

La larga agonía del disulfiram

The long agony of disulfiram

Eduardo López Briz

Servicio de Farmacia. HUP La Fe, Valencia. CASP España.

Recibido: 24/05/2015 · Aceptado: 08/06/2015

... ¡cuánto penar para morirse uno!

Miguel Hernández (1910-1942)

REFERENCIA

Elizondo Armendáriz JJ, Pérez Eslava V. Disulfiram inyectable de liberación prolongada en el tratamiento de la dependencia alcohólica: evaluación de su eficacia, efectividad y seguridad. *Rev OFIL* 2007; 17: 49-53.

RESUMEN

Disulfiram es uno de los fármacos que podemos considerar clásicos no sólo ya en el tratamiento de la dependencia al alcohol sino en el conjunto de la farmacoterapia. Pocos medicamentos en activo cuentan con una historia tan dilatada como la suya y una presencia tan constante en los tratados de farmacología y de terapéutica de los últimos años. Elizondo Armendáriz y Pérez Eslava revisan en el artículo que se comenta la información disponible acerca del papel que su administración, tanto oral como parenteral, puede representar en el tratamiento de los trastornos relacionados con el uso del alcohol.

Para ello llevaron a cabo una búsqueda bibliográfica en Pubmed mediante una estrategia poco específica que permitiera recuperar la mayor parte de la información aún a costa de menor especificidad y, por tanto, mayor “ruido de fondo”. El carácter narrativo de la revisión impide hacerse una idea del número de artículos recuperados y analizados, que los autores dividen en un apartado de eficacia y efectividad de disulfiram y en otro de seguridad del fármaco.

En el apartado de eficacia y efectividad encuentran pocos ensayos clínicos y recogen modestos logros de disulfiram tanto por vía oral como en implantes subcutáneos en la dependencia del alcohol, mejorando su eficacia en casos de buen cumplimiento y tratamiento supervisado en la disminución del número de días de consumo de alcohol y en la cantidad consumida, pero se carece de datos sobre la proporción de pacientes que se mantuvieron abstinentes. Con respecto a la vía de administración, ni los implantes subcutáneos ni la emulsión para inyección intramuscular fueron capaces de demostrar biodisponibilidad ni, por tanto, acción farmacológica.

— Correspondencia a: _____
Eduardo López Briz
Email: lopez_edubri@gva.es



La seguridad fue otro de los aspectos revisados y se concluyó que disulfiram es un fármaco bien tolerado, con una incidencia de reacciones adversas de 1 por cada 200-2.000 tratamientos/año. No obstante, algunas de ellas revistieron especial gravedad (hepatotoxicidad, ataxia, psicosis, teratogenia) que pudo llegar a la muerte en algunos casos. Como característica especial de la seguridad de la vía de administración intramuscular destaca su capacidad para producir reacciones de hipertermia con dolor intenso en la zona de administración.

Los autores concluyen que disulfiram carece de un respaldo sólido para ser usado en la dependencia al alcohol, especialmente en el caso de la administración intramuscular, aunque su valor como placebo debería ser tenido en cuenta.

COMENTARIO

La historia del disulfiram se inicia en 1800 cuando comenzó a ser utilizado como acelerante en el proceso de fabricación del caucho. La exposición accidental de algunos trabajadores en 1937 con la subsiguiente intolerancia al alcohol de los mismos hicieron que E.E. Williams pensara en disulfiram como una posible cura del alcoholismo, pero no fue hasta 10 años más tarde cuando investigadores daneses llevaron a cabo los primeros ensayos clínicos que presagiaban su utilidad clínica (Suh et al., 2006). Desde entonces, se fueron sucediendo los estudios que comentaron su posible efectividad, aunque en su mayor parte carecían de grupo control, no eran cegados, no se midió la adherencia al tratamiento o eran de seguimiento muy corto, lo que ha puesto muy en cuestión los resultados (Suh et al., 2006). Estos hallazgos han sido analizados en al menos dos revisiones sistemáticas recientes, que encontraron débil eficacia únicamente cuando es utilizado en tratamientos supervisados (Jorgensen et

al., 2011) o efecto muy marginal en subgrupos seleccionados de pacientes (Jonas et al., 2014). Una revisión Cochrane en curso (Pedersen et al., 2014) aclarará probablemente estos aspectos, certificando (tal vez) la defunción terapéutica de disulfiram.

La revisión de Elizondo y Pérez que se comenta adolece de graves defectos metodológicos, comunes por otra parte a las revisiones narrativas. En principio, la ausencia de una clara pregunta de investigación (en términos de qué pacientes van a ser objeto de la revisión, qué intervenciones se van a comparar y con qué, y qué resultados se van a considerar) limita la validez de la revisión. Aunque la estrategia de búsqueda está explicitada, no se definió el tipo de estudios que se buscaron (ensayos clínicos, cohortes, series de casos, etc.) ni el número encontrado, lo que impide hacerse una idea del volumen de información. Por otra parte, no se buscó en bases de datos diferentes de PubMed ni se evaluó la calidad de los estudios encontrados. Todo ello impidió la combinación estadística de los datos.

A pesar de estas limitaciones metodológicas, la revisión de Elizondo y Pérez pone sobre la mesa una cuestión que revisiones previas no habían tratado, y que parece representar el "último desafío" de disulfiram: su administración parenteral en formas farmacéuticas de depósito. La primera aproximación vino de la mano de los implantes subcutáneos del fármaco, en un intento de evitar los posibles problemas de falta de adherencia, pero los resultados clínicos no respondieron a las expectativas despertadas y finalmente su utilización cayó en desuso (Suh et al., 2006). Algunos autores (Hughes & Cook, 1997) sugirieron que la falta de eficacia de estos preparados venía dada por lo escasamente lucrativo de la absorción de disulfiram a partir de los implantes o por la inadecuada cantidad de fármaco que accedía



a la circulación sistémica. En cualquier caso, la comercialización de esta forma, que nunca alcanzó España, cesó hace ya algunos años.

Pero, renaciendo de las cenizas, apareció hace unos pocos años en España una formulación de disulfiram en emulsión para uso intramuscular preparada por un laboratorio farmacéutico como fórmula especial, es decir, no registrada como medicamento y, por tanto, sin haber tenido que presentar ensayos clínicos de eficacia para su registro. Aunque hay algunas aproximaciones experimentales interesantes a la formulación de disulfiram inyectable (Zagoryi et al., 2013; United States Patent Nr. 4,678,809, 1987; Oficina de Transferencia y Licenciamiento de la Universidad de Concepción, 2014), se carece por completo de datos publicados acerca de su farmacocinética, de su farmacodinamia o de su eficacia clínica en humanos. La insolubilidad de disulfiram en los excipientes inyectables más habitualmente utilizados en tecnología farmacéutica (etanol, propilenglicol, agua) no favorece precisamente el desarrollo de formulaciones comerciales o magistrales.

Una búsqueda en las bases de datos más usuales arroja únicamente un artículo en el que se midió la biodisponibilidad en humanos de una formulación de disulfiram en emulsión de aceite de soja mediante la determinación urinaria de dietilamina, un metabolito inactivo del fármaco, comparativamente con disulfiram oral y con placebo (Carey-Smith et al., 1988). Los resultados no concedieron mucho valor a la formulación investigada: sólo 50 de 132 muestras dieron positivo a dietilamina y de ellas el 80% correspondieron a pacientes tratados con disulfiram oral, repartiéndose el 20% restante a partes iguales entre los controles y los tratados con la emulsión de disulfiram. La conclusión que los autores del estudio sugieren es que no existe justificación para nuevas investigaciones clínicas sobre esta formulación debido a su falta de eficacia y a su pobre tolerabilidad.

A la luz de estos datos, o mejor de esta ausencia de datos, la prescripción de disulfiram inyectable debe ser muy críticamente considerada. Pretender aprovechar su efecto placebo, como Elizondo y Pérez Eslava proponen, podría ser peligroso, ya que sus reacciones adversas no están exentas de gravedad (Elizondo Armendáriz & Pérez Eslava, 2007).

El disulfiram, tras haber representado inicialmente la gran esperanza contra la dependencia alcohólica (Suh et al., 2006) y más tarde contra la adicción a la cocaína (Kosten et al., 2013), ve llegadas sus últimas horas. Y, a diferencia de lo ocurrido con el tratamiento de otros trastornos por uso de sustancias, ello no ha sido consecuencia de la aparición de nuevos fármacos más efectivos o seguros, sino de la falta de soporte científico de las evidencias acerca de su uso (Zullino et al, 2014). Nadie debe lamentar su pérdida. Antes bien, su caso debe servir de ejemplo y estímulo para aplicar el mismo patrón crítico al resto de tratamientos. Archie Cochrane, en su famoso análisis del sistema nacional de salud británico (Cochrane, 1972) afirmó que “todos los tratamientos efectivos deben ser gratuitos”, pero 43 años después y en un contexto de mayor eficacia terapéutica, el aforismo debería ser sustituido por “sólo los tratamientos eficaces deben ser gratuitos”. Sostener lo contrario es científicamente endeble, éticamente pobre y económicamente comprometido.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Carey-Smith, K.A.; Joli, T.A.; Nyoni, V.S. y Irvine, B.L. (1988). Assessment of intramuscular emulsified disulfiram in alcoholics by estimation of urinary diethylamine. *J Studs Alcohol* 49: 571-5.

Cochrane, A.L. (1972). *Effectiveness & efficiency. Random reflections on Health Services*. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust.



Elizondo Armendáriz, J.J. y Pérez Eslava, V. (2007). Disulfiram inyectable de liberación prolongada en el tratamiento de la dependencia alcohólica: evaluación de su eficacia, efectividad y seguridad. *Rev OFIL* 17: 49-53.

Hughes, J.C. y Cook, C.C. (1997). The efficacy of disulfiram: a review of outcome studies. *Addiction*; 92: 381-95.

Jonas, D.E.; Amick, H.R.; Feltner, C.; Bobashev, G.; Thomas, K.; Wines, R. et al. (2014). Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 14; 311: 1889-900.

Jorgensen, C.H.; Pedersen, B. y Tonnesen, H. (2011). The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 35: 1749-58.

Kosten, T.R.; Wu, G.; Huang, W.; Harding M.J.; Hamon, S.C.; Lappalainen, J. et al. (2013). Pharmacogenetic Randomized Trial for Cocaine Abuse: Disulfiram and Dopamine β -Hydroxylase. *Biol Psychiatry* 73: 219. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.07.011.

Oficina de Transferencia y Licenciamiento de la Universidad de Concepción, Chile (2014). Inyectable pharmaceutical formulation comprised of disulfiram and a cyclodextrin for treating alcohol dependence that requires

monthly administration. Disponible en <http://www.otludec.cl/doc/fichas/disulfiram.pdf> (acceso mayo de 2015).

Pedersen, B.; Askgaard, G. y Oppedal, K. (2013). Disulfiram for alcohol use disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.: CD010487. DOI: 10.1002/14651858.CD010487 (protocol).

Suh, J.J.; Pettinati, H.M.; Kampman, K.M. y O'Brien, C.P. (2006). The status of disulfiram. A half of a century later. *J Clin Psychopharmacol* 26: 290-302.

United States Patent Nr. 4,678,809 (1987). Inyectable formulations of disulfiram for the treatment of alcoholism. Disponible en <https://docs.google.com/viewer?url=pattentimages.storage.googleapis.com/pdfs/US4678809.pdf> (acceso mayo de 2015).

Zagoryi, G.; Zayarnyuk, N.; Sobetov, B.; Krychkovska, A.; Karpenko, O.; Bondarchuk, O. et al. (2013). Development of the optimal composition and the technology of new combined injectable drug with prolonged action based on disulfiram and naltrexone. *Res J Pharm Biol Chem Sci* 4: 221-7.

Zullino, D.F.; Thorens, G.; Rothen, S.; Achab, S. y Restellini, A. (2014). The use of sophisms in sustaining disulfiram. *Alcohol Alcohol* 49 (suppl 1): SY30-3.