vasculatura nasal, de la mucosa oral y de forma gastrointestinal a través de la nasofaringe; hacia el LCR y el cerebro a través de las vías del bulbo olfatorio; mediante las vías del trigémino al tronco encefálico y por el espacio paravascular que conecta a los espacios intersticiales al parénquima cerebral.³¹ Existe una amplia variabilidad interindividual en la respuesta a la OT i/n. consecuentemente, Guastella et al. (2012) elaboraron una serie de recomendaciones para la inhalación de OT para

disminuirla.³⁰ Existe limitada evidencia⁵⁵ que la OT i/n aumenta las conductas protectoras hacia la progenie por parte de madres depresivas. Estas conductas incluían la mirada hipervigilante hacia el niño, miradas y comunicación verbal hacia un intruso. Sin embargo, parecería necesario determinar si la manipulación de este sistema puede corregir alteraciones de mayor grado. Destacamos que el tamaño de la muestra en este estudio fue pequeño y que se trataba de un estudio piloto, por lo que sugerimos realizar nuevos estudios que aborden alteraciones más importantes del postparto⁵⁵. Por lo expuesto anteriormente, no se podría recomendar de manera sistemática el uso de OT i/n para el tratamiento de la DPP. Resulta interesante, de todas formas, la evidencia de otro estudio llevado a cabo en hombres⁵⁹, que sugieren que la administración de OT i/n disminuye la actividad de la amígdala. La estimulación de la amígdala está vinculada con las respuestas al miedo, por lo cual, la OT modularía esta respuesta y disminuiría la agresividad, apoyando el presunto rol antiestresante y ansiolítico de la OT postparto.⁵⁹

A partir de la revisión exhaustiva de la bibliografía sobre las variaciones en el sistema oxitocinérgico y sus posibles implicancias en las patologías del postparto, consideramos que existe evidencia suficiente para concluir que los diferentes elementos del sistema se relacionan con la HPP y DPP. Dado que confiere un riesgo para la salud del binomio materno-fetal, la alta prevalencia y la elevada morbimortalidad conjunta de dichas patologías, consideramos crucial seguir estudiando los mecanismos oxitocinérgicos implicados, especialmente aquellos señalados como carentes de dilucidación de forma de obtener una mejor comprensión de estas alteraciones, y en consecuencia una mejor asistencia clínica. Señalaremos algunas áreas de investigación a futuro: Con respecto a la HPP sería favorable establecer una guía de práctica clínica de administración de OT, indicando las menores dosis efectivas para la prevención y tratamiento con este fármaco, su vía y momento adecuado de administración. También consideramos que aún faltan esclarecer los mecanismos que subyacen a la desensibilización del OTR, relacionados con la fisiopatología de la HPP. Referente a los los SNPs analizados para la DPP, investigar los mecanismos moleculares que expliquen las alteraciones en los diferentes componentes del sistema oxitocinérgico (si los SNPs generan una alteración en la estructura de la OT y en el OTR, o, si se ve alterada la síntesis

de alguno de ellos) y si estos u otros SNPs se encuentran vinculados con el desarrollo de la HPP. Sería interesante que se elaboraran estudios que incluyeran conductas más complejas en su metodología, de forma de ser mayormente extrapolables a la especie humana. Asimismo, determinar las causas de la alta variabilidad interindividual de OT y entre los distintos tejidos del organismo; sería importante planificar y desarrollar estrategias que permitan una caracterización del OTR y de las concentraciones de OT a nivel del sistema nervioso central.

Agradecimientos

Queremos agradecer especialmente a nuestro tutor de Monografía, el Dr. Daniel Olazábal por toda la dedicación y ayuda brindada a lo largo del desarrollo y elaboración de esta monografía. También, a los Departamentos de Fisiología y Genética por brindarnos un espacio físico para nuestras reuniones semanales.

ANEXOS

Tabla 1. Resultados HPP

Estudio	Diseño y Muestra	Variables Analizadas	Resultados
Phaneuf et al.(2000)	N=92 ensayo clínico	Se midió ARNm del OTR a nivel miometrial por PCR y duración del trabajo de parto.	Se observó menores ARNm de OTR a mayor duración del trabajo de parto
Grotegut et al. 2010	N=108 n=54 casos de HPP n =54 controles no HPP. Estudio retrospectivo caso-control.	Dosis de OT periparto (UI/min) en función del tiempo (min). Pérdidas sanguíneas, hematocrito, hemoglobina.	OT en los casos en comparación con los controles, 10,054 mU y 3,762 mU, respectivamente . El tiempo de exposición a la OT en los casos fue mayor que en los controles, 628 min y 294 min, respectivamente .
Olusegun et al. (2011)	n=329 Ensayo clínico doble ciego Tratamiento con OT o misoprostol	Pérdidas sanguíneas , efectos adversos. Hematocrito Hemoglobina	No se hallaron diferencias significativas respecto a las pérdidas sanguíneas. Mayores efectos adversos en grupo tratado con misoprostol
Rajael et al. (2013)	N=400 mujeres. ECA doble ciego Tratamiento con misoprostol u OT.	Pérdidas sanguíneas, efectos adversos.	Disminución significativa de la HPP en las mujeres tratadas con misoprostol.
Aziz et al. (2014)	2 grupos de mujeres n=35 que tuvieron parto vaginal, se les administro OT i/m o misoprostol v/o	Misoprostol u OT Durante el manejo pasivo trabajo de parto: Variables: Estimación visual de la perdidas sanguíneas. Efectos adversos. Hematocrito, hemoglobina.	No hubo diferencias significativas entre las perdidas sanguíneas de cada grupo de embarazadas, ni en la disminución del hematocrito o caída de la hemoglobina. Grupo con misoprostol mayores efectos adversos

Tabla 2. Resultados DPP

Estudio	Diseño	Muestra	Variable Analizada	Resultados
Skrundz et al (2011)	Estudio observacional prospectivo.	N=73 Riesgo aumentado de DPP en el EPDS rDPP=59 Riesgo disminuido de DPP nDPP=14.	OT plasmática entre las 34 y 37 semanas. Medición por RIA.	Niveles disminuidos en la concentración de OT _p en el tercer trimestre predijeron puntaje negativo en EPDS
Stuebe et al (2012)	Estudio de cohorte longitudinal	N=47 mujeres que se encontraban amamantando	OT plasmática. Niveles basales por vía i.v. A los 1,4,7 minutos de una sesión de amamantamiento	Correlación negativa entre niveles de OT _p y puntaje en EPDS
Vlára Mileva-Seitz et al, (2013)	Estudio longitudinal	N=187	2 polimorfismos del gen OTR y OT. Evaluación de las conductas maternas a través de videograbaciones. Se les realizó a la madre la escala de CES-D	SNPs del gen de OT (rs2740210 y rs4813627) se asociaron a diferencias en las conductas maternas. Hubo efectos aditivos entre el genotipo y los cuidados tempranos de la madre para los SNPs del OT y el menor puntaje CES-D.
Feldman et al. (2013)	Estudio longitudinal	N=80 parejas y sus respectivos hijos	OT _p , SNPs para OTR y CD38 en los padres y evaluaron conductas paternas y maternas. Tres años después, midieron OT salival en los padres y los niños al interactuar y la OT salival en niños al interactuar con un niño de su edad.	Los SNPs maternos de OTR (rs2254298 y rs1042778) se asociaron a menores cuidados maternos. Altos cuidados maternos y paternos en la infancia se correlacionan con mayores niveles de OT _p en madres y padres. riesgo madre=0,37 riesgo padre=0,31 Los SNPs de riesgo asociados con bajos cuidados maternos provocan niveles de OT _p inferiores que aquellas madres sin SNPs de riesgo y cuidados altos.
Streatharn et al. (2009)	Estudio cohortes longitudinal	N=30 madres n=15 con apego seguro n= 15 con apego inseguro según la "entrevista del apego adulto" (AAI)	Se realizó la AAI antes del parto y en el postparto: se midieron niveles OT _p y se realizó fMRI	Mayores niveles de OT _p y activación cortical en regiones dopaminérgicas en madres con apego seguro.
Mah et al. (2014)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.	N=16 puérperas con diagnóstico de DPP utilizando el EPDS	Se administró OT i/n o placebo y se evaluó el comportamiento maternal.	OT i/n incrementaba la protección materna hacia su hijo.
Fries et al. (2005)	Caso-control	N=39 niños, n=18 abandono temprano. Controles, no abandono n=21.	OT en orina luego de interacciones con sus madres o desconocidos, en niños con abandono temprano en comparación con niños no abandonados.	No se encontraron diferencias significativas en los niveles de OT urinario entre ambos grupos luego de las interacciones.

Tabla 3 Guías de Práctica Clínica comparadas

GPC	Definición HPP	Indicación de Oxitocina	Dosis, tiempo y vía	Observaciones
Hémorragias du post-partum immediate (2004), Francia ⁶⁰ .	"Pérdida de sangre mayor a 500 mL dentro de las 24 horas de la expulsión"	Profiláctica	OT 5-10 UI de manera lenta (no aclara tiempo) i/v ó i/m	Misoprostol no se recomienda (menos efectivo y mayores efectos adversos que oxitocina)
		Terapéutica (inicial)	OT 5-10 UI de manera lenta i/v. Mantenimiento: infusión de 5-10 UI/hora por dos horas.	Oxitocina es considerado el uterotónico de primera línea. Prostaglandinas no se recomiendan como primera opción (opinión de expertos, nivel de evidencia: III).
Guías de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio (2013), Colombia. ⁶¹	No la define	Profiláctica	OT 5-10 UI por vía i/m	Se recomienda de manera rutinaria el uso de oxitócicos profilácticos en el manejo del alumbramiento en todas las mujeres.
		Terapéutica	OT 5-10 UI en infusión lenta diluida en 10 mL de cristaloides en un tiempo no inferior a 3 minutos. En el caso de cesárea, adicionar una infusión de 30 UI de OT en 500 mL de cristaloides para pasar en 4 hs, inmediatamente después de administrar el bolo inicial.	
Prevention and Managment of Postpartum Haemorrhage (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2011), Reino Unido ⁶²	<p>HPP primaria: pérdida de 500 mL o más de sangre del tracto genital dentro de las 24 horas del nacimiento del bebé con ausencia de signos de shock. Puede ser "menor" (500-1000 mL) o "mayor" (>1000 mL). Este último se subdivide en "moderado" (1000-2000 mL) o "severo" (>2000 mL)</p> <p>HPP secundario⁸: sangrado anormal o excesivo del canal de parto entre las 24hs y las 12 semanas postnatales.</p>	Profiláctico	<p>Debe ser ofrecido de manera rutinaria en la tercera fase del parto. En embarazadas cursando parto vaginal, sin factores de riesgo para HPP se recomienda OT 5-10 UI i/m.</p> <p>Si se trata de una cesárea: 5 UI en infusión lenta (no especifica tiempo).</p>	<p>Estas guías excluyen mujeres con trastornos de la crisis sanguínea preexistente (hemofilia, anticoaguladas, etc)</p> <p>No hay estudios que comparen ergometrina y oxcitoncina como fármaco de primera línea (a no ser en prevención) de la HPP. Su uso en conjunto parece no ser apropiado.</p>
		Terapéutico	Syntocinon 5 UI i/v. infusión lenta (puede repetirse) + Ergometrina 0,5 mg i/v. ó i/m. + Syntocinon 40 UI en 500 mL de solución de Harmann a 125 mL/h) + Carboprost 0,25 mg i/m. repetido cada menos de 15 minutos (8 dosis máximo). Misoprostol 1000 microgramos i/r.	
Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (2009), Canada. ⁶³	<p>HPP primaria: sangrado excesivo que ocurre dentro de las 24 hs luego de dar a luz. Distingue entre definición tradicional (sangrado > 500 mL en parto vaginal; sangrado >1000 mL en sangrado post-cesárea) así como una definición operacional: cualquier sangrado que pueda potencialmente causar una inestabilidad hemodinámica. Según pérdida de sangre se la clasifica en leve (<20%), moderada (20-40%) y severa (>40%)</p>	Profiláctico	<p>OT 10 UI i/m es el fármaco y ruta preferido para la prevención de HPP en parto vaginal de bajo riesgo; debe ser administrada luego de expulsado el hombro anterior. Alternativa: infusión i/v de OT 20-40 UI en 1000mL, a razón de 150 mL/hora.</p> <p>Un bolo de OT i/v de 5-10 UI (dado en 1-2 minutos) puede ser utilizado para la prevención de HPP en parto vaginal pero no se recomienda en las cesáreas.</p>	
		Terapéutico	Opciones: 10 U i/m.; 5 UI i/v; 20-40 UI en 250 mL de suero salino normal, con una infusión de 500-1000 mL/h	
Guía para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la hemorragia postparto (2008), Argentina ⁶⁴	<p>HPP se define como el sangrado postparto que excede los 500 mL. HPP severa (o grave) es el sangrado vaginal > 1000 mL. También se entiende por HPP a cualquier pérdida hemática posparto que cause compromiso hemodinámico.</p>	Profiláctico	OT 10 UI i/m (o i/v si ya cuenta con vía venosa periférica)	
		Terapéutico	20-40 UI de OT en 1 L de líquidos i/v a 60 gotas/minuto. Mantenimiento: 20 UI en 1 L de líquidos i/v a 40 gotas/minuto. Máximo: 3 L de líquidos i/v. que contengan OT.	

<p>Prevention and treatment of postpartum haemorrhage in low-resource settings (FIGO), 2012⁶⁵</p>	<p>HPP se define como pérdida de sangre > 500 mL en el parto vaginal o > 1000 mL en cesárea. Clínicamente: cualquier sangrado que potencialmente produce inestabilidad hemodinámica. HPP primaria: HPP dentro de las primeras 24 horas luego del parto. HPP secundaria: HPP luego de las 24 hs del parto y antes de las 6 semanas del postparto.</p>	<p>Prevención</p>	<p>OT 10 UI i/m. ó 5 UI i/v a infusión lenta luego del primer minutos de expulsado el recién nacido.</p>	<p>Preferida ante otros uterotónicos por sus efectos adversos mínimos, efectividad a los 2-3 minutos y la posibilidad de usarlo en todas las mujeres.</p>
		<p>Tratamiento</p>	<p>10 UI i/m ó 5 UI lento i/v. ó 20-40 UI en 1 L de suero salino a 60 gotas/minuto. Infusión continua: 20 UI en 1 L de fluido i/v a 40 gotas/minuto hasta que cese la hemorragia.</p>	
<p>WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage⁶⁶</p>	<p>HPP: sangrado > 500 mL dentro de las 24 hs del nacimiento. HPP severa: sangrado > 1000 mL dentro de las 24 hs del nacimiento.</p>	<p>Prevención</p>	<p>OT i/m. ó i/v. 10 UI.</p>	<p>Comparaciones entre OT y ergometrina son limitadas, pero la efectividad no sería diferente. Pero si lo serían sus efectos adversos, por lo que es razonable preferir la OT sobre la ergometrina.</p>
		<p>Tratamiento</p>	<p>Respecto a la vía de administración, no es posible afirmar si existen diferencias entre ellas. En base a pocos estudios, de optar por la i/v se procederá a una inyección lenta. Además, la infusión continua de OT luego de la inyección de un bolo de OT en cesáreas, reduciría la necesidad de adicionar otros agentes uterotónicos pero no afectaría la ocurrencia de hemorragias obstétrica mayor.</p> <p>OT i/v. es el uterotónico recomendado (la guía no establece dosis)</p>	

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
- ¹ Gibb W, Lye SJ and Challis JR. Parturition. In: Neill, JD et al. *Knobil and Neill's Physiology*
- ² Nour NM. An introduction to Maternal Mortality. *Obstet Gynecol.* 2008 Spring; 1(2): 77–81.
- ³ Organización Mundial de la Salud [Página principal en internet]. Londres: Organización Mundial de la Salud; c2001 [Citado 23 Jun 2014] [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: http://www.who.int/bloodsafety/clinical_use/en/Manual_S.pdf?ua=1
- ⁴ Grotegut C.A, Feng L, Mao L, Phillips Heine R, Murtha AP, Rockman HA. β -Arrestin mediates oxytocin receptor signaling, which regulates uterine contractility and cellular migration. *Am J Physiol* 2011; 300 (3): 468-477
- ⁵ Driessen M, Bouvier-Colle MH, Dupont C, Khoshnood B, Rudigoz RC, and Tharaux CD. Postpartum hemorrhage resulting from uterine atony after vaginal delivery: factors associated with severity. *Obstet Gynecol.* 2011 January; 117(1): 21–31
- ⁶ James AH¹, McLintock C, Lockhart E. Postpartum hemorrhage: when uterotonics and sutures fail. *Am J Hematol.* 2012 May;87 (1):16-22
- ⁷ Nebout S, Merbai N, Faitot V, Keita H. Management of major postpartum hemorrhage. *Presse Med* 2014 Feb;43(2):111-117
- ⁸ O'Hara MW, Wisner KL. Perinatal mental illness: definition, description and aetiology. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology.* 2014;28(1):3-12.
- ⁹ Skrundz M, Bolten, M, Nast I, Hellhammer DH, Meinschmidt G. Plasma Oxytocin Concentration during Pregnancy is associated with Development of Postpartum Depression. *Neuropsychopharmacology* 2011 May; 36, 1886–1893
- ¹⁰ Freeman MP, Wright R, Watchman M, Wahl RA, Sisk DJ, Fraleigh, L, Weibrecht JM. Postpartum Depression Assessments at Well-Baby Visits: Screening Feasibility, Prevalence, and Risk Factors. *Journal of Women's Health* 2005; 14, 10, 929-936.
- ¹¹ Bowlby, J., *Attachment and Loss.* Basic Books, New York. 1969
- ¹² American Psychiatric Association. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 5th ed. Arlington, VA, American psychiatric publishing. 2013.
- ¹³ Eberhard-Gran M, Slinning K, Rognerud M. Screening for postnatal depression--a summary of current knowledge. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2014 Feb 11;134(3):297-301
- ¹⁴ Field T. Postpartum depression effects on early interactions, parenting, and safety practices: a review *Infant Behav Dev.* 2010 Feb;33(1):1-6
- ¹⁵ Tronick E, Reck C. Infants of depressed mothers. *Harv Rev Psychiatry.* 2009;17(2):147-56. *Clin Psychol Rev.* 2000 Aug;20(5):561-92.
- ¹⁶ Lovejoy MC, Graczyk PA, O'Hare E, Neuman G. Maternal depression and parenting behavior: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev.* 2000 Aug;20(5):561-92
- ¹⁷ Malphurs JE, Raag T, Field T, Pickens J, Pelaez-Nogueras M. Touch by intrusive and withdrawn mothers with depressive symptoms. *Early Dev Parent* 1996; (5):111-115

-
- ¹⁸ Weilum WM, Vouliamanos A, Navarra J, Soto-Faraco S, Sebastian-Galles N, Werker JF. Age-related sensitive periods influence visual language discrimination in adults. *Front Syst Neurosci*. 2013 Nov 13;7:86.
- ¹⁹ Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiological reviews*. 2001;81(2):629-83.
- ²⁰ Arrowsmith S, Wray S. Oxytocin: its mechanism of action and receptor signalling in the myometrium. *Journal of neuroendocrinology*. 2014;26(6):356-69
- ²¹ Kimura T, Ivell R, Rust W, Mizumoto Y, Ogita K, Kusui C, et al. Molecular cloning of a human MafF homologue, which specifically binds to the oxytocin receptor gene in term myometrium. *Biochemical and biophysical research communications*. 1999;264(1):86-92.
- ²² Tom N, Assinder SJ. Oxytocin in health and disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2010;42(2):202-5.
- ²³ Wathes DC, Borwick SC, Timmons PM, Leung ST, Thornton S. Oxytocin receptor expression in human term and preterm gestational tissues prior to and following the onset of labour. *The Journal of endocrinology*. 1999;161(1):143-51.
- ²⁴ Blanks AM, Vatish M, Allen MJ, Ladds G, de Wit NC, Slater DM, et al. Paracrine oxytocin and estradiol demonstrate a spatial increase in human intrauterine tissues with labor. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(7):3392-400.
- ²⁵ Makino S, Zaragoza DB, Mitchell BF, Yonemoto H, Olson DM. Decidual activation: abundance and localization of prostaglandin F₂α receptor (FP) mRNA and protein and uterine activation proteins in human decidua at preterm birth and term birth. *Placenta*. 2007;28(5-6):557-65.
- ²⁶ Malenka RC. chapter 7: neuropeptides *Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience*. 2009
- ²⁷ Mizutani S, Tsunemi T, Mizutani E, Hattori A, Tsujimoto M, Kobayashi H. New insights into the role of aminopeptidases in the treatment for both preeclampsia and preterm labor. *Expert opinion on investigational drugs*. 2013;22(11):1425-36.
- ²⁸ Westhoff G, Cotter AM, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;10:CD001808.
- ²⁹ Feldman R. Oxytocin and social affiliation in humans. *Hormones and behavior*. 2012;61(3):380-91.
- ³⁰ Modi ME, Young LJ. The oxytocin system in drug discovery for autism: animal models and novel therapeutic strategies. *Hormones and behavior*. 2012;61(3):340-50.
- ³¹ Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM, Rinehart NJ, Tonge BJ, Lambert TJ, et al. Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biological psychiatry*. 2010;67(7):692-4.
- ³² Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldman R, Weller A. Oxytocin during pregnancy and early postpartum: individual patterns and maternal-fetal attachment. *Peptides*. 2007;28(6):1162-9.
- ³³ Chaibva FA, Walker RB. Development and validation of a stability-indicating analytical method for the quantitation of oxytocin in pharmaceutical dosage forms. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2007;43(1):179-85.

-
- ³⁴ Soslau G. DNA recombinante y biotecnología. En: Devlin T. M. Bioquímica: libro de texto con aplicaciones clínicas. Barcelona: Reverté, 2004. p. 300-305
- ³⁴ John K.S . Inmunocitoquímica. En: Rodak B. F. Hematología: Fundamentos y aplicaciones clínicas. Ed. Médica Panamericana, 2006. p. 399-406
35. Chibbar R, Miller FD, Mitchell BF. Synthesis of oxytocin in amnion, chorion, and decidua may influence the timing of human parturition. *The Journal of clinical investigation*. 1993;91(1):185-92.
36. Vignal A, Milan D, SanCristobal M, Eggen A. A review on SNP and other types of molecular markers and their use in animal genetics. *Genetics, selection, evolution : GSE*. 2002;34(3):275-305.
- ³⁷ Goodson M, Rust MB, Witke W, Bannerman D, Mott R, Ponting CP, et al. Cofilin-1: a modulator of anxiety in mice. *PLoS genetics*. 2012;8(10):e1002970.
- ³⁸ Xu Y, Xue Y, Asan, Daly A, Wu L, Tyler-Smith C. Variation of the oxytocin/neurophysin I (OXT) gene in four human populations. *Journal of human genetics*. 2008;53(7):637-43.
gene in four human populations. *J Hum Genet* 53:637-643.
- ³⁹ Phaneuf S, Rodriguez Linares B, TambyRaja RL, MacKenzie IZ, Lopez Bernal A. Loss of myometrial oxytocin receptors during oxytocin-induced and oxytocin-augmented labour. *Journal of reproduction and fertility*. 2000;120(1):91-7.
- ⁴⁰ Grotegut CA, Paglia MJ, Johnson LN, Thames B, James AH. Oxytocin exposure during labor among women with postpartum hemorrhage secondary to uterine atony. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;204(1):56 e1-6.
- ⁴¹ Lee AI, Wong CA, Healy L, Toledo P. Impact of a third stage of labor oxytocin protocol on cesarean delivery outcomes. *International journal of obstetric anesthesia*. 2014;23(1):18-22.
- ⁴² Tita AT, Szychowski JM, Rouse DJ, Bean CM, Chapman V, Nothorn A, et al. Higher-dose oxytocin and hemorrhage after vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2012;119(2 Pt 1):293-300.
- ⁴³ Subramaniam A, Abramovici AR, Szychowski JM, Roach M, Owen J, Biggio JR, et al. Higher-Dose Oxytocin to Prevent Obstetric Hemorrhage at Vaginal Delivery-Does Duration of Infusion Matter? *American journal of perinatology*. 2014.
- ⁴⁴ Pierre F, Mesnard L, Body G. For a systematic policy of i.v. oxytocin induced placenta deliveries in a unit where a fairly active management of third stage of labour is yet applied: results of a controlled trial. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1992;43(2):131-5.
- ⁴⁵ Nordstrom L, Fogelstam K, Fridman G, Larsson A, Rydhstroem H. Routine oxytocin in the third stage of labour: a placebo controlled randomised trial. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1997;104(7):781-6.
- ⁴⁶ Aramide TM, Olusegun AK, Akinfolarin AC, Oriola DF. Oral misoprostol in the prevention of uterine bleeding after surgical evacuation of first trimester abortion: a comparative study of three uterotonic agents. *Nigerian journal of clinical practice*. 2014;17(1):10-3.
- ⁴⁷ Aziz S, Kazi S, Haq G, Soomro N. Oral misoprostol versus oxytocin in the management of third stage of labour. *JPM The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2014;64(4):428-32.

-
- ⁴⁸ Rajaei M, Karimi S, Shahboodaghi Z, Mahboobi H, Khorgoei T, Rajaei F. Safety and efficacy of misoprostol versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage. *Journal of pregnancy*. 2014;2014:713879.
- ⁴⁹ Stuebe AM, Grewen K, Meltzer-Brody S. Association between maternal mood and oxytocin response to breastfeeding. *Journal of women's health*. 2013;22(4):352-61.
- ⁵⁰ Ozsoy S, Esel E, Kula M. Serum oxytocin levels in patients with depression and the effects of gender and antidepressant treatment. *Psychiatry research*. 2009;169(3):249-52.
- ⁵¹ Kim S, Soeken TA, Cromer SJ, Martinez SR, Hardy LR, Strathearn L. Oxytocin and postpartum depression: Delivering on what's known and what's not. *Brain research*. 2013.
- ⁵² Mileva-Seitz V, Steiner M, Atkinson L, Meaney MJ, Levitan R, Kennedy JL, et al. Interaction between oxytocin genotypes and early experience predicts quality of mothering and postpartum mood. *PloS one*. 2013;8(4):e61443.
- ⁵³ Feldman R, Gordon I, Influx M, Gutbir T, Ebstein RP. Parental oxytocin and early caregiving jointly shape children's oxytocin response and social reciprocity. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2013;38(7):1154-62.
- ⁵⁴ Strathearn L, Fonagy P, Amico J, Montague PR. Adult attachment predicts maternal brain and oxytocin response to infant cues. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2009;34(13):2655-66.
- ⁵⁵ Mah BL, Bakermans-Kranenburg MJ, Van Ijzendoorn MH, Smith R. Oxytocin Promotes Protective Behavior in Depressed Mothers: A Pilot Study with the Enthusiastic Stranger Paradigm. *Depression and anxiety*. 2014.
- ⁵⁶ Organización Mundial de la Salud [Página principal en internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. Programa de acción sobre los medicamentos esenciales; c1998 [citado: 25 Ago 2014] [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h2991s/h2991s.pdf>
- ⁵⁷ Kawamura Y, Liu X, Akiyama T, Shimada T, Otowa T, Sakai Y, et al. The association between oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphisms and affective temperaments, as measured by TEMPS-A. *Journal of affective disorders*. 2010;127(1-3):31-7.
- ⁵⁸ Thompson RJ, Parker KJ, Hallmayer JF, Waugh CE, Gotlib IH. Oxytocin receptor gene polymorphism (rs2254298) interacts with familial risk for psychopathology to predict symptoms of depression and anxiety in adolescent girls. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(1):144-7.
- ⁵⁹ Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, et al. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2005;25(49):11489-93.