

Fármacos aversivos del alcohol, su hipotética hepatotoxicidad y campañas de inducción al consumo del alcohol

ADOLFO BOBADILLA PARDOS*, CARLOS FERREIRO CASAL**, SANTIAGO SUAREZ PITA***,
GRACIELA MOYANO FACIAN****, M.ª JESUS LORENZO CIMADEVILA***,
M.ª JOSEFA RIVERA GONZALEZ****, FELISA SEOANE BREA*****,
CARMEN GOMEZ GUTIERREZ*****

RESUMEN

Los autores hacen una crítica de la difusión en prensa, radio y televisión de los trabajos de Vázquez y colaboradores de la Universidad de Navarra referente a los efectos de la Cianamida sobre el hepatocito que, sin poner en duda la intencionalidad de sus autores, la relacionan en sus consecuencias con las campañas de inducción al consumo del alcohol. Hacen una revisión de 101 pacientes tratados con Cianamida y 22 con Disulfiram sin que observasen que los cambios morfológicos descritos por Vázquez y cols. en el hepatocito, si hubieran existido en alguno de los casos, hayan tenido una repercusión clínica o analítica en el funcionalismo hepático; concluyendo con la consideración de que estos fármacos siguen constituyendo un excelente auxiliar de la psicoterapia en el tratamiento del alcoholismo, y que no ven razones suficientes para abandonar su utilización siempre que ésta se haga con un riguroso control médico de seguimiento.

PALABRAS CLAVE: Alcoholismo; tratamiento del alcoholismo; hígado y alcohol.

SUMMARY

The authors make a review about the mass-media diffusion of the works of Vázquez and assistants from Navarra University concerning to the effects of CIANAMIDA over hepatocyte that, without making any doubt about their intention, they report in their results with the compaign of induction to consumption of alcohol. They make a revision of 101 patients treated with Cianamide and 22 with DISULFIRAM and they haven't observed that the morfological changes described by Vázquez et al. in the hepatocyte, if they had existed in any cases, had had a clinic or analytic repercussion in the hepatic function; inferring with the thought that these drugs continue being an excellent help of the psicoterapie in the treatment of alcoholism and that they don't see enough reasons to leave their use whenever his is made with a harsh medical control of pursuit.

KEY WORDS: Alcoholism; treatment of alcoholism; liver and alcohol.

* Médico Director del Centro de Salud Mental de la D. Territorial de Sanidad; ** Médico; *** Psicólogo Clínico; **** Asistente Social; ***** A.T.S.

Dirección: Adolfo Bobadilla Pardos. Centro de Salud Mental de la D. Territorial de Sanidad.
Cabo Santiago Gómez, 5-2.º C. La Coruña.

Recibido: 1984.

Hemos dividido este trabajo en tres capítulos y un apéndice bibliográfico:

- 1.º Introducción.
- 2.º Estudio de pacientes alcohólicos tratados con cianamida cálcica y disulfiram.
- 3.º Conclusiones.
- 4.º Bibliografía.

I. Introducción

El CSM de La Coruña dispone de una sección específica de alcoholismo que, desde hace quince años viene tratando pacientes en elevado número, procedentes de las cuatro provincias gallegas, e incluso de las provincias limítrofes. A pesar de las precarias condiciones de material, servicios y sobre todo, de personal, el número de éstos es muy grande por ser uno de los pocos centros de la Comunidad Autónoma Gallega, dedicados a la atención específica de pacientes alcohólicos.

Regularmente, venimos utilizando fármacos aversivos sensibilizadores al alcohol por inhibición competitiva de la enzima hepática aldehído-dehidrogenasa, con objeto de que, al ingerir alcohol, se produzca el llamado «síndrome tóxico del acetaldehído».

A pesar de que consideramos que el tratamiento de la deshabituación alcohólica se basa sobre todo en la psicoterapia individual, grupal y en la socioterapia, realizada por equipos multidisciplinares, la utilización de estos productos ha constituido, indudablemente, un auxiliar eficaz en la terapéutica.

Estos productos los venimos utilizando con el criterio de que la abstinencia voluntaria se ve reforzada por el conocimiento del síndrome desagradable que se va a presentar en el paciente al ingerir alcohol. No solemos utilizarlos, sin embargo, con la técnica de provocar ese reflejo condicionado aversivo, como se ha practicado en otros servicios psiquiátricos porque consideramos muy dudosa la eficacia de estos métodos paulovianos: por eso hablamos de «fármacos aversivos», no de «terapias aversivas».

A raíz de su comercialización en España, venimos utilizando preferentemente la cianamida (Ferguson 1956), por considerar que la reacción cianamida-alcohol es de menos intensidad, más controlable y por tanto, menos peligrosa que la del disulfiram, que su acción es más rápida y corta por no existir acumulación, y porque es mejor su manejabilidad en

la presentación líquida y también porque no presenta interacciones farmacológicas, sobre todo, con las hidantoínas como ocurre con el disulfiram, que inhibe su biotransformación, productos estos que con frecuencia nos vemos precisados a utilizar por la concomitancia del alcoholismo con la epilepsia. Las dosis que utilizamos no superan, en ningún caso los 75 mg. de cianamida distribuidos en una o dos tomas (entre 10 y 25 gotas), ni los 375 mg. de disulfiram (1/2 a 1, 1/2 comprimidos por día) distribuidos también en 2 tomas. Por supuesto que descartamos, para la utilización de estos fármacos, los pacientes que padecen miocardiopatías, nefropatías, insuficiencia pulmonar, polineuropatías graves, psicosis, graves alteraciones metabólicas, embarazo o hepatopatías graves. El tiempo que venimos utilizando estos fármacos en cada paciente, oscila entre 6 y 18 meses, en dosis progresivamente decrecientes. Desde su comercialización en España, hace más de 10 años, hemos tratado con cianamida a más de 800 pacientes, casuística que consideramos más que suficiente para valorar sus efectos secundarios. En todos los casos tratados, al paciente se le informaba, del tipo de tratamiento que se le administraba, así como de los efectos que se producirían si ingería alcohol, y el tratamiento fue siempre aceptado por el enfermo, formando parte del contrato terapéutico. En todos los casos que se nos propuso, generalmente por familiares, la utilización enmascarada, sin conocimiento del enfermo, de alguno de estos fármacos, lo desaconsejamos sistemáticamente.

Estábamos alertados sobre la posible hepatotoxicidad de la cianamida y del disulfiram, porque conocíamos los estudios de J. J. Vázquez, F. Guillén y J. Zozaya (1979) y de Vázquez y Salvador Cervera (1980), publicados en «Histopathology» y «The Lancet», todos ellos procedentes de la Universidad de Navarra, así como por las conversaciones que al respecto habíamos mantenido con Vázquez Iglesias, quien en colaboración con Capdevila Puertas, Arijón do Porto y Forteza Villa, de la Ciudad Sanitaria de La Coruña, apuntaba en el mismo sentido.

Por otra parte, también conocíamos numerosos trabajos de signo contrario, que señalaban la inocuidad del producto. Por citar algunos, destacamos los de López-Ibor Aliño de 1973 y 1977, el de García Sevilla (1977), los de Soler Viñolo (1973 y 1974), el de Robert (1977), el de Peachey (1981), el de Minto (1970), el del Instituto Nacional de la Salud de

USA (1979), que comprobaba su carencia de efecto cancerígeno y descartaba su hepatotoxicidad; y el más reciente de Sellers, Naranjo y Peachey, publicado en «The New England Journal of Medicine», 19 de noviembre de 1981, que hace referencia a los cuerpos de inclusión en los hepatocitos, pero añade: «que con el disulfiram también se producen y la importancia de estos hallazgos no está clara, toda vez que éstos pueden ser debidos a la ingestión de etanol, a niveles sanguíneos elevados de acetaldehído o al fármaco sensibilizador del alcohol que el paciente haya recibido». También en julio de 1982, A. Rives Ferriol, del Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona, señaló la ausencia de lesiones importantes del hepatocito tras la administración del producto en ratas.

Los trabajos de la Universidad de Navarra, realizados por el doctor Vázquez y cols., que dieron lugar a la comunicación al Congreso de Sidney y a la amplia difusión en la prensa, nos parecían insuficientes para descartar la utilización de la cianamida; la muestra de enfermos estudiados nos parecía poco significativa, no los veíamos suficientemente contrastados con grupos control, la vía de administración en ratas era parenteral, los cuerpos de inclusión que señalan los habían encontrado también en pacientes que tomaban disulfiram. El único hallazgo histológico atribuible a la cianamida eran los mencionados cuerpos de inclusión y el valor patológico de estos cuerpos es dudoso, ya que los mismos autores señalan la ausencia de repercusión clínica y analítica en los pacientes, punto éste que nosotros, como señalaremos en las conclusiones, hemos podido ampliamente contrastar.

Ultimamente veníamos observando alarmados, cómo la prensa diaria y semanal de amplia difusión, venía haciendo descaradamente una apología hacia el consumo de alcohol que, al parecer, por primera vez en España, había descendido y contribuía a la crisis de la industria vitivinícola.

Entre estos artículos que señalan las excelencias del alcohol, destacaremos: el extra de Cambio-16 que, con el título de «A beber» (4 de octubre de 1982) hace una apología del alcohol y del alcoholismo (la bebedora de la portada tiene una actitud claramente alcohólica) y una invitación a consumir nuestra droga institucionalizada, con visos de arenga militar, que no nos resistimos a transcribir: «A BEBER». El título general que ha adoptado este año Cambio-16 para su «extra» anual de

vinos es una invitación, pero casi con valor de consigna.

- En vísperas de las elecciones que van a significar un cambio muy importante en la vida de la nación surge este dato inquietante; aumenta en España la producción de vino y disminuye sensiblemente el consumo.

Es el resultado de una política carente de imaginación e impregnada de oscuros puritanismos. Por eso, españoles, antes y después de votar y gane quien gane... «¡a beber!»

En SABADO GRAFICO, de 12 de noviembre de 1982, en primera página, junto a una fotografía del Papa, se destaca la frase: «Beber es vivir», haciendo alusión a un artículo de apología de consumo de alcohol que, bajo este título, comienza: «Bonum vinum laetificat cordem homines».

En la prensa diaria de Galicia (y curiosamente, en el mismo periódico donde, en otras páginas, aparecían las noticias sobre el COLME), el Ideal Gallego del 2 de noviembre de 1982, en un artículo de Luis Bergara, titulado: «Rioja, Penedés y Jerez, buscan calidad además de cantidad», comienza diciendo: «Hablar de vino es hablar —en España— de un rito, de una tradición, de una riqueza nacional y, a la vez, de muchas injusticias, muchas malas famas y muchas improvisaciones».

El mismo periódico, el día 25 de abril de 1982, en un artículo de Manuel Alcántara, criticaba las campañas antialcohólicas, diciendo entre otras, curiosas afirmaciones: «Quieren matar la afición. Los ataques surgen desde diversos frentes, pero sobre todo, desde dos: el del trabajo y el de la salud, como los bebedores habituales faltan más a su empleo que los abstemios empedernidos, sospechamos que las campañas contra el consumo de alcohol se deben, tanto a los encargados de cuidar la salud, como a los encargados de cuidar la empresa privada». Y termina con la afirmación de que «un grupo de médicos de la Universidad de Edimburgo acaba de descubrir que en Holanda mueren de infarto de 2 a 4.000 personas por no probar ni una gota de alcohol», que «las campañas antialcohólicas pueden sufrir un duro golpe con este descubrimiento médico», que califica «del más importante de los últimos tiempos», y que «el que es abstemio se está matando».

Sin pretender poner en duda la intencionalidad de sus autores, ante la amplia difusión sensacionalista en la prensa, radio y TV a partir del 26 de octubre pasado, de la nota difundida por la Oficina de Prensa de la Universidad de Navarra, sobre la hepatotoxicidad del COLME, después del Congreso de

Sidney, donde se concluye que «este fármaco puede producir en el hígado una lesión hepática predecible, y que en ocasiones esta lesión puede conducir a la hepatitis crónica y probablemente a la cirrosis»; sin hacer mención en las mismas notas de los efectos hepatotóxicos, totalmente comprobados, del alcohol, responsable de más del 50% de las cirrosis hepáticas en España y que es la tercera causa de mortalidad en nuestro país, se nos produjo inmediatamente una actitud de alarma, más que por el contenido de los artículos, que ya conocíamos, por las posibles consecuencias de los mismos y no pudimos por menos que relacionar inmediatamente ambas campañas: la de «la CIANAMIDA» y la de «Apología del consumo de alcohol», que, aunque diferentes en su contenido, las considerábamos análogas en sus consecuencias; incidir en el consumo de alcohol y disminuir las posibilidades terapéuticas del alcoholismo, con aumento indirecto del consumo; de ahí el título del trabajo.

Estas consecuencias, además de en nuestra práctica diaria, las hemos visto confirmadas por artículos de prensa que las concatenan y vamos a continuación, a transcribir uno, publicado por el «paladín del alcohol», Manuel Alcántara, en El Ideal Gallego de 2-XI-1982, quien, bajo el título «La otra campaña» y entre otras «proféticas afirmaciones», señala: «La única campaña que queda (habla antes de la electoral, finalizada), es una que a mí, personalmente, no me gusta nada; una campaña contra el alcohol hasta tal punto injusta que confunde a los borrachos con los bebedores» y después de hacer una crítica del mismo de TVE, al que califica de payaso, continúa: «a los bebedores, en algunos casos, se les enrojece el rostro y les salen en la nariz unas venillas minúsculas que, si nos fijamos bien, reproducen a escala el mapa de la Rioja, *suelen morir de viejos y no de cirrosis, sobre todo si no han tomado nunca el fármaco COLME*, que se utiliza contra el alcoholismo y machaca el hígado, según acaban de descubrir en el Congreso Mundial de la Academia Internacional de Patología». El artículo se comenta por sí solo.

II. Estudio de pacientes alcohólicos tratados con cianamida cálcica y disulfiram

A) Consideraciones previas

Como señalamos en la introducción, desde su comercialización en España tenemos

una casuística en nuestro servicio de unos 800 enfermos alcohólicos tratados con cianamida.

Como práctica habitual, en todos los pacientes se realizan controles analíticos previos y de seguimiento, sobre todo en lo referente al funcionalismo hepático.

El Centro de Salud Mental no dispone de servicio de medicina interna y, cuando algún paciente presenta problemas somáticos importantes, es remitido a un servicio adecuado, generalmente al Servicio de Medicina Interna de la Ciudad Sanitaria en su sección de Gastroenterología del doctor Vázquez Iglesias, con el que hemos mantenido una mutua colaboración. Los análisis son realizados en el Laboratorio de la Dirección de Salud, que está desbordada en su trabajo y que no es, por supuesto, un laboratorio para un servicio de Medicina Interna, por lo que las pruebas son las habituales para el seguimiento: en sangre, transaminasas, glutámico oxalacético (GOT), y glutámico pirúvico (GPT), pruebas de enturbamiento de Mc Lagan y Kunkel, bilirrubina indirecta, directa y total; junto con recuento de hematíes y leucocitos, fórmula V.D.S., V.G., hematocrito, hemoglobina, colesterol y glucemia basal y, sobre todo, la gamma —glutamil— transpeptidasa, que realizamos siempre en todos los controles de seguimiento por considerarla la prueba más específica de la hepatopatía alcohólica y que nos sirve de índice sobre la abstinencia; en orina, la bilirrubina, urobilina, urobilinógeno y sales biliares. Por supuesto, no practicamos sistemáticamente biopsia hepática, prueba de retención de la bromo-sulfataldehído, proteinograma, ni otras pruebas más complejas para las que no disponemos del equipo ni del material necesarios para su ejecución, solamente disponemos de estas pruebas cuando se han realizado en otros servicios de Medicina Interna, sobre todo los anteriormente citados de la Ciudad Sanitaria.

Aunque no habíamos previamente observado efectos secundarios atribuibles a los fármacos aversivos inhibidores de la aldehído deshidrogenasa que nos hiciesen desistir de su utilización, posición ésta que *mantenemos en favor de los beneficios obtenidos con los mismos* ante la situación creada por la difusión sensacionalista de los efectos secundarios de la cianamida y ante la demanda de la población, sobre todo, de los pacientes alcohólicos tratados, en estado de comprensible pánico generado por estas noticias, y de las Autoridades Provinciales y Autonómicas Sanitarias, nos hemos visto precisados a rea-

lizar este estudio que, somos conscientes, adolece de deficiencias y limitaciones en función de la precipitación con que lo hemos realizado y de la falta de tiempo y personal para su ejecución.

B) Material y métodos

Hemos procedido a la revisión de los 275 pacientes alcohólicos consultados por primera vez en nuestro centro durante dos años: desde el 1 de mayo de 1980 hasta el 30 de abril de 1982. De ellos hemos seleccionado 123 que mantuvieron una abstinencia superior a 6 meses siendo tratados con cianamida o disulfiram. Los 152 restantes los hemos desestimado por ser pacientes que fueron tratados sin fármacos aversivos o que mantuvieron períodos cortos de abstinencia, inferiores a 6 meses, o con los que se perdió el contacto para su posterior seguimiento.

Los 123 pacientes seleccionados mantuvieron abstinencias largas superiores a 6 meses. De ellos, 104 se mantuvieron en abstinencia durante todo el período de la investigación. Los 19 restantes fueron incluidos porque, aunque tuvieron alguna recaída, ésta fue de corta duración, y se mantenían en abstinencia en la fecha final del estudio (30-IV-82).

Todos estos pacientes, en este período, recibieron tratamiento con cianamida o disulfiram durante un tiempo que oscilaba entre 6 y 18 meses, en dosis progresivamente decrecientes que en ningún caso superaron los 75 mg. del primero ni los 375 mg. del segundo.

Los 123 pacientes se distribuían por sexos y edades, según el siguiente cuadro:

Distribución según edades y sexos de los pacientes tratados con cianamida y disulfiram

EDADES	V	H	TOTAL
... 20	—	1	1
20-30	13	2	15
31-40	31	14	45
41-50	37	8	45
51-60	13	2	15
61 ...	2	—	2
T. ...	96	27	123

De estos pacientes 101 fueron tratados con cianamida y 22 con disulfiram. Para el estudio, se confeccionó una hoja sencilla en la que se incluía, además del número de H^a, los datos analíticos y unos parámetros clínicos sencillos para controlar su evolución, entre los que incluimos: temblor de manos, náuseas y vómitos, anorexia, telangiectasias, tinte icterico, algias y calambres de extremidades, y síntomas psiquiátricos mayores y menores.

Entre los síntomas psiquiátricos menores incluimos: embriagueces atípicas, distimias depresivas, irritabilidad-explosividad, episodios confuso-oníricos de pre-delirium. Entre los síntomas psiquiátricos mayores se incluyen: delirium tremens (el más frecuente), alucinosis alcohólica, síndromes paranoides, delirio celotípico, síndrome de Korsakoff y otros síndromes psicóticos mixtos o confusos.

C) Criterios de normalidad en las pruebas

Señalamos a continuación los criterios de normalidad en las pruebas según las técnicas de laboratorio empleadas:

— GGT	0-30 u/ml.
— GOT	0-40 u/ml.
— GPT	0-35 u/ml.
— Mc Lagan	0-5 U.S.H.
— Kunkel	0-2 U.S.H.
— Colesterol	0-250 mg/100 ml.

D) Resultados

1. Pacientes tratados con cianamida

Distribución según edades y sexos de los pacientes tratados con cianamida

EDADES	V	H	TOTAL
... 20	—	1	1
21-30	12	1	13
31-40	26	11	37
41-50	28	7	35
51-60	11	2	13
61 ...	2	—	2
T. ...	79	22	101

Evolución analítica

a) GGT (ver cuadro III y gráfica I): de los 101 casos observados, 55 (54%) presentaban, en el primer control, cifras normales de GGT, y 46 (45%) unas cifras claramente elevadas. Entre los pacientes que presentaban cifras normales en el primer control, en 54 casos estas cifras se mantuvieron también normales en sucesivas exploraciones, aunque generalmente se observaba un descenso de estos valores. Solamente en un caso se elevó de 15 en el control previo a 81 u/ml. en el realizado entre 6 y 12 meses después, pero este paciente había sufrido una recaída en su hábito alcohólico a los 8 meses de tratamiento, recaída

da a la que es probablemente atribuible dicha elevación y no al tratamiento con cianamida.

De los 46 pacientes que presentaban cifras elevadas de GGT en el control previo, 38 normalizaron estas cifras al cabo de 6 a 12 meses de tratamiento. De los 8 restantes, en 6 pacientes se observó un franco descenso de los valores de GGT con tendencia a la normalización en controles sucesivos. Solamente en dos casos se observó una elevación

CUADRO III

Evolución de la GGT en los pacientes tratados con cianamida

CASOS	-1-0m.	1-3m.	4-6m.	7-9m.	10-12m.	13-24m.
1	464	416	40	39	—	—
2	110	38	15	—	—	37
3	267	—	42	—	—	—
4	232	—	30	15	—	—
5	193	14	—	7	—	—
6	214	54	12	—	4	—
7	104	69	58	—	—	—
8	588	75	67	—	—	20
9	142	—	60	—	—	—
10	561	45	35	—	35	—
11	45	—	33	—	—	—
12	93	15	—	—	114	19
13	53	17	12	16	—	—
14	203	—	46	15	—	—
15	4	—	—	—	8	—
16	3	—	18	—	—	—
17	19	—	13	11	—	—
18	18	—	18	—	—	7
19	46	—	39	16	—	—
20	81	7	—	9	—	—
21	64	41	—	—	12	—
22	4	—	—	—	—	—
23	10	—	—	—	—	—
24	46	—	16	9	—	—
25	27	—	15	7	—	—
26	19	4	—	—	—	—
27	43	—	17	29	12	25
28	18	—	9	—	12	—
29	58	—	8	5	—	—
30	41	—	10	—	—	—
31	30	12	17	—	15	10
32	72	—	19	38	28	30
33	69	23	15	17	—	7
34	78	—	3	—	—	11
35	5	—	—	5	—	—
36	17	11	—	—	—	—
37	17	—	—	—	—	5
38	19	—	7	—	10	10
39	12	13	—	—	—	6
40	28	—	13	9	—	—
41	13	12	—	—	5	—
42	38	10	—	12	—	20
43	71	35	—	15	11	—
44	74	13	—	27	—	—
45	12	—	6	—	—	—

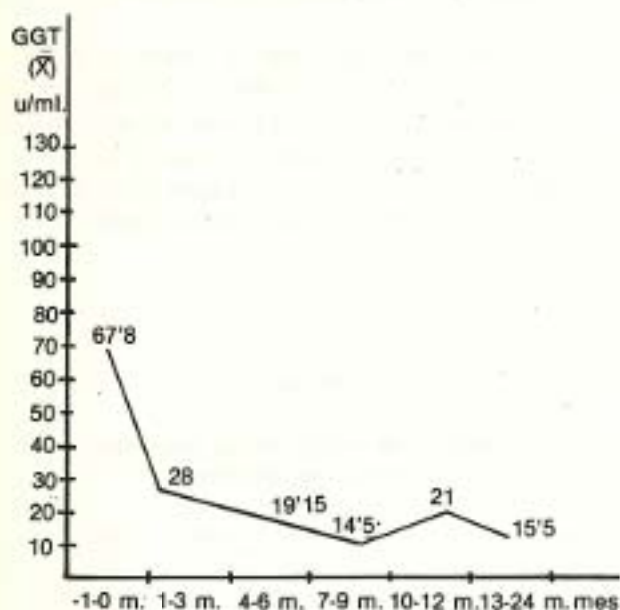
CUADRO III

CASOS	-1-0m.	1-3m.	4-6m.	7-9m.	10-12m.	13-24m.
46	9	—	9	—	—	—
47	7	—	—	—	—	—
48	19	—	—	13	—	—
49	17	12	—	12	—	—
50	71	—	12	—	—	18
51	93	8	—	15	14	19
52	44	—	—	12	—	—
53	93	24	10	—	—	—
54	64	12	—	—	—	—
55	58	19	23	—	—	—
56	69	—	—	—	11	—
57	69	—	54	15	—	—
58	45	—	—	9	—	—
59	7	—	9	—	—	—
60	35	—	—	—	—	49
61	6	—	10	—	—	—
62	17	—	12	—	8	—
63	23	—	12	—	—	11
64	—	—	27	22	—	16
65	12	11	23	—	—	12
66	6	12	—	—	23	—
67	11	12	—	7	—	8
68	301	19	7	—	22	—
69	16	—	5	—	—	—
70	22	9	—	7	—	—
71	14	—	8	—	—	—
72	9	—	6	—	—	—
73	2	—	—	—	—	—
74	12	—	6	—	—	—
75	2	—	—	—	—	—
76	7	—	—	11	—	—
77	12	—	6	—	11	—
78	40	—	—	—	—	—
79	19	—	11	—	—	—
80	24	13	12	—	—	4
81	—	—	8	—	—	7
82	25	12	—	—	15	—
83	23	—	11	—	—	—
84	11	3	—	—	—	—
85	13	—	7	—	—	—
86	11	6	—	—	—	—
87	7	—	18	—	—	—
88	8	12	—	—	17	—
89	23	—	8	—	—	—
90	58	—	9	8	—	—
91	152	24	12	—	—	—
92	139	23	—	12	—	—
93	232	6	—	—	6	8
94	174	12	—	15	—	—
95	144	8	43	26	—	—
96	23	—	23	—	—	—
97	12	4	—	6	—	—
98	18	14	—	—	—	—
99	15	—	—	21	81	—
100	46	6	—	12	—	—
101	6	—	—	—	12	12
TOTAL	6.720	1.205	1.092	524	486	371
N	99	43	57	38	13	24
MEDIA	67'87	28'02	19'15	14'55	21'13	15'45

discreta: de 93 a 114 y de 35 a 49 u/ml. en un control realizado en el período de 13 a 24 meses después; sin embargo, también estos pacientes habían vuelto a ingerir alcohol.

GRAFICA I

Evolución de la GGT en los pacientes tratados con cianamida, referida a las medias de los 101 pacientes



b) **GPT y GOT:** Casi todos los pacientes presentaban cifras normales en el control previo, cifras que se mantuvieron en los controles posteriores. Sólo un paciente presentaba unas cifras elevadas en estas pruebas: GOT, 174 y GPT, 92, normalizándose en controles sucesivos y presentando en el período de 4 a 6 meses después de iniciado el tratamiento una GOT de 12 y una GPT de 17.

c) **PRUEBAS HEPATICAS:** Sólo dos pacientes (1.9%) presentaban una elevación en la primera exploración: 17 U.S.H. en Mc Lagan en los dos casos, y 13 y 11 U.S.H., respectivamente, en la prueba de Kunkel. En ambos casos, estos valores se normalizaron después de 4 a 6 meses de tratamiento. Los demás pacientes presentaron unas cifras normales en estas pruebas, tanto en los controles previos como en los sucesivos, excepto en un caso (0.9%) que presentó una elevación en la prueba de Kunkel (16 U.S.H.) en el período de 13 a 24 meses.

d) **COLESTEROL:** Nueve de los pacientes observados (8.9%) tenían, previamente al tratamiento, unas cifras superiores a las nor-

males en esta prueba, que oscilaban de 255 a 390 u/100 ml. En 7 de ellos las cifras de colesterol se normalizaron después de 4-6 meses de tratamiento, en uno de los dos casos restantes esta cifra tendía a la normalización, pasando de 390 a 269 en el período de 7-9 meses de tratamiento; en el otro paciente se observó un aumento de 255 a 268 en el período de 10 a 12 meses de tratamiento.

Los demás pacientes tenían, en el primer control, unas cifras normales, que continuaron manteniendo en controles sucesivos; excepto en 4 casos, que experimentaron un ligero aumento del colesterol, presentando cifras de 253, 255, 254 y 270 respectivamente en los controles posteriores.

e) **BILIRRUBINA, UROBILINA, UROBILINOGENO Y SALES BILIARES:** En orina, 12 pacientes (11.8%) presentaban, en el control previo, valores elevados, que se normalizaron después de un período de 3 a 24 meses de tratamiento, salvo en 3 casos (2.9%) en los que, aunque se observó un descenso, no se llegaron a normalizar estos valores. De los 89 pacientes (88%) que presentaban valores normales en la exploración previa, se observó que en 16 de ellos (15.8%) aumentaron ligeramente en el segundo semestre de tratamiento, manteniéndose estas cifras solo en 6 de estos casos, volviendo los dos restantes a unos valores normales después de 7 a 12 meses. Casi todos estos pacientes habían recaído en su hábito alcohólico.

Evolución clínica:

a) **TEMBLOR DE MANOS:** En la primera exploración, 66 pacientes (65%) presentaban temblor de manos acusado, que desapareció totalmente en 37 casos en controles posteriores, manteniéndose, aunque más discretamente, en los 29 pacientes restantes.

b) **NAUSEAS, VOMITOS Y ANOREXIA:** 77 pacientes (76%) presentaban en el primer control, síntomas gástricos de náuseas y vómitos matutinos acompañados de anorexia leve o intensa, que desaparecieron totalmente en exploraciones posteriores en todos los casos.

c) **TELANGIECTASIAS:** En la primera exploración 29 pacientes (28.7%) presentaban telangiectasias faciales que se redujeron ostensiblemente, llegando en algunos casos a desaparecer totalmente en controles sucesivos.

d) **TINTE ICTERICO:** 16 pacientes (15.8%) presentaron en el primer control, un tinte icterico o subicterico, que desapareció

en 13 casos (12'8%) en los controles posteriores, y manteniéndose, aunque reducido en 3 pacientes (2'9%). No se produjo en ninguno de los casos un empeoramiento del síntoma en las exploraciones posteriores.

e) **SINTOMAS POLINEURITICOS:** Se observaron algias, calambres en extremidades, etcétera, en la primera exploración en 34 pacientes (33'6%) desapareciendo estos síntomas en todos los casos en los controles sucesivos.

f) **SINTOMAS PSIQUIATRICOS MENORES Y MAYORES:** Los síntomas psiquiátricos eran manifiestos en 83 pacientes (82%), de los cuales 28 (27'7%) presentaban síntomas psiquiátricos mayores y 55 (54'4%), menores; no evidenciándose estos síntomas en el resto de los pacientes. La evolución de estos 83 casos fue favorable, desapareciendo de la sintomatología psiquiátrica completa o casi completamente en las exploraciones posteriores.

2. Pacientes tratados con disulfiram:

Distribución por sexos y edades de los pacientes tratados con disulfiram

EDADES	V	H	TOTAL
... 20	—	—	—
21-30	1	1	2
31-40	5	3	8
41-50	9	1	10
51-60	2	—	2
61 ...	—	—	—
T.	17	5	22

Evolución analítica

a) **GGT (ver cuadro V y gráfica II):** De los 22 casos revisados, en la primera evaluación 12 (54'5%) presentaban unas cifras normales, y 10 (45'4%), claramente elevadas. En ninguno de los que mantenían al inicio del tratamiento unas cifras normales se observó una elevación de las mismas. En 9 pacientes (41%) que presentaban cifras elevadas en la GGT, éstas se habían normalizado en los controles sucesivos realizados después de 6 a 12 meses de tratamiento. Solamente un caso (4'5%) mantenía la cifra discretamente elevada, pero con tendencia a la normalización: 91 u/ml. en el control previo y 53 en el realizado a los 4-6 meses.

b) **GPT y GOT:** Estas pruebas tenían cifras normales al inicio del tratamiento en todos los casos, cifras que se mantuvieron en posteriores controles.

c) **PRUEBAS HEPATICAS:** Con respecto a las pruebas funcionales de Mc Lagan y Kunkel, solamente 2 pacientes (9%) presentaban una ligera elevación en el control previo, normalizándose en controles sucesivos y manteniéndose el resto de los casos dentro de las cifras normales.

d) **COLESTEROL:** 19 pacientes (86%) tenían en el control previo cifras normales, que se mantuvieron en el resto de los controles. Sólo 1 paciente (4'5%) presentaba una cifra alta, que se normalizó en controles sucesivos.

e) **BILIRRUBINA, UROBILINA, UROBILINOGENO Y SALES BILIARES:** 20 pacientes (91%) tenían valores normales en el control previo, manteniéndose en controles posteriores. En el primer control, 2 casos (9%) tenían valores elevados que se normalizaron en las exploraciones sucesivas.

CUADRO V

Evolución de la GGT en los pacientes tratados con disulfiram

CASOS	-1-0m.	1-3m.	4-6m.	7-9m.	10-12m.	13-24m.
1	14	—	—	—	—	19
2	113	58	25	14	—	—
3	91	9	53	—	—	—
4	8	—	6	—	—	14
5	12	8	—	6	—	12
6	378	11	—	—	35	9
7	35	—	—	7	7	13
8	14	—	2	—	—	—
9	232	52	34	26	—	—
10	134	15	—	—	—	8
11	56	15	—	9	—	—
12	2	—	18	—	—	—
13	232	114	23	—	—	—
14	232	67	15	39	—	19
15	64	—	15	—	—	—
16	15	—	7	—	—	—
17	22	—	8	—	—	—
18	22	—	4	—	—	—
19	19	—	12	—	—	—
20	9	—	11	8	—	—
21	98	87	18	—	21	—
22	18	—	6	—	—	—
TOTAL	1.820	436	255	109	63	94
N	22	10	16	7	3	7
MEDIA	82'72	43'60	15'93	15'57	21	13'42

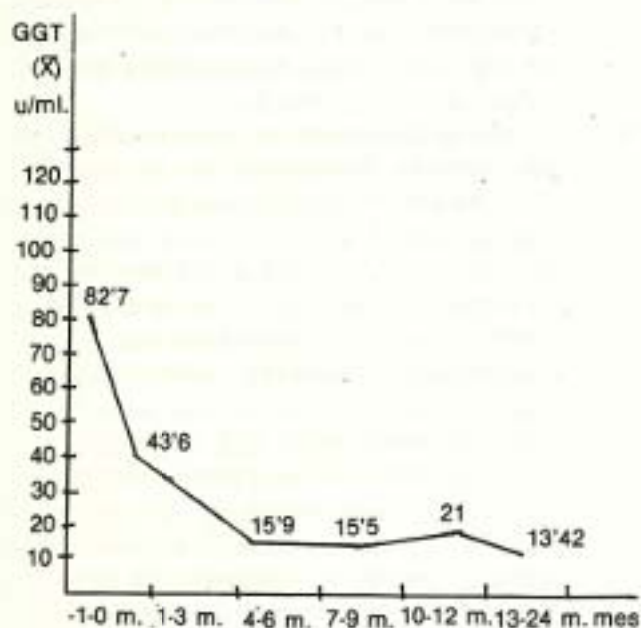
Evolución clínica:

a) **TEMBLOR DE MANOS:** 14 pacientes (63'6%) presentaban un acusado temblor de

extremidades superiores en la primera exploración. De ellos en 8 desapareció totalmente en controles sucesivos, manteniéndose en los 6 restantes un temblor mucho más discreto.

GRAFICA II

Evolución de los pacientes tratados con disulfiram GGT referida a las medias de los 22 pacientes



b) **NAUSEAS, VOMITOS Y ANOREXIA:** 15 pacientes (68%) presentaban en el primer control, síntomas gástricos de náuseas y vómitos matutinos con anorexia, síntomas que desaparecieron en su totalidad en sucesivos controles en todos los casos.

c) **TELANGIECTASIAS:** 8 de los pacientes (36%) presentaban en el primer control, telangiectasias faciales manifiestas, que se redujeron notablemente en todos los casos, llegando incluso a desaparecer en controles sucesivos.

d) **TINTE ICTERICO:** 6 pacientes (28.8%) presentaban un tinte icterico o subicterico en el primer control, desapareciendo éste en 5 de los casos en sucesivos controles y permaneciendo, aunque más atenuado, en uno de ellos. En ninguno de los casos se produjo un empeoramiento de este síntoma a lo largo de los controles posteriores.

e) **ALGIAS Y CALAMBRES DE EXTREMI-DADES:** Los síntomas polineuríticos, algias, calambres en extremidades, etcétera, eran evidentes en 5 de los pacientes tratados, desapareciendo en todos los casos en los controles sucesivos.

f) **SINTOMAS PSIQUIATRICOS MENORES Y MAYORES:** Los síntomas psiquiátricos eran evidentes en 11 de los pacientes observados (50%), 3 de ellos con síntomas psiquiátricos menores y 8 mayores, no siendo manifiestos estos síntomas en el resto de los pacientes, evolucionando todos muy favorablemente y desapareciendo la sintomatología psiquiátrica total o casi totalmente en exploraciones posteriores.

III. Conclusiones

- 1.º El tratamiento o deshabituación de la alcoholdependencia debe estar basado, sobre todo, en la psicoterapia individual y grupal y en la socioterapia realizada por equipos multidisciplinares.
- 2.º La utilización de fármacos aversivos sensibilizadores al alcohol por alteración de su metabolismo, que viene siendo una práctica común internacional en los centros de tratamiento del alcoholismo, constituye y ha constituido una excelente medida auxiliar en la terapéutica.
- 3.º Para la utilización de estos fármacos es preceptiva una completa valoración médica y psicosocial previa al tratamiento, debiendo estar siempre el paciente informado y de acuerdo con su utilización; así como con la realización de controles regulares de seguimiento, con revisiones frecuentes clínicas y analíticas.
- 4.º La presentación líquida incolora e insípida de la cianamida la hace proclive para una incorrecta utilización enmascarada, sin conocimiento del paciente y sin prescripción médica; siendo administrada por iniciativa de los propios familiares, siguiendo el mito de buscar «una droga que le haga aborrecer el alcohol al paciente». Esta utilización incorrecta, que nosotros en todo momento hemos desaconsejado, tanto privado como públicamente, es la que condiciona el mayor porcentaje de despachos del producto.
- 5.º De lo anteriormente señalado, se desprende que, como con todo medicamento, es necesario establecer un mayor control en la dispensación de estos fármacos cuya utilización debía reservarse a profesionales especializados o a centros específicos de deshabituación.
- 6.º Ni en los más de 800 pacientes tratados con cianamida, desde su comercializa-

ción en nuestro centro, ni en los 101 casos que hemos procedido a su revisión, se han encontrado variaciones en los parámetros clínicos y analíticos que nos hicieran sospechar una posible hepatotoxicidad del producto: los pacientes evolucionaron siempre favorablemente, mientras se mantuvieron en abstinencia, tanto en sus síndromes psiquiátricos, somáticos y analíticos; todas las pruebas analíticas de funcionalismo hepático que en muchos de los casos estaban muy alteradas en el primer control, antes de iniciar el tratamiento (son varios los casos que acudieron a nuestro servicio con el diagnóstico de cirrosis hepática formulado por prestigiosos centros de medicina interna), mejoraron ostensiblemente los controles sucesivos hasta llegar en la mayoría de los casos a la total normalización; refiriéndonos a la GGT que realizamos sistemáticamente, ésta descendía siempre hasta cifras normales mientras duraba la abstinencia, y si alguna vez se producía una elevación de la misma, en todos los casos pudimos comprobar que el paciente había vuelto a ingerir alcohol, abandonando casi siempre el tratamiento previamente. Otro tanto podemos decir con respecto a los signos clínicos: tinte icterico, flapping, ascitis, edemas, circulación colateral, hepatomegalia, etcétera; en cuanto a esta última, aunque no hemos podido valorarla cuantitativamente, en ningún caso hemos observado un aumento de la misma en los sucesivos controles. Los cuerpos descritos por Vázquez, si presumiblemente hubiesen aparecido en alguno de los casos, no tuvieron traducción clínica.

- 7.º Los únicos efectos secundarios que hemos observado en los tratamientos con cianamida han sido una discreta pérdida de peso en muy pocos pacientes y una cierta disminución del apetito sexual, e incluso impotencia, pero aún estos dos síntomas su atribución al producto era discutible, ya que es relativamente frecuente el adelgazamiento en las fases primeras de la abstinencia por reducción de los depósitos lípidos y líquidos, y que la disminución de la libido pudo producirse también por otros fármacos que se utilizaron, como es el caso de los ansiolíticos, o por la simple supresión brusca del alcohol. Estos

efectos secundarios los hemos observado también con el disulfiram: no hemos podido detectar leucopenias, ni psicosis disulfirámicas descritas por otros autores.

- 8.º Tampoco hemos podido comprobar la hepatotoxicidad del disulfiram, aunque es menor nuestra experiencia con este producto (400 enfermos aproximadamente y 22 de ellos revisados). En cuanto a los efectos secundarios, como se ha dicho, hemos observado los mismos que los señalados para la cianamida y a los que podemos añadir una cierta somnolencia en algunos casos, que pudiera ser atribuible a este producto.
- 9.º Desde la aparición de la cianamida, por las razones señaladas en la introducción (reacción cianamida-alcohol: más ligera, rápida y menor duración de su acción inhibitoria del acetaldehído deshidrogenasa, así como por la mayor comodidad en la administración por su presentación líquida), utilizamos con más frecuencia este producto que el disulfiram. Hace años que abandonamos el uso de metronidazol por su ineficacia.
10. A las dosis que nosotros utilizamos de 30 a 75 mg. de cianamida en una o dos tomas, cuando el paciente ha ingerido alcohol «el síndrome de intoxicación por acetaldehído» que se produce se ha reducido al cortejo clásico vegetativo de: taquicardia, taquipnea, rubefacción, palpitations, etcétera, acompañado de cierta somnolencia y ansiedad que nosotros procuramos reforzar con la psicoterapia, refuerzo del que procuramos tener siempre informada a la familia. La inocuidad de esta reacción la pudimos confirmar en dos pacientes que, tras ingerir un frasco entero (15 c.c.) de Colme, bebieron seguidamente gran cantidad de licor (de 1/2 a 1 litro) con propósito suicida, no produciéndose otra respuesta que la señalada, acompañada de la lógica embriaguez.
11. Sin poner en duda la honestidad y rigurosidad científica de sus autores, que la tienen plenamente acreditada consideramos que la difusión en prensa, radio y TV. tal como se ha realizado, debe ser calificada, cuando menos, de inoportuna y generadora de desafortunadas consecuencias.
12. La que podíamos llamar «campaña de la cianamida» por su coincidencia espacial y temporal con la campaña de inci-

tación al consumo de alcohol, se ha convertido a nuestro juicio en una APOLOGIA INDIRECTA DEL CONSUMO DE ALCOHOL, ya que en ella no se hace mención clara y explícita de los indudables y universalmente admitidos efectos hepatotóxicos del etanol y que frases como: «el hecho de que las lesiones se produzcan en el hígado, órgano éste que resulta frecuentemente dañado en los alcohólicos, había enmascarado la realidad, pero hoy existen pruebas fehacientes de que es precisamente ese producto, utilizado como tratamiento el que produce las lesiones», nos parecen cuando menos incompletas, y propagadoras de confusión. Como señalamos en la introducción ya se han unido ambas campañas en un mismo artículo con unificación del objetivo, tan ajeno a los intereses sanitarios.

13. En nuestra práctica ya hemos tenido ocasión de contrastar el efecto de ambas campañas: son numerosas las llamadas telefónicas que recibimos de pacientes y familiares solicitándonos información y describiéndonos síntomas que los atribuyen al Colme, y han aumentado notablemente las dificultades que ya tanto las familias, como trabajadores sociales, asociaciones de ex-alcohólicos tenían para convencer a los pacientes de su necesidad de tratamiento. Refiriéndonos a nuestra casuística, y moviéndonos en el terreno de la hipótesis, de los aproximadamente 300 pacientes que actualmente estamos tratando, 100 al menos tomen o no cianamida, encontrarán un buen pretexto para abandonar el tratamiento sin consultarnos, y de ellos por lo menos 50 reincidirán en su antiguo hábito tan dificultosamente superado, no atreviéndonos ya a evaluar cuántos perecerán por cirrosis hepática en virtud de la «eficacia» de estos inoportunos artículos. Si estas cifras las extrapolamos a los miles de pacientes que hoy son tratados con garantías en España es previsible que va a aumentar considerablemente la prevalencia del alcoholismo, lo que indirectamente redundará en un aumento del consumo de alcohol que había descendido y favorecerá a la industria vitivinícola en crisis, pero será pagado a un importante precio en salud y vidas humanas.

14. Ante la situación infundada de pánico

nos hemos visto obligados a suspender *temporalmente* la utilización de la cianamida, teniendo que prescindir, así, de una eficaz arma terapéutica.

15. De todo lo anteriormente señalado concluimos que a pesar de la posible existencia de las «famosas inclusiones en el hepatocito» descubiertas por los científicos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra, no encontramos razones suficientes para prescindir del uso de la cianamida, siempre que éste sea correcto y controlado, ni mucho menos para suspender su comercialización en España mientras la mantienen otros países tradicionalmente mucho más rigurosos en sus controles, ya que sus riesgos no son mayores que los de otros fármacos de uso habitual y están claramente superados por sus beneficios.

APENDICE BIBLIOGRAFICO

1.º Notas de prensa

- EFE (1982): «El fármaco COLME produce graves lesiones hepáticas, según la Universidad de Navarra», *La Voz de Galicia*, 27-X, p. 12.
- REDACCION (1982): «Médicos de La Coruña habían advertido los efectos del Colme», *La Voz de Galicia*, 28-X, 1.ª p.
- REDACCION (1982): «Médicos coruñeses habían advertido que el Colme produce lesiones hepáticas» *La Voz de Galicia*, 28-X, p. 40.
- REDACCION (1982): «El medicamento 'Colme' puede ser retirado del mercado. Puede producir graves lesiones hepáticas», «En España se comercializa otro fármaco elaborado con el mismo principio activo que el Colme», *El Ideal Gallego*, 20-X, página de sucesos.
- BERGARA, LUIS (1982): «Rioja, Penedés y Jerez, buscan calidad además de cantidad», *El Ideal Gallego*, 2-XI.
- ALCANTARA, M. (1982): «La otra campaña», *El Ideal Gallego*, 2-XI.
- RADIAL PRESS (1982): «Posible toxicidad de 3 medicamentos para alcohólicos», *El Ideal Gallego*, 5-XI.
- ALCANTARA, M. (1982): «El corazón y la copa», *El Ideal Gallego*, 25-IV.
- A. E. LA CORUÑA (1982): «A vueltas con el alcohol» (carta de la Asociación de Ex Alcohólicos de La Coruña en contestación a M. Alcántara), *El Ideal Gallego*, 15-XI, sección de «Cartas al Director».
- REDACCION (1982): «El fármaco Colme podría ser retirado del mercado», *La Vanguardia*, 31-X.
- RIDRUEJO, C. (1982): «El fármaco Colme, utilizado por alcohólicos, puede producir cirrosis», Pamplona, *El País*, 28-X.
- REDACCION (1982): «El fármaco Colme causa graves lesiones hepáticas», *Diario-16*, 17-X. Consumo.
- REDACCION (1982): «El fármaco Colme produce graves lesiones hepáticas que a veces degeneran en cirrosis», *Ya*, 27-X.
- REDACCION (1982): «Extra "A beber"», *Extraordinario de Cambio-16*, 4-X.
- REDACCION (1982): «Beber es vivir», *Sábado Gráfico* 6-12, noviembre, pp. 1 y 51.

2.º Bibliografía

- ALONSO FERNANDEZ, F. (1979): «Bases psicosociales del alcoholismo», discurso del ingreso en la Real Academia de Medicina, Madrid.
- ALONSO FERNANDEZ, F.: (1979): *Fundamentos de la Psiquiatría actual*, 4.ª edición, tomo II, Paz Montalvo, Madrid, pp. 429-566.
- ANDO, H. y FUWA, I. (1961): «Effects of cyanamide in alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase», *J. Biochem.* 50, 416.
- ARMSTRONG, J. y KERR, H. (1956): «A New Protective Drug in the treatment of Alcoholism», Canadá, *Med. ASS. J.* 74, pp. 795-791.
- AYUSO GUTIERREZ, J. L., y MONTEJO IGLESIAS, L. (1977): «El tratamiento del alcoholismo en el marco del Hospital General», *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y C.A.*, volumen V, número 2, marzo-abril.
- BAEKELAND, F. (1977): «Evaluation of treatment methods in chronic alcoholism». In: «The biology of alcoholism», volumen 5, «Treatment and rehabilitation of the chronic alcoholic, New York, Plenum Press, pp. 385-440.
- BRIEN J. F., PEACHEY, J. E., LOOMIS, C. W., et al. (1979): «A study of the calcium carbimide-ethanol interaction in man: effects of ethanol dese», *Clin. Pharmacol. Ther.* 25, pp. 454-63.
- BRIEN, J. F., PEACHEY, J. E., ROGERS, B. J., et al. (1978): «A study of the calcium carbimide-ethanol interaction in man», *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 14: pp. 133-41.
- BRUUN, K., KOURA, E., POPHAM, R. E. y SEELEY, J. R. (1960): «Liver cirrhosis mortality as a mean te measure of alcoholism», Helsinki.
- BUENO, F. y MEZEY, E. (1979): «Tratamiento del alcoholismo», *Terapéutica razonada*, volumen 7, número 6.
- DEITRICH, R. A., ERWIN, V. G. (1971): «Mechanism of the inhibition of acetaldehyde dehydrogenase in vive by disulfiram and diethylthiocarbamate», *Mol. Pharmacol.* 7: pp. 301-7.
- DEITRICH, R. A., TROXWELL, P. A., WORTH, W. S. (1975): «Inhibition of aldehyde dehydrogenase in brain and liver by cyanamide», *Biochem. Pharmacol.* 25: págnas 2.733-7.
- EISENK, H. J. and GINSBERG, A. L. (1975): Letter: «Disulfiram hepatotoxicity», *Ann. Int. Med.*, 33, pp. 673-676.
- FERGUSON, J. K. W. (1956): «A New Drug for the treatment of Alcoholism», *Canad. M.A.J.*, May. 15, volumen 74.
- FERGUSON, J. K. W. (1958): «A new drug for alcoholism treatment», *Can. Med. ASS. J.* 74, p. 793.
- FULLER, R. K., ROTH, H. P. (1979): «Disulfiram for the treatment of alcoholism: an evaluation in 128 men», *Ann. Intern. Med.*, 90: pp. 901-4.
- GARCIA SEVILLA, J. A. (1977): Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, «Mecanismo de acción de los fármacos inductores de intolerancia aguda al alcohol», *Actas Luso-Españolas de Neurología y Psiquiatría y C.A.*, volumen V, número 2, marzo-abril.
- GLATT, M. M. (1959): «Disulfiram and citrated calcium carbimide in the treatment of alcoholism», *J. Ment. Sci.*, p. 105.
- GUERRI SIRERA, CONSUELO (1979): «Bases bioquímicas de la toxicidad del alcohol, importancia del acetaldehído», *Drogalcohol*, volumen IV, número 3, pp. 111-118.
- KEEFE, E. B. and SMITH, F. W. (1974): «Disulfiram hypersensitivity hepatitis», *J. Am Med. Assoc.* 230, pp. 435-436.
- KELLY, T. E., y cols. (1973): «Gammaglutamyl transpeptidasa test for alcoholism», pp. 1-1.089.
- KIRBOE, E. (1966): «Phenytoin intoxication during treatment with Antabuse (disulfiram)», *Epilepsia*, 7, pp. 246-9.
- KISSIN, B., y KALEY, M. M. (1974): «Alcoholism and cancer», *En Kissin y Begletter: The biology of alcoholism*, tomo III, pp. 482-511, Plenum Press, New York.
- KRISTENSEN, M. E. (1981): «Toxic hepatitis induced by disulfiram in non alcoholic», *Acta Med. Scand.*, 209, pp. 335-336.
- LAMY, J. y cols. (1976): «Disminution et déspistage des consommateurs excessifs d'alcool: GGT ou VGM», *Revue d'Alcoolisme*, 22, número 3, pp. 166-174, julio-septiembre.
- LEVY, M. S., LIVINGSTONE, B. L., y COLLINS, D. M. (1976): «A clinical comparison of disulfiram and calcium carbimide», *Amer. J. Psychiat.*, 123, p. 1.018.
- LINNOILA, M., MATTILA, M. J., KITCHELL, B. S. (1979): «Drug interactions with alcohol», *Drugs*. 18: pp. 299-311.
- LOPEZ-IBOR ALIÑO, J. M., y J. J. (1973): «Nueva técnica farmacológica de descondicionamiento en el alcoholismo crónico», *Act. Luso-Españolas de Neurología y Psiquiatría*, enero-febrero, número 1.
- LOPEZ-IBOR ALIÑO, J. M., y J. J., SANTANDER REVILLA, G. (1977): «La cianamida cálcica citratada en el tratamiento del alcoholismo», *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y C. A.*, volumen V, número 2, marzo-abril.
- MAC CALLUM, W. A. G. (1969): «Drug interactions in alcoholism treatment», *Lancet*, 1: p. 313.
- MARCONI, J., SOLARI, G., y GAETE, S. (1961): «Comparative clinical study of the effects of disulfiram and calcium carbimide», *Q. J. Stud. Alcohol.* pp. 22-46.
- MARCHNER, H., TOTTMAR, O. (1978): «A comparative study on the effects of disulfiram, cyanamide and l-aminocyclopropanol on the acetaldehyde metabolism in rats», *Acta Pharmacol. Toxicol.* (Copenh). 43: pp. 219-32.
- Memoria del grupo de trabajo para el estudio de los problemas derivados del alcoholismo y del tráfico y consumo de estupefacientes. SANIDAD NACIONAL, Madrid, 1975.
- MINTO, A. (1960): «Temporil», a new drug in the treatment of alcoholism, *J. Ment. Sci.* 106.
- MITCHELC, E. A. (1958): «Utilización de la cianamida cálcica citrada en el alcoholismo», *J.A.M.A.*, volumen 168, número 15.
- NASRLLAH, H. A. (1979): «Vulnerability to disulfiram psychosis», *West. J. Med.*, 130: pp. 575-7.
- OLSEN, O. V. (1967): «The influence of disulfiram and calcium carbimide on the serum diphenylhydantoin: excretion of HPPH in the urine», *Arch. Neurol.*, 16: pp. 642-4.
- PEACHEY, J. E., BRIEN, J. F., LOOMIS, C. M., et al. (1980): «A Study of the calcium carbimide-ethanol interaction in man: symptom responses», *Alcoholism*, 4: pp. 322-9.
- PEACHEY, J. E., BRIEN, J. F., ROACH, C. A., LOOMIS, C. W. (1981): «A comparative review of the pharmacological and toxicological properties of disulfiram and calcium carbimide», *J. Clin. Psychopharmacol.* 1: pp. 21-6.
- RANEK, L., ANDREASEN, P. B. (1977): «Disulfiram hepatotoxicity», *Br. Med. J.*, 2: pp. 94-6.
- RIVES FERRIOL, A. (1982): «Informe histopatológico de la toxicidad subaguda del preparado cianamida en ratas», *Comunicación privada*, julio.
- ROBERT, R. (1977): «Tratamiento del alcoholismo en Francia, aspectos de la evolución terapéutica y de la organización de los cuidados», *Actas Luso-Españolas*

- las de Neurología, Psiquiatría y C. A.*, volumen V, número 2, marzo-abril.
- ROSALKI, S. B. y cols. (1972): «Serum gamma Glutamyl transpeptidase activity in alcoholism», *Clin. Chim. Acta* 39, pp. 41-47.
- SANTO-DOMINGO CARRASCO, J., VALENCIANO GAYA, L., y ALONSO FERNANDEZ, F. (1966): «Estudio epidemiológico sobre el alcoholismo en España», P.A. NAP, Madrid.
- SCHILLER, O. SOLMS, W. (1978): «New methods in the treatment of chronic alcoholism» (1949). In: BUSSE, S. MULLOY, C. T. WEISE, C. E., eds.: «Disulfiram in the treatment of alcoholism», Toronto, *Addiction Research Foundation*, abstr. 487.
- SEELEY, J. R. (1960): «Death by liver cirrhosis and the price of beverage alcohol», *Canad. Med. Ass. J.*, 83: p. 1.361.
- SELLERS, E. M., NARANJO, C. A., and PEACHEY, J. E. (1981): «Drugs to decrease alcohol consumption», *The New England J. Med.*, 305, pp. 1.255-1.262.
- SMITH, J. A.; WOLFORD, J. A.; WEBER, M., and MC LEAN, D. (1965): «Utilización de la cianamida cálcica citrada en el tratamiento del alcoholismo crónico», J.A.M.A., volumen 165, número 17.
- SOLER VIÑOLO, M. (1974): «Nuestra experiencia con cianamida en el tratamiento del alcoholismo crónico», *Actas Luso-Españolas de Neurología y Psiquiatría*, volumen II, número 5, septiembre-octubre.
- SOLER VIÑOLO, M., MULLER MORALES, L. y ROJAS MONTES, E. (1973): «Nota previa sobre el empleo de la cianamida cálcica en el tratamiento del alcoholismo crónico», *Folia Neuropsiquiat. del Sur*, volumen VIII, número 2, Granada.
- THOMPSON, P. and REINICKE, V. (1981): «Ground glass inclusions in liver-cells in an alcoholic treated with cyanamide (Dipsam)», *Liver*, 1, pp. 63-73.
- U. S. DEPARTMENT OF HEALTH; EDUCATION AND WELFARE. Public Health Service, National Institute of Health, U.S.A. (1979): «Blessay of calcium-cyanamide for possible carcinogenicity (CAS N.º 156-62-7, NCS-CG-TR-163)», *National Cancer Institute. Carcinogenesis, Technical Report Series n.º 163*.
- VAZQUEZ, J. J.; CERVERA, S. (1980): «Cyanamide-induced liver injury in alcoholics», *Lancet*, 1: pp. 361-2.
- VAZQUEZ, J. J.; DIAZ DE OTAZU, R.; GUILLEN, F. J.; ZUZAYA, J.; PARDO, F. J.; *Departments of Pathology and Medicine, Clínica Universitaria, Faculty of Medicine, University of Navarra and Department of Pathology, Residencia Sanitaria «Ortiz de Zárate», Vitoria, Spain* (1982): «Hepatitis induced by drugs used as alcohol aversion therapy», Comunicación al Congreso de Patología de Sidney.
- VAZQUEZ, J. J.; PARDO-MINDAN, F. J. (1979): «Liver cells injury (bodies similar to Lafer's) in alcoholics treated with disulfiram (Antabuse)», *Histopathology*, 3, pp. 377-384.
- VIÑES IBARROLA, J. (1957): «Alcoholismo, "stress", cáncer», *Diputación Foral de Navarra*.
- WILSON, A. (1975): «Disulfiram implantation in alcoholism treatment: a review», *J. Stud. Alcohol.*, 36: pp. 555-65.