



REVISIÓN

Oxitocina y autismo: una hipótesis para investigar. ¿La alteración de la producción de oxitocina endógena en torno al parto puede estar involucrada en la etiología del autismo?

Ibone Olza Fernández^{a,*}, Miguel Ángel Marín Gabriel^b, Francisco López Sánchez^c y Ana María Malalana Martínez^b

^a *Psiquiatra infantil, Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España*

^b *Neonatólogo, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España*

^c *Obstetra, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España*

Recibido el 2 de junio de 2010; aceptado el 27 de octubre de 2010

PALABRAS CLAVE

Oxitocina;
Autismo;
Neurobiología;
Apego;
Vínculo

KEYWORDS

Oxytocin;
Autism;
Neurobiology;
Attachment;
Bonding

Resumen La neurobiología del apego investiga la comprensión de los procesos conductuales y los mecanismos neurales afectados en el origen y el mantenimiento del apego entre el lactante y su madre, padre y hermanos. La oxitocina desempeña un papel central en la regulación de las conductas sociales, incluidas la conducta sexual, el apego materno infantil y la memoria social y el reconocimiento. Los valores máximos de oxitocina endógena en las horas siguientes al parto fisiológico en el cerebro del recién nacido se han relacionado con el período sensitivo y el inicio del vínculo materno filial. La manipulación del sistema oxitocinérgico en el período perinatal puede alterar de por vida las respuestas sociales y sexuales en los modelos animales. En el presente artículo se revisan los efectos de la oxitocina endógena y exógena en el período perinatal. Se plantea la hipótesis de que la alteración del sistema oxitocinérgico podría ser uno de los posibles múltiples factores perinatales involucrados en la etiopatogenia del autismo. La alteración del sistema oxitocinérgico se puede producir mediante la administración de oxitocina sintética intraparto o la cesárea programada sin trabajo de parto previo. Se apuntan líneas futuras de investigación en esta área.

© 2010 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Oxytocin and autism: a hypothesis to research. Can perinatal oxytocinergic manipulation facilitate autism?

Abstract The study of the neurohormonal and behavioral processes and neural mechanisms involved in the development of attachment between the infant and the mother has received increased attention over the last years. Oxytocin has been shown to play a central role in the regulation of affiliate social behavior, including sexual behavior, mother infant bonding and

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ibone.olza@salud.madrid.org (I. Olza Fernández).

social memory and recognition. Following normal physiological vaginal birth highest levels plasma endogenous oxytocin are achieved, which has been related to the presence of a sensitive period which seems to facilitate bonding and initial mother and newborn attachment. Perinatal manipulation of peptidic hormones like oxytocin can have life long lasting effects on social and sexual behaviors in animal models. Disregulation of oxytocinergic system has been observed in individuals with autistic disorders. A review of the possible effects of oxytocinergic perinatal manipulation in human newborns is discussed in the present review article. The hypothesis of the possible effect of perinatal oxytocin manipulation on the etiology of autism is discussed. © 2010 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La neurobiología del apego investiga la comprensión de los procesos conductuales y los mecanismos neurales afectados en el origen y el mantenimiento del apego entre el lactante y su madre, padre y hermanos.

La oxitocina (OT) es un péptido formado por nueve aminoácidos que se sintetiza en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo y que se segrega a la sangre desde las terminaciones axonales de la hipófisis posterior. Tradicionalmente se conocían sus efectos en las contracciones uterinas y en la eyección de leche. Ahora sabemos que la OT y la vasopresina desempeñan un papel central en la regulación de las conductas sociales, incluidas la conducta sexual, el apego materno infantil y la memoria social y el reconocimiento^{1,2}. En los mamíferos la interacción madre-infante y otros aspectos del período posnatal pueden afectar profundamente a la conducta, y estos efectos pueden a su vez producir cambios persistentes en los sistemas neuroanatómicos y neuroendocrinos³. La OT, la vasopresina y sus receptores parecen ser el sustrato de la transducción de experiencias tempranas en cambios conductuales a corto y largo plazo mediante mecanismos de epigenética en el período sensitivo temprano⁴.

El inicio de la lactancia, la eyección de leche y el inicio del vínculo dependen, entre otras cosas, de la secreción pulsátil de OT desde la hipófisis posterior^{5,6}, junto con la síntesis de OT por parte de las células mioepiteliales mediante un mecanismo local de retroalimentación positivo⁷. En situaciones de estrés, como la pérdida de sangre abundante, el parto prolongado o la cesárea, la secreción pulsátil de OT se sustituye por una secreción continua que reduce la estimulación de las células mioepiteliales^{8,9}. La OT parece ser la hormona mediadora de la conducta maternal en los mamíferos. El aumento fisiológico de OT en el cerebro materno tras el parto produce en la madre una sensación de euforia, sueño más ligero y aumento del umbral del dolor, así como un incremento de la sensación de cariño hacia su hijo y disminución de la sensación de estrés mediante reducción, entre otros, de los valores de cortisol. Los niveles de esta hormona se encuentran más aumentados en las mujeres que mantienen a sus hijos en contacto piel con piel y, asimismo, presentan nuevas elevaciones de los valores de OT en relación con los períodos de amamantamiento¹⁰. Por tanto, estos procesos (contacto piel con piel precoz y succión) pueden facilitar el apego de las madres por sus hijos por elevación de la OT, además de mejorar el tono uterino tras el parto y disminuir la posibilidad de hemorragia puerperal.

La OT endógena se libera de forma pulsátil y creciente durante el parto fisiológico, y alcanza los valores máximos

en cerebro materno en la hora que sigue al parto⁸. Este fenómeno se ha asociado con la existencia de un período sensitivo temprano durante el cual se produce un escenario neurohormonal específico, tanto en el cerebro materno, como en el del recién nacido, destinado a facilitar el inicio del vínculo materno filial, con algunas características similares a la impronta observada en otras especies^{11,12}. En los nacimientos por cesárea programada sin trabajo de parto previo, no se produce este pico de OT endógena. En trabajos experimentales con mamíferos se ha observado que las hembras que dan a luz por cesárea programada pueden mostrarse indiferentes hacia la cría recién nacida, lo que se ha relacionado con la ausencia de OT endógena³. Se ha especulado que las mujeres que no presentan este aumento de OT endógena podrían igualmente mostrarse indiferentes hacia el cuidado de los hijos o tener más dificultades en la interacción temprana con el lactante³.

Diversas manipulaciones en el período perinatal pueden alterar el escenario neurohormonal fisiológico, tanto de la madre, como del bebé, sin que sean bien conocidas las implicaciones de estas manipulaciones. La cesárea programada, el parto inducido con OT sintética o el parto detenido por antagonistas oxitocinérgicos, como el atosibán, alteran el equilibrio de OT y vasopresina en el recién nacido. Igualmente la separación madre-infante, la lactancia artificial o la ausencia de contacto piel con piel inmediato conllevan disrupción de la liberación endógena de OT, sin que se conozcan en profundidad los efectos a medio y largo plazo de estas manipulaciones en humanos^{3,13}. En otros mamíferos se han estudiado en profundidad los efectos de la manipulación peptídica perinatal en las crías, e incluyen cambios a largo plazo en la conducta social y sexual¹⁴. Además se ha comprobado que los efectos son diferentes en las crías hembras de los varones¹³.

La OT sintética se utiliza en un elevado porcentaje de partos, especialmente en nulíparas¹⁵. El uso de la OT sintética está tan extendido y generalizado que hay una tendencia a asumir que sus efectos son bien conocidos y benignos, e incluso se ha recomendado el uso en dosis mayores para evitar las cesáreas. Sin embargo, se considera que es la droga que con más frecuencia se asocia con efectos adversos prevenibles o evitables en el parto¹⁶.

El impacto de la OT exógena en la conducta y en la lactancia no se ha estudiado en profundidad³. La OT exógena puede: aumentar o imitar la respuesta de estrés; interrumpir la secreción pulsátil de OT y la actividad subsiguiente de las células mioepiteliales necesaria para el inicio de la lactancia^{8,17}; alterar las señales en el receptor de OT de

las células mioepiteliales y endoteliales¹⁸; estimular y luego vaciar las neuronas que segregan oxitocina^{19,20}; alterar el equilibrio de OT y los cambios en la arquitectura neuronal en el período sensitivo del nacimiento, afectando a la adaptación maternal^{21,22}. En síntesis, la OT exógena puede alterar el inicio de la lactancia mediante: alteración de la secreción pulsátil de OT y de las oscilaciones de la concentración, desensibilización de los receptores y, de manera más especulativa, alterando la conducta infantil o maternal. La administración de OT intraparto produce una disminución de los valores de OT en el segundo día del parto y un aumento de la prolactina²³.

A nivel de la conducta del lactante, asumir que la manipulación perinatal con OT no tiene efectos es algo por demostrar y los pocos estudios en animales señalan que esta afirmación probablemente sea inválida³. Los experimentos con perritos de las praderas han mostrado que la manipulación del sistema oxitocinérgico en el período perinatal puede producir cambios de por vida en las conductas de apego y en las conductas sociales, incluidos el emparejamiento de los adultos y las conductas parentales, así como la reactividad del eje HPA, hallazgos que se han repetido en otros mamíferos¹⁴.

Se suele considerar que hay dos barreras que evitan el paso potencial de la OT al cerebro del bebé: la barrera materno-placentaria y la barrera hematoencefálica (BHE) del feto. Por una parte, la barrera placentaria tiene oxitocinasas que parecen efectivas en degradar la OT. Malek et al²⁴ estudiaron la difusión madre-feto y feto-materna de OT y encontraron que el transporte es mayor en dirección madre feto, es decir, que la OT sintética administrada a la madre puede llegar a la circulación fetal. Por otra parte, durante tiempo se pensaba que la OT no podría pasar la BHE, pero se han encontrado importantes excepciones²⁵. La más importante es que, durante el parto, hay una situación de estrés para madre e hijo que puede producir un aumento de la liberación de citocinas, o lo que es lo mismo, producir un estrés oxidativo que ha demostrado que hace que la BHE sea más permeable de lo habitual. Además, la BHE del lactante no está tan desarrollada como la de los adultos y puede ser que sea más permeable para pequeñas moléculas lipídicas insolubles. En síntesis, es posible que durante el parto la OT sintética administrada a la madre pueda pasar las barreras y llegar al cerebro del bebé²⁶. A su vez, diversos estudios han demostrado que el exceso de OT circulante puede desensibilizar los receptores de OT por diversos mecanismos y, por tanto, disminuir los efectos beneficiosos derivados de su actuación.

En el recién nacido humano, las *conductas de apego* más tempranas son las destinadas a mantener la proximidad de la madre e iniciar la lactancia materna (reflejos neonatales primitivos)²⁷, así como las conductas de interacción social con la madre (descritas por Brazelton, NBAS). Los recién nacidos sanos tienen la capacidad de reptar sobre el abdomen materno para encontrar por sí solos el pecho materno en las primeras dos horas de vida y establecer contacto visual directo con la madre, conductas que parecen estar mediadas por la OT junto con un aprendizaje olfatorio.

El *autismo* es un trastorno generalizado del desarrollo que se caracteriza por tres síntomas centrales: alteración del lenguaje y de la capacidad de comunicación, alteración de la interacción social y conductas repetitivas e intere-

ses restringidos. El número de individuos diagnosticados de autismo se ha incrementado en los últimos años²⁸, y la distribución entre sexos es de cuatro varones por cada cinco afectados. En estudios poblacionales se ha observado que, por ejemplo, el aumento de la incidencia acumulada de autismo en la población danesa y californiana se inició entre 1988 y 1989 y ha seguido aumentando²⁸. Hay una importante controversia científica sobre el aumento del diagnóstico de trastornos del espectro autismo.

El potencial de los posibles agentes exógenos tóxicos ambientales en la génesis del autismo está recibiendo gran atención. Se ha observado una posible relación entre alteraciones ambientales en el período perinatal y autismo, sin que esté clara la interpretación de esta asociación^{29–31}. Así la presentación de nalgas y la prematuridad, la cesárea y la edad materna se han asociado con un incremento del riesgo de trastornos del espectro autista (TEA). La asociación entre la presentación de nalgas y los TEA se cree que se debe a un factor etiológico común y no a una asociación causal³⁰.

En el debate actual sobre la etiología y la patogénesis del autismo, se discuten dos aspectos importantes: el papel de la OT y la posible implicación de mecanismos epigenéticos. Algunos autores han planteado la hipótesis de que la manipulación de OT perinatal pueda desempeñar un papel en la génesis del autismo³². La naturaleza de la desregulación epigenética es hasta la fecha desconocida, pero si se describe podría explicar por qué hasta ahora no se han podido identificar alteraciones secuenciales en un huésped con genes candidatos^{4,33}.

La utilización de la OT sintética intraparto, junto con el uso de la anestesia epidural, se generalizó en la mayoría de los países en la década de 1990, sin que hasta la fecha se haya estudiado la posibilidad de que ambos factores combinados desempeñen algún papel en la génesis del autismo. El efecto de la OT sintética en experimentos animales es sexualmente dimórfico, y se desconoce si hay diferencias en el efecto según el sexo en humanos. Merece ser investigada la posibilidad de que la administración de OT intraparto en combinación con fármacos anestésicos pueda estar involucrada en la patogénesis de los trastornos del espectro autista, dado que cada vez es mayor la evidencia de que la OT desempeña un papel crucial en la interacción social de los humanos. Por otra parte, la posible utilidad de la OT en el tratamiento de los síntomas nucleares del autismo también ha comenzado a investigarse. Se está utilizando experimentalmente OT sintética intranasal como posible tratamiento sintomático en adultos con autismo con resultados prometedores^{34,35}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Carter CS, Williams JR, Witt DM, Insel TR. Oxytocin and social bonding. *Ann N Y Acad Sci.* 1992;652:204–11.
2. Insel TR, Young LJ. The neurobiology of attachment. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2:129–36.
3. Carter CS. Developmental consequences of oxytocin. *Physiol Behav.* 2003;79:383–97.

4. Gurrieri F, Neri G. Defective oxytocin function: a clue to understanding the cause of autism? *BMC Med.* 2009;7:63.
5. Nissen E, Lilja G, Widstrom AM, Uvnas-Moberg K. Elevation of oxytocin levels early post partum in women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995;74:530–3.
6. Winberg J. Mother and newborn baby: mutual regulation of physiology and behavior—a selective review. *Dev Psychobiol.* 2005;47:217–29.
7. Cassoni P, Marrocco T, Sapino A, Allia E, Bussolati G. Oxytocin synthesis within the normal and neoplastic breast: first evidence of a local peptide source. *Int J Oncol.* 2006;28:1263–8.
8. Russell JA, Douglas AJ, Ingram CD. Brain preparations for maternity-adaptive changes in behavioral and neuroendocrine systems during pregnancy and lactation. An overview *Prog Brain Res.* 2001;133:1–38.
9. Dewey KG. Maternal and fetal stress are associated with impaired lactogenesis in humans. *J Nutr.* 2001;131:3012S–5S.
10. Matthiesen AS, Ransjo-Arvidson AB, Nissen E, Uvnas-Moberg K. Postpartum maternal oxytocin release by newborns: effects of infant hand massage and sucking. *Birth.* 2001;28:13–9.
11. Klaus M, Kennell J. Parent to infant bonding: setting the record straight. *J Pediatr.* 1983;102:575–6.
12. Bystrova K, Ivanova V, Edhborg M, Matthiesen AS, Ransjo-Arvidson AB, Mukhamedrakhimov R, et al. Early contact versus separation: effects on mother-infant interaction one year later. *Birth.* 2009;36:97–109.
13. Carter CS, Boone EM, Pournajafi-Nazarloo H, Bales KL. Consequences of early experiences and exposure to oxytocin and vasopressin are sexually dimorphic. *Dev Neurosci.* 2009;31:332–41.
14. Henry S, Richard-Yris MA, Tordjman S, Hausberger M. Neonatal handling affects durably bonding and social development. *PLoS One.* 2009;4:e5216.
15. Freeman RK, Nageotte M. A protocol for use of oxytocin. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:445–6.
16. Clark SL, Simpson KR, Knox GE, Garite TJ. Oxytocin: new perspectives on an old drug. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:35.e1–6.
17. Nissen E, Uvnas-Moberg K, Svensson K, Stock S, Widstrom AM, Winberg J. Different patterns of oxytocin, prolactin but not cortisol release during breastfeeding in women delivered by caesarean section or by the vaginal route. *Early Hum Dev.* 1996;45:103–18.
18. Reversi A, Cassoni P, Chini B. Oxytocin receptor signaling in myoepithelial and cancer cells. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2005;10:221–9.
19. Rossoni E, Feng J, Tirozzi B, Brown D, Leng G, Moos F. Emergent synchronous bursting of oxytocin neuronal network. *PLoS Comput Biol.* 2008;4:e1000123.
20. Febo M, Numan M, Ferris CF. Functional magnetic resonance imaging shows oxytocin activates brain regions associated with mother-pup bonding during suckling. *J Neurosci.* 2005;25:11637–44.
21. Jonas W, Nissen E, Ransjo-Arvidson AB, Matthiesen AS, Uvnas-Moberg K. Influence of oxytocin or epidural analgesia on personality profile in breastfeeding women: a comparative study. *Arch Womens Ment Health.* 2008;11:335–45.
22. Leng G, Meddle SL, Douglas AJ. Oxytocin and the maternal brain. *Curr Opin Pharmacol.* 2008;8:731–4.
23. Jonas K, Johansson LM, Nissen E, Ejdeback M, Ransjo-Arvidson AB, Uvnas-Moberg K. 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. *Breastfeed Med.* 2009;4:71–82.
24. Malek A, Blann E, Mattison DR. Human placental transport of oxytocin. *J Matern Fetal Med.* 1996;5:245–55.
25. Banks WA, Kastin AJ. Bidirectional passage of peptides across the blood-brain barrier. *Prog Brain Res.* 1992;91:139–48.
26. Wahl RU. Could oxytocin administration during labor contribute to autism and related behavioral disorders? – A look at the literature. *Med Hypotheses.* 2004;63:456–60.
27. Colson SD, Meek JH, Hawdon JM. Optimal positions for the release of primitive neonatal reflexes stimulating breastfeeding. *Early Hum Dev.* 2008;84:441–9.
28. McDonald ME, Paul JF. Timing of increased autistic disorder cumulative incidence. *Environ Sci Technol.* 2010;44:2112–8.
29. Glasson EJ, Bower C, Petterson B, De Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF. Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61:618–27.
30. Bilder D, Pinborough-Zimmerman J, Miller J, McMahon W. Prenatal, perinatal, and neonatal factors associated with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2009;123:1293–300.
31. Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161:326–33.
32. Ebstein RP, Israel S, Lerer E, Uzefovsky F, Shalev I, Gritsenko I, et al. Arginine vasopressin and oxytocin modulate human social behavior. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1167:87–102.
33. Gregory SG, Connelly JJ, Towers AJ, Johnson J, Biscocho D, Markunas CA, et al. Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism. *BMC Med.* 2009;7:62.
34. Bartz JA, Hollander E. Oxytocin and experimental therapeutics in autism spectrum disorders. *Prog Brain Res.* 2008;170:451–62.
35. 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. *Biol Psychiatry.* 2010;67:692–4.