

# El disulfiram y la cianamida cálcica el tratamiento del alcoholismo

Dr. J. V. ESTALRICH CANET

Servicio de Alcoholismo y Toxicomanías,  
Hospital Psiquiátrico de Bétera (Valencia)

## RESUMEN

Los fármacos sensibilizantes al alcohol se usan para reducir el consumo de éste, con la esperanza de que los problemas en otras áreas mejoren. La utilización segura del disulfiram y la cianamida cálcica requiere un conocimiento de su farmacología, toxicidad e interacción con el alcohol y otros fármacos. Se describe su absorción, metabolismo, eliminación, complicaciones médicas y uso racional de estos fármacos.

**PALABRAS CLAVE:** Alcoholismo, Fármacos sensibilizantes al alcohol.

## SUMMARY

Alcohol-sensitising drugs are used to reduce alcohol consumption with the expectation that improvement in other problem areas will follow. The safe use of disulfiram and calcium carbimide requires a knowledge of their pharmacology, toxicity and interactions with alcohol and other drugs. The absorption, metabolism, elimination, medical complications and rational use in treatment are described.

**KEY WORDS:** Alcoholism, Alcohol-sensitising drugs.

## Introducción

El tratamiento de la deshabitación alcohólica se basa sobre todo en la psicoterapia individual, grupal y en la socioterapia; no obstante, debido a la necesidad de abstinencia total en el consumo de alcohol, los fármacos disuasivos tienen una gran importancia para conseguir este fin.

El paradigma básico es la aversión condicionada; el tratamiento con fármacos aversivos supone: a) una reacción aversiva que ocurrirá después de una ingestión de alcohol; b) la reacción será suficientemente displacentera como para evitar ulteriores consumos, y c) la consiguiente reducción del uso de alcohol llevará una mejoría de los trastornos médicos y conductuales que llevaron al excesivo consumo de alcohol o fueron su resultado (31).

El disulfiram es un producto que se utiliza industrialmente como fungicida, insecticida y también como acelerador del proceso de vulcanización de la goma (1).

El uso y la eficacia de estos fármacos se basan en el conocimiento de sus propiedades farmacológicas, la interacción con el alcohol y otras drogas, y su toxicidad.

## Farmacología de los disuasivos

El disulfiram se absorbe rápida y completamente tras su administración oral y es rápidamente reducido a dietilditiocarbamato (DDC); el DDC es metabolizado produciendo dietilamina,  $CS_2$ , ester metílico de DDC, glucoronido de DDC y sulfato de DDC, aunque pequeñas cantidades de DDC son reoxidadas de nuevo a disulfiram. Disulfiram, DDC y  $CS_2$  están distribuidos por todo el cuerpo, sobre todo en la musculatura esquelética.

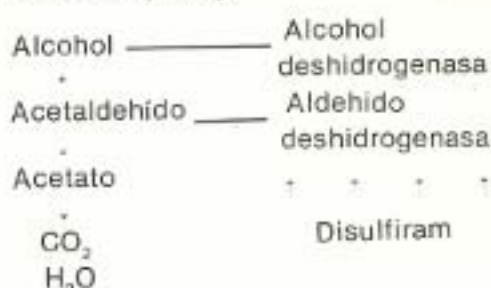
La eliminación ocurre en unos tres días, a través de la orina, principalmente como DDC, glucoronido de DDC y sulfato de DDC; por vía pulmonar sólo se elimina como  $CS_2$  (30).

La cianamida cálcica se absorbe rápidamente por vía oral, pudiendo causar náuseas, dolor de cabeza y vómitos. En EE UU, para evitar su rápida absorción se toma en tabletas de liberación lenta y junto a ácido cítrico (1 parte de cianamida y 2 de ácido cítrico). En el estómago es hidrolizada a carbamida (cianamida), que se absorbe rápidamente por la circulación portal. Aunque no se conoce suficientemente su farmacocinética, se supone que el metabolismo y su eliminación son muy rápidas.

## Inhibición de la aldehído-deshidrogenasa

El disulfiram y la cianamida inhiben la

aldehído-deshidrogenasa (ALDH), la enzima que cataliza la oxigenación de acetaldehído a ácido acético (TABLA I) según la siguiente reacción: (14,19):



El equilibrio de la reacción catalizada por el alcohol-deshidrogenasa está desplazado hacia la izquierda, pero a pesar de ello la oxidación del etanol se lleva a cabo, ya que a su vez el acetaldehído es metabolizado continuamente por la reacción irreversible catalizada por la aldehído-deshidrogenasa. Sin embargo, aún permanecen sin aclarar algunos

TABLA I  
Inhibición de la ALDH y otras enzimas (31)

Enzima	Disulfiram	Cianamida cálcica
ALDH		
Forma de inhibición	Irreversible	Reversible
Comienzo de inhibición	12 horas	En 1 hora
Duración inhibición	más de 6 días	Hasta 24 h.
Dopamina- $\beta$ -Hidroxilasa	inhibida	no inhibida
Oxidasa hepáticas	inhibida	no inhibida

aspectos de la reacción alcohol-disulfiram, como por ejemplo la hipotensión; tal vez, al inhibir también otras enzimas (Dopamina —  $\beta$  — hidroxilasa) altere el metabolismo de las catecolaminas, con la consiguiente disminución de noradrenalina (14).

Importantes diferencias farmacológicas existen entre ambos fármacos. Así, el disulfiram inhibe la ALDH lentamente, en el transcurso de unas 12 horas, y es irreversible; la restauración de ALDH depende de una nueva síntesis de enzima, que ocurre lentamente después de unos 6 o más días después de dejar el disulfiram. Con la cianamida, la inhibición es máxima a las 1 o 2 horas de tomarla, y es reversible; la ALDH se restaura en un 80% en 24 horas, siendo completa hacia los 6 días (31).

## La reacción acetaldehído-alcohol

La intensidad y duración dependen de la dosis, tanto de fármaco como de alcohol ingerido; generalmente es suficiente una dosis de etanol de 0'1 gr./Kg. de peso para producir, a los 20-30 minutos, la aparición de tras-

tornos objetivos y subjetivos: enrojecimiento de la piel, rostro, ojos y conjuntivas, taquicardia, náuseas, mareos, caída tensional, taquipnea, miedo, dolor pectoaniginoso, etcétera; si la dosis de alcohol es alta puede llegar a producir frialdad y colapso por hipotensión (10, 29, 30).

La reacción al alcohol no ocurre en las primeras 12 horas después de haber tomado disulfiram; por el contrario, la reacción puede darse incluso 10 días después de cesar su administración. Con la cianamida la reacción ocurre más pronto y generalmente deja de tener efecto antes de las 24 horas de haberla tomado; además, suele ser de menor intensidad.

En algunas personas, y por motivos poco claros, la reacción no aparece o es muy moderada (10); este hecho, no poco frecuente en nuestra práctica, puede deberse a que los niveles de acetaldehído disminuyen tras pequeñas ingestas de alcohol en una misma sesión (30), tras haber tomado cianamida; otros autores indican que la reacción al disulfiram puede ser bloqueada por altas concentraciones de acetaldehído, inducidas gradualmente por pequeños consumos repetidos de alcohol (31). No obstante, hay que tener en cuenta que hay gran variabilidad en la reacción de un paciente a otro.

## Toxicidad

### 1. Complicaciones de la reacción acetaldehído-alcohol

Aunque la reacción no suele presentar riesgo fatal, diversos autores indican la posibilidad de que aparezcan taquicardias severas, gran hipotensión, arritmias cardíacas, shock, infarto de miocardio y hemorragia cerebral (30, 31). Incluso la literatura nombra algunos casos de muerte tras la toma de grandes cantidades de alcohol o cuando se asocia a dosis excesivas de disulfiram (más de 15 gramos por día).

Estas reacciones son especialmente peligrosas en personas que han sufrido un infarto de miocardio, en las que toman hipotensores ( $\alpha$ - y  $\beta$ - bloqueantes y vasodilatadores, por ejemplo), o drogas con acción en el SNC (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos y fenotracinas), y cuando se toman fármacos que inhiben las mismas enzimas que el disulfiram (por ejemplo, metronidazol, griseofulvina, etcétera).

No hay que olvidar las reacciones que ocurren incluso sin tomar alcohol, como por ejemplo las fricciones con agua de colonia, la inhalación de vapores alcohólicos, etcétera (24).

### 2. Toxicidad directa

Muchos efectos adversos aparecen en la literatura (TABLA II) debidos a la baja especificidad de la inhibición de la ALDH y a la toxicidad de los metabolitos del disulfiram (DDC, dietilamina,  $CS_2$ ), que al inhibir la dopamina  $\beta$ -hidroxilasa causan aumento de la dopamina y norepinefrina en cerebro y otros tejidos (Peachey et al., 1981). Por este motivo puede aparecer *somnolencia, astenia, letargia, disfunción neuropsicológica* (según Porot, 1977, los estados confusionales al tomar

TABLA II  
Efectos secundarios

Manifestaciones	clínicas	Disulfiram	Cianamida C
Somnolencia .....		sí	no
Astenia .....		sí	no
Depresión .....		posible	no
Psicosis .....		posible	no
Neuropatías .....		sí	no
Hepatotoxicidad .....		sí	?
Aumento colesterol .....		sí	no
Acción antitiroidea .....		no	sólo en animales
Posible toxicidad neuro-endocrina .....		sí	no
Teratogenicidad .....		sí	no conocida
Cambios cardiovasculares ...		sí	no
Trastornos sexuales .....		sí	no
Disfunción neuropsicológica ..		?	no

antabus pueden revelar una encefalopatía alcohólica no conocida hasta ahora) y *cambios cardiovasculares* con aumento de la T.A. (21, 28). *Los trastornos de la función sexual*, como impotencia o disminución de la libido, son quejas frecuentes en los pacientes, aunque un reciente estudio (7) no encuentra diferencias entre los 83 pacientes, de un total de 158, que recibían disulfiram y 75 que recibían placebo.

Complicaciones más graves son las *psicosis* (33, 34), *encefalopatía aguda* y *catatonía* (34). Los pacientes con *depresión* o *psicosis borderline* pueden manifestar más psicopatología al tomar disulfiram (30).

La aparición de *neuropatía* (2, 32, 35), *debilidad muscular* y *calambres e incoordinación motora* es debida a la toxicidad del  $CS_2$ .

También puede aparecer *hepatopatía* (4, 16, 26), *arterioesclerosis*, *trastornos del gusto*, *molestias articulares* (10), *dermatitis* (36) y *teratogenia* (al tomar disulfiram el primer trimestre del embarazo).

La cianamida, a diferencia del disulfiram, no inhibe la dopamina  $\beta$ -hidroxilasa, y los efectos secundarios son menores. La aparición de *neuropatías* y *cuerpos de inclusión en los hepatocitos* ha sido descrita en la literatura (30).

### 3. Interacciones farmacológicas

Son numerosas (TABLA III), ya que el disulfiram interfiere en la biotransformación de muchos fármacos (30) (10); las benzodiazepinas, lorazepán y oxacepán no tienen ninguna interferencia con el disulfiram y, por tanto, pueden estar indicadas en ciertos casos.

TALBA III

#### Interacciones farmacológicas del disulfiram (modificado de Alloza, J. L., 1983)

Sustancia	Consecuencias posibles
Difenilhidantoina	Intoxicación por este fármaco
Warfarina	Hemorragia
Barbitúricos	Coma, somnolencia
Diacepam	Coma, somnolencia
Clordiacepóxido	Coma, somnolencia
Ácido ascórbico	Disminución reacción al alcohol-disulfiram
Amitriptilina	Aumento reacción al alcohol-disulfiram
Rifampicina	Aumento reacción al alcohol-disulfiram
Isoniacida	Síntomas neuropsiquiátricos
IMAOs	Síntomas neuropsiquiátricos
Antihistamínicos	Inhiben el efecto
$\alpha$ - y $\beta$ -bloqueantes	Arritmias
Tricíclicos	Arritmias
Cannabis	Hipomanía

La cianamida puede utilizarse como alternativa cuando exista la posibilidad de alguna interacción por disulfiram, ya que no inhibe la función oxidativa microsomal.

### Posibilidades terapéuticas

Estos fármacos, a pesar de ser útiles, sólo deben indicarse si se siguen las siguientes premisas:

- Explicar a los pacientes qué tipo de medicación van a recibir, y sus posibles complicaciones.
- Usarlo sólo en pacientes que deseen tomarlo y no tengan contraindicaciones médicas y/o psicosociales (TABLA 4).
- Sólo es eficaz si se combina con otros procedimientos terapéuticos (10).

#### 1. Evaluación previa

Antes de indicarlos es necesaria una completa historia clínica y psicosocial. Hay que advertirles de las consecuencias, inclusive si toman vinagre o cualquier jarabe que contenga alcohol. Es recomendable un estudio analítico cada 3-6 meses, que incluya: Hb, leucocitos, eritrocitos, tests del embarazo, gamma-glutamil-

transpeptidasa, colesterol, triglicéridos, creatinina, tiroxina, fosfatasa alcalinas, urea, GOT, GPT y ECD.

TALBA IV

#### Posibles contraindicaciones (modificado de Peachey, J. E., 1984)

Situación clínica	Disulfiram	Cianamida
Enfermedad cardíaca (angina, cardiopatía, arritmia)	A	A
Insuficiencia pulmonar y asma	A	R
Hepatitis aguda	A	R
Cirrosis	A	R
Enfermedad de las tiroides	—	R
Insuficiencia renal crónica	A	R
Depresión	A	R
Psicosis	A	R
Neuropatía	A	R
Trastornos graves de la personalidad	A	A
Incapacidad de seguir tratamiento	A	A
Embarazo	A	A
Epilepsia	R	R
Diabetes	R	R

NOTA: A = contraindicación absoluta.  
R = contraindicación relativa.

#### 2. Duración del tratamiento

Debe estar de acuerdo a la evolución individual, reacciones adversas, recaídas y cambios en su situación psico-social. Según Glatt, M. (1982), debe tomarse mientras el paciente se preocupe por el medicamento o intente evitar tomarlo; en cuanto no le preocupe tomarlo o no, ya se puede pensar en retirarlo. La duración, en general, puede variar desde unas semanas a varios meses, según la evolución o según el paciente siga otros tratamientos psicoterapéuticos.

#### 3. Dosis

Generalmente son suficientes 250 mg. (1 comprimido) al día de disulfiram, preferentemente por la noche (para evitar la somnolencia). La dosis habitual de cianamida es de 50-100 mg., tomados dos veces al día (1 gota = 3 mg. de cianamida). Algunos especialistas utilizan dosis mayores, sobre todo en los casos en que las dosis aquí indicadas producen una mínima reacción con el alcohol.

#### 4. Utilización con otros medicamentos

B. Kissin (19) comenta que algunos autores proponen que la combinación de disulfiram más clordiacepóxido es bastante efectiva como sustituto del alcohol; no obstante, indica que son necesarios más estudios que confirmen su importancia.

El disulfiram también es utilizado para los pacientes sometidos a tratamiento con mantenimiento de metadona que al mismo tiempo abusan del alcohol (23).

### 5. Resultados terapéuticos

Según trabajos citados por W. Feuerlein (10), el 53% de los pacientes tratados con disulfiram había mejorado, enjuiciando no sólo la abstinencia, sino también la recuperación social y personal. Los mejores resultados se obtienen en personas de más de 40 años, con buena motivación, en condiciones sociales estables, sin depresión y con buenas relaciones con el terapeuta (3, 10).

Los estudios realizados con grupos control (3) indican que si bien el disulfiram es efectivo, esto no puede ser atribuido sólo al fármaco *per se*, sino que otros factores importantes intervienen (la motivación, por ejemplo).

Otros trabajos con disulfiram y cianamida (12, 13, 24) indican que los resultados son positivos.

### 6. Implantación subcutánea de disulfiram («injerto»)

Utilizado por primera vez en 1955 por Cl. Marie (22, 27), consiste en la implantación de 10 tabletas de 100 mg. de disulfiram («Espiral») en la región abdominal y en condiciones de estricta asepsia, con la intención de que produzcan una protección durante varios meses.

Los trabajos consultados (8, 17, 25, 37) indican que los niveles de DDC y CS<sub>2</sub> son más bajos que cuando se toma oralmente; ade-

más, los pacientes pueden beber varios días después sin experimentar ninguna reacción, y cuando ocurre es menos intensa y de menor duración que la toma oral; una posible explicación sería que una vez que el alcohólico empieza a beber, el disulfiram, que es soluble en etanol, se absorbe a la circulación hasta que los niveles de inhibición de ALDH obtenidos sean suficientes (30).

Los resultados con el implante varían de unos autores a otros, siendo la media de un 50% de abstinentes a los seis meses, 12% a los 3-6 meses y 8% menos de tres meses de abstinencia (8).

Debido a su dudosa eficacia y a las posibles manifestaciones de intolerancia local, son varios los autores que lo excluyen como tratamiento; otros, a pesar de estos inconvenientes, consideran que pueden ser útiles (a pesar de que su acción se aproxima al efecto placebo) en algunos casos (3, 37).

### Conclusiones

La cianamida cálcica y el disulfiram son dos buenos fármacos en el tratamiento del alcoholismo, siempre que se unan a otras técnicas no farmacológicas. Suelen ser útiles en casi todos los tipos de alcohólicos, siempre que tengamos en cuenta sus posibles complicaciones, toxicidad y contraindicaciones.

## BIBLIOGRAFIA

1. ALLOZA, J.L. (1983): «Interacciones farmacológicas del disulfiram». *Jano*, 573, 63-64.
2. ARGOR, Z. and MASTAGLIA, F.L.: «Drug-induced pleripheral neuropathies. *Brit. Med. J.*, 663-666 (1979).
3. BAEKELAND, F. (1972): «Evaluation of treatment methods in chronic alcoholism». En: Kissin, B. y Begleiter, H. (Ed.), *The Biology of Alcoholism*, N.Y., Plenum Press, Vol. 5, pp. 423-521.
4. BLACK, J.L., y RICHARDSON, J.W. (1985): «Disulfiram hepatotoxicity; case report». *J. of clinic. Psychiat.*, 46 (2), 67-68.
5. BOBADILLA PARDOS, A. et al. (1985): «Fármacos aversivos del alcohol». *Drogalcohol*, 10 (2), 51-64.
6. BROWN, Z.W. et al. (1983): «Alcohol-induced euphoria enhanced by disulfiram and calcium carbimide». *Alcoholism: clinical and exp. research*, 7 (3), 276-278.
7. CRISTENSEN, J.K. et al. (1984): «Sides effects after disulfiram». *Acta Psychiatr. Scand.*, 69, 265-273.
8. DIKKERNBERG: «Implantation of disulfiram. *Tijdschr. Drugs Psychiatr.*, 4, 147-156 (1978).
9. ELENAAS, R.M.: «Management of the disulfiram-alcohol reaction». *J. Maine Med Ass.*, 68, 236-240 (1977).
10. FEUERLEIN, W. (1982): *Alcoholismo: abuso y dependencia*, 1 edic., Barcelona, Ed. Salvat.
11. FULLER, R.K. et al. (1981): «Evaluation and application of a urinary diethylamin method to measure compliance with disulfiram therapy». *J. of S. on Alcohol*, 42, 202-207.
12. FULLER, R. et al. (1983): «Compliance with disulfiram treatment of alcoholism». *J. of chronic disease*, 36 (2), 161-170.
13. GALLANT, D.M.: «Disulfiram: a valuable study and a thoughtful statistical approach». *Alcsm. clin. exp. Res.*, N.Y., 5, 344-345 (1981).
14. GARCIA SEVILLA, J.A. (1981): «Mecanismos de acción de los fármacos inductores de intolerancia aguda al alcohol». *Bibliografía Médica*, 1, (3), 72-75.
15. GLATT, M. (1982): *Alcoholism*, Suffolk, Ed. Teach Yourself books.
16. GOYER, P., and MAJOR, L.F.: «Hepatotoxicity in disulfiram-treated patients». *J. Sud. Alc.*, 40, 133-137 (1979).
17. GRÖVLE, L.; SÖRLIE, D. (1983): «Retrospective study on 50 alcoholics with implanted disulfiram». *Tids. for denhorske lægeet*, 103 (33), 2.227-2.228.
18. IBER, F.L., and CHOWDHURY, B.: «The persistence of the alcohol-disulfiram reaction after discontinuation of drug in patients with and without liver disease». *Sicm. clin. exper. Res. N.Y.*, 1, 365-370 (1977).
19. KISSIN, B., (1972): «Medical management the alcoholic patient». En Kissin, B. y Begleiter, H. (Ed.) *The Biology of alcoholism*, N.Y., Plenum Press, vol. 5, pp. 79-81.
20. LACOURSIERE, R.B., and SWATEK, R. (1983): «Adverse interaction between disulfiram and marijuana». *Amer. J. of Psych*, 140 (2), 243-244.
21. LAKE, C.R. et al.: «Increased sympathetic nervous system activity in alcoholic patients treated with disulfiram». *Amer. J. Psych*, 134, 1.411-1.414 (1977).
22. LEVENDEL, L. (1973): «Rôle de l'implant d'Esperal dans le traitement de l'alcoolisme». *Alkologia*, 1 (1), 29-33.
23. LING, W. et al. (1983): «Use of disulfiram for alcoholics in methadone maintenance programs». *Arch. of G. Psych*, 40 (8), 851-854.
24. LOPEZ IBOR-ALIÑO, J.M. et al. «La cianamida cálcica citratada en el tratamiento del alcoholismo». *Actas Iuso-hispanas Neur.*, 5, 79-82 (1977).
25. MADDEN, S.J.: «Disulfiram implants» *Brit. J. Alc. Alcsm.*, 14, 7-10, (1979).
26. RANÉK, L., and ANDREASEN, P.B.: «Disulfiram hepatotoxicity». *Brit. M.J.*, 2, 94-96, (1977).
27. PAILLOT, M., et JACQUES, D. (1968): «Approche thérapeutique de l'alcoolisme chronique par la méthode d'un implant sous-cutané de disulfiram». *Rev. Hyg. et Med. Soc.*, 16 (7), 689-698.
28. PEACHEY, J.E. et al.: «Cardiovascular changes during the calcium carbimide-ethanol interaction». *Clin. Pharmacol. Therap.*, 29, 40-46, (1981).
29. PEACHEY, J.E. et al. (1981): «A comparative review of the pharmacological and toxicological properties of disulfiram and calcium carbimide». *J. of clin. Psychopharm.*, 1 (1), 21-26.
30. PEACHEY, J.E. et al. (1981): «The calcium cyanamide-ethanol interaction in man». *J. of S. on Alcohol*, 42 (3), 208-216.
31. PEACHEY, J.E., NARANJO, C.A. (1984): «The role of drugs in the treatment of alcoholism». *Drugs*, 27, 171-182.
32. PERRIN, P.: «Les neuropathies peripheriques au disulfiram». *Rev. Alcsm.*, 24, 111-120, (1978).
33. QUAIL, I., and KARELSE, R.M.: «Disulfiram psychosis: a case report». *S. Afr. Med. J.*, 57, 551-552, (1980).
34. REISBERG, B.: «Catatonia associated with disulfiram therapy». *J. nerv. met. Dis.*, 166, 607-609, (1978).
35. SFULLER, S. et al. (1983): «Antabus psychosis». *Psych. J. of the Univ. of Ottawa*, 8 (4), 179-180.
36. WATSON, C.P. et al.: «Disulfiram neuropathy». *Canad. med. Ass. J.*, 123, 123-126, (1980).
37. WEBB, P.K. et al.: «Disulfiram hypersensitivity and rubber contact dermatitis». *J. Amer. med. Ass.*, 241, 2.061, (1979).
38. WILSON, A. et al. (1984): «Disulfiram implantation: a dose response trial». *J. of clin. Psychiat.*, 45 (6), 242-247.