

## 5. Consecuencias del uso de oxitocina sintética en el manejo del parto hospitalario

**Irache Garnica Martínez**

Matrona en el Hospital García Orcoyen (Servicio Navarro de Salud).

**Fecha recepción:** 16.05.2021

**Fecha aceptación:** 18.06.2021

### RESUMEN

Durante el siglo pasado el manejo del parto ha sufrido una intensa transformación. Hasta hace medio siglo, la mayoría de los partos tenían lugar en la propia casa de la gestante, asistidos por una matrona, donde las condiciones de salubridad no eran generalmente las óptimas (ausencia de agua corriente y calefacción), así como tampoco las condiciones nutricionales y de salud de muchas mujeres. Todo esto, sumado al hecho de el número de hijos era elevado y el espacio intergestacional corto, hacía que la tasa de mortalidad materna e infantil durante el parto fuera muy elevada.

Con los años se impuso la práctica de parir en el hospital, que redujo de forma notoria esas tasas de mortalidad. Sin embargo, el proceso de hospitalización de los partos también trajo consigo algunas consecuencias negativas: aumento del número de cesáreas, episiotomías e inducciones de parto muy por encima de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y, en general, una "deshumanización" del proceso.

Con la rígida aplicación de protocolos hospitalarios y la generalización del uso de la analgesia epidural en el parto, es extremadamente común la desconexión de la mujer con su vivencia y el uso de técnicas y fármacos para conducir un parto en el que se trastoca el complejo mecanismo hormonal que lo guía. Uno de los fármacos más utilizados en obstetricia, junto con los anestésicos, es la oxitocina sintética con el fin de producir o aumentar en número e intensidad las contracciones uterinas. El uso de este análogo de la oxitocina endógena hace que el sistema de retroalimentación hormonal se vea interrumpido y la secreción de oxitocina endógena se modifique por completo.

Las funciones fisiológicas más conocidas de la oxitocina tienen que ver con la producción de contracciones como motor del parto y el inicio y mantenimiento de la lactancia materna. Sin embargo se ha comprobado que la hormona oxitocina es la encargada de modular muchas conductas de relación y apego del ser humano entre otras funciones, de las cuales, todavía existe un gran desconocimiento.

La presente revisión bibliográfica intenta exponer qué consecuencias a corto y largo plazo puede tener el uso masivo

de oxitocina sintética durante el manejo hospitalario del parto.

**Palabras clave:** Oxitocina, Parto obstétrico, Trabajo de parto inducido, Exposición prenatal, Efectos adversos.

### ABSTRACT

*During the last century the management of childbirth has undergone an intense transformation. Until half a century ago, most deliveries took place in the pregnant woman's own home, assisted by a midwife, where health conditions were generally not optimal (no running water and heating) as well as the nutritional and health conditions of many women. All this, together with the fact that the number of children was high and the short inter-seasonal space, made the maternal and infant mortality rate during childbirth very high.*

*Over the years, the practice of giving birth in the hospital was imposed, which significantly reduced these mortality rates. However, the process of hospitalization of births also brought with it some negative consequences: an increase in the number of caesarean sections, episiotomies and inductions of childbirth far above the recommendations of the World Health Organization (WHO) and, in general, a "dehumanization" of the process.*

*With the rigid application of hospital protocols and the widespread use of epidural analgesia in childbirth, it is extremely common to disconnect women with their experiences and use techniques and drugs to conduct a childbirth in which the complex hormonal mechanism that guides it is disrupted. One of the most widely used drugs in obstetrics, along with anesthetics, is synthetic oxytocin in order to produce or increase the number and intensity of uterine contractions. The use of this endogenous oxytocin analogue causes the hormonal feedback system to be interrupted and the endogenous oxytocin secretion to be completely modified.*

*The most well-known physiological functions of oxytocin have to do with the production of contractions as an engine of childbirth and the initiation and maintenance of breastfeeding. However, it has been found that the hormone oxytocin is responsible for modulating many behaviors of relationship and attachment of the human being among other functions, of which, there is still a great ignorance.*

*This literature review attempts to explain what short- and long-term consequences the massive use of synthetic oxytocin may have during in-hospital management of childbirth.*

**Keywords:** Oxytocin, Delivery obstetric, Labor induced, Prenatal exposure delayed effects, Adverse effects.

### 1. INTRODUCCIÓN

#### Oxitocina endógena

La oxitocina (del griego ὀξύς oxy "rápido" y τόκος tokos "nacimiento") es una hormona producida por los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo desde don-

de es transportada a través de los axones neuronales hipotalámicos hasta la neurohipófisis o hipófisis posterior. Ahí se almacena y través del torrente sanguíneo es transportada hacia diferentes partes del cuerpo para ejercer su función, actuando en cierta manera, como un neurotransmisor.

La oxitocina (OT) es un péptido de nueve aminoácidos (nonapéptido), tiene una masa molecular de 1007 Dalton y se mide en Unidades Internacionales (UI). Una unidad internacional de oxitocina equivale a unos 2 microgramos de péptido puro.

Es una hormona cuyas funciones principales radican en conducir el parto, producir la eyección láctea y establecer relaciones afectivas. Sus receptores se hallan principalmente en útero y glándula mamaria, pero también existen en el cerebro, lo cual la relaciona directamente con la conducta maternal.

El número de receptores aumenta progresivamente durante la gestación aumentando considerablemente la sensibilidad del miometrio a la oxitocina; además, también contribuye a elevar su número el aumento de estrógenos y la disminución de prolactina que se produce poco antes de iniciarse el parto (1). Se libera mediante un flujo discontinuo, pulsátil y creciente durante el parto fisiológico, estableciendo un mecanismo de feedback entre útero e hipófisis y alcanza los valores máximos en el cerebro materno en la hora que sigue al parto (2). En las mujeres, la oxitocina es liberada en grandes cantidades tras la distensión del cérvix uterino y la vagina durante el parto (conocido como Reflejo de Ferguson) y en respuesta a la estimulación del pezón por la succión del bebé, facilitando el parto y la lactancia.

### **Acciones periféricas (hormonales)**

- **Contracción uterina:** como motor del parto la oxitocina provoca la liberación de calcio desde las reservas intracelulares del músculo liso, lo que conduce a la contracción del miometrio, imprescindible para la dilatación cervical previa al parto, expulsión fetal y control del sangrado tras el alumbramiento.
- **Lactancia:** la oxitocina en las glándulas mamarias actúa como lactopoyético. Produce la contracción de las células mioepiteliales mamarias, tanto de los alveolos como de los conductos galactóforos, promoviendo el vaciamiento alveolar y la eyección de leche (5). La secreción de oxitocina a este nivel se regula mediante un arco reflejo con la estimulación táctil del pezón (por succión o manipulación) y la estimulación psicológica del neonato. La sensación de la succión del bebé en el pezón se transmite por nervios espinales al hipotálamo e induce a las neuronas productoras a fabricar oxitocina disparando los potenciales de acción en ráfagas intermitentes; estas ráfagas resultan en la secreción de pulsos de oxitocina desde las terminales nerviosas neurosecretoras de la hipófisis mediante un mecanismo local de retroalimentación positiva (2).
- **Respuesta sexual:** facilita conductas de vinculación entre sujetos. Los niveles de oxitocina aumentan durante la excitación y el orgasmo tanto en hombres como en mujeres. Su función está asociada con el contacto y el orgasmo. Actúa sobre el tejido eréctil del pene y se cree que puede

estar relacionada con la eyaculación. De igual manera, media en el orgasmo femenino actuando en los cuerpos cavernosos del clítoris. La contracción muscular genital facilita el transporte del espermatozoides y el óvulo.

- Debido a su similitud con la vasopresina, también llamada hormona antidiurética (ADH), puede reducir ligeramente la excreción de orina. La oxitocina puede estimular la excreción de sodio (natriuresis) y a dosis altas pueden dar lugar a hiponatremia.
- **Modulación de la actividad del eje hipotalámico-pituitario-adrenal.** La oxitocina (debido a su similitud con la vasopresina) inhibe indirectamente la liberación de hormona adrenocorticotropa y de cortisol y, en estas situaciones, puede considerarse un antagonista de la vasopresina.

### **Acciones de la oxitocina en cerebro**

La oxitocina también ejerce funciones como neuromodulador en el sistema nervioso central interviniendo en comportamientos sociales, sentimentales, conducta sexual, conducta parental, apego materno infantil, memoria social y reconocimiento (2).

- **Lazos maternales.** La oxitocina tiene un papel fundamental en el establecimiento de la relación materno/paterno-filial y el apego. El aumento fisiológico de OT en el cerebro materno tras el parto, produce en la madre sensaciones 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, se producen picos de concentración de oxitocina en relación a los períodos de amamantamiento (2).
- **Aumento de confianza y reducción del miedo social.**
- **Acción sobre la generosidad y aumento de la empatía en las relaciones sociales.**
- **Preparación de las neuronas fetales para el parto.** Cruzando la placenta, la oxitocina materna llega al cerebro fetal e induce un cambio en la acción del neurotransmisor GABA de excitador a inhibidor en las neuronas corticales fetales. Esto silencia al cerebro fetal durante el proceso del parto y reduce su vulnerabilidad a la hipoxia.
- Algunas funciones de aprendizaje y memoria se ven disminuidas por la administración central de oxitocina (3).

### **Oxitocina exógena**

En 1953 se descubrió que la oxitocina era un péptido corto que contenía 9 residuos de aminoácidos, con un puente disulfuro entre dos mitades de cisteína en posición 1 y 6. Por la síntesis de esta hormona Du Vigneaud recibió en 1955 el premio Nobel y desde entonces se cuenta en obstetricia con oxitocina sintética altamente purificada.

La oxitocina sintética usualmente comercializada en España bajo el nombre de syntocinon®, es el fármaco más comúnmente usado para inducir o aumentar las contracciones de parto y para prevenir la hemorragia posparto o incrementar el tono uterino en caso de que se produzca. Se comercializa como medicamento y se destruye en el tracto gastrointestinal, y por tanto debe administrarse en forma de inyección o como un spray nasal. En plasma tiene una vida media muy corta, entre 3 y 5 minutos, lo cual ha permitido regular la dosis que se administra y, en casos de hiperestimulación, hipertonia o bradicardia fetal, retirar rápidamente la perfusión. Se metaboliza y excreta en hígado y riñón principalmente (70%).

### **Reacciones adversas potenciales**

La oxitocina está considerada como relativamente segura usada a las dosis recomendadas. Los posibles efectos secundarios más conocidos incluyen (4):

- Sistema Nervioso Central: hemorragia subaracnoidea, crisis epilépticas.
- Sistema cardiovascular: taquicardia, hipertensión arterial, aumento del retorno venoso sistémico, aumento de carga cardíaca y arritmias.
- Genitourinario: problemas de flujo sanguíneo uterino, hematoma pélvico, contracciones uterinas tetánicas, ruptura uterina, hemorragia posparto.
- La administración intravenosa directa sin supervisión profesional de la oxitocina está asociada a hipertonia uterina, rotura uterina, retención placentaria.

Si bien los efectos mecánicos de OT en el útero están bien estudiados, poco se sabe acerca de si afecta el desarrollo neurológico fetal. Estudios recientes dentro del campo de la neurociencia y neurobiología están sacando a la luz efectos de la oxitocina poco conocidos. Se ha descrito durante mucho tiempo que la oxitocina exógena administrada de forma intravenosa no puede entrar al cerebro en cantidades significativas debido a la imposibilidad de cruzar la barrera hematoencefálica, sin embargo esta suposición ha pasado a ser cuestionada. Estudios conductuales indican que la oxitocina circulante podría entrar directamente en el cerebro posterior o actuar sobre el nervio vago, y un estudio en primates no humanos indica que la oxitocina en concentraciones supra fisiológicas que se administra por vía intravenosa o intranasal ingresa al líquido cefalorraquídeo (LCR). 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 (1, 2, 5). En la parte de los resultados de la presente revisión se amplía la información al respecto.

### **Modo de administración**

La oxitocina exógena se usa ampliamente en obstetricia durante todas las fases del parto, desde su inducción, fase prodrómica, período de dilatación y expulsivo así como en el alumbramiento y puerperio inmediato incrementando la actividad eléctrica y contráctil del miometrio. Las recomen-

daciones de infusión varían según los protocolos de cada Unidad Asistencial.

Se comienza preparando una dilución de 5U de oxitocina (Syntocinon®) en 500 ml o 10 UI en 1000 ml de solución salina o Ringer Lactato con el fin de conseguir una concentración final de 10 mUI/ml administrándose siempre con bomba de infusión para permitir una dosificación precisa y evitar la administración de bolus inadvertidos.

La técnica Cardiff consiste en iniciar la perfusión con dosis mínimas que no superen los 1-2 mUI/min, para ir aumentando la dosis progresivamente cada 20 minutos hasta alcanzar la una dinámica de parto que el profesional considere adecuada (3-4 contracciones cada 10 min). Se requieren 20-30 minutos para alcanzar una concentración plasmática estable, motivo por el cual la dosis se puede aumentar tras este intervalo. La respuesta depende mucho de la sensibilidad miometrial, por lo se empleará la dosis mínima eficaz con la que se consiga una correcta dinámica uterina y una progresión adecuada del parto, con un patrón de frecuencia cardíaca fetal tranquilizador.

La dosis eficaz puede conseguirse doblando la dosis o con aumentos de 1-2 mUI/min, dependiendo del protocolo establecido, hasta un máximo de 30 mUI/min (180 ml/h) y no superando las 40 mUI/min (240 ml/h).

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 con el objetivo de provocar y/o aumentar del trabajo de parto y prevenir la hemorragia posparto.

Según la evidencia actual, el manejo activo del alumbramiento puede prevenir hasta un 60% las hemorragias posparto, especialmente mediante la administración de oxitocina en el momento del desprendimiento del hombro anterior. La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) siguiendo estas directrices recomienda el uso de uterotónicos u oxitocina, para favorecer el desprendimiento de la placenta, el control de la hemorragia posparto y de la atonía uterina.

La administración continua de dosis supra fisiológicas de OT para cualquier inducción o aumento de trabajo de parto es sorprendentemente diferente del patrón pulsátil de liberación de oxitocina endógena que se produce durante el parto no medicado (5). La administración de oxitocina exógena intraparto implica la infusión endovenosa continua de la misma que resulta en la inhibición de pulsatilidad fisiológica.

La OT sintética se utiliza en un elevado porcentaje de partos, especialmente en nulíparas (6). 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 (5). Sin embargo es la droga que con más frecuencia se asocia con efectos adversos prevenibles o evitables en el parto (1, 7, 8). Los estudios en otros mamíferos han demostrado que la manipulación de péptidos en el período perinatal ha ocasionado efectos a largo plazo en el comportamiento social y sexual de la descendencia (7).

El uso de oxitocina sintética durante la dilatación, no debería superar el 5-10% según recomendaciones de la OMS, ya que existe creciente evidencia científica sobre los efectos adversos que produce la estimulación de la dinámica uterina de modo artificial, sin embargo en España según los últimos datos publicados (año 2010) está presente en el 53,3% de los partos (9).

En el García Orcoyen, un pequeño hospital comarcal situado en Navarra, las tasas de inducciones y de uso de oxitocina en un periodo comprendido entre el 02/07/2018 y 05/03/2019 en un total de 264 partos, fueron del 26.2 Y 68.9% respectivamente.

Los números constatan que, con respecto a sus vecinos europeos, España es un país especialmente intervencionista pues aunque no sobresale especialmente en tasas de cesáreas, sí lo hace en partos instrumentales, episiotomías e inducciones, sin por ello tener unos resultados especialmente mejores en cuanto a mortalidad perinatal (9).

Según las últimas recomendaciones de la OMS del 2018 para los cuidados durante el parto y para una experiencia de parto positiva se destacan (10):

- “No se ha establecido una duración estándar de la fase latente del período de dilatación y que puede variar ampliamente de una mujer a otra. Sin embargo, la duración de la fase activa del período de dilatación activa (a partir de los 5 cm hasta la dilatación total del cuello uterino) generalmente no excede las 12 horas en los primeros partos y, normalmente, no excede las 10 horas en los partos subsecuentes”.
- “Una velocidad de dilatación del cuello uterino mínima de 1 cm por hora durante todo la fase activa del período de dilatación resulta irrealmente rápida para algunas mujeres y, por ende, una velocidad de dilatación del cuello uterino menor que 1 cm por hora no debe ser un indicador de rutina para la intervención obstétrica”.
- “No se recomienda el uso de intervenciones médicas para acelerar el trabajo de parto y el nacimiento (como la estimulación con oxitocina o la cesárea) antes del umbral de dilatación del cuello uterino de 5 cm, siempre y cuando se aseguren las buenas condiciones del feto y de la madre”.
- “No se recomienda aplicar un paquete de cuidados para el manejo activo del trabajo de parto para la prevención del retraso del trabajo de parto”.
- “No se recomienda el uso de oxitocina para la prevención del retraso del trabajo de parto en mujeres sometidas a analgesia peridural”.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo general

- Recopilar los resultados de la evidencia científica actual en relación a los posibles efectos y consecuencias del uso de oxitocina sintética durante la primera y segunda etapa del parto en el manejo hospitalario del mismo.

### 2.2. Objetivos específicos

- Describir las funciones de la oxitocina endógena en la mujer, especialmente en el parto y puerperio inmediato.
- Identificar los principales órganos diana de la hormona oxitocina, su mecanismo de acción y las implicaciones clínicas que tiene.
- Exponer los usos, indicaciones, farmacodinamia y efectos adversos de la oxitocina sintética.
- Profundizar en el estudio de la fisiología hormonal durante el parto y postparto inmediato y comprender las modificaciones que sufre en presencia de oxitocina sintética.
- Reflejar la evidencia científica disponible acerca de la influencia del uso de oxitocina sintética intraparto y es desarrollo posterior de alteraciones del espectro autista en la descendencia.
- Exponer la relación entre el uso de oxitocina sintética durante el parto y la aparición problemas en el establecimiento y duración de la lactancia materna.
- Mostrar repercusiones menos conocidas que pudiera tener el uso de oxitocina sintética en el manejo del parto intrahospitalario.
- Suscitar la reflexión sobre el manejo actual del parto hospitalario y las implicaciones que pueden tener las decisiones profesionales a corto, medio y largo plazo para la madre, el niño y la sociedad.
- Promover la seguridad del paciente en relación a medicaciones calificadas de “alto riesgo”.

## 3. MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una búsqueda bibliográfica principalmente en fuentes secundarias y terciarias. Se consultaron bases de datos de reconocido prestigio como PUBMED, CINAHL, COCHRANE DATABASE, UPTODATE, WEB OF KNOWLEDGE y GOOGLE ACADEMY e instituciones nacionales y sociedades científicas como AEPED (Asociación Española de Pediatría), SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia) y FAME (Federación de Asociaciones de Matronas de España) así como una búsqueda manual en la revista Matronas Profesión.

### Palabras clave

Primeramente se procedió a disgregar los términos o palabras claves de la propuesta de investigación. “Consecuencias del uso de oxitocina sintética en el manejo hospitalario del parto”.

Las palabras clave de esta proposición son: consecuencias, oxitocina sintética y parto hospitalario. Traducidas al inglés dichos términos serían: Synthetic oxytocin, effects, hospital delivery.

Se localizaron los términos MeSH correspondientes a los descriptores con el fin de acotar la búsqueda, evitar in-

oportunas sinonimias (responsables de muchas ausencias en la recuperación de información), obtener resultados más precisos y reducir el número de trabajos irrelevantes. Para ello se utilizó la herramienta HONSelect que ofrece un catálogo de términos médico-sanitarios y un integrador de búsqueda estricta con el que definir, traducir y recuperar los términos correctos.

Finalmente los términos Mesh utilizados en la búsqueda fueron:

- Oxytocin
- Delivery obstetric
- Labor induced
- Prenatal exposure delayed effects
- Adverse effects

A continuación se detallan las definiciones expuestas en la descripción de cada término de búsqueda:

- Oxytocin: hormona nonapeptídica liberada por la neurohipófisis (glándula pituitaria, posterior). Se diferencia de vasopresina por dos aminoácidos en los residuos 3 y 8. La oxitocina actúa sobre las células musculares suaves, como las que provocan contracciones uterinas y expulsión de leche.
- Delivery obstetric: entrega del feto y la placenta al cuidado de un obstetra o un trabajador de la salud. Los partos obstétricos pueden implicar intervenciones físicas, psicológicas, médicas o quirúrgicas.
- Induced labor: contracción uterina inducida artificialmente.
- Prenatal exposure delayed effects: consecuencias de exponer el feto en el útero a ciertos factores, tales como el fenómeno fisiológico de la nutrición; estrés fisiológico; drogas; radiación; y otros factores físicos o químicos. Estas consecuencias se observan más adelante en la descendencia después del nacimiento.
- Adverse effects: se usa con medicamentos, productos químicos o agentes biológicos en dosis aceptadas, o con agentes físicos o productos manufacturados en uso normal, cuando está destinado a fines diagnósticos, terapéuticos, profilácticos o anestésicos. Se usa también para efectos adversos o complicaciones de procedimientos diagnósticos, terapéuticos, profilácticos, anestésicos, quirúrgicos u otros.

En general no se utilizaron subencabezamientos para no perder resultados relevantes. En el término Mesh "prenatal exposure delayed effects" se activó una opción donde se indicaba: "see also maternal effects".

El término labor induced aparece posteriormente a parturition en la misma cadena de términos Mesh. Ambos términos fueron introducidos en la búsqueda de manera independiente para evitar posibles pérdidas de artículos importantes para la revisión.

La búsqueda realizada en la base de datos Pubmed fue la que mejores resultados obtuvo y en la que menos artículos no relacionados con el tema hubo que descartar.

La estrategia de búsqueda en Pubmed fue la siguiente:

	<b>Término MeSH</b>	<b>Nº artículos</b>
<b>1</b>	OXYTOCIN	18.894
<b>2</b>	PARTURITION	75.036
<b>3</b>	LABOR INDUCED	8.992
<b>4</b>	PRENATAL EXPOSURE DELAYED EFFECTS	26.543
<b>5</b>	ADVERSE EFFECTS	2.060.205
<b>6</b>	<b>1 OR 2 OR 3</b>	90.989
<b>7</b>	<b>6 AND 4 AND 5</b>	94

Después de aplicar como filtro "publicaciones en los últimos 5 años" los resultados se redujeron a 34 artículos relacionados con la pregunta de investigación.

Tras la revisión de los abstract se seleccionaron 8 artículos relacionados con la pregunta de investigación.

Al revisar los 8 artículos procedentes de la estrategia de búsqueda llama la atención que en ninguno de ellos aparece como autora la Dra. Ibone Olza, referente en la defensa del parto natural y públicamente contraria a la medicalización excesiva del parto.

Ibone Olza es licenciada en Medicina y Cirugía, Doctora en Medicina y Especialista en Psiquiatría. También es activista por los derechos de los bebés y las madres y padres en la primera infancia. En el año 2001 cofundó el foro Apoyo Cesáreas y en el 2003 la Asociación El Parto es Nuestro, pertenece a RED CAPS que publica la revista MUJER Y SALUD; a El parto es nuestro y a Vía Láctea, así como a la Sociedad Marcé Internacional dedicada a la salud mental perinatal. Ha sido profesora Asociada de las Facultades de Medicina de la Universidad de Zaragoza y Universidad Autónoma de Madrid. Ha escrito varios libros y numerosos artículos científicos y de divulgación y ha participado como persona experta en la Estrategia de Atención al Parto Normal del Ministerio de Sanidad. En la actualidad trabaja como directora del Instituto Europeo de Salud Mental Perinatal, profesora Asociada en la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá e investigadora en diversos proyectos de salud mental infantil y perinatal. Por todo ello resultaba imprescindible incluir su nombre como referente en el tema que ocupa esta revisión.

En el apartado de búsqueda avanzada se buscó por autor a Olza Ibone, lo que dio como resultado 13 artículos de los cuales 5 estaban publicados dentro de los últimos cinco años. Se descartaron dos de los cinco por no tratar el tema a estudio, sin embargo se hizo una excepción con uno de los 8 publicados anteriormente a los 5 últimos años por ser de gran utilidad aunque fuera publicado en 2012.

En la base de datos UP TO DATE se recopilaban dos artículos que aportaban evidencia a la revisión bibliográfica y en COCHRANE Database sólo se encontró un RCT (Randomized Control Trial) pero su publicación era del año 1998 por lo que fue descartado.

La búsqueda en CINAHL y WEB OF KNOWLEDGE no obtuvo resultados relevantes y GOOGLE Academy fue una herramienta de búsqueda de artículos a textos completos para referencias ya localizadas.

Mediante técnica de snowballing desde las referencias bibliográficas de los trabajos seleccionados se obtuvieron otros 9 trabajos que aportaban información relevante al tema principal de la revisión.

Se revisaron manualmente sitios web oficiales de instituciones nacionales y sociedades científicas como AEPED (Asociación Española de Pediatría), SEGO (*Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia*) y FAME (Federación de Asociaciones de Matronas de España) así como una búsqueda manual en la revista *Matronas Profesión*. En esta última no se obtuvieron artículos de calidad que pudieran ser incluidos en la revisión.

En total han sido revisados 22 artículos de los cuales se extrae la presente revisión bibliográfica.

De los 22 artículos 5 son de acceso libre o "free full text" y los demás se pudieron conseguir a texto completo gracias a la plataforma de la Biblioteca Virtual en Ciencias de La Salud del Sistema Sanitario de Navarra.

### Criterios de inclusión

- Año de publicación: evidencia científica actual publicada en los últimos 5 años.
- Idioma: artículos escritos en inglés o español.
- Relación directa del tema principal del artículo con la pregunta de investigación.

### Criterios de exclusión

- Publicaciones anteriores a 2013 (excepto uno publicado en 2012 por su relevancia para el tema).
- No relevancia para la pregunta de investigación.

## 4. RESULTADOS

De los 21 artículos revisados dos son estudios experimentales, siete son artículos de revisión de literatura, cuatro estudios prospectivos de cohortes, siete corresponden a estudios retrospectivos tipo casos-control y un artículo de opinión en relación a una publicación sobre la implicación del uso de oxitocina sintética en el desarrollo posterior de alteraciones del espectro autista en niños expuestos a ella durante el parto.

Dos de ellos exponen resultados de intervenciones sobre animales y los demás relacionan los efectos del uso de oxitocina sintética en humanos.

La temática con la que se asocia el uso de oxitocina exógena en el parto hospitalario ha sido:

- *Alteraciones del equilibrio hormonal y fisiológico del parto normal:*
  - Alteración de la permeabilidad de las barreras naturales que protegen al feto: placenta y barrera hematoencefálica (BHE).
  - Teoría de la desensibilización de receptores.
- *Lactancia materna:* siete artículos versan sobre los efectos adversos del uso de oxitocina sintética en el establecimiento y mantenimiento de la lactancia materna.
- *Reflejos neonatales:* dos artículos intentan esclarecer el impacto del uso de syntocinon® en la alteración de los reflejos neonatales normales.
- *Autismo:* siete son los artículos encontrados en la revisión que relacionan la oxitocina sintética con alteraciones del espectro autista.
- *Trastorno bipolar:* tema central de uno de los trabajos recopilados.
- *Alteraciones neuroendocrinas o desórdenes en el desarrollo neuropsicológico:* tres referencias intentan aclarar la relación existente con la exposición a oxitocina exógena durante el parto.
- *Apego y conducta materno-filial:* varios son los artículos que exponen repercusiones sobre este apartado pero uno en concreto centra su objetivo principal en este aspecto.

A continuación se detallan los resultados de la revisión atendiendo a los temas más relevantes que se citan en la anterior clasificación.

### 4.1. Alteraciones del equilibrio hormonal y fisiológico del parto normal

#### 4.1.1. Barreras naturales que evitan el paso de oxitocina al recién nacido

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). Por una parte, la barrera placentaria y la barrera hematoencefálica del feto tienen oxitocinasas que parecen efectivas en degradar la OT y reducir las concentraciones de oxitocina sintética en el cerebro del recién nacido. Sin embargo a pesar de ello, algunas concentraciones de oxitocina sintética pueden llegar al cerebro fetal (11).

#### *Barrera placentaria*

Malek et Al. estudiaron la difusión madre-feto y feto-materna de OT y encontraron que la oxitocina atraviesa la placenta en ambas direcciones mediante difusión simple y que el transporte es mayor en dirección madre-feto. Hay poca evidencia de metabolismo placentario y degradación de la oxitocina a medida que se difunde a través de

la placenta, es decir, que la OT sintética administrada a la madre puede llegar a la circulación fetal (12).

La investigación experimental descrita por Palanisamy et Al. intenta probar el paso de oxitocina sintética al feto cuando ha sido administrada a la madre. Para ello infundieron de manera endovenosa un bolo de oxitocina sintética a ratas embarazadas y extrajeron muestras de sangre directamente del corazón fetal a los 15 minutos. Los resultados concluyeron que la administración materna de oxitocina sintética aumentó la oxitocina plasmática fetal y lo hizo de una manera dependiente de la dosis. Destacan que la infusión de oxitocina que se utiliza en los partos se administra de manera diferente (infusión continua) y los resultados de este estudio no pueden ser aplicados directamente. Sin embargo afirman que estos resultados son una prueba fehaciente de que la oxitocina sintética es capaz de atravesar la barrera placentaria (5).

#### *Barrera hematoencefálica (BHE)*

Durante tiempo se pensaba que la oxitocina no podría pasar la BHE, pero diversas investigaciones han puesto en entredicho esta afirmación.

La oxitocina no puede cruzar la barrera hematoencefálica en adultos. Sin embargo, investigaciones en mamíferos han encontrado que en el feto, la barrera hematoencefálica es más permeable sobre todo para pequeñas moléculas lipídicas. Se encontró que los vasos cerebrales en desarrollo parecen ser más frágiles que en el adulto, y que el cerebro fetal es más vulnerable a los fármacos, toxinas y afecciones patológicas, lo que contribuye al daño cerebral y más tarde a trastornos neurológicos.

En particular, se realizaron estudios de difusión de moléculas de 286 y 3000 Da través de la barrera hematoencefálica en fetos. Los estudios descubrieron que tanto las moléculas grandes como las más pequeñas llegaron a la superficie, y que la ruta principal de entrada para esas moléculas en el cerebro fetal parecía ser el fluido espinal cerebral. También se encontró que estas moléculas cruzaron la barrera hematoencefálica del feto por difusión. Este estudio resulta significativo en el caso de la oxitocina que tiene una masa molecular de 1007 Dalton y por tanto puede atravesar la barrera hematoencefálica del feto por difusión (7, 11-13).

Durante el parto, hay una situación de estrés para madre e hijo que da lugar a un aumento de la liberación de citoquinas. Esto produce un estrés oxidativo que hace a la barrera hematoencefálica más permeable de lo habitual, por lo tanto, la oxitocina sintética administrada a la madre podría alcanzar el cerebro fetal. En síntesis, es posible que durante el parto la OT sintética administrada a la madre pueda pasar las barreras y llegar al cerebro del bebé.

Además, la oxitocina sintética que entra en el torrente sanguíneo fetal puede desviar el hígado mientras que el ductus venoso está abierto y puede alcanzar el cerebro fetal sin ningún obstáculo (13).

El artículo de Olza et Al. sobre la implicación de la oxitocina en la modificación de los reflejos neonatales sugiere la capacidad de la oxitocina para cruzar la barrera placen-

taria y sobre todo la barrera hematoencefálica neonatal, sustentándose en que los efectos sobre la conducta de los recién nacidos, supuestamente atribuibles al uso de oxitocina, son todavía evidentes al segundo día de vida (14). Podría plantearse la hipótesis de las drogas a la administración de oxitocina, es decir, la infusión de oxitocina exógena durante el parto llegaría al cerebro del recién nacido y debido a su inmadurez podría tener un impacto más duradero que en adultos (7).

#### **4.1.2. Teoría de desensibilización de receptores**

La teoría de la desensibilización de los receptores de oxitocina, que conduciría a un déficit de los mismos, ha sido utilizada para explicar el posible mecanismo por el que la oxitocina sintética estaría implicada en el origen y desarrollo de múltiples trastornos o patologías detallados más adelante (12).

Técnicas histoquímicas de hibridación in situ revelan que el ARNm del receptor de oxitocina (OXTR) está presente en el cerebro de rata desde el día 13 embrionario y también hay evidencia de la transcripción del gen que codifica los receptores de la oxitocina en el cerebro humano en desarrollo durante el segundo trimestre de gestación (5).

Suponiendo que la oxitocina atraviesa la barrera hematoencefálica del feto humano, ésta penetraría en el líquido cefalorraquídeo y se concentraría allí al mismo nivel que en el plasma. Si la concentración de la oxitocina es suficientemente alta y continúa durante el tiempo suficiente en el líquido cefalorraquídeo en el cerebro del feto, podría provocar la desensibilización del receptor de oxitocina en el cerebro del feto. Si esto sucede, los receptores de la oxitocina afectados desaparecen y no estarían disponibles para su uso posterior por la oxitocina endógena (13).

Gimpl y Fahrenholz observaron que después de estimular el receptor de oxitocina con agonistas durante 5 a 10 minutos, la oxitocina se internalizó dentro de la célula y no se restauró a la superficie de la membrana. Se ha observado que la administración excesiva de oxitocina exógena reduce la síntesis del ARNm del receptor de oxitocina y la disponibilidad de receptores de oxitocina. En consecuencia, la administración de oxitocina durante el parto puede reducir la expresión del receptor de oxitocina y/o causar su desensibilización (11).

Palanisamy et Al, tras su investigación experimental de exposición de células neuronales de embriones de rata a oxitocina sintética, demuestran por primera vez que las células neuronales expresan receptores de oxitocina (en un 98%) y que esa expresión disminuye en un 45% en exposiciones prolongadas (24h) a concentraciones de oxitocina clínicamente relevantes (100nM) ( $p=0.01$ ). Destacan que no pueden afirmar si este es un fenómeno duradero, pero plantean la posibilidad de que la administración materna de oxitocina sintética puede alterar la disponibilidad y la capacidad de respuesta de los receptores de oxitocina a los oxitocinérgicos endógenos. Esto podría tener consecuencias funcionales para el feto porque la oxitocina endógena cambia la actividad del receptor GABAA de la excitación a la inhibición durante el

trabajo de parto y este efecto está mediado por los receptores de oxitocina (5).

Gottlieb M. en su investigación expone datos sobre la cantidad de oxitocina necesaria para la desensibilización del 50% de los receptores de oxitocina en el cerebro fetal. A esta cantidad le denomina unidad de desensibilización. El valor para una desensibilización del 50% de receptores se convierte en 21 D (lo que corresponde a una concentración continua de 5 mili UI de oxitocina por mililitro de líquido cefalorraquídeo durante 4.2 h). También se encontró que no hubo desensibilización después de 3 h de exposición, y casi 100% de desensibilización después de 6 h a esta concentración lo que corresponde a 15 D y 30 D respectivamente. Determinado este cálculo, el autor hace una estimación a la alta de la cantidad de oxitocina infundida en un parto de 12 horas de evolución y compara ambas tasas de oxitocina. Según sus cálculos la cantidad de oxitocina necesaria para un parto de esas características requiere la introducción altas dosis de oxitocina (detalladas en el artículo) durante 12 h. La dosis infundida de oxitocina convertida a unidades de desensibilización estaría en torno a 1.20 D a 1.03 D, lo que supone más que un factor de 10 por debajo del valor límite de 15 D, por tanto no se le asociaría ninguna desensibilización de los receptores de oxitocina (12).

Como ya se ha apuntado en la introducción de la revisión, la oxitocina materna endógena media un cambio temporal en el sistema de neurotransmisión GABA en el feto, éste pasa de excitatorio antes del parto a inhibitorio tras él. Este interruptor es neuroprotector para el cerebro fetal, reduce los episodios anóxicos y proporciona un efecto analgésico al reducir la señalización del dolor. La interrupción del GABA por la oxitocina exógena durante un período de desarrollo sensible podría tener efectos a largo plazo en el papel de este neurotransmisor en el funcionamiento de las zonas prefrontal y límbica. Esto según varios autores podría constituir una posible vía por la que explicar la implicación del uso de oxitocina sintética en patologías mentales como el autismo o el trastorno bipolar (15).

Otras teorías exponen que la oxitocina exógena para inducir el parto podría interrumpir pausiblemente el sistema de respuesta al estrés materno que se ha demostrado que afecta el desarrollo neuronal fetal, la plasticidad neural y la mielinización. El paso del bebé a través del canal del parto se acompaña de una gran liberación de catecolaminas y vasopresina que probablemente facilite la adaptación psicológica tras el parto (13, 15).

#### 4.2. Oxitocina y lactancia materna

Una alimentación óptima resulta fundamental para la salud y el desarrollo de los niños, especialmente en la etapa crítica comprendida entre el nacimiento y los 2 años de vida. La evidencia dice que la lactancia materna es beneficiosa, se asocia con una disminución del riesgo de diabetes y otros trastornos autoinmunes, aporta protección contra enfermedades infecciosas, mejora del cociente de inteligencia y disminuye de la mortalidad entre otros beneficios. Los resultados de estudios biológicos y epidemiológicos muestran que la decisión de no amamantar tiene importantes

efectos negativos sobre la nutrición, desarrollo y salud del niño y de la madre (16).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la leche de las madres contiene todos los nutrientes y la energía que un niño necesita en los primeros seis meses de vida, y continúa suministrando la mitad o más de las necesidades nutricionales del niño durante el segundo semestre y hasta una tercera parte durante el segundo año. Por otra parte, promueve el desarrollo cognitivo y protege al niño de enfermedades infecciosas y enfermedades crónicas (7, 10, 16).

Es por ello que diversos organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y UNICEF recomiendan alimentar a los recién nacidos con lactancia materna exclusiva (sin ningún suplemento debidamente prescrito), directamente del pecho o mediante expresión de leche materna, los seis primeros meses de vida y seguir amamantando junto con alimentación complementaria los dos primeros años de vida del recién nacido o más allá mientras madre e hijo deseen. Estos mismos organismos han lanzado la Iniciativa para la Humanización de la Asistencia al nacimiento y la Lactancia para animar a los hospitales, servicios de salud, y en particular a las salas de maternidad a adoptar las prácticas que protejan, promuevan y apoyen la lactancia materna exclusiva desde el nacimiento. La acreditación Ihan es un importante estándar de calidad de cuidado para hospitales y centros de salud.

Las bajas tasas de lactancia materna y el abandono precoz del amamantamiento acarrearán considerables efectos adversos sanitarios, sociales y económicos para las mujeres, los niños, la comunidad y el medio ambiente que ocasionan un aumento de los gastos nacionales sanitarios y pueden incrementar las desigualdades en salud. La alimentación con leche materna (LM) probablemente es la intervención sanitaria que, con menores costes económicos, consigue mayores beneficios sobre la salud del individuo (16).

La discrepancia entre los registros de intención de lactar y las tasas de abandono de lactancia están revelando un problema de salud pública (6).

Según el informe Alimentación de los lactantes y de los niños pequeños: Normas recomendadas para la Unión Europea publicado en la web <https://www.ihan.es/doc/> las tasas actuales de inicio, exclusividad y duración de amamantamiento en prácticamente todos los países del mundo, incluyendo los de la UE, son bastante más bajas de las recomendadas (17).

En algunos países de la UE las tasas de inicio son muy bajas, pero incluso en los países donde son altas hay una marcada disminución en los primeros seis meses. En todos los países de Europa los índices de lactancia materna exclusiva a los 6 meses son bajos. Dentro de los obstáculos más frecuentes para el inicio y el mantenimiento de la lactancia materna se encuentra el mantenimiento de políticas y prácticas inadecuadas en las maternidades hospitalarias (17).

Según los datos extraídos de las Encuestas Nacionales de Salud (ENS), la tasa de LM en España (incluyendo lactancia materna exclusiva y parcial) a las 6 semanas se ha man-

tenido bastante estable con cifras globales alrededor del 71%. En los últimos 15 años se observa un aumento progresivo de las cifras de LM a los 3 (66.5% en el año 2012) y 6 meses de vida (46,9%). Tanto en la última ENS como en una Encuesta sobre hábitos de lactancia en España se recoge una duración media de la LM en nuestro país de 6 meses. Por otro lado, el porcentaje de lactancia materna exclusiva a los 6 meses en el año 2012 se situaba en torno al 28.5% cifras similares a las globales europeas pero lejanas a la recomendaciones de la OMS-UNICEF (16).

Durante el embarazo, los receptores de oxitocina se expresan en el miometrio y en las glándulas mamarias (también se pueden encontrar en varias regiones del sistema nervioso central, como el área preóptica del hipotálamo, la amígdala y la ínsula). El inicio de la lactancia y la eyección de leche dependen, entre otras cosas, de la secreción de oxitocina por la hipófisis posterior que es regulado a través de un mecanismo local de feedback positivo desencadenado por la succión del bebé entre otros estímulos (7).

El impacto de la oxitocina sintética en la lactancia materna no ha sido estudiado en profundidad. Estudios previos en humanos han determinado una asociación negativa entre la administración de oxitocina sintética intraparto y duración de la lactancia materna exclusiva. Las mujeres con menor dosis de oxitocina durante el parto mantenían una lactancia materna exclusiva mientras las que habían necesitado mayores dosis de oxitocina durante el parto alimentaban a sus hijos con lactancia artificial o mixta con mayor frecuencia (14).

La administración de oxitocina exógena puede alterar el inicio de la lactancia materna de varias maneras: alterando la secreción pulsátil de oxitocina endógena y modificando el mecanismo de retroalimentación hormonal materno. Esto tiende a debilitar la respuesta hormonal materno al amantamiento por desensibilización de los receptores mamaros de oxitocina (lo que debilita el reflejo de eyección de la leche) o por alteración del comportamiento infantil o materno (6, 7).

Por otra parte la administración de oxitocina sintética intraparto ha demostrado disminuir los niveles de oxitocina endógena y aumentar los niveles de prolactina durante el segundo día después del parto (7).

Se ha sugerido que el sistema oxitocinérgico cerebral juega un papel importante en la regulación de los comportamientos ingestivos. El papel del sistema de oxitocina en el control de la alimentación parece estar relacionado con la inducción de respuestas de saciedad (13,14). La administración de agonistas de los receptores de la oxitocina mediante inyecciones intracerebroventriculares (ICV) son capaces de inhibir la ingesta de alimentos y agua en ratas y de inducir la sed en hombres y mujeres. La administración periférica de oxitocina en altas dosis generó hipofagia, lo que sugiere que la oxitocina afecta la alimentación (11, 14).

Para conseguir una lectura más ágil se han ordenado los artículos por año de publicación y han sido referenciados en esta parte del texto como indica la siguiente tabla:

	Título del artículo	Referencia en la revisión
LM 1	Oxitocina y autismo: Una hipótesis a investigar. ¿La alteración de la producción de oxitocina endógena en torno al parto puede estar involucrada en la etiología del autismo?	2
LM 2	New feeding behaviour depressed by intrapartum oxytocin: a pilot study	14
LM 3	Synthetic oxytocin and breastfeeding: reasons for testing an hypothesis	6
LM 4	Intrapartum Synthetic Oxytocin Reduce the Expression of Primitive Reflexes Associated with Breastfeeding	11
LM 5	The relationship of the administration of intrapartum Synthetic Oxytocin and Breastfeeding Initiation and Duration Rates	8
LM 6	Cessation of breastfeeding in association with oxytocin administration and type of birth. A prospective cohort study	7
LM 7	Intrapartum synthetic oxytocin and breastfeeding: a retrospective cohort study	19

### Descripción breve de los artículos revisados

De los 7 artículos que relacionan el uso de oxitocina exógena con la lactancia materna, dos, LM2 y LM 4, centran su objetivo principal en otro tema (los reflejos neonatales) y sus características están detalladas en otros apartados de la revisión. Tres de ellos son revisiones que incluyen muchos de los artículos que se detallan a continuación (LM 1, LM 3 y LM7). Se han revisado dos estudios prospectivos de cohortes (LM 5 y LM 6) de los cuales uno tiene un gran número de muestra y en ambos fue calculado anteriormente para poder arrojar resultados estadísticamente significativos.

El artículo LM 6 publicado en 2018 fue llevado a cabo en un hospital terciario en España. Detalla los resultados de un estudio prospectivo de cohortes bien diseñado y realizado en 529 pacientes (muestra previamente calculada para poder obtener resultados con potencia estadística). Se dividió la muestra en cuatro grupos atendiendo al tipo de parto (vaginal o cesárea) y el uso o no de oxitocina sintética durante la dilatación y expulsivo ya que en todos los casos a estudio el alumbramiento fue dirigido como indica la SEGO (administración 5UI de syntocinon en bolo a la salida del hombro anterior). Se controlaron las variables de confusión y los resultados fueron sometidos a determinados test de regresión para determinar el impacto de dichas variables sobre los resultados. Los propios autores exponen las limitaciones del estudio y explican su posible repercusión en los resultados (uso dispar de analgesia epidural entre los distintos grupos, pertenencia del hospital a la Ihan lo que podría reducir la validez externa y la consideración de LME a los 6 meses a la alimentación con leche materna independientemente de si se ha introducido alimentación complementaria o no).

El segundo estudio prospectivo (LM 5) tiene un menor número de muestra (N= 96). La muestra, el diseño y las limitaciones son los mismos que en el estudio LM 4 porque ambos artículos están basados sobre la misma investigación, sólo que este artículo se centra en detallar los resultados relacionados con la lactancia materna en vez de los relacionados con los reflejos neonatales. Las características de este artículo se exponen en el apartado de resultados sobre los reflejos neonatales. Los datos sobre la lactancia al mes, 3 y 6 meses postparto se obtuvieron tras cuestionarios realizados vía telefónica a las madres donde los entrevistadores estaban cegados a la intervención durante el parto.

El artículo codificado como LM 7 es un estudio retrospectivo de cohortes realizado en Portugal durante 2015 y 2016. Con una cohorte expuesta a oxitocina sintética durante el parto del 101 gestantes y una cohorte no expuesta a la droga de 100 embarazadas a término. Los resultados sobre la lactancia fueron recogidos a la hora del parto, durante el segundo día y a los tres meses. Se tuvieron en cuenta los posibles factores de confusión y se analizaron los resultados en base a ello. Los autores exponen como principales limitaciones del estudio el pequeño número de muestra y la heterogeneidad de las características de la muestra entre las dos cohortes (paridad, uso de epidural y otros nuevos como exposición a tabaco e IMC pregestacional). En este estudio no se tuvo en cuenta la dosis total de oxitocina administrada, ni la dosis utilizada para el alumbramiento que en todas las pacientes, expuestas y no expuestas, se utilizó y fue la misma.

Por último el artículo LM 3 se trata de un artículo-revisión que trata de sacar a la luz las consecuencias del uso abusivo de la oxitocina sintética en el manejo del parto (tema central de la presente revisión bibliográfica) publicado por el Dr. Odent (autor referente en temas de fisiología de parto y parto no intervenido). Se citan varios artículos que ofrecen resultados negativos del impacto de uso de oxitocina en lactancia materna, reflejos neonatales, desórdenes del desarrollo neuropsicológico, problemas psicopatológicos en la niñez y variaciones en el coeficiente intelectual de la descendencia en función del uso o no de dicho fármaco durante el parto. Concluye afirmando que la asistencia farmacológica durante la labor de parto puede influir negativamente en la lactancia e indica que en los países desarrollados es difícil evaluar el rol de cada componente de esa asistencia. Se vuelve a poner de manifiesto con gran énfasis el uso de analgesia epidural como principal factor de confusión en los estudios que intentan esclarecer las consecuencias de la oxitocina sintética y anima a desarrollar trabajos en países en vías de desarrollo como China o Brasil, donde el uso de oxitocina para inducir y aumentar la labor del parto está muy extendido pero sin embargo las mujeres no tienen acceso a la analgesia epidural.

Todos los trabajos a los que hace referencia este artículo muestran resultados a favor de la implicación negativa de la oxitocina sintética y no se menciona ningún estudio que no encuentre diferencias estadísticamente significativas o resultados contradictorios entre investigaciones, lo que indica un sesgo de selección por parte del autor. A penas ofrece detalles sobre los métodos de estudio o los análisis estadísticos aplicados. Algunos de los estudios a los que se refiere están incluidos en la presente revisión, por lo que

no se hace referencia explícita a los resultados expuestos en este artículo a excepción de un estudio llevado a cabo en Málaga que aunque fue publicado en 2006, es el más detallado en esta revisión del Dr. Odent.

El mencionado artículo ofrece datos sobre una investigación realizada a una muestra randomizada de 400 pacientes de los 7465 partos registrados en 2006 en un hospital terciario de Málaga (Hospital Universitario Carlos Haya). Se consiguieron datos sobre lactancia materna de 316 pacientes de la muestra. De ellos 189 fueron expuestos a oxitocina sintética durante el manejo del parto. Los resultados obtenidos se exponen más adelante.

### **Principales resultados**

#### *Tasas de lactancia materna en determinados cortes temporales*

Los resultados de los artículos revisados arrojan datos discordantes sobre la influencia del uso de oxitocina y las tasas de lactancia materna exclusiva en diferentes cortes temporales.

Los estudios LM 5, LM 6 y LM 7 coinciden en no revelar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las tasas de Lactancia Materna al mes, 3 y 6 meses postparto entre mujeres que habían recibido oxitocina sintética en el manejo del parto y aquellas que no la habían recibido, por tanto según estos resultados, la administración de oxitocina sintética durante el parto no estaría asociada con el abandono de la lactancia materna (7, 8, 18).

Sin embargo los autores del artículo LM 6 afirman que los partos vaginales en los que no se había utilizado oxitocina sintética mostraban las mejores tasas de lactancia materna (sin significación estadística) a los 3 y 6 meses y los porcentajes de LME eran menores cuando las madres recibían oxitocina (7).

El artículo LM 7 encontró diferencias estadísticamente significativas entre diadas madre-hijo expuestas y no expuestas a oxitocina en las tasas de amamantamiento durante la primera hora del nacimiento ( $p= 0.03$ ) a favor de los no expuestos, sin embargo estas diferencias se diluían al segundo día posparto. Tampoco encuentran diferencias estadísticamente significativas en lactancia materna exclusiva a los 3 meses, aunque las tasas de lactancia materna siguen siendo mayores en la cohorte no expuesta. En las conclusiones sugieren que la oxitocina sintética intraparto puede influir en el establecimiento de la lactancia durante la primera hora posparto y referencian el artículo LM 2 por la similitud de resultados (18).

Los autores del artículo LM 5 apuntan que un estudio piloto realizado anteriormente sugería que el uso de oxitocina podría influir en las tasas de lactancia materna y dan importancia al hecho de que el uso de analgesia epidural puede ser un factor de confusión importante en este tipo de estudios, así como las diferencias en paridad entre las cohortes expuesta y no expuesta a oxitocina exógena (8).

En el artículo de revisión del Dr. Odent y en concreto en el estudio llevado a cabo en Málaga en 2006 se determinó una mayor probabilidad lactancia artificial al nacimiento

en los partos en los que se utilizó oxitocina sintética (odds ratio de 1.451 con un intervalo de confianza al 95% entre 1.288-1.635) y una probabilidad más del doble de abandono de lactancia materna a los tres meses (odds ratio 2.294 con un intervalo de confianza al 95% entre 1.406-3.743) (6).

#### *Relación entre dosis total de oxitocina y tasas de lactancia materna*

No se encontró asociación entre la dosis total de oxitocina utilizada en el parto y el abandono de la lactancia a los 3 y 6 meses, pero las tasas de lactancia materna exclusiva a los 3 meses tienden a disminuir conforme las dosis de oxitocina administrada aumentaban (7).

Según el artículo LM 2 (N=20) las madres que continuaron amamantando de forma exclusiva a los 3 meses después del parto habían recibido una dosis total significativamente menor de oxitocina que las que no estaban amamantando exclusivamente ( $p=0.04$ ). Sugieren que la relación negativa observada entre la dosis de oxitocina y la suplementación temprana o la alimentación artificial podría estar relacionada con el efecto inhibitorio sobre recién nacido en lugar de por un efecto sobre la madre (14).

#### *Relación entre alumbramiento dirigido y lactancia materna*

En el artículo LM 6 se encontró asociación entre dosis de oxitocina administrada en el puerperio inmediato (dos primeras horas posparto) y el cese de lactancia materna a los 3 y 6 meses en el artículo (7).

Sin embargo en muchos artículos se citan investigaciones anteriores como la de Jodan et al que arrojan resultados opuestos en las que sí se habría detectado un impacto negativo del uso de oxitocina en el puerperio inmediato sobre las tasas de lactancia (19).

#### *Otros resultados sobre la lactancia materna*

- *Nacimiento por cesárea.* El resultado más interesante del estudio LM 6 identifica (considerando los posibles factores de confusión) el nacimiento por cesárea sin administración de oxitocina previa como el mayor factor de riesgo de abandono de la lactancia materna exclusiva al mes, 3 y 6 meses posparto con una ODDS ratio de 2.51 ( $p < 0.001$  usando un intervalo de confianza del 95%) (7).
- *Influencia del IMC materno.* Según los resultados del estudio LM 7, el IMC (Índice de Masa Corporal) pregestacional fue el mejor predictor de abandono de lactancia materna a los tres meses postparto ( $p=0.007$ ) sin encontrar relación del mismo hecho con otros aspectos como la paridad, el tabaco o el uso de chupete (18).

### **4.3. Oxitocina y reflejos neonatales**

Los reflejos neonatales primitivos son un grupo de respuestas innatas reflejas no condicionadas, comportamientos espontáneos y reacciones a estímulos endógenos o ambientales. Se desarrollan durante la vida fetal y se observan en todos los recién nacidos a término sanos al nacer. Algunos de ellos han sido ampliamente estudiados como conductas estimulantes y claves en la alimentación (14). Están destina-

dos a mantener la proximidad con la madre e iniciar la lactancia. El contacto piel con piel entre la madre y el recién nacido facilita el agarre espontáneo, entre otros factores, debido a los reflejos primitivos (11).

Dos de los 21 estudios revisados intentan relacionar el uso de oxitocina sintética durante el parto con posibles alteraciones de respuesta neonatal manifestada por cambios en los reflejos neonatales.

Los dos estudios están hechos por el mismo equipo y los autores se repiten en ambos. El diseño y desarrollo de la parte práctica del estudio es el mismo en los dos. En ambos se instruye a las madres para que no alienten el amamantamiento en sus hijos puesto que el objetivo de ambos es estudiar los reflejos primitivos manifestados por el bebé que se relacionan con la lactancia, en cambio, sí se les permite coger, tocar y hablar al recién nacido. En ambos estudios todas las prácticas se realizaron de acuerdo con la Iniciativa de Humanización para el Nacimiento y la lactancia. Inmediatamente después del nacimiento, los recién nacidos se colocaron en contacto piel con piel durante 90 minutos seguidos, las sesiones de lactancia fueron realizadas a demanda, y no fueron restringidas en ningún momento. Se utilizó el contacto piel con piel y la postura biológica de crianza o posición de nutrición biológica (contacto piel a piel, con el recién nacido vestido sólo con un pañal, y colocado en íntimo contacto con el pecho desnudo de la madre en un ángulo de 30–64°). Los criterios de inclusión y exclusión y los reflejos neonatales estudiados fueron los mismos. En ambos estudios se grabó el comportamiento de los neonatos al menos durante 15 minutos. En el primer estudio se grabó a todos tras las primeras 48 horas de vida y en el segundo, el momento de grabación fue elegido por los padres siempre que hubiera pasado al menos una hora desde la última sesión de amamantamiento y tras mínimo 6 horas de vida del recién nacido.

El primer artículo (LM 2) es un estudio piloto descriptivo con un pequeño número de muestra (N=20) en el que se compara la dosis de oxitocina exógena recibida con el comportamiento fetal durante la estancia hospitalaria. Todas las madres recibieron anestesia epidural y también todas ellas recibieron oxitocina en mayor a menor medida (en 9 casos se utilizó para inducir el parto y en los 11 restantes para aumentar la labor de parto). Entre las limitaciones que se destacan en el desarrollo del artículo están el pequeño número de muestra, la ausencia de controles (mujeres que no recibieron oxitocina sintética) y que todas ellas recibieron analgesia epidural, lo que puede comportarse como un factor de confusión en los resultados del estudio ya que hay pruebas sólidas de que la analgesia farmacológica durante el parto puede interferir con la búsqueda del pecho y la conducta del recién nacido (17).

El segundo artículo LM 4 es un estudio prospectivo de cohortes en el que se calculó el número de muestra necesario aceptando un riesgo alfa de 0.05 que intenta paliar la ausencia de controles en el anterior estudio. La cohorte expuesta consta de 53 diadas madre-hijo y la no expuesta de 45. En este estudio los padres eligen el momento en el que grabar las conductas del recién nacido, pero siempre tienen lugar al menos una hora después de la última

sesión de lactancia y siempre tras las 6 primeras horas postparto.

Ambos estudios arrojan resultados estadísticamente significativos entre el uso de oxitocina sintética y la disminución de reflejos neonatales manifestados por los recién nacidos en los primeros días de vida.

El primer estudio se encontró una relación estadísticamente significativa ( $p=0.03$ ) entre el uso de oxitocina sintética y la ausencia del reflejo de succión, lo que sugiere que la oxitocina inhibe dicho reflejo afectando consecuentemente de manera negativa a la lactancia materna. El reflejo de deglución también se vio afectado por las dosis crecientes de oxitocina pero esta vez la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0.06$ ) (14).

En el estudio de cohortes con mayor número de muestra los reflejos rítmicos ( $p=0.01$ ) y antigravitorios ( $p=0.04$ ) (mirada, succión, movimientos de mandíbula y reflejo de deglución) y en su conjunto todos los reflejos primitivos neonatales ( $p=0.02$ ) están disminuidos en el grupo expuesto a oxitocina con significación estadística (11).

Sin embargo no se encontraron diferencias en el estado de conciencia del recién nacido (medido por la escala Brazelton), en los reflejos endógenos (llevar mano a la boca, flexión y extensión de dedos, manos y pies, apertura de boca y sacar la lengua) ni en los motores (giros de cabeza, balanceo, agarre plantar y abanico de dedo de Babinski) (11).

En relación al efecto dosis-respuesta ambos artículos arrojan resultados contradictorios. Mientras que el estudio observacional informa de un efecto dosis respuesta en la alteración del reflejo de succión, el estudio de cohortes expone que no se observó correlación alguna entre dosis de oxitocina y porcentaje de reflejos manifestados ( $r=0.03$ ;  $p=0.82$ ).

En el estudio de cohortes se aplicó un análisis de regresión para estudiar las diferencias epidemiológicas entre ambas cohortes y ver si éstas pudieran influir en la expresión de los reflejos neonatales primitivos y no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa que no fuera el uso o no de oxitocina sintética (11).

Según los autores son los primeros estudios que intentan dar luz en humanos a la posible repercusión del uso de oxi-

tocina en aspectos concretos del comportamiento neonatal que interfieran en la lactancia materna y alimentación del recién nacido.

En ambos estudios se concluye que la administración de oxitocina exógena en el parto influye en la manifestación de algunos reflejos neonatales y se sugiere que la oxitocina sintética es capaz de atravesar la placenta causando un efecto en los recién nacidos a corto plazo (observado en los primeros días de vida).

También sugieren que los efectos inhibitorios de la oxitocina administrada durante el parto en los reflejos neonatales primitivos (especialmente, en los reflejos rítmicos de la succión, movimientos de la mandíbula y la deglución) que implican la correcta transferencia de alimentos pueden ser interpretados de manera similar a los efectos anoréxicos de la administración intracerebroventricular de oxitocina en animales (11).

#### 4.4. Oxitocina y autismo

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 intereses restringidos.

Según la Confederación de Autismo Española no se sabe con seguridad el número de casos que existen en España, ya que no se cuenta con estudios poblacionales ni censos oficiales. Las cifras de estudios epidemiológicos realizados en Europa apuntan una prevalencia de aproximadamente 1 caso de TEA (Trastorno del Espectro Autista) por cada 100 nacimientos (Autism-Europe aisbl 2015). En estudios realizados en EEUU (CDC, 2012) los datos son de 1 por cada 88 recién nacidos.

El número de individuos diagnosticados de autismo se ha incrementado en los últimos años de forma global. Es posible que este incremento se deba a una mayor precisión de los procedimientos e instrumentos de diagnóstico, a la mejora en el conocimiento y la formación de los profesionales, o ciertamente, a un aumento real de la incidencia de este tipo de trastornos sin causa filiada de momento. La distribución entre sexos es de cuatro varones por cada cinco afectados.

Artic.	Tipo de estudio	Nº de muestra	Resultados significativamente estadísticos	Resultados secundarios	Limitaciones	Puntos a favor
1	Observacional	20	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ reflejo de succión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ rreflejo de deglución</li> </ul>	Pequeño nº de muestra, ausencia de grupo control y uso de epidural	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exposición de las limitaciones</li> </ul>
2	Prospectivo de cohortes	95 (53 expuestos y 45 no expuestos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ reflejos rítmicos</li> <li>↓ reflejos antigravitatorio</li> <li>↓ reflejos primitivos neonatales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausencia de efecto dosis-respuesta</li> </ul>	Mayor nº de multiparas en grupo control, mayor uso de epidural en los casos, la filmación del vídeo ocurrió con menos horas de vida en el grupo exposición, el grupo expuesto era mayor	<ul style="list-style-type: none"> <li>Análisis de las posibles variables demográficas que pudieran interferir en los resultados.</li> <li>Exposición de las limitaciones</li> </ul>

Los trastornos del espectro autista (TEA) son altamente hereditarios, y aunque la predisposición genética a esta condición ha sido firmemente establecida, con un riesgo relativo de más del 18% si los hermanos mayores padecen dicho trastorno, la etiología exacta sigue siendo desconocida (20, 21).

Son numerosos los estudios sobre la predisposición genética al desarrollo de este desorden, sin embargo, la discordancia en algunos de los resultados demuestra que los factores ambientales pueden influir en el desarrollo normal o alterar procesos regulatorios. La investigación ha demostrado que los factores ambientales pueden jugar un papel crucial en el desarrollo de estos trastornos (5, 21). El parto prematuro, el bajo peso para la edad gestacional, anomalías congénitas, bajas puntuaciones en el test de Apgar, edad materna avanzada, síndrome metabólico materno, tabaquismo y exposición a agentes betamiméticos durante el embarazo pueden jugar un papel, pero no hay evidencia suficiente para implicar causalmente ninguno de estos factores (21). En contraste se ha sugerido que la hipertensión materna, proteinuria y la preclamsia pueden proteger de las alteraciones del espectro autista (21).

Un reciente estudio sobre gemelos dicigóticos y monocigóticos concluyó que los factores ambientales que influyen la susceptibilidad al autismo pueden ejercer su efecto durante el período prenatal y postnatales tempranos (20).

La oxitocina es un neurotransmisor con importantes efectos en el sistema nervioso central, la reproducción, comportamiento social y la función cognitiva por sus posibles influencias y cada vez es mayor la evidencia de que la OT desempeña un papel crucial en la interacción social de los humanos (21).

La oxitocina ha sido vinculada a los desencadenantes de los TEA a nivel molecular, y se ha postulado que la variación polimórfica en el gen receptor de la oxitocina puede estar asociado con el desarrollo de dichos trastornos dependiendo de las condiciones ambientales perinatales (20, 21). Como resultado, se baraja la hipótesis de que la administración de oxitocina durante el parto puede contribuir al desarrollo de los TEA por regulación negativa de los receptores de oxitocina en el cerebro fetal (5, 21).

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 (22).

La hipótesis del Impacto Epigenético del Parto sugiere que la manipulación de la oxitocina intraparto puede llevar al feto a anomalías de remodelación genómica que conducen a la expresión de un gen anormal lo que podría causar enfermedades, alteraciones de la comunicación y problemas de comportamiento durante el periodo neonatal y durante la edad adulta desconocidas hasta la fecha (11).

De los 21 artículos revisados, siete centran su objetivo principal en establecer relaciones entre el uso de oxitocina sintética durante el parto y desarrollo posterior de anomalías del espectro autista en la descendencia aunque son más los artículos que dan pinceladas sobre este tema. De estos

siete artículos, tres son estudios retrospectivos que recogen información desde bases de datos de nacimientos, registros epidemiológicos estatales y bases de datos de investigación educativa y los relacionan con desarrollo o no de anomalías del espectro autista en la descendencia procedente de dichos partos. Dos son artículos editoriales o columnas de opinión y otro intenta poner luz sobre la teoría de desensibilización de receptores de oxitocina y su implicación en el desarrollo del autismo. El último es un estudio experimental en embriones de rata que intenta esclarecer si hay cambios neurológicos en el cerebro fetal expuesto a oxitocina.

Para conseguir una lectura más ágil se han ordenado los artículos por año de publicación y han sido referenciados en esta parte del texto como indica la siguiente tabla:

	Título del artículo	Referencia en la revisión
AUT 1	Association of autism with induced or augmented childbirth in North Carolina Birth Record (1990-1998) and education research (1997-2007) databases	21
AUT 2	Does augmentation or induction of labor with oxytocin increase the risk for autism?	22
AUT 3	Induction or augmentation of labor and autism	23
AUT 4	Pitocin and autism: an analysis of oxytocin receptor desensitization	13
AUT 5	Increased Risk of autism development in children whose mothers experienced birth complications or received labor and delivery drugs	24
AUT 6	Social impairments among children perinatally exposed to oxytocin or oxytocin receptor antagonist	25
AUT 7	Oxytocin alters cell fate selection of rat neural progenitor cells in vitro	5

Los dos artículos de opinión (AUT 2 y AUT 3) versan y citan textualmente los resultados de un estudio de gran envergadura desarrollado en Carolina del Norte (AUT 1). Casi todos los trabajos sobre este tema lo incluyen en sus referencias, sin embargo, dicho artículo no se encontraba entre los resultados que ofreció la estrategia de búsqueda detallada en el segundo punto de la presente revisión, por lo que se consiguió mediante técnica de snowballing introduciendo el título del artículo en el apartado de búsqueda avanzada en Pubmed.

#### AUT 2

Este artículo se trata de un estudio retrospectivo que implica a 625.042 nacimientos en Carolina de Norte cuyos datos han sido contrastados con más de 5.500 niños con denominación de autismo documentada en bases de datos y registros de educación del mismo estado donde se incluye una designación específica para el autismo. El gran número de muestra pretende superar las limitaciones de muchas investigaciones realizadas sobre el mismo

tema con escaso número de participantes. También se tuvo en cuenta la variable sexo y se clasificaron los resultados de acuerdo a ella. El estudio relata con detalle las fuentes de datos y como fueron corroborados y comprobados para evitar errores. Por ejemplo los casos de designación de autismo recogidos en las bases de datos fueron corroborados por psicólogos escolares con la aplicación de test individualizados. Los métodos de selección y análisis estadísticos también están descritos, sin embargo la interpretación resulta algo confusa y no se exponen gráficos que aclaren los resultados. Se exponen como posibles limitaciones posibles factores de confusión no controlados (ausencia de registros de potenciales factores de daño neurológico como episodios de taquisistolia, anomalías en trazados cardiotocográficos, exposición a fármacos...) ausencia de datos paternos, no se clasifica a los pacientes por grados de severidad, etc.

En cuanto al uso de oxitocina se clasificó la muestra según cuatro categorías o variables: partos sin uso de oxitocina sintética, partos inducidos y con labor aumentada, solamente inducidos o solamente con labor aumentada (uso de oxitocina para aumentar la cantidad o intensidad de las contracciones espontáneas en un parto). No se detalla la forma de inducción del parto ni la dosis de oxitocina utilizada.

Se clasificó la muestra atendiendo a determinadas características para obtener resultados más precisos en base a ellas por ejemplo el sexo del recién nacido.

En el análisis estadístico se aplicaron test de regresión logística para controlar los posibles factores de confusión que modificaran la relación entre la inducción/aumento de labor del parto y el desarrollo posterior de autismo.

Los autores se muestran muy cautos en la discusión y aclaran que los resultados del estudio se deben tomar con cautela. Aclaran que la intención del artículo no es demonizar las inducciones o aumentos de labor de parto ya que tienen indicaciones médicas y beneficios significativos y han supuesto mejoras importantes en las tasas de muerte fetal intraútero o intraparto. Se exponen estudios con resultados favorables de éstas prácticas en situaciones concretas (20).

Según los autores queda sin aclarar si la asociación de la inducción o aumento de parto tiene relación con el desarrollo del autismo por sí misma o por causas relacionadas como los efectos de las medicaciones utilizadas, las condiciones obstétricas previas o eventos intraparto favorecidos por la intervención. Concluyen diciendo que los resultados no son suficientes para sugerir cambios en los estándares de cuidado que implican inducciones o aumentos de labor de parto pero si son necesarios nuevos estudios que aclaren dicha asociación.

El artículo codificado como AUT 2 es un artículo editorial que versa sobre los resultados de la investigación de Gregory et al. expuesta en las líneas anteriores de la presente revisión. Este trabajo se centra en dar luz a las limitaciones de la citada investigación, con el objetivo de no crear alarma social, debido según dicen, a la gran repercusión de esta investigación en Estados Unidos y Europa.

En el artículo AUT 3 se exponen 4 columnas editoriales muy parecidas en forma, contenido y objetivo al artículo AUT 2.

Intentan poner en tela de juicio el método de estudio y los resultados del artículo AUT 1 para minimizar el impacto de sus conclusiones en la sociedad.

En el artículo AUT 4 el autor desarrolla un cálculo matemático para determinar la cantidad de oxitocina necesaria para desensibilizar los receptores de oxitocina en el cerebro fetal. Expone fórmulas matemáticas y datos de las tasas de desensibilización del 0%, 50% y 100% de los receptores de oxitocina pero no menciona la fuente de donde extrae dichos datos.

El artículo AUT 5 muestra los posibles efectos del uso de oxitocina y fármacos anestésicos en el desarrollo de desórdenes del espectro autista en niños expuestos a ellos durante el nacimiento. Se trata de una investigación retrospectiva de casos-controles donde se entrevista a madres de 49 niños diagnosticados de autismo y se comparan con controles formados por madres de 104 niños con la misma edad pero sin diagnóstico de autismo. Se investiga la exposición a drogas (oxitocina y analgesia epidural) durante el parto. Se aplicaron test estadísticos para determinar la significancia de los resultados y los posibles factores de confusión, sin embargo al basar los resultados en entrevistas de datos acontecidos hace tiempo, pueden aparecer sesgos de recuerdo. Posteriormente se analizan independientemente los datos recogidos de una base de datos sobre casos de autismo y se comparan con una muestra simple de controles (sin diagnóstico de autismo).

La investigación AUT 6 se trata de otro estudio retrospectivo que parte de datos recogidos de registros hospitalarios. Cuenta con un número de muestra de 242 niños y trata de estudiar la implicación del uso de la oxitocina exógena (sólo para aumentar la labor de parto) y los antagonistas de los receptores de la oxitocina en el desarrollo posterior del autismo. Dividen la muestra en cuatro grupos: uso tractocile + nifedipino para tratar las amenazas de parto prematuro, uso de nifedipino, uso de oxitocina para aumentar la labor de parto y grupo sin tratamiento alguno. Se pasaron diferentes test estandarizados a la descendencia y se compararon los resultados. Se intentó controlar los posibles factores de confusión en variables demográficas y médicas entre los grupos y los analistas estaban cegados al grupo de tratamiento. Las limitaciones más importantes de este estudio son el pequeño número de muestra y la imposibilidad de separar los efectos de distintos fármacos a los que fueron expuestas las gestantes durante el parto.

El artículo AUT 8 se trata de un experimento in vitro que trata de determinar si la exposición a oxitocina sintética altera la viabilidad, proliferación y diferenciación de células neuronales y el efecto del tratamiento prolongado con oxitocina en la expresión de receptores oxitócicos en estas células. Para ello se utilizaron células neuronales extraídas de 26 embriones de rata en el día 14 de evolución y se expusieron a distintas concentraciones de oxitocina. En el artículo se expone detalladamente la metodología, análisis aplicados y técnicas de control de factores de confusión.

## Resultados

### *Asociación del uso de oxitocina durante el parto y posterior desarrollo de Desórdenes del Espectro Autista.*

En el artículo AUT 1 se afirma que en ambos sexos, el porcentaje de madres inducidas o aumentadas fue mayor entre los niños con autismo en comparación con los partos no inducidos ni aumentados. Además destacan que es probable que los niños con autismo hayan experimentado un nacimiento caracterizado por sufrimiento fetal o presencia de meconio (20).

El análisis de datos según la variable sexo infantil determinó que un niño (género masculino) cuya madre fue inducida y aumentada durante el parto tenía un 23% más de probabilidades de ser diagnosticado de autismo que un niño cuya madre no fue inducida ni aumentada (Odds ratio 1.23; IC 95%, 1.02-1.47). Las odds ratio para las categorías solo inducido y solo aumentado fueron 1.10 (IC 95%, 1.01-1.19) y 1.15 (IC 95%, 1.07-1.24), respectivamente (20).

En las niñas se encontró una odds ratio de 1.18 (95% CI, 1.02-1.36) asociada a la categoría de parto aumentado en relación a la no administración de oxitocina. Los autores concluyen diciendo que el diagnóstico de autismo asociado al uso de oxitocina durante el parto muestra diferencias dependientes del sexo de la descendencia, se ha detectado mayor fuerza de asociación en los varones. Los varones mostraban el triple de probabilidades de ser diagnosticado de autismo que las hembras (OR, 3.04; IC 95%, 2.86-3.24) (20).

Sin embargo todos estos resultados han sido puestos en entredicho posteriormente por otros artículos.

En el artículo AUT 2 describen que en la investigación de Gregory et al. no se pudo separar a los pacientes que estuvieron únicamente expuestos a oxitocina sintética. Durante los años que duró el estudio (1990-1998), fueron utilizadas distintas formas de inducción del parto incluyendo amniotomía, diferentes tipos de prostaglandinas y catéteres intracervicales con balón. Estos agentes podrían haber sido utilizado solos o además de la oxitocina, por tanto, la exposición primaria no es el agente deseado (oxitocina).

Como segunda puntualización destacan que no se reportaron los cambios en los criterios diagnósticos de algunos tipos de autismo que tuvieron lugar durante los años del estudio. La Asociación Americana de Psiquiatría informó de un error editorial en la descripción de los criterios diagnósticos para la categorización de trastornos del espectro autista en el Manual de Diagnóstico y Estadística de Trastornos Mentales (publicado en 1994 en su cuarta edición), el cual no se menciona ni se tiene en cuenta a la hora de la interpretación de los resultados.

Según los autores en el año 2000, una investigación mostró que había habido sobre diagnóstico de casos de autismo en los años anteriores, lo que hace muy probable una clasificación errónea de TEA en el estudio de Gregory et al. y concluyen refutando los resultados publicados:

“Creemos que la conclusión de Gregory et al debería haber estado basada en datos más recientes (años de nacimiento 1995-1998) con criterios diagnósticos apropiados. Según

estos datos no hubo incremento en casos de autismo o asociación entre inducción o parto aumentado y autismo. Por lo tanto, basado en datos existentes hasta ahora, creemos que no hay evidencia de que administración de oxitocina para aumento o inducción del parto pueda elevar el Riesgo de autismo” (21).

El artículo AUT 3 destaca los inconvenientes del uso de bases de datos en la investigación clínica ya que según dicen puede haber grandes variaciones en el sistema de registro de unas instituciones a otras. Pone en evidencia el diseño del estudio de Gregory et al. diciendo que los grupos a estudio no son comparables entre sí y que el diagnóstico se basa en criterios laxos a discreción de personal escolar. También restan importancia a los hallazgos expuestos diciendo que la máxima odds ratio expuesta es de 1.27 y una asociación tan débil cae dentro de la "zona de potencial sesgo" y muy por debajo de la "zona de interés potencial". Concluyen con la siguiente frase:

“Las asociaciones débiles derivadas de bases de datos administrativas no deben ser de interés periodístico. La interpretación errónea de tal estudio tiene el potencial de causar un gran daño y desanimar a los pacientes de la inducción. Tales estudios deberían ser interpretados con cautela y con una buena dosis de escepticismo” (23).

El estudio descrito en AUT 5 obtiene resultados contradictorios entre los datos extraídos de su propia investigación mediante entrevistas y los obtenidos al analizar la base de datos. Al analizar los resultados de las entrevistas a madres cuyos hijos han sido diagnosticados de autismo y compararlas con las respuestas de las madres con hijos sanos, determinan que es 2.27 más probable exhibir un fenotipo de autismo en individuos que han sido expuestos a drogas (oxitocina, epidural o una combinación de ambas) durante el parto ( $p=0.039$ ). Al comparar los resultados de madres que solamente habían recibido oxitocina no se obtuvieron resultados significativamente estadísticos con el desarrollo de desórdenes del espectro autista ( $p=0.354$ ), ni se pudieron establecer relaciones dosis-dependientes. Sin embargo en la comparación de las mismas variables (inducción del parto y autismo) con la base de datos, si se obtuvo significación estadística entre los dos factores a estudio ( $p=0.004$  y  $OR=2.32$ ). Destacan que aunque la proporción de uso de drogas durante el parto es mayor en el grupo de pacientes con autismo, hay una gran número de expuestos a drogas durante el parto que no manifiestan la enfermedad, por tanto sugieren que la exposición a drogas no puede ser un factor independiente en el desarrollo del autismo y que deben estar presentes otro tipo de factores que actúen de forma sinérgica con la exposición a drogas para que se manifieste la enfermedad (24).

Acorde con algunos resultados mostrados en AUT 5, el artículo AUT 6 no encontró diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo neurológico entre el grupo expuesto a oxitocina y el que no recibió tratamiento alguno (24, 25).

El autor del artículo AUT 4 desarrolla un cálculo matemático en el que determina que las dosis de oxitocina utilizadas rutinariamente durante el manejo del parto no

constituyen una causa significativa de desarrollo de autismo atribuible a la desensibilización de los receptores de oxitocina. Calcula a la alza la posible dosis de oxitocina utilizada en una labor de parto larga y determina que esa dosis es incluso menor de 10 veces la necesaria para la desensibilización del 50% de receptores de oxitocina en el cerebro fetal. Por tanto la teoría del desarrollo de trastornos del espectro autista debidos a desensibilización de los receptores de oxitocina quedaría anulada. El desarrollo de este artículo ha sido comentado anteriormente en la teoría de desensibilización de receptores de oxitocina (12).

El artículo AUT 8 en sus conclusiones sugiere que la exposición a la oxitocina puede tener consecuencias en el desarrollo neurológico de los fetos. Demuestran que la exposición de células neurales de embriones de rata de 14 días a oxitocina sintética aumenta la proliferación neuronal pero modifica su diferenciación disminuyendo el número de células gliales como astrocitos ( $p=0.0009$ ) y oligodendrocitos ( $p=0.04$ ). Sin embargo la exposición a oxitocina durante 6 o 24 h no afecta a la viabilidad ni a la proliferación de las células neuronales (5).

El significado funcional del incremento neuronal y la disminución de células gliales no se conoce, pero el aumento de la densidad neuronal en zonas específicas del cerebro y la alteración de la sustancia blanca, están asociados a los desórdenes del espectro autista (5). Estos datos respaldan la necesidad de estudios anatómicos y de comportamiento en vivo en descendientes expuestos a oxitocina sintética en el útero.

#### *Otras condiciones sujetas al parto que se relacionan con el autismo*

Según el los resultados del artículo AUT 1 y AUT 5 las complicaciones en el parto tienen un efecto sinérgico a la administración de drogas para el desarrollo posterior de alteraciones del espectro autista en los niños nacidos de dichos partos. En los partos en los que ambos factores coincidían, aumentaba la probabilidad diagnosticar autismo al recién nacido en un futuro ( $p=0.0003$ ) (24).

El sufrimiento fetal y el la presencia de meconio durante el parto presentaron un efecto perjudicial en la asociación con el diagnóstico de autismo (OR para sufrimiento fetal, 1.25 (IC del 95%, 1,15-1,36) y de 1.22 (IC del 95%, 1,11-1,34) para el meconio; la prematuridad ( $\leq 34$  semanas de gestación) experimentó de promedio un 25% más probabilidades de autismo en comparación con un niño nacido a término (OR, 1.25; IC 95%, 1.11-1.41) (20).

La diabetes gestacional materna también resultó ser un factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones del espectro autista en la descendencia. Los hijos de madre diabética según el estudio AUT1 tienen un riesgo 23% más alto de desarrollar autismo que los hijos de madres sin diabetes mellitus (OR, 1.23; IC 95%, 1.07- 1.41) (20).

Otras variables estudiadas como el status socioeconómico, el estado de salud materno o los acontecimientos y las condiciones relacionadas con el embarazo no modifican el riesgo de desarrollo de autismo (20).

#### *Implicación de los antagonistas de receptores de la oxitocina en el desarrollo del autismo.*

Los antagonistas de los receptores de oxitocina son fármacos indicados y utilizados en casos de amenaza de parto prematuro (APP). Su objetivo es detener la labor de parto si se desencadena antes de las 36 semanas de gestación. Su mecanismo de acción es ocupar los receptores de oxitocina impidiendo que está se una a ellos y evitando las contracciones que desencadenarían el parto. Sólo un artículo de los revisados habla sobre su implicación en el desarrollo del autismo (AUT 6) y ninguna pauta de tratamiento de las estudiadas arroja resultados significativos en cuanto al coeficiente intelectual. La prevalencia de desórdenes del espectro autista parece ser un poco mayor en caso de tratamiento con antagonistas de la oxitocina pero sin significación estadística, por tanto no pueden establecer una relación causal y son necesarios más estudios sobre el tema (25).

#### **4.5. Oxitocina y trastorno bipolar**

El trastorno bipolar es una enfermedad mental caracterizada por la presencia cíclica y recurrente de un conjunto de trastornos, que presentan fases intensas de alteraciones en el estado de ánimo que van desde el estado maníaco hasta la depresión mayor pasando por diferentes estados hipomaniacos.

Estudios clínicos en adultos y animales asocian el uso de oxitocina con la regulación de la afectividad y alteraciones del estado de ánimo.

Sólo un artículo trata la influencia del uso de oxitocina en el periodo perinatal sobre el riesgo de desarrollo de trastorno bipolar en la descendencia.

Se trata de un estudio en el que se recogen los datos del cuidado obstétrico recibido en una región del norte de California entre 1959-1966. De manera prospectiva se obtuvieron también datos médicos y del desarrollo cognitivo de la descendencia. Se identificaron 94 casos de trastorno bipolar después de revisar dos bases de datos y encuestar a las madres y se emparejaron con controles en relación 1:8. Se estudió la variable exposición a oxitocina como técnica de inducción del parto y los resultados de dos test cognitivos para la infancia: Preabody Picture Vocabulary Test (PPVT) y la escala Raven (Raven Progressive Matrices y Raven Coloured matrices) para medir la inteligencia.

De los 831 sujetos a estudio, 34 recibieron oxitocina para inducir el parto (8 casos y 26 controles). Según los resultados del estudio, el uso de oxitocina para la inducción del parto está asociada a una odds ratio de 2.45 para el riesgo de trastorno bipolar en la etapa adulta ( $p=0.032$ ), habiendo controlado factores de confusión como el uso de analgésicos durante el embarazo y el tipo de parto (15). El uso de oxitocina también se relacionó con puntuaciones más bajas en la escala de Raven ( $P=0.02$ ) pero sin embargo no obtuvo diferencias estadísticamente significativas en el test PPVT. Esto hace concluir a los autores que el uso de oxitocina podría tener diferente efecto sobre regiones cerebrales específicas (15).

Según los autores la inducción con oxitocina se asocia con un incremento de casi 2 veces y media de probabilidad de desarrollo de trastorno bipolar en la edad adulta y la cognición infantil no se asocia con el trastorno bipolar. Recalcan que la oxitocina puede alterar el desarrollo neurológico en la descendencia pero insisten que se debe tener gran precaución al establecer inferencias causales, probablemente porque la magnitud del efecto detectada no es muy clarificadora a pesar de la significación estadística (15).

El análisis estadístico está bien descrito y reflejado en gráficos. Como limitaciones nos encontramos ante el uso de bases de datos y los sesgos que se pueden asumir al analizar datos recogidos hace tiempo y seguramente por diferentes personas. Se perdieron muchos casos que no pudieron ser contactados y es probable que personas con trastorno bipolar rechazaran la participación en el estudio.

Al hilo de los anteriores estudios se suma otra investigación que no se centra en impacto del uso de la oxitocina sobre el autismo sino en el desarrollo neurológico de los niños a los cinco años. Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo cuya cohorte expuesta fueron niños nacidos de partos inducidos o aumentados con oxitocina sintética, al contrario que la cohorte no expuesta (partos vaginales espontáneos y cesáreas). No se controló la dosis de oxitocina administrada. De un total de 7465 partos se randomizó una muestra de 400 de los cuales se pudo obtener información de 148 a los que se les aplicó el inventario de desarrollo de Batellea los 5 años (test que evalúa las habilidades fundamentales del desarrollo en niños con edades comprendidas entre el nacimiento y los ocho años).

Los resultados principales de este estudio fueron que el riesgo relativo de desórdenes del desarrollo en caso de uso de oxitocina es bajo (RR 1.460) y no se puede considerar significativo (26). Éste efecto es modificado por la edad materna y el tipo de anestesia recibido durante el parto. El efecto de la oxitocina sobre la puntuación en la escala Batelle es mayor en mujeres menores de 28 y mayores de 35 años, en partos de inicio espontáneo y en casos donde no se utilizó la anestesia epidural. Sin embargo las puntuaciones en la escala de Batelle eran mejores en los hijos de madres entre 28 y 35 años a las que se ha administrado oxitocina sintética. Los autores exhiben las limitaciones del estudio y concluyen que la discordancia de los resultados puede deberse al pequeño número de muestra a pesar de que se intentaron controlar los factores de confusión (26).

#### 4.6. Oxitocina y establecimiento de la relación materno-filial y conductas de apego

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

Diversos estudios en ovejas y ratones han comprobado que las variaciones hormonales durante el parto y posparto inmediato están implicadas en la regulación del comportamiento materno y el establecimiento de la relación materno-filial. Las hembras de oveja y rata que reciben antagonistas de oxitocina después de dar a luz no exhiben la

conducta materna típica. Estudios realizados con ovejas que no están en período de gestación, muestran que el suministro de oxitocina en el cerebro produce reflejos maternos artificialmente (27).

El proceso de parto resulta en un gran aumento de oxitocina cerebral que junto con una mayor plasticidad cerebral (cambios en el hipotálamo y en las células gliales asociados a neuronas oxitocinérgicas y vasopresinérgicas) se han relacionado con un período sensitivo que facilita el inicio del vínculo materno filial (11, 13, 14, 22). En el recién nacido humano, las *conductas de apego* más tempranas están mediadas por la oxitocina y junto con un aprendizaje olfatorio son las destinadas a mantener la proximidad y la interacción con la madre e iniciar la lactancia materna (11).

Los recién nacidos sanos son capaces 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 (22).

A nivel materno se ha encontrado una correlación positiva entre los niveles de oxitocina en la saliva y las conductas de afecto mostradas por las madres en las interacciones con el recién nacido. En el posparto inmediato la noradrenalina, oxitocina, vasopresina, cortisol y prolactina promueven igualmente el aprendizaje olfativo que está directamente implicado con el cuidado maternal. Diversos estudios en humanos han comprobado que altos niveles de cortisol en la madre se asocian a un desarrollo más agudo del olfato que les permite reconocer a su recién nacido.

Los máximos niveles de oxitocina endógena tanto en el cerebro materno como en el recién nacido se alcanzan dentro de la primera hora después de un parto normal no perturbado y pueden ser más altos al mantener al recién nacido en contacto piel con piel. Este aumento en los niveles de oxitocina se ha relacionado con la existencia de un periodo sensible en un escenario neurohormonal específico que ayudaría a comenzar y establecer el apego madre y bebé con algunas similitudes ya observadas en otras especies (14). A largo plazo la regulación de las emociones, reacción ante el estrés, adaptación metabólica, social y cognitiva en el desarrollo del niño también se ven favorecidos por un apego seguro (8, 13, 14).

Durante el parto y la lactancia es necesaria una compleja regulación hormonal, y cualquier modificación en este engranaje tiene consecuencias en el resto de mecanismos endocrinológicos tanto a nivel periférico como cerebral. Hay receptores de oxitocina en neuronas magnocelulares y gliares que sufren cambios funcionales y anatómicos durante el parto como alteración de la inmunoreactividad a la oxitocina, cambios en la activación del impulso neuronal y alteración de los impulsos a los sistemas GABA y glutamato. Todos estos cambios están asociados al proceso de remodelación de las células gliales neonatales y se cree que están influidos por los niveles de oxitocina (13).

Curiosamente los cambios en los niveles de oxitocina a nivel periférico no siguen el mismo patrón que a nivel central. Mientras los primeros aumentan antes del parto, los segundos son mayores tras el nacimiento. Esto sugie-

re que la oxitocina está regulada de diferente manera en el sistema periférico que en el central (13).

La modificación del escenario hormonal durante el parto y el posparto temprano, incluso si la intervención es necesaria por serias razones médicas, no sólo implica alteraciones a corto plazo en el establecimiento de la relación materno-filial, sino también efectos a largo plazo en el recién nacido sobre la conducta afectiva, comportamiento social, alimenticio y sexual, aumentando el riesgo de desórdenes comportamentales y mentales cuyo origen todavía no se relaciona con periodo perinatal (11, 13, 14).

La manipulación del sistema oxitocinérgico puede inducir cambios persistentes tanto neuroanatómicos como neuroendocrinos en el cerebro del recién nacido y alterar de por vida las respuestas sociales y sexuales en modelos animales (11, 22).

Desde una perspectiva neurobiológica, las manipulaciones más frecuentes incluyen la inducción o aumento de trabajo de parto con oxitocina exógena (frecuentemente combinada con analgesia epidural) y electiva Cesárea sin parto prodrómico. Sus consecuencias siguen siendo en gran parte desconocidas (13). La infusión de altas dosis de oxitocina durante el parto inhibe la secreción endógena de ésta en el posparto. Cuando se administra syntocinon® intravenoso durante el parto, los niveles de oxitocina al segundo día tras el nacimiento son mucho más bajos y los niveles de prolactina aumentan. Tras dos meses los niveles de oxitocina son más altos que en partos no intervenidos. Estos cambios son la consecuencia dosis dependiente de la alteración de los mecanismos de retroalimentación de ambas hormonas por la administración de oxitocina sintética. Se ha propuesto que la administración de oxitocina sintética puede alterar de alguna manera los receptores oxitocinérgicos en el cerebro reduciendo la respuesta a nuevos estímulos (teoría de desensibilización de receptores) (13).

Diversos estudios in vitro han demostrado que los partos vaginales (que no las cesáreas sin trabajo de parto) inducen la expresión de determinado tipo de mitocondrias (uncoupling protein 2) en el hipocampo del recién nacido. Esto afecta al tamaño neuronal, número de neuronas, crecimiento dendrítico y sinaptogénesis. Se ha postulado que estas modificaciones pudieran tener importantes consecuencias en el desarrollo cerebral (13).

Otros trabajos han concluido que las mujeres que dan a luz por cesárea programada, sin experimentar las modificaciones hormonales que supone el trabajo de parto, han experimentado mayores dificultades para reconocerse como madres y reconocer como suyo a su hijo. También se han detectado niveles de oxitocina en líquido cefalorraquídeo muy reducidos en madres que no han experimentado trabajo de parto y problemas en la habilidad para calmar a los niños (13). Estudios con neuroimágenes también mostraron que mujeres que habían sido madres por cesárea sin trabajo de parto tenían una respuesta estadísticamente menos significativa al llanto de sus bebés que las que habían dado a luz mediante parto vaginal (13, 28).

#### 4.7. Efectos del uso de oxitocina en el metabolismo del SNC neonatal

El segundo estudio experimental encontrado en la presente revisión bibliográfica intenta estudiar el efecto que causa el uso de oxitocina en el metabolismo cerebral. Para ello se realizan diferentes tipos de experimentos en ratas de laboratorio y se comprueba los cambios en los niveles de metabolitos cerebrales de las crías. El objetivo de esta revisión no es detallar la metodología de los experimentos sino exponer los resultados que tienen relación con el tema central a estudio, por tanto si resultan de interés podrán consultarse en la correspondiente bibliografía.

En rasgos generales se controla la exposición de las crías de rata a infusión de oxitocina sintética (administrada a las madres gestantes) y a diferentes tiempos de anoxia. Los resultados más relevantes de dichos experimentos son los siguientes:

- La perfusión de oxitocina por sí sola no disminuye el ATP ni el lactato cerebral de las crías pero los resultados cambian si se combina la exposición con un ambiente anóxico.
- La inyección de oxitocina intravenosa a ratas gestantes exagera lo efectos de la anoxia cerebral ya que aumenta los niveles de ATP cerebral en las crías respecto a los no expuestos a oxitocina.
- De la misma manera la combinación de la exposición a oxitocina y anoxia causa aumentos significativos en los niveles de lactato plasmático comparados con la anoxia sin exposición a oxitocina. Sin embargo los niveles de lactato cerebral son menores en exposición a oxitocina más anoxia que a la anoxia de manera exclusiva.
- La infusión de oxitocina sin exposición a anoxia no tiene efecto en los niveles de lactato cerebral de los machos pero sin embargo sufre un aumento en caso de las crías hembras y los niveles de ATP en ausencia de anoxia no sufren modificaciones aunque se haya administrado oxitocina.
- El tratamiento previo a la madre con indometacina parece bloquear los efectos de la anoxia sobre el lactato y ATP tanto si se administra oxitocina como si no, lo que genera un efecto protector sobre el cerebro neonatal de las crías de rata.

Para los autores queda demostrado con este estudio que la terapia con oxitocina intravenosa en ratas empeora los efectos de la anoxia sobre el metabolismo cerebral en la descendencia, medidos a través de los niveles de lactato y ATP cerebral. Estos resultados indican que la infusión de oxitocina tiene efectos directos sobre el metabolismo del sistema nervioso central neonatal (29).

#### 5. CONCLUSIÓN

El parto y el nacimiento constituyen un evento neurohormonal complejo donde las variaciones hormonales determinan no solo el correcto progreso del mismo sino modificaciones en las estructuras cerebrales maternas y fetales que tiene consecuencias a corto y largo plazo.

Todavía hay una gran ignorancia científica en cuanto a los cambios neurobiológicos y neurohormonales que tienen lugar en el proceso de embarazo, parto y lactancia tanto en el cerebro fetal como en el materno.

La evidencia científica disponible sobre las repercusiones del uso de oxitocina sintética y otras disrupciones del parto actualmente es escasa y los resultados muchas veces se muestran no significativos e incluso contradictorios. En muchos estudios se utilizan bases de datos con gran cantidad de información recogida durante muchos años por numerosos profesionales, lo que aumenta la variabilidad en la recogida y resta fiabilidad a los datos. Otros estudios cuentan con escasos números de muestra que sólo pueden pincelar supuestas teorías.

Los resultados arrojan numerosas hipótesis que no pueden comprobarse y en prácticamente todos los artículos se concluye diciendo que son necesarios estudios con mayor rigor científico para llegar a conclusiones certeras y extrapolables. Sin embargo es necesario exponer estos resultados para despertar conciencias dentro del personal sanitario y la población en general para poder replantear la asistencia médica al parto y nacimiento de una manera más respetuosa con la neurobiología y fisiología humana.

## 6. DISCUSIÓN

Conocer más detalles en torno al proceso fisiológico que tiene lugar durante el parto y las consecuencias de las intervenciones profesionales permitiría desarrollar e implementar adecuados protocolos y formas de trabajar que minimizaran los efectos negativos de las disrupciones del proceso fisiológico que supone el nacimiento de un nuevo ser.

Para ello se hace esencial obtener datos detallados de la atención hospitalaria durante el periparto, como prácticas estandarizadas que ya resultan rutinarias, dosis y duración de medicaciones utilizadas (oxitocina, perfusiones epidurales, fármacos ampliamente utilizados durante el manejo del parto hospitalario...), que pudieran ser utilizados para estudiar detenidamente sus implicaciones y los riesgos a los que se exponen diariamente a madres e hijos.

No se trata de abandonar los progresos conseguidos durante años en la atención al parto y periparto. Los avances en la atención obstétrico-ginecológica supusieron una impactante mejora en los niveles de salud maternofetal en el siglo pasado. El paso de partos en domicilio atendidos por insuficiente o no formado personal, al parto hospitalario atendido en condiciones de asepsia y con la debida formación dio lugar a una drástica disminución de tasas de mortalidad tanto infantil como materna en el siglo pasado. Sin embargo en el afán de la medicalización del parto se ha pasado a intervenir de manera rutinaria con técnicas y protocolos que han olvidado de alguna manera la esencia del proceso.

Es necesario estudiar y entender tanto la fisiología como las implicaciones de cualquier intervención sobre el proceso de parto y sus consecuencias a corto y largo plazo para poder ser conscientes de la importancia que esto supone. A partir de este conocimiento deben surgir cambios en las políticas sanitarias que respeten profundamente la fisiolo-

gía del parto y se intervenga solamente en las ocasiones que así lo requieran.

En general sería conveniente educar a ambos, profesionales y padres, en los procesos que tienen lugar en el sistema nervioso central durante el parto y periparto ya que apenas se habla de ellos. Se debería promover el cuidado respetuoso de la fisiología natural del parto y acomodar las rutinas hospitalarias a las necesidades biológicas y psicológicas de los recién nacidos minimizando las intervenciones farmacológicas que pueden alterar la cascada neuroendocrina que regula el proceso.

Es importante despertar la conciencia en cuanto a la necesidad de controlar y promover el adecuado uso de terapias farmacológicas como la oxitocina o analgésicos durante el parto sin caer en la trampa de demonizarlos. Usadas apropiadamente pueden ser muy útiles y por supuesto hay casos en los que los beneficios superan considerablemente los riesgos pero la generalización con la que se utilizan actualmente no está justificada. Deberían ser utilizados con precaución, valorando individualizadamente sus indicaciones y reduciendo la exposición fetal al mínimo posible, utilizando la mínima dosis efectiva o recurriendo a terapias alternativas.

En caso de no poder evitar la intervención sobre el parto se debe reconocer y no restar importancia a las posibles consecuencias e intentar minimizar su impacto el máximo posible.

Se han descrito diversas técnicas que intentan contrarrestar los efectos de las disrupciones perinatales. Están detalladas en la literatura, son respetuosas con la fisiología y no hacen más que imitar la conducta maternal de los mamíferos. Estas estrategias maximizan el contacto piel con piel, el porteo, masaje infantil o el colecho y tienen reconocidos beneficios en cuanto al apego y madurez psicológica de los niños a largo plazo.

La separación madre-hijo debería prohibirse en casos de estabilidad de la diada materno-fetal, se debería fomentar el contacto piel con piel y la cohabitación durante las primeras horas para facilitar al recién nacido un acceso libre al pecho. En los casos que la separación madre hijo se haga indispensable se debería promover el contacto piel con piel con el padre u otro miembro cercano a la familia junto con una terapia intensiva de estimulación de lactancia para restablecer los niveles de oxitocina en la madre y minimizar en ambos el impacto de la separación.

Si la lactancia materna no es posible se recomiendan estrategias de alimentación lo más parecidas a ella, cogiendo al recién nacido en un estrecho contacto a poder ser piel con piel, cambiando alternativamente de lado la toma y utilizando dispositivos que imiten la succión al pecho.

En resumen no es conveniente centrarse solamente en paliar los efectos de la actuación profesional, se deben cambiar políticas hospitalarias que avancen hacia un trato de profundo respeto de la fisiología humana en el proceso de parto, nacimiento y lactancia. Cuando esto no fuera posible por determinadas complicaciones del proceso, decisiones maternas o profesionales, será necesario

explicar, promover y desarrollar de una manera más consciente las técnicas que puedan minimizar las consecuencias causadas.

Finalmente destacar que se presume muy interesante establecer screening perinatales de desórdenes de salud mental en casos críticos en los que hayan surgido problemas. Las familias con experiencias de nacimiento traumáticas o prematuridad deberían ser derivadas a servicios de salud mental infantil que les provean de la información y los cuidados necesarios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lawson EA. The effects of oxytocin on eating behaviour and metabolism in humans. *Nature reviews Endocrinology*. 2017;13(12):700-9.
2. Olza Fernandez I, Marin Gabriel MA, Lopez Sanchez F, Malalana Martinez AM. Oxytocin and autism: a hypothesis to research. Can perinatal oxitocinergic manipulation facilitate autism? *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2011;4(1):38-41.
3. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev*. 2001;81(2):629-83.
4. Baston Helen Hj. Parto: Guías de enfermería obstétrica y materno-infantil. 2 ed. Barcelona 2018. 224 p.
5. Palanisamy A, Kannappan R, Xu Z, Martino A, Friese MB, Boyd JD, et al. Oxytocin alters cell fate selection of rat neural progenitor cells in vitro. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191160.
6. Odent MR. Synthetic oxytocin and breastfeeding: reasons for testing an hypothesis. *Med Hypotheses*. 2013;81(5):889-91.
7. Fernandez-Canadas Morillo A, Duran Duque M, Hernandez Lopez AB, Muriel Miguel C, Perez Riveiro P, Salcedo Marina A, et al. Cessation of breastfeeding in association with oxytocin administration and type of birth. A prospective cohort study. *Women Birth*. 2019;32(1):e43-e8.
8. Fernandez-Canadas Morillo A, Marin Gabriel MA, Olza Fernandez I, Martinez Rodriguez B, Duran Duque M, Malalana Martinez AM, et al. The Relationship of the Administration of Intrapartum Synthetic Oxytocin and Breastfeeding Initiation and Duration Rates. *Breastfeed Med*. 2017;12:98-102.
9. Alcaide AR. La atención al parto en España: Cifras para reflexionar sobre un problema. *Dilemata*. 2015(18):13-26.
10. OMS. Recomendaciones de la OMS para los cuidados durante el parto, para una experiencia de parto positiva. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272435/WHO-rhr-18.12-spa.pdf?va=12018>. p. 1-8.
11. Marin Gabriel MA, Olza Fernandez I, Malalana Martinez AM, Gonzalez Armengod C, Costarelli V, Millan Santos I, et al. Intrapartum synthetic oxytocin reduce the expression of primitive reflexes associated with breastfeeding. *Breastfeed Med*. 2015;10(4):209-13.
12. Gottlieb MM. Pitocin and autism: An analysis of oxytocin receptor desensitization in the fetus. *Behav Brain Res*. 2016;298(Pt B):246-7.
13. Olza-Fernandez I, Marin Gabriel MA, Gil-Sanchez A, Garcia-Segura LM, Arevalo MA. Neuroendocrinology of childbirth and mother-child attachment: the basis of an etiopathogenic model of perinatal neurobiological disorders. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(4):459-72.
14. Olza Fernandez I, Marin Gabriel M, Malalana Martinez A, Fernandez-Canadas Morillo A, Lopez Sanchez F, Costarelli V. Newborn feeding behaviour depressed by intrapartum oxytocin: a pilot study. *Acta Paediatr*. 2012;101(7):749-54.
15. Freedman D, Brown AS, Shen L, Schaefer CA. Perinatal oxytocin increases the risk of offspring bipolar disorder and childhood cognitive impairment. *J Affect Disord*. 2015;173:65-72.
16. Pediatría. Aped, materna CdL. Lactancia Materna en cifras. Tasas de inicio y duración de la lactancia en España y otros países. 2016.
17. Adriano C, Maureen F, Gabrielle K, Crystyna M-k. Alimentación de los lactantes y los niños pequeños: Normas recomendadas para la Unión Europea, Robertson Alieen. 2006. p. 28.
18. Gomes M, Trocadero V, Carlos-Alves M, Arteiro D, Pinheiro P. Intrapartum synthetic oxytocin and breastfeeding: a retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38(6):745-9.
19. Jordan S, Emery S, Watkins A, Evans JD, Storey M, Morgan G. Associations of drugs routinely given in labour with breastfeeding at 48 hours: analysis of the Cardiff Births Survey. *Bjog*. 2009;116(12):1622-9; discussion 30-2.
20. Gregory SG, Anthopolos R, Osgood CE, Grotegut CA, Miranda ML. Association of autism with induced or augmented childbirth in North Carolina Birth Record (1990-1998) and Education Research (1997-2007) databases. *JAMA Pediatr*. 2013;167(10):959-66.
21. Vintzileos AM, Ananth CV. Does augmentation or induction of labor with oxytocin increase the risk for autism? *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):502-4.
22. Olza Fernandez I, Marin Gabriel MA, Garcia Murillo L, Malalana Martinez AM, Costarelli V, Millan Santos I. Mode of delivery may influence neonatal responsiveness to maternal separation. *Early Hum Dev*. 2013;89(5):339-42.
23. Vintzileos AM, Ananth CV. Induction or augmentation of labor and autism. *JAMA Pediatr*. 168. United States 2014. p. 190.

24. Smallwood M, Sareen A, Baker E, Hannusch R, Kwessi E, Williams T. Increased Risk of Autism Development in Children Whose Mothers Experienced Birth Complications or Received Labor and Delivery Drugs. *ASN Neuro*. 2016;8(4).
25. Friedlander E, Feldstein O, Mankuta D, Yaari M, Harel-Gadassi A, Ebstein RP, et al. Social impairments among children perinatally exposed to oxytocin or oxytocin receptor antagonist. *Early Hum Dev*. 2017;106-107:13-8.
26. Gonzalez-Valenzuela MJ, Garcia-Fortea P, Delgado-Rios M, Cazorla-Granados O, Blasco-Alonso M, Gonzalez-Mesa E. Effects of oxytocin used during delivery on development: a retrospective cohort study. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2014;36(7):680-90.
27. Keverne EB, Kendrick KM. Maternal behaviour in sheep and its neuroendocrine regulation. *Acta Paediatr Suppl*. 1994;397:47-56.
28. Swain JE, Tasgin E, Mayes LC, Feldman R, Todd Constable R, Leckman JF. Maternal brain response to own baby-cry is affected by cesarean section delivery. *Journal of child psychology and psychiatry*. 2008;49(10):1042-52.
29. Boksa P, Zhang Y, Nouel D. Maternal Oxytocin Administration Before Birth Influences the Effects of Birth Anoxia on the Neonatal Rat Brain. *Neurochem Res*. 2015;40(8):1631-43.

**+ Publicación Tesina**

(Incluido en el precio)



**1500  
HORAS**

**60  
ECTS**

**Máster en dirección y gestión sanitaria**



**+ Publicación Tesina**

(Incluido en el precio)



**1500  
HORAS**

**60  
ECTS**

**Máster en atención de enfermería en las unidades de cuidados intensivos**

