

La utilización de disulfiram en pacientes dependientes de opiáceos y cocaína

REFERENCIA

Oliveto A, Poling J, Mancino MJ, Feldman Z, Cubells JF, Pruzinsky R et al. (2011). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of disulfiram for the treatment of cocaine dependence in methadone-stabilized patients. *Drug Alcohol Depend* 113:184-91.

Eduardo López Briz* y José Olcina Rodríguez**

*Servicio de Farmacia. HUP La Fe, Valencia (España)

**Unidad de Alcoholología, UCA Gandía, Valencia (España)

RESUMEN

La dependencia mixta de opiáceos y cocaína constituye un problema grave en los pacientes en mantenimiento con metadona. Oliveto et al. se plantearon como objetivo en el artículo que se comenta averiguar si el disulfiram a dosis variables era más efectivo que el placebo aumentando las tasas de abstinencia a cocaína en esta población. Para ello llevaron a cabo un ensayo clínico de superioridad en el que se reclutaron 161 pacientes entre 18 y 65 años que acudieron a los programas de mantenimiento con metadona. Todos ellos cumplían criterios DSM-IV de dependencia de opiáceos y cocaína y habían consumido estas sustancias al menos semanalmente durante el mes anterior a la entrada en el estudio. Se excluyeron los pacientes

con dependencia de alcohol, hepatitis activa u otras anormalidades de función hepática, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, desórdenes convulsivos, contraindicación al uso de disulfiram o metadona, historia de esquizofrenia, trastorno bipolar o desórdenes psicóticos, embarazadas o madres lactantes. Se excluyeron también los pacientes que estaban en tratamiento con medicamentos psicotrópicos que no podían suspenderse, con metronidazol, con clotrimazol o que dieron orinas positivas a benzodiazepinas.

Tras 1-2 semanas de estabilización en la que los pacientes alcanzaron la dosis estable de metadona (40-100 mg/día), fueron aleatoriamente asignados mediante un programa informatizado para recibir placebo (n=39, evaluados 38), disulfiram 62,5 mg (n=37, eva-

— Correspondencia a:
Eduardo López Briz
Servicio de Farmacia
HUP La Fe, Valencia (Spain)
E-mail: lopez_edubri@gva.es



luados 37), disulfiram 125 mg (n=39, evaluados 38) o disulfiram 250 mg (n=40, evaluados 39) durante 14 semanas, balanceando los grupos en edad, sexo, raza e intensidad de la adicción a la cocaína (de acuerdo con la escala CSSA). Sólo el farmacéutico del equipo de investigación y el data manager conocían la secuencia de aleatorización.

Los participantes ingerían diariamente la metadona en forma de solución oral de manera supervisada. Durante las semanas de estabilización (1-2) se añadió placebo en polvo a la solución de metadona y durante las semanas del ensayo (3-14) placebo o comprimidos machacados de disulfiram en la dosis correspondiente a cada uno de los brazos. El cegado se aseguró preguntando a los pacientes acerca de qué pensaban que estaban recibiendo; a los evaluadores se les formuló la misma pregunta.

Todos los pacientes recibieron semanalmente terapia cognitivo-conductual y fueron excluidos del ensayo si dejaban de acudir a cuatro sesiones consecutivas de terapia, perdían más de tres dosis consecutivas de metadona o daban orinas positivas a benzodiazepinas durante tres semanas.

El resultado primario evaluado fue el uso de cocaína, medido a través de las orinas positivas a la sustancia (determinadas tres veces por semana) o a través de la declaración del paciente (número de días de uso o dinero gastado en la compra). Como objetivos secundarios se plantearon la retención al tratamiento, el uso de opiáceos y los efectos adversos.

Los resultados no fueron nada espectaculares. De manera paradójica, el porcentaje de orinas positivas a cocaína aumentó en los grupos de 62,5 mg y de 125 mg de disulfiram, pero disminuyó en el grupo placebo y en el de

250 mg de disulfiram. El número de pacientes con todas las muestras de orina negativas en una semana dada no cambió en los grupos de placebo y de 250 mg, pero disminuyó en los grupos de 62,5 y 125 mg. El número de pacientes con al menos una orina positiva disminuyó de manera parecida en los grupos de placebo, 125 mg y 250 mg, pero no cambió o aumentó ligeramente en el grupo de 62,5 mg. Cuando la variable principal de resultado se midió como consumo autocomunicado, éste aumentó en el grupo de 125 mg pero no se modificó en los grupos de 62,5 mg y de 250 mg con respecto al placebo.

Los porcentajes de retención al tratamiento no difirieron entre los diversos grupos, con 104 pacientes totales que completaron las 14 semanas (64,8%) y una media de aproximadamente 12 semanas de participación. Se comunicaron 49 efectos adversos de los que únicamente 9 estuvieron relacionados con el tratamiento. Tanto los pacientes como las enfermeras de control fueron incapaces de determinar el tipo de tratamiento administrado (disulfiram o placebo), lo que garantizó el doble ciego.

El porcentaje de orinas positivas a opiáceos no difirió significativamente entre los grupos, así como tampoco lo hizo el número de bebidas alcohólicas ingeridas (menos de 1 por día).

En la discusión de resultados, los autores intentan explicar la ausencia de efecto del disulfiram en la adicción combinada a opiáceos y cocaína argumentando el papel de la motivación como principal diferenciador entre un consumo puro de cocaína, en el que los pacientes que solicitan tratamiento presentan un elevado nivel de motivación a dejar la cocaína



(que es su droga principal) frente a la falta de motivación en dejar esta sustancia cuando se trata de consumidores de opiáceos y cocaína combinados. Parece claro postular que la motivación se centra prioritariamente en dejar los opiáceos, como droga principal, no siendo así su implicación en dejar la cocaína que es considerada por los adictos como una droga secundaria en su dependencia dual.

Como limitaciones del estudio los autores mencionan el cambio de lugar de trabajo del investigador principal durante el ensayo, la baja dosis de metadona usada (no más de 100 mg/día) y la necesidad de utilizar pruebas estadísticas no paramétricas que puede haber disminuido la potencia para detectar diferencias entre grupos.

En resumen, la administración de 250 mg de disulfiram a pacientes dependientes de opiáceos y cocaína en mantenimiento con metadona no supone ninguna ventaja con respecto al placebo en términos de mejora de la abstinencia; las dosis menores de 250 mg deben incluso evitarse por su efecto favorecedor del consumo de cocaína.

COMENTARIO

El descubrimiento de la capacidad terapéutica del disulfiram se produjo, como otros muchos en el campo de la farmacoterapia, de una manera puramente casual, cuando E.E. Williams, químico de una empresa de manufactura de caucho, observó la intolerancia al alcohol que se producía en los trabajadores expuestos laboralmente a la sustancia (Williams, 1937). Aunque Williams anticipó el potencial de disulfiram en el tratamiento del

alcoholismo, tuvieron que pasar 10 años para que se llevaran a cabo los primeros estudios clínicos en Dinamarca (Suh et al., 2006) que condujeron a su aprobación por la FDA en 1949 (Kranzler, 2000). Tras el lógico entusiasmo que despertó su condición de único agente específico en el tratamiento de la dependencia alcohólica y su utilización durante casi 50 años como única herramienta terapéutica en este campo, su papel es en la actualidad discutido (Garbutt, 2009; Rosenthal, 2006) y requiere ser adecuadamente definido. Sin embargo, la alta prevalencia de dependencia a cocaína entre dependientes o abusadores de alcohol, que llega al 85% en algunas series (Regier et al., 1990), propició la publicación de algunos ensayos en los que disulfiram se estudió en usuarios mixtos (Carroll et al., 1998; Carroll et al., 2000; Higgins et al., 1993) o incluso en dependientes a cocaína con o sin dependencia de alcohol (Carroll et al., 2004). La escasa calidad metodológica de estos ensayos impidió hacerse una idea clara del papel de disulfiram en este ámbito, pero una reciente revisión sistemática (Pani et al., 2010) ha clarificado la cuestión al calificar de baja la evidencia a favor del uso del fármaco en la adicción a la cocaína.

Estimulados sin duda por los alentadores resultados iniciales acerca del uso de disulfiram en la adicción a cocaína, el grupo de la Universidad de Yale propuso su utilización en la dependencia dual asociada a opiáceos en pacientes estabilizados con agonistas. Un ensayo clínico preliminar doble ciego en pacientes en mantenimiento con buprenorfina mostró que disulfiram era capaz de disminuir el consumo de cocaína frente a placebo (George et al., 2000), y resultados similares obtuvo otro en-



sayo similar, aunque con una muestra mayor, en pacientes en mantenimiento con metadona (Petrakis et al., 2000). Un tercer ensayo algo posterior del mismo grupo (Cubells et al., 2004) reprodujo los resultados pero sólo en parte.

Es necesario tomar también en consideración en este punto los efectos de disulfiram sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la cocaína. Aunque, como es sabido, la acción farmacológica principal de disulfiram está basada en la inhibición de la aldehído-deshidrogenasa, su peculiar estructura química le hace así mismo inhibidor de otros sistemas enzimáticos, algunos de los cuales están relacionados con el mecanismo de acción de la cocaína (dopamina-beta-hidroxilasa) o con su metabolismo (carboxilesterasas, colinesterasas) (Suh et al., 2006). Como consecuencia de todo ello, disulfiram es capaz de incrementar hasta 6 veces los niveles plasmáticos de cocaína y sus efectos cardiovasculares (frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica y diastólica) pero, sorprendentemente, no parece modificar sus efectos sobre el sistema nervioso central (McCance-Katz EF et al., 1998a; McCance-Katz EF et al., 1998b).

En este estado del conocimiento aparece el ensayo clínico resumido más arriba (Oliveto et al., 2011) y que intenta poner en claro definitivamente si disulfiram puede ser clínicamente relevante en la dependencia dual a opiáceos y cocaína en pacientes en mantenimiento con metadona. El diseño del ensayo es metodológicamente muy correcto y los aspectos claves que aseguran contra la aparición de sesgos se encuentran respetados: aleatorización por medio de ordenador; ocultación de la secuen-

cia de aleatorización, análisis por intención de tratar y cegamiento doble. La puntuación en la escala de Jadad (Jadad, 1998) sería de 5, lo que señala un ensayo de gran calidad, con muy escaso riesgo de sesgo y cuyas conclusiones son de alta fiabilidad. A pesar de esta corrección metodológica, llama la atención una cuestión que los autores deberían haber aclarado; se trata del porcentaje de pacientes con dependencia alcohólica, que va desde un 15,8% a un 23,7% (tabla 2), lo que no deja de sorprender teniendo en cuenta que la dependencia física del alcohol era un criterio de exclusión.

Un aspecto de interés adicional de este artículo lo constituye la imaginativa discusión de los resultados. La explicación que se ofrece a la acción promotora de consumo de cocaína de las dosis de disulfiram inferiores a 250 mg se basaría en una inhibición de las colinesterasas, con prolongación de los efectos estimulantes de la droga, en detrimento de la inhibición de la dopamina-beta-hidroxilasa y de sus efectos aversivos sobre el consumo.

No quisiéramos terminar sin destacar un aspecto que en muchas ocasiones pasa desapercibido y que, en nuestra opinión, constituye uno de los valores del estudio de Oliveto y su grupo. Nos referimos a la gran relevancia ética y científica de publicar los ensayos clínicos con resultados negativos. Desde un punto de vista ético, el compromiso de los investigadores debe incluir la obligación de dar difusión a todas aquellas investigaciones en las que se haya sometido a personas a cualquier intervención profiláctica, diagnóstica o terapéutica, independientemente de su resultado. El conocimiento de los estudios previos permite aplicar con mayor solidez y fundamento el llamado "princi-



pio de incertidumbre", de acuerdo con el cual un paciente debe ser incluido en un ensayo clínico si y sólo si el clínico responsable ignora cuál de los tratamientos que se estudian es más apropiado para un paciente particular (Freedman, 1987). El ensayo de Oliveto et al. deja suficientemente claro que disulfiram no es superior a placebo en el tratamiento de la adicción dual a opiáceos y cocaína en pacientes en mantenimiento con metadona, por lo que cualquier investigación posterior en este mismo sentido será éticamente inaceptable.

Por otra parte, y desde un punto de vista científico, la publicación de resultados negativos tiene un efecto directo en la reducción del sesgo de publicación cuando se llevan a cabo estudios de síntesis como las revisiones sistemáticas (Dwan et al., 2008), y ello debe ser adecuadamente considerado por los editores de las revistas biomédicas a la hora de decidir acerca de la publicación de un artículo en el que los resultados no alcancen la tan deseada significación estadística, con una *p* acompañada de muchos ceros. Humorísticamente, algunos autores han sugerido la edición de un *Journal of Negative Trials*, y ya se dispone de un *Journal of Negative Results in Biomedicine* (<http://www.jnrnm.com/home/>), aunque no dedicado a la investigación clínica (Piantadosi, 2005).

Un viejo aforismo de Sir William Osler afirma que el médico joven empieza su vida con veinte medicamentos para cada enfermedad, y el médico viejo acaba su vida con un medicamento para veinte enfermedades. Al menos por el momento, disulfiram no podrá ser esa "bala mágica" del médico experto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Carroll KM, Nich C, Ball SA, McCance E, Rounsaville BJ (1998). Treatment of cocaine and alcohol dependence with psychotherapy and disulfiram. *Addiction* 93:713-28.

Carroll KM, Nich C, Ball SA, McCance E, Frankforter TL, Rounsaville BJ (2000). One-year follow-up of disulfiram and psychotherapy for cocaine-alcohol users: sustained effects of treatment. *Addiction* 95: 1335-49.

Carroll K, Fenton LR, Ball SA, Nich C, Frankforter TL, Shi J, et al. (2004). Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients: A randomized placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 61:264-72.

Cubells JF, Charwarski MC, George TP, Schottenfeld RE (2004). DBH genotype in disulfiram treatment for cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology* 29 (Suppl 1):S72.

Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan A-W et al. (2008). Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS ONE* 3:e3081. doi:10.1371/journal.pone.0003081.

Freedman B (1987). Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* 317:141-5.

Garbutt JC (2009). The state of pharmacotherapy for the treatment of alcohol dependence. *J Subst Abuse Treat* 36 (Suppl 1):S15-23.

George TP, Chawarski MC, Pakes J, Carroll KM, Kosten TR, Schottenfeld RS (2000). Disulfiram versus placebo for cocaine dependence in buprenorphine-maintained subjects: a preliminary trial. *Biol Psychiatry* 47:1080-6.



- Higgins ST, Budney AJ, Bickel WK, Hughes JR, Foerg F (1993). Disulfiram therapy in patients abusing cocaine and alcohol. *Am J Psychiatry* 50:675-6.
- Jadad A (1998). Randomised controlled trials: the basics. En: Jadad A, ed. *Randomised controlled trials*. London: BMJ Books.
- Kranzler HR (2000). Medications for alcohol dependence. *New vistas*. *JAMA* 284:1016-7.
- Mc Cance-Katz EF, Kosten TR, Jatlow P (1998a). Chronic disulfiram treatment effects on intranasal cocaine administration: Initial results. *Biol Psychiatry* 43:540-3.
- Mc Cance-Katz EF, Kosten TR, Jatlow P (1998b). Disulfiram effects on acute cocaine administration. *Drug Alcohol Depend* 52:27-39.
- Oliveto A, Poling J, Mancino MJ, Feldman Z, Cubells JF, Pruzinsky R et al. (2011). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of disulfiram for the treatment of cocaine dependence in methadone-stabilized patients. *Drug Alcohol Depend* 113:184-91.
- Pani PP, Trogu E, Vacca R, Amato L, Vecchi S, Davoli M (2010). Disulfiram for the treatment of cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD007024. DOI: 10.1002/14651858.CD007024.pub2.
- Petrakis IL, Carroll KM, Nich C, Gordon LT, McCance-Katz EF, Frankforter T et al. (2000). Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone-maintained opioid addicts. *Addiction* 95:219-28.
- Piantadosi S (2005). *Clinical trials. A methodological perspective*. 2nd ed. John Wiley & Sons: Hoboken (New Jersey).
- Regier DA, Farmer ME, Raes DS et al. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the epidemiologic catchment area (ECA) study. *JAMA* 254:2511-8.
- Rosenthal RN (2006). Current and future drug therapies for alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 26 (Suppl 1):S20-9.
- Suh JJ, Pettinati HM, Kampman KM, O'Brien CP (2006). The status of disulfiram. A half of a century later. *J Clin Psychopharmacol* 26:290-302.
- Williams EE (1937). Effects of alcohol on workers with carbon disulfide. *JAMA* 109:1472-3.