

## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE LA POTENCIALIDAD TERAPÉUTICA DE LA OXITOCINA EN EL TRASTORNO POR USO DE ALCOHOL**

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Memoria de Trabajo Fin de Grado  
San Juan de Alicante  
Febrero 2019

**Autor: María Cantó Martínez**

**Tutora: María Salud García Gutiérrez**

# ÍNDICE

<b>1.RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>2.ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>4</b>
<b>3.OBJETIVOS.....</b>	<b>9</b>
<b>4.MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>10</b>
4.1 Criterios de inclusión y exclusión.....	10
4.2 Metodología de búsqueda.....	10
<b>5.RESULTADOS.....</b>	<b>12</b>
5.1 Estudios en animales.....	12
5.2 Ensayos clínicos en humanos.....	15
<b>6.DISCUSIÓN.....</b>	<b>22</b>
<b>7.CONCLUSIÓN.....</b>	<b>23</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>24-25</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>26</b>

## 1. RESUMEN

El trastorno por uso de alcohol (TUA) supone un importante problema sociosanitario y económico a nivel mundial. Actualmente se dispone para su abordaje de diversas terapias basadas en el empleo de fármacos (disulfiram, nalmefeno, acomprosato) y la combinación de éstos con terapias cognitivo-conductuales para ayudar al paciente a reducir el consumo y deseo por el alcohol y prevenir recaídas. Sin embargo, la limitada eficacia de estas terapias y la falta de adherencia de los pacientes al tratamiento hace necesario hallar nuevas terapias farmacológicas. En este sentido, un nuevo candidato prometedor para el tratamiento del TUA, es el neuropéptido oxitocina.

El principal objetivo de esta revisión bibliográfica es recabar la información sobre los estudios realizados en animales y en humanos en los que se haya evaluado la eficacia de la oxitocina para reducir el consumo de alcohol y prevenir las recaídas. En los estudios en animales, la oxitocina fue capaz de disminuir el consumo de etanol en todas ellas, si bien el grado de respuesta depende de la especie del animal, la vía de administración, la dosis y el modelo animal evaluado. Por otro lado, los ensayos clínicos realizados en humanos indican que una dosis única de oxitocina intranasal no altera los efectos del alcohol en bebedores sociales. Sin embargo, si es capaz de disminuir el consumo diario y semanal de bebidas alcohólicas en pacientes dependientes, además de reducir ligeramente el deseo de consumir y los síntomas de abstinencia. Conjuntamente, estos resultados sugieren que la oxitocina podría ser útil en el abordaje terapéutico de la dependencia alcohólica.

## 2. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el alcoholismo constituye un importante factor de riesgo para el desarrollo de problemas relacionados con la salud, siendo el causante de más de 200 enfermedades y trastornos mentales y comportamentales <sup>[1]</sup>.

En 2012, 3.3 millones de muertes fueron a causa del alcohol lo que supone un 5,9 % de la mortalidad total a nivel mundial. Atendiendo al sexo, existen ciertas diferencias significativas en cuanto a la proporción de muertes, siendo para los hombres del 7,6 % y para las mujeres del 4,0 % <sup>[2]</sup>.

De todos los continentes, Europa es el continente donde se producen los consumos más elevados de alcohol y también donde se encuentra el mayor número de consumidores de esta sustancia. La edad media de inicio en el consumo de alcohol oscila entre los 16 y 17 años, consumiendo un valor medio de 10,9 litros por persona. En España, el alcohol es la droga psicoactiva que más se consume (por delante del tabaco y otras drogas), con unos valores de alrededor de 11,2 litros por persona, superando así en 0,8 litros la media europea <sup>[3]</sup>.

Las consecuencias provocadas por el alcohol en el organismo, pueden ser devastadoras si sus dosis son demasiado elevadas y mantenidas durante largos periodos de tiempo, pudiendo dar lugar a la aparición de diversas patologías orgánicas como:

- *Patologías cardíacas*: hipertensión, arritmias y cardiomiopatías alcohólicas.
- *Patologías hepáticas* (el 90 % del alcohol se metaboliza en el hígado): cirrosis alcohólica, hígado graso, hepatitis y atetosis hepática.
- *Patologías gastrointestinales*: gastritis crónica, disfagia, esofagitis causada por reflujo esofágico que puede desembocar a esófago de Barret.
- *Patologías pancreáticas*: diabetes mellitus tipo II y pancreatitis crónica.
- *Patologías neurológicas*: el déficit de tiamina produce polineuropatías periféricas, encefalopatía de Wernicke (alcohólicos con demencia, síndrome de Korsakoff, degeneración cerebelosa, deterioro cognitivo y

neuropatía periférica.

- *Alteraciones en el metabolismo*: hiperuricemia, hipoglucemia, dislipemias, malnutrición y cetoacidosis alcohólica<sup>[4]</sup>.

El alcoholismo no solo deriva en enfermedades orgánicas, sino que también provoca trastornos agudos o crónicos en el sistema nervioso central (SNC). Entre los procesos neuropsicológicos relacionados con el consumo, podemos diferenciar dos tipos según el recorrido de la disfunción. Por una parte, encontramos los **procesos agudos**, de aparición brusca e irreversible, relacionados con la intoxicación alcohólica o con situaciones de abstinencia, como amnesias temporales, alucinosis y *delirium tremens*.

La intoxicación se relaciona con la cantidad y tipo de bebida consumida, así como con la rapidez con la que se produce la ingesta. Los signos fisiológicos que ocurren durante este periodo son impredecibles, siendo los más comunes, la marcha inestable, el deterioro de la atención y/o de la memoria, la dificultad en la pronunciación y el lenguaje incorrecto, pudiendo llegar a la pérdida de la conciencia e incluso desembocar en un periodo de coma.

El *síndrome de abstinencia*, hace referencia a la interrupción del consumo de alcohol por un sujeto que ha estado ingiriendo dicha sustancia durante días, semanas o meses, y que por tanto depende de ella. Los síntomas comienzan cuando el nivel de alcohol se encuentra por debajo del umbral del individuo, apareciendo de manera progresiva y caracterizándose por la aparición de temblores, sudoración, taquicardias, anorexia, náuseas, insomnio y alucinaciones. Estos síntomas alcanzan su máximo nivel al tercer día de la retirada de etanol. Solo un pequeño porcentaje de los pacientes que presentan el síndrome de abstinencia, derivan en la siguiente fase, *delirium tremens*. Es en esta fase donde se muestran de manera exagerada los síntomas presentes en el periodo de abstinencia, como por ejemplo desorientación, temblores con agitación motora, alucinaciones visuales, auditivas y táctiles, o delirios de naturaleza paranoide. Esta fase suele agravarse durante la noche<sup>[5]</sup>.

Por otra parte, los **procesos crónicos** cursan de manera lenta, insidiosa e irreversible, y se manifiestan en forma de trastornos cognitivos, de la

personalidad y afectivos. Alrededor del 60 % de los alcohólicos presentan alteraciones cognitivas, normalmente después de un periodo de abstinencia prolongada. Estas alteraciones están asociadas al consumo crónico y generalmente, son trastornos intelectuales, de memoria, o de atención, así como también alteraciones de la personalidad.

Además, el consumo de alcohol está relacionado con una variedad de disfunciones psiquiátricas, como la esquizofrenia, cefalopatías, trastornos del estado de ánimo (depresión) y de ansiedad<sup>[6]</sup>.

Hemos aludido a las posibles consecuencias que puede padecer el consumidor, pero también tiene repercusiones en el círculo que rodea al alcohólico (familia o amigos) así como al conjunto de la sociedad en general. Es por ello por lo que el consumo de alcohol es considerado no solo una carga sanitaria, sino también social y económica, presentando un coste anual de 7,5 millones de euros en nuestro país<sup>[7]</sup>. Esto hace que OMS considere de elevada importancia su prevención y manejo terapéutico.

En este sentido, la detención precoz del alcoholismo constituye uno de los puntos clave para disminuir su consumo y minimizar a largo plazo sus consecuencias. La principal problemática que presenta este tipo de abordaje, es la ausencia de conocimiento, por parte del personal sanitario ante este tipo de pacientes, a lo que añadimos la complejidad para detectar al paciente adicto, debido a la escasez del tiempo de consulta y la vergüenza social que supone para el paciente asumir su problema, ya que la mayoría de estos pacientes no considera su consumo como problemático ni tampoco un trastorno y por tanto no cree necesario solicitar ayuda profesional.

Actualmente, el tratamiento de la dependencia al alcohol se basa en un plan terapéutico que abarca desde la desintoxicación, hasta la deshabitación pasando por la reducción de riesgos y disminución del número de recaídas. Por una parte, los pacientes pueden ser tratados mediante *terapias conductuales*, que tienen como finalidad identificar y corregir conductas problemáticas que deriven en el consumo desmedido de alcohol. Para ello, se utilizan técnicas específicas que ayudan al paciente a enfrentarse al problema y controlar las situaciones de estrés/ansiedad o pensamientos que desemboquen en el

consumo de alcohol. Los investigadores indican que los pacientes sometidos a tratamientos de terapia conductual, son capaces de mantener la abstinencia hasta un año después de la interrupción de su consumo. Sin embargo, el 90 % de los pacientes recaen en los 4 años siguientes, de ahí la importancia del seguimiento a largo plazo combinado a su vez con apoyo farmacológico<sup>[8]</sup>.

Elaboración farmacológica de la dependencia alcohólica se realiza mediante diversas familias de fármacos. Por una parte, encontramos los fármacos aversivos o interdictores, concretamente el **disulfiram** y la cianamida cálcica, cuyo mecanismo de acción se basa en el bloqueo del metabolismo del etanol al inhibir competitivamente el enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH). Consecuentemente, se produce una acumulación de acetaldehído que desemboca en síntomas como cefalea, taquicardia, náuseas, vómitos, ansiedad, disnea, rubefacción fácil y sensación de calor entre otros. El problema fundamental que presenta este tipo de fármacos, reside en la escasez de eficacia propia, es decir, su baja acción farmacológica, impidiendo así modificar a largo plazo la dependencia del paciente sobre el alcohol.

Los fármacos que disminuyen el deseo o ansia por consumir alcohol, reciben el nombre de *fármacos antideseo*. Este grupo de fármacos incluye los antagonistas competitivos de receptores opioides (**naltrexona**, **nalmefeno**) y moduladores de la transmisión glutamatérgica (**acamprosato**).

Por otra parte, encontramos los inhibidores selectivos de la receptación de serotonina (ISRS), principalmente fluoxetina, sertralina y citalopram; agonistas serotoninérgicos (buspirona); antagonistas serotoninérgicos (ondasetron); antagonistas dopaminérgicos (olanzapina, risperidona, ziprasidona) y antiepilépticos atípicos (topiramato, gabapentina, lamotrigina)<sup>[9]</sup>.

El **acamprosato**, tiene una relación estructural con el aminoácido excitatorio glutamato, donde se producen complejas acciones farmacológicas, provocando así una disminución del deseo de consumir alcohol y, por tanto, evitando la recaída. Principalmente se utiliza para el mantenimiento de la abstinencia tras la desintoxicación del paciente.

La **naltrexona**, en cambio, bloquea los receptores tipo  $\mu$ -opioides, provocando una disminución de la euforia, de la reactividad hacia señales

asociadas al alcohol y de la capacidad reforzante del alcohol, promoviendo así la abstinencia evitando la recaída. La eficacia de este fármaco se ve aumentada si se combina con fármacos interdiores o con acamprosato, así como con psicoterapia, reduciendo el porcentaje de recaídas, el número de días que los pacientes consumen alcohol y provocando una disminución de la ansiedad, favoreciendo así la adherencia terapéutica por parte de los pacientes [10].

El **nalmefeno**, es un antagonista competitivo y agonista parcial de los receptores kappa, está indicado para la reducción del consumo de alcohol en pacientes adultos con dependencia de alcohol y que presentan un nivel de consumo de riesgo alto, sin síntomas de abstinencia físicos y que no requieran una desintoxicación inmediata. Su eficacia se eleva si se acompaña con psicoterapia [11].

Con los tratamientos actuales, existe un elevado número de pacientes que, en un periodo de 6 a 12 meses, vuelven a recaer. Por ello, existe una necesidad de desarrollar programas farmacoterapéuticos donde haya una mayor adherencia al tratamiento. Gracias a las investigaciones realizadas en los últimos años, se ha identificado nuevas dianas para el tratamiento del alcoholismo, como son los moduladores de glutamato y GABA, los moduladores neuropeptidérgicos de monoaminas y mediadores dirigidos a modificaciones epigenéticas.

Este Trabajo de Fin de Grado, se centra en realizar una revisión bibliográfica sobre los principales moduladores neuropeptidérgicos de monoaminas. Concretamente en el empleo de **oxitocina**, un neuropéptido de nueve aminoácidos producido en los núcleos paraventricular y supraópticos del hipotálamo. Actúa sobre los receptores de la oxitocina, ampliamente distribuidos a lo largo del Sistema Nervioso Central, participando en circuitos cerebrales relacionados con la sociabilidad y recompensa. Pudiendo por tanto, ser una posible diana terapéutica para los trastornos relacionados con el alcohol.

### **3. OBJETIVOS**

El objetivo de este estudio es llevar a cabo una revisión bibliográfica sobre nuevas terapias farmacológicas que pueden emplearse en un futuro para el tratamiento del alcoholismo. Nos hemos centrado en el papel de los neuropéptidos, concretamente en el empleo de la oxitocina como posible tratamiento para esta patología.



#### **4. MATERIALES Y MÉTODOS**

Para alcanzar los objetivos fijados, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de diferentes artículos publicados en diversas bases de datos como: Pubmed (National Center for Biotechnology Information), MEDLINE, Scopus, Scielo, clinicaltrials y google academic, entre otras.

Para la obtención de este material se realizó una búsqueda simple mediante palabras clave en inglés, términos *MeSH* y empleando el operador de truncamiento *AND* y *OR* con el objetivo de recopilar, analizar y sintetizar la información más relevante sobre nuestro tema de estudio.

Las palabras clave empleadas fueron: “alcohol”, “alcoholism”, “pathology”, “alcohol use disorder”, “therapy”, “drugs”, “neuropeptides”, “oxytocin”.

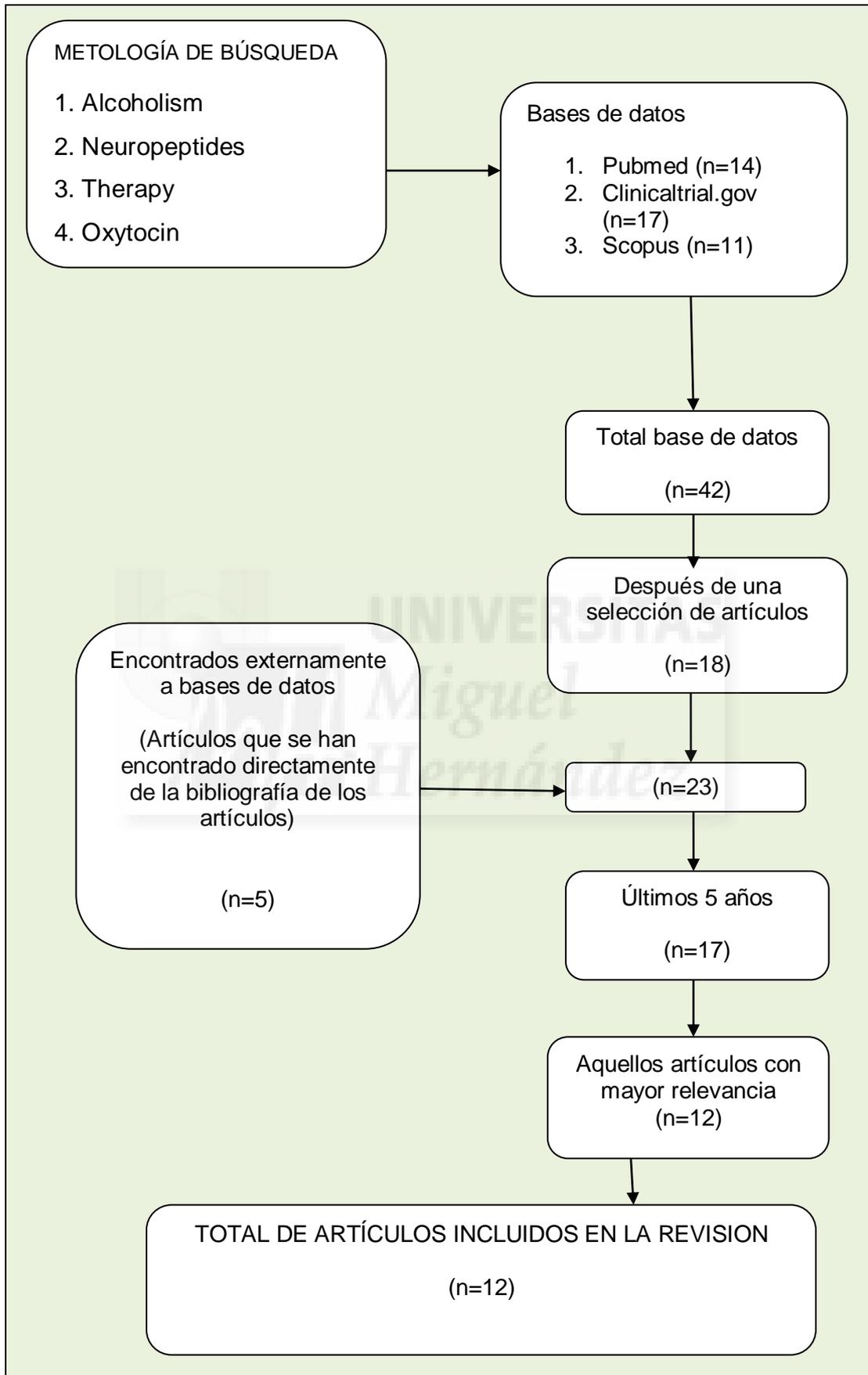
##### 4.1 Criterios de inclusión y exclusión

Fueron incluidos como válidos en la búsqueda aquellos artículos que eran revisiones, y aquellos que estuvieran realizados en humanos o en animales. Se incluyó como criterio de inclusión artículos cuyo año de publicación fuera posterior a 2014. Además, se incluyeron todos aquellos artículos que se centraban en el papel de la oxitocina como principio activo a administrar.

Por otra parte, se excluyeron todos aquellos artículos publicados anteriormente al año 2014. Se fijó como criterio de exclusión aquellos estudios que hacían referencia a la función que realiza la oxitocina como péptido propio del organismo en situaciones de consumo de alcohol o dependencia.

##### 4.2 Metodología de búsqueda

Se detalla a continuación el proceso de selección de los artículos, mediante un diagrama de flujo.



## 5. RESULTADOS

Como resultado de la búsqueda se obtuvieron un total de 12 artículos, 4 son revisiones sistemáticas y meta-análisis <sup>(15-18)</sup> y 8 son ensayos clínicos <sup>(19-26)</sup>. Cabe destacar que, a pesar de encontrar información en todos ellos, nos centraremos en aquellos que nos aporten mayor evidencia <sup>(15, 18, 19, 22,24)</sup>, descartando aquellos estudios que necesitaban reclutar más datos para proporcionar la validez y fiabilidad suficiente. No obstante, se aceptaron todas las referencias para poder crear un marco teórico.

### 5.1 Estudios en animales

Sarah S Ch'ng y Andrew J Lawrence <sup>(15)</sup> en su revisión sistémica, incluyeron 7 estudios realizados en diferentes cepas de ratas y ratones. Los resultados revelaron que la eficacia de la oxitocina, variaba según la especie a la que se le realizase la prueba, el sexo del animal, la dosis y la vía de administración. En los estudios realizados, se utilizaron diferentes modelos animales de refuerzo para la adicción al alcohol, modelos imprescindibles para el avance en el conocimiento de las bases biológicas de este trastorno y por consiguiente la identificación de nuevos tratamientos, en este caso, la oxitocina.

En algunos de estos estudios se evaluó el consumo de etanol en el modelo de beber en la oscuridad (***drinking in the dark***(DID), en inglés). En este modelo los ratones son aislados en jaulas individuales y se les reemplaza el biberón de su jaula que contiene agua por una solución de etanol, de concentración variable según el estudio, que suele rondar entre 10-20% v/v. Esta exposición se lleva a cabo en la oscuridad, pues los niveles de ingesta alcohólica en los roedores son más elevados por la noche. En total son expuestos a 2-3 ciclos de DID durante 4 días cada ciclo. Los tres primeros días se exponen al biberón de alcohol durante 2 horas, el cuarto día durante 4 horas. Estas exposiciones cortas en el tiempo simulan un periodo de atracón, alcanzándose concentraciones plasmáticas en sangre similares a las observadas en el consumo en atracón, comúnmente denominado botellón, en humanos.

Otro modelo empleado es la Auto-Administración oral de etanol (AA) en el

cuál el ratón se autoadministra alcohol en una caja operante de Skynner, para lo cual tiene que accionar una palanca. El número de veces que acciona la palanca en cada sesión se relaciona con la motivación del roedor por consumir alcohol. Asimismo, en este modelo se va aumento el esfuerzo que tiene que realizar para conseguir la droga, es decir, el número de veces que tiene que accionar la palanca de manera seguida para obtenerla.

Empleando ambos modelos, se evaluaron los efectos de diferentes dosis de oxitocina (0.05-0.5 mg/kg, vía intraperitoneal) en ratas macho de la especie Sprague Dawley. Los resultados revelaron que se disminuyó en un 40 %el consumo de alcohol.

En el caso de la especie C<sub>57</sub>BL/6, utilizaron 3 modelos de refuerzo<sup>[30]</sup>, DID, AAy el modelo de dos botellas (***two-bottlechoice*** (TBC), en inglés). Este último, también se basa en la motivación del animal para consumir etanol. El roedor es expuesto (continua o intermitente) a dos biberones con agua, y posteriormente, otra exposición donde el contenido de uno de los biberones es sustituido por una solución de alcohólica de un porcentaje determinado v/v que va incrementando su % de manera progresiva hasta alcanzar la concentración deseada. La dosis administrada de oxitocina a estos ratones fue de 0.1-10 mg/kg por vía intraperitoneal. Se observó una disminución en el consumo excesivo de alcohol, en todas sus dosis y además, se atenuó la probabilidad de recaída inducida por estrés para dosis de 1mg/kg de oxitocina en la prueba AA<sup>[33]</sup>. Sin embargo, en aquellos en el modelo TBC<sup>[27]</sup>, y cuya dosis intraperitoneal fue de 10 mg/kg, disminuyó el consumo en los ratones aislados (*single-housed*) pero no en aquellos que se tuvieron un estrés más grave, como el estrés crónico.

En el estudio realizado con topillos de la pradera (*Prairie voles*)<sup>[32]</sup>, especie con un alto consumo de alcohol, se evaluaron dosis de oxitocina de 1, 3,10 mg/kg administradas intraperitonealmente. Se emplearon los modelos de refuerzo tipo TBC con acceso continuado e intermitente (***Chronic Intermittent Ethanol*** (CIE), en inglés), basado en realizar un entrenamiento previo al animal, donde se les expone a una situación de elección de consumo voluntario de etanol ante 2 frascos (uno con el 15 % v/v y otro con agua) durante un

acceso limitado de tiempo (2h/día), estableciendo así los efectos de refuerzo positivo del etanol para una posterior evaluación de la influencia de esta exposición con los efectos de refuerzo negativo de la sustancia administrada. Se obtuvieron diferentes resultados en base al sexo del animal, observándose un mayor efecto en los machos expuestos al modelo de acceso continuo. En el caso del modelo de acceso intermitente, se produjo una disminución en ambos sexos.

Otro estudio, empleando ratas Wistar que se encontraban en un periodo de abstinencia prolongada [28], evaluó los efectos de 10 nM de oxitocina administrada intracranealmente mediante el modelo de refuerzo CIE. Se apreció una disminución en la preferencia del alcohol, en los animales dependientes. Asimismo, aquellas ratas Wistar que recibieron 1 µg de oxitocina intracraneal [29] y estuvieron expuestas al alcohol de forma intermitente, presentaron una disminución de la preferencia por etanol y de su ingesta. Además, observaron que esta dosis era capaz de prevenir la recaída en aquellas ratas dependientes.

Los datos correspondientes a esta revisión sistemática los encontramos en la tabla 1.

<b>Especie</b>	<b>Dosis/vía</b>	<b>Modelo de refuerzo</b>	<b>Resultados</b>	<b>Ref.</b>
Ratón, C <sub>57</sub> BL/6Jambos sexos	10 mg/kg; i.p 0.5 µg; i.c.v	TBC, acceso continuo	Disminución consumo para los ratones “single-housed”, no en los estresados crónicamente.	[27]
Ratas Wistar	10nM; i.c.v	CIE	Disminución de la preferencia alcohólica	[28]
Ratas Wistar	1 µg/5 µl; i.c.v	TBC, acceso intermitente	Atenuación de ingesta, prevención de recaída	[29]
Ratón, C <sub>57</sub> BL/6Jambos sexos	0.1,0.3,1,3,10 mg/kg; i.p	TBC, DID, AA	Disminución del consumo	[30]
Ratas, Sprague-Dawley ambos sexos	0.05,0.1,0.3, 0.5 mg/kg; i.p	DID, AA	Reducción del consumo en un 40 %	[31]
Topillos de la pradera, ambos sexos	1,3,10 mg/kg; i.p	TBC, acceso continuo CIE	Disminución del consumo para ambos sexos en CIE, solo en hombres para TBC	[32]

Ratón, C <sub>57</sub> BL/6Jambos sexos	1 mg/kg; i.p	AA	Atenuación del consumo excesivo y de la recaída.	[33]
---	--------------	----	---	------

**Tabla 1. Papel de la oxitocina en el consumo, motivación y recaída al etanol en modelos animales (Sarah S Ch'ng & Andrew J Lawrence <sup>(15)</sup>), i.p (intraperitoneal); i.c.v (intracerebrocentricular); TBC (Two-bottlechoice o modelo de las dos botellas); CIE (Chronic Intermittet Etanol o exposición intermitente a etanol); DID (Drinking In theDark o modelo de beber en la oscuridad); AA (Auto-Administración).**

## 5.2 Ensayos clínicos en humanos

Ashley Vena et. al. <sup>(18)</sup> realizaron un ensayo clínico con la finalidad de examinar el efecto de la oxitocina frente al placebo evaluando respuestas subjetivas y de comportamiento. El ensayo contaba de un grupo de 35 pacientes sanos, de los cuales 19 fueron hombres y 16 mujeres, entre 21-35 años, tomando como requisito la necesidad de consumir al menos 6 bebidas semanales y 1 episodio de atracón (5 bebidas en hombres, 4 en mujeres), catalogados como bebedores sociales. Se realizaron dos sesiones de estudio, comprendidas entre las 12 y las 6 pm. Los participantes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos, donde uno de los grupos recibió aerosoles nasales con oxitocina y el otro, aerosoles con placebo. Los aerosoles se administraron poco antes de consumir una bebida (alcohol (grupo ALC) o placebo (grupo NoALC)) y nuevamente tras su ingesta.

En la primera administración del aerosol, la cantidad de oxitocina fue de 40 UI, 15 minutos de su administración los participantes realizaron cuestionario analógico visual que evaluaban la respuesta a la oxitocina. Tras este cuestionario, se les facilitaba una bebida (a aquellos cuya bebida contenía alcohol (ALC) (0,8 g/kg en hombres, 0,68 g/kg en mujeres)). Veinte minutos después de terminar la bebida, los participantes completaron la primera ronda de tareas de comportamiento cognitivo psicomotor. Una vez completada la primera ronda, recibieron un segundo aerosol nasal con el mismo contenido que el primero pero variando la dosis (20 UI) y repitiendo las tareas cognitivas y psicomotoras. Además, como medidas dependientes, se incluyeron el test de alcoholímetro (BrAC), las mediciones de signos vitales, el estado de ánimo y cuestionarios subjetivos de los efectos de las drogas. La sesión finalizaba cuando el índice BrAC estuviese por debajo de 0,04% generalmente a las 6

pm. Después de las pruebas de aliento, los participantes completaron cuestionarios subjetivos de referencia, antes y 15 minutos después del primer aerosol nasal, por tanto, antes de consumir la bebida (con alcohol o no). Mediante diferentes escalas se evaluaban ítems como el estado de ánimo, ansiedad, concentración, tranquilidad, alegría, somnolencia, retraimiento social, así como también las ganas de consumir y/o el gusto o disgusto por consumir, mediante la escala **Biphasic Alcohol Effects Scale** (BAES). El resultado de estos cuestionarios, indicó que la oxitocina no produjo ningún cambio en los efectos en relación al placebo. Sin embargo, en los análisis secundarios, hubo diferencias en cuanto al sexo de los participantes (Fig. 1). Las mujeres se encontraban en situaciones de alerta (nerviosismo, ansiedad excitación, en tensión, etc) ligeramente por encima de los hombres en el caso de los que recibieron placebo, y en el caso de los que recibieron oxitocina, su administración supuso una modulación del estado de alerta, encontrándose por debajo de los hombres (figura 1).

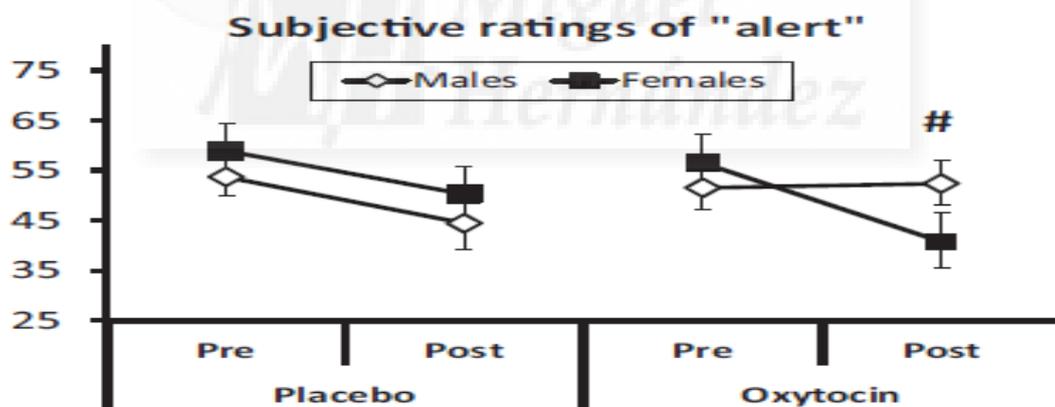


Figura 1. Calificaciones subjetivas de situaciones de alerta en mujeres (female) y hombres (male), previa y post administración de la primera dosis de oxitocina/placebo. <sup>(18)</sup>

Por otra parte, también se evaluaron los efectos de la sustancia administrada mediante la escala **Drug Effects Questionnaire** (DEQ), donde el 57 % de los participantes que recibieron oxitocina afirmó notar un efecto leve, frente a un 51 % de los participantes con placebo. Además, se les preguntó si podían etiquetar la sustancia que contenía el aerosol y bebida que habían

ingerido (alcohólica o no), y se observó que el 26 % y 34 % etiquetaron correctamente la sustancia del aerosol, oxitocina y el placebo, respectivamente (tabla 2). Un 100 % de los participantes que ingirió alcohol, etiquetó su bebida como alcohólica, comparados con el 70 % de los pacientes que recibieron placebo y creían que su bebida era alcohólica.

Los datos correspondientes a esta revisión sistemática los encontramos en la tabla 2.

Características	Sustancia	Dosis/ vía	Duración	Resultados		Ref.
				Ef. leve	etiquetan la sustancia del aerosol	
N= 35 (ALC:20 NoALC:15)	oxitocina	D <sub>1</sub> = 40 U.I/ i.n	2 sesiones de estudio (12-6 pm)	57%	26%	[18]
	placebo	D <sub>2</sub> = 20 U.I /i.n		51%	34%	

**Tabla 2. Resultados del cuestionario DEQ tras el ensayo realizado por Ashley Vena et al.<sup>[18]</sup>.** I.n (intranasal); U.I (unidades internacionales); ALC (sujetos que recibieron bebida alcohólica); NoALC (individuos sin alcohol en sus bebidas).

James C. Garbutt & Cort A Pedersen, fueron los investigadores que realizaron el ensayo<sup>[19]</sup> en el que se evaluó si el tratamiento diario con oxitocina intranasal durante 12 semanas disminuía el deseo, ansiedad y cantidad de alcohol consumido en sujetos físico y psicológicamente dependientes del alcohol (n=50). Los participantes recibieron oxitocina o placebo de manera aleatoria y por vía intranasal. La sustancia se administró tres veces al día durante los 2 primeros días, seguidos de 2 dosis diarias a lo largo de todo el estudio (12 semanas). La dosis de cada intervención fue de 10 insuflaciones (5 por fosa) con un total de 40 UI de oxitocina/placebo. Su primera dosis fue bajo supervisión del personal del estudio, después se llevaron a casa un frasco que contenía la medicación asignada al azar.

Antes, durante y al final del ensayo, cada sujeto fue sometido a evaluaciones con lecturas de alcoholímetro (estos resultados debían ser inferiores a 0,04 g/d), medida de signos vitales, calificación de los síntomas de abstinencia mediante la (escala **Clinical Institute Withdrawal Assessment for**

**Alcohol** (CIWA). Esta clasifica por grados diversos síntomas en una escala de puntos, donde se considera leve una puntuación inferior a 16, moderada entre 16 y 20 puntos, y grave a partir de 20 puntos (ANEXO 1). Además se realizaron pruebas de recolección de orina y sangre para confirmar que los sujetos cumplían el tratamiento, y el cuestionario de autoevaluación **Penn Alcohol Craving Scale** (PACS), donde el paciente respondía a 5 preguntas sobre la frecuencia, intensidad, duración y resistencia al deseo, pasando por el grado de deseo global que presentaban en la última semana, las puntuaciones oscilan entre 0 y un máximo de 30 puntos, siendo las puntuaciones bajas las asociadas con mejores resultados (ANEXO 2).

Los resultados obtenidos tras el estudio mostraron que la proporción de días a la semana en los que hubo un consumo excesivo de alcohol durante el ensayo de 12 semanas, fue de 0,0372 para aquellos que recibieron oxitocina en comparación con 0,5914 de aquellos sujetos con placebo. Por otra parte, el promedio semanal de bebidas estándar (cantidad de alcohol en una bebida estándar es equivalente a la cantidad de alcohol en una cerveza de 0,35l) consumidas en los días en los que hubo ingesta de bebidas alcohólicas durante todo el ensayo, para aquellos sujetos que recibieron oxitocina fue de 4,89, comparados con los 7,56 para los pacientes tratados con placebo. Por último, se realizó un promedio de todo el ensayo de aquellas puntuaciones obtenidas en el cuestionario PACS de manera semanal, con una puntuación promedio de 10,84 para los pacientes que habían recibido oxitocina, y de 12,88 para el grupo control tratado con placebo (tabla 3).

Caract.	Sustancia	Dosis/ vía	Duración	Resultados			Ref.
				día/semana	bebida/semana	PACS	
N=50	oxitocina	40U.I i.n	12 semanas	0,30	4,89	10,84	[19]
	placebo			0,59	7,56	12,66	

**Tabla 3. Tabla resumen sobre los efectos del tratamiento con oxitocina en pacientes con dependencia alcohólica (C Garbutt y Cort A Pedersen<sup>(19)</sup>).I.n (intranasal); U.I (unidades internacionales); PACS (Penn Alcohol CravingScale).**

El siguiente estudio, realizado por CortPedersen y cols., trataba de responder a dos hipótesis, 1) si en individuos con dependencia alcohólica el tratamiento con oxitocina intranasal disminuiría los síntomas de abstinencia durante la desintoxicación y 2), si el tratamiento de oxitocina intranasal a lo largo de 12 semanas disminuiría el consumo de etanol en pacientes en entorno ambulatorio. El estudio constó de dos fases, fase hospitalaria, donde se escogieron a individuos recientemente ingresados para la desintoxicación médica, y fase ambulatoria, con sujetos hospitalizados pero que estuvieran cerca del final de la desintoxicación.

A los pacientes en fase hospitalaria se les realizó el cuestionario de la ya mencionada escala PACS y de la escala **Ansiedad Estatal-Rasgo de Spielberger** (SSTAI), que evalúa dos conceptos independientes de la ansiedad: la ansiedad como estado (señala el estado emocional transitorio) y la ansiedad como rasgo (evalúa una propensión ansiosa) con 20 cuestiones cada una de ellas. Seguidamente, se realizó a autoadministración de su primera dosis intranasal (oxitocina o placebo). Transcurridas, 1 y 3 h después de la dosis inicial se repitió una administración adicional y una última dosis a la noche. En los siguientes días al ingreso se administraron 3 dosis diarias. Tras la administración de la primera dosis, el personal tomaba muestras de sangre (15ml) y orina, para realizar un control completo y se volvían a tomar el tercer día. Entre la primera y la tercera dosis de administración, se les realizó una entrevista psiquiátrica más detallada. Además, durante los primeros 2 días de internación, se midieron signos vitales y puntajes en la escala CIWA. En el tercer día de internación, estas medidas se realizaron 3 veces. Y en los días posteriores de internación, estas medidas se obtendrán una vez al día y cada vez que aumentaban los síntomas de abstinencia. Los sujetos volvieron a realizar el PACS y el SSTAI antes de la administración de la segunda dosis de prueba en cada día de hospitalización.

Por otra parte, los sujetos en fase ambulatoria, comenzaron el tratamiento durante la primera visita ambulatoria después del alta hospitalaria. La dosis de tratamiento para estos pacientes es de dos veces al día (6 insuflaciones/dosis, 0,1 ml por insuflación). La evaluación de estos pacientes se realizó las

semanas 1, 2, 3, 4, 6, 8,10 y 12, realizándose en todas ellas una lectura de alcoholímetro, una clasificación CIWA, y las autoevaluaciones en SSTAI y PACS.

Los resultados obtenidos, se basaron en la comparación de la puntuación obtenida en la escala CIWA, donde los pacientes en fase hospitalaria con oxitocina y placebo obtuvieron 6,41 y 5,57 respectivamente. Sin embargo, en el caso de los sujetos en fase ambulatoria, se obtuvo un resultado negativo de -2,76 para los tratados con oxitocina, dejando el promedio de ambas fases en 3,65 puntos, y para los sujetos tratados con placebo, se observó un valor de 1,01 dejando por tanto un promedio de 6,85 puntos en las dos fases. Los datos correspondientes a esta revisión sistemática los encontramos en la tabla 4.

Características	Dosis/vía de administración	Duración	Resultados CIWA		Ref.
			Oxitocina	Placebo	
N= 13 pacientes hospitalizados	3-4veces/día/ i.n	Hasta retiro hospitalario	6,41	5,57	[22]
	2 veces/día/ i.n	12 semanas	-2,76	1,01	

**Tabla 4. Evaluación de la oxitocina en fase hospitalaria y ambulatoria sobre el consumo de alcohol (CortPetersen y cols, 2017)<sup>(22)</sup>.i.n (intranasal);CIWA (*Clinical Institute Withdrawal Assesment for Alcohol*).**

Posteriormente, el mismo grupo de investigación, Cort Petersen y cols., evaluaron si la administración intranasal de oxitocina era eficaz para disminuir los síntomas de abstinencia, el número de episodios que requieren tratamiento con lorazepam, así como la cantidad de lorazepam necesaria para controlar los episodios de abstinencia en individuos sometidos a desintoxicación médica (n= 80). A estos sujetos se les administró un aerosol nasal, con oxitocina o placebo, dos veces al día durante tres días por el método doble ciego (ni los investigadores ni los sujetos saben quién pertenece al grupo control (reciben placebo)). Las dosis de oxitocina constan de 6 insuflaciones (24 UI)y las de placebo de 0,6 mg.

Los síntomas de abstinencia se midieron de forma rutinaria a las 4 horas y durante el periodo de hospitalización. Además, el personal de la investigación recuperaba diariamente las calificaciones de CIWA, así como también las

mediciones de signos vitales. En todos los sujetos, las dosis de lorazepam se administraba por vía oral (vía oral) o intravenosa (IV) cuando las clasificaciones de CIWA fueran > 14. Las dosis de lorazepam (1 - 4 mg) y la frecuencia (q 2 - 6 h) se ajustaron según la gravedad de los síntomas de abstinencia.

Los resultados obtenidos para la cantidad total de lorazepam administrada fueron de 16,4mg para los sujetos tratados con placebo, mientras que para aquellos tratados con oxitocina fue de 3,4 mg. La puntuación obtenida en la escala CIWA fue de 11,8 puntos para los pacientes tratados con placebo frente a los 3,4 que obtuvieron los individuos tratados con oxitocina.

Los datos del ensayo clínico que evalúa la retirada de etanol mediante uso de oxitocina intranasal se encuentran en la siguiente tabla 5.

Caract.	Sustancia	Dosis/ Vía	Duración	Resultados		Ref.
				Mg	CIWA	
N= 14	Oxitocina	24UI /2veces/día i.n	3 días	3,4	4,3	[24]
	Placebo	0.6mg/2veces/día i.n	3 días	16,5	11,8	

**Tabla 5. Comparación de los resultados obtenidos en pacientes en periodo de desintoxicación en base a la sustancia administrada (Cort Petersen y cols.<sup>(24)</sup>). I.n (intranasal); CIWA (Clinical Institute Withdrawal Assesment for Alcohol.**

## 6. DISCUSIÓN

Las revisiones empleadas para la realización de este trabajo, tenían como objetivo común, la administración de la oxitocina por diversas vías, para el trastorno por uso de alcohol.

Los datos obtenidos en los ensayos en animales, nos demuestran que la administración de oxitocina por vías intraperitoneales y cerebroventriculares tiene efectos en los modelos animales evaluados, provocando en la mayoría de ellos, una disminución del consumo de alcohol y en algunos de ellos se demostró una prevención de posibles recaídas.

En el caso de los ensayos clínicos en humanos, hubo diferencias entre los bebedores sociales <sup>(18)</sup> y los bebedores dependientes <sup>(19)</sup>. En el caso de los bebedores sociales, la administración de oxitocina no dio grandes diferencias en los parámetros que se evaluaban con respecto a aquellos sujetos que recibieron placebo. Sin embargo, en el caso de los pacientes dependientes se redujo en el 50 % los días de consumo de alcohol por semana para los sujetos que recibieron oxitocina.

La administración de oxitocina en los pacientes en fase hospitalaria y fase ambulatoria <sup>[22]</sup>, supuso una diferencia con respecto a la puntuación obtenida en la escala CIWA, lo que indica que la oxitocina atenuó los síntomas característicos del síndrome de abstinencia.

La diferencia de cantidad de ansiolítico (lorazepam) necesaria para controlar los episodios de abstinencia, fue de casi una cuarta parte para pacientes con oxitocina respecto a la cantidad total necesaria para aquellos individuos que recibieron placebo.

## 7. CONCLUSIONES

1. En los ensayos realizados en animales, se aprecia un efecto positivo de manera general con la oxitocina.
2. En el caso de los ensayos realizados en humanos, encontramos heterogeneidad en los resultados, pues cada uno de ellos emplea una dosis de oxitocina diferente, tienen grupos de sujetos con diferentes trastornos (bebedores sociales, dependientes, en periodo de desintoxicación), y utilizan diversas escalas de medida para evaluar el efecto de la oxitocina (CIWA, PACS, DEQ), siendo todas ellas muy subjetivas.
3. Son quizá todas ellas las causas de la necesidad de realizar un mayor número estudios con una misma línea de investigación, con el empleo de una única dosis de oxitocina.
4. Podemos concluir por tanto que futuros estudios son imprescindibles para poder afirmar que la oxitocina es capaz de modular los trastornos por consumo de alcohol, así como también identificar posibles dianas terapéuticas nuevas.

## ANEXO 1. ESCALA CIWA. Evaluación del síndrome de abstinencia.

<b>Nauseas y vómitos</b>	<b>Alteraciones táctiles</b>
0: Sin náuseas ni vómitos	0: Ninguna
1: Náuseas leves sin vómitos	1: Muy leve sensación (punzante, ardiente, cosquilleo,...)
2	2: Idem suave
3	3: Idem moderado
4: Náuseas intermitentes con esfuerzos secos	4: Alucinaciones moderadas
5	5: Alucinaciones severas
6	6: Alucinaciones extremas
7: Náuseas constantes y vómitos	7: Alucinaciones continuas
<b>Temblores</b>	<b>Alteraciones auditivas</b>
0: Sin temblor	0: Ninguna
1: No visible, puede sentirse en los dedos	1: Muy leves sonidos secos o capaces de asustar
2	2: Idem leves
3	3: Idem moderados
4: Moderado con los brazos extendidos	4: Alucinaciones moderadas
5	5: Alucinaciones severas
6	6: Alucinaciones extremas
7: Severo, incluso con los brazos no extendidos	7: Alucinaciones continuas
<b>Sudor</b>	<b>Alteraciones visuales</b>
0: No visible	0: Ninguna
1: Palmas húmedas	1: Muy leves
2	2: Leves
3	3: Moderadas
4: Sudor en la frente	4: Alucinaciones moderadas
5	5: Alucinaciones severas
6	6: Alucinaciones extremas
7: Empapado	7: Alucinaciones continuas
<b>Ansiedad</b>	<b>Cefalea</b>
0: No ansioso	0: No presente
1: Ligeramente	1: Muy leve
2	2: Leve
3	3: Moderada
4: Moderado	4: Moderadamente severa
5	5: Severa
6	6: Muy severa
7: Ataque agudo de pánico	7: Extremadamente severa
<b>Agitación</b>	<b>Orientación y funciones superiores</b>
0: Actividad normal	0: Orientado y puede sumar
1: Algo hiperactivo	1: No puede sumar, indeciso en la fecha
2	2: Desorientado temporalmente (<2 días calendario)
3	3: Mayor desorientación temporal (>2 días)
4: Moderadamente inquieto	4: Desorientación espacial y/o en persona
5	
6	
7: Cambio continuo de postura	

## ANEXO 2. CUESTIONARIO PACS

### Penn Alcohol Craving Scale

Date \_\_\_\_\_

Patient Name \_\_\_\_\_

Circle the number that best describes your craving during the past week.

1. During the past week how often have you thought about drinking or about how good a drink would make you feel?
  - 0 Never (0 times during the past week)
  - 1 Rarely (1 to 2 times during the past week)
  - 2 Occasionally (3 to 4 times during the past week)
  - 3 Sometimes (5 to 10 times during the past week or 1 to 2 times per day)
  - 4 Often (11 to 20 times during the past week or 2 to 3 times per day)
  - 5 Most of the time (20 to 40 times during the past week or 3 to 6 times per day)
  - 6 Nearly all of the time (more than 40 times during the past week or more than 6 times per day)
2. At its most severe point, how strong was your craving during the past week?
  - 0 None at all
  - 1 Slight, very mild urge
  - 2 Mild urge
  - 3 Moderate urge
  - 4 Strong urge, but easily controlled
  - 5 Strong urge and difficult to control
  - 6 Strong urge and would have drunk alcohol if it were available
3. During the past week how much time have you spent thinking about drinking or about how good a drink would make you feel?
  - 0 None at all
  - 1 Less than 20 minutes
  - 2 21 to 45 minutes
  - 3 46 to 90 minutes
  - 4 90 minutes to 3 hours
  - 5 Between 3 to 6 hours
  - 6 More than 6 hours
4. During the past week how difficult would it have been to resist taking a drink if you had known a bottle were in your house?
  - 0 None at all
  - 1 Very mildly difficult
  - 2 Mildly difficult
  - 3 Moderately difficult
  - 4 Very difficult
  - 5 Extremely difficult
  - 6 Would not be able to resist
5. Keeping in mind your responses to the previous questions, please rate your overall average alcohol craving for the past week.
  - 0 Never thought about drinking and never had the urge to drink
  - 1 Rarely thought about drinking and rarely had the urge to drink
  - 2 Occasionally thought about drinking and occasionally had the urge to drink
  - 3 Sometimes thought about drinking and sometimes had the urge to drink
  - 4 Often thought about drinking and often had the urge to drink
  - 5 Thought about drinking most of the time and had the urge to drink most of the time
  - 6 Thought about drinking nearly all of the time and had the urge to drink nearly all of the time

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Who.int, alcoholismo. Informe Mundial de Situación sobre alcohol y salud 2014 - [actualizado el 21 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
2. Pascual, F., Guardia, J., Pereiro, C., Bobes, J., 3ª edición (2013). "Alcoholismo". Guía de intervención en el trastorno por consumo de alcohol
3. Comisión Clínica para el Plan Nacional Sobre Drogas. Informe. Informe Sobre alcohol. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo y Delegación del Gobierno para el Plan Nacional Sobre Drogas. 2007; 27-46.
4. Climent B, Gafo N, Llerena G, González V. Patología Médica Asociada al Consumo Perjudicial de Alcohol. En: Monografía sobre el Alcoholismo. Barcelona: Socidrogalcohol. P. 181-218.
5. IZQUIERDO, M., Intoxicación alcohólica aguda, ADICCIONES (2002), VOL. 14, SUPL. 1; 176-77.
6. Manual de Psicopatología. Vol.1, 13.4 Psicopatología del abuso y dependencia del alcohol.
7. Dávila Quintana CD, González López-Valcárcel B. Crisis Económica y Salud. GacSanit. 2009; 23(4): 261-65.
8. Landa, N., Fernández-Montalvo, López-Goñi, J. Lorea, I. (2006). Comorbilidad psicopatológica en el alcoholismo: un estudio descriptivo. International Journal of Clinical and HealthPsychology, 6 (2), 253-269.
9. Balcells, M., Gual, A., Farmacoterapia de la deshabitación alcohólica. Nuevos fármacos, nuevos conceptos, ADICCIONES (2002), VOL. 14, SUPL. 1
10. G. Ponce<sup>a</sup>, M. Jiménez-Arriero, G. Rubio. Tratamiento farmacológico de la dependencia alcohólica, Trastornos aditivos, elsevier. 2003 Enero, Vol. 5, N°1: 1-55.
11. Gual A, et al., Nalmefene and its use in alcohol dependence. Drugtoday (Barc). 2014 May, 50(5):347-55.
12. M. del Río Reyes, et al., Desintoxicación de alcohol y benzodiazepinas: utilidad del topiramato a altas dosis, 2005 Septiembre, Vol. 12, N°5, 183-223.
13. María Pilar Garcia Pardo, et al., Modelos animales de adicción a las drogas, ADICCIONES, 2017: vol.29, N°4: 278-92.
14. Lucía Ferreira González, Medicina Interna. CHU Juan Canalejo. A Coruña, ESCALA CIWA-AR Evaluación del Síndrome de Abstinencia Alcohólica.
15. Sarah S Ch'ng & Andrew J Lawrence (2018): Investigational drugs for alcohol use disorders: A review of preclinical data, Expert Opinion on Investigational Drugs,
16. Leigh C Walker & Andrew J Lawrence (2018): Investigational drug therapies in phase I and phase II clinical trials for alcohol use disorders, Expert Opinion on Investigational Drugs,
17. Jenni Leppanena, Kah Wee Ngb, Youl-RiKimc, Kate Tchanturiaa,d, Janet Treasurea. Meta-analytic review of the effects of a single dose of intranasal oxytocin on threat processing in humans. Journal of Affective Disorders 225 (2018) 167–179.

18. Ashley Vena, Andrea King, Royce Lee, and Harriet de Wit. Intranasal Oxytocin Does Not Modulate Responses to Alcohol in Social Drinkers. *ALCOHOLISM: CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH*: Vol. 42, No. 9 September 2018
19. Cort A Pedersen, James C Garbutt. Oxytocin Treatment Of Alcohol Dependence (OT-ETOH-3). University of North Carolina, Chapel Hill. August 15, 2017. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02251912

---

20. Cort Pedersen, MD. Oxytocin Treatment for Alcohol Use Disorder (OT-ETOH-4). University of North Carolina, Chapel Hill. August 17, 2018. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03636555.
21. Olay Spigse, MD PhD, Trond Jacobsen, MD PhD. Oxytocin and alcohol Withdrawal and Dependence. Norwegian University of Science and Technology. January 23, 2018. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02903251.
22. Cort Pedersen, MD. Oxytocin Treatment of Alcohol Dependence (OT-ETOH2). University of North Carolina, Chapel Hill. April 4, 2017. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02275611.
23. Mary R Lee, M.D. Oxytocin in Alcohol Use Disorder. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). December 10, 2018. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02711189.
24. Cort Pedersen, MD. Oxytocin Treatment Of Alcohol Withdrawal. University of North Carolina, Chapel Hill. May 13, 2014. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01212185.
25. Elise Weerts, Ph. D. Laboratory Studies on Oxytocin for Treatment of Alcohol Use Disorder. Johns Hopkins University. December 4, 2017. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02407340.
26. Olav Spigset, MD PhD, Intranasal Oxytocin Effects in Alcohol Withdrawal and Dependence. Norwegian University of Science and Technology. December 12, 2017. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03339024.
27. Peters S, Slattery DA, Flor PJ, Neumann ID, Reber SO. Differential effects of baclofen and oxytocin on the increased ethanol consumption following chronic psychosocial stress in mice. *Addict Biol* 2013;18(1):66-77.
28. Hansson AC, Koopmann A, Uhrig S, Bühler S, Domi E, Kiessling E, et al. Oxytocin Reduces Alcohol Cue-Reactivity in Alcohol Dependent Rats and Humans. *Neuropsychopharmacol* 2017.
29. Peters ST, Bowen MT, Bohrer K, McGregor IS, Neumann ID. Oxytocin inhibits ethanol consumption and ethanol-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *Addict Biol* 2017;22(3):702-11.
30. King CE, Griffin WC, Luderman LN, Kates MM, McGinty JF, Becker HC. Oxytocin Reduces Ethanol Self-Administration in Mice. *Alcohol ClinExp Res* 2017;41(5):955-64.
31. MacFadyen K, Loveless R, DeLucca B, Wardley K, Deogan S, Thomas C, et al. Peripheral oxytocin administration reduces ethanol consumption in rats. *PharmacolBiochemBehav* 2016;140(Supplement C):27-32.

32. Stevenson JR, Wenner SM, Freestone DM, Romaine CC, Parian MC, Christian SM, et al. Oxytocin reduces alcohol consumption in prairie voles. *Physiol Behav* 2017;179:411-21.
33. King C, McGinty J, Becker H. Effects of oxytocin on stress-induced reinstatement of alcohol-seeking in mice with and without a history of stress. *Alcohol* 2017;60:231-32

