

# Diagnóstico y tratamiento del efecto antabús

Dr. B. Climent Díaz

Unidad Toxicología Clínica


Servicio Medicina Interna

Hospital General Universitario de Valencia





# Recuerdo metabolización alcohol...

- ▶ El alcohol se metaboliza a acetaldehído por medio de la enzima alcohol deshidrogenasa.
  - ▶ Este acetaldehído se metaboliza a acetato por la aldehído deshidrogenasa.
- 



# Efecto antabús

- Inhibición de la oxidación del alcohol por bloqueo de la enzima **aldehído deshidrogenasa**, provocando una elevación de niveles de **acetaldehído**.
- Provoca un característico cuadro clínico.



# Efecto antabús

- Habitualmente en la práctica clínica lo podemos ver por la interacción de alcohol con **fármacos interdictores, aversivos o antidipsotrópicos** para el tratamiento del enolismo crónico como el disulfiram (antabus ®) o la cianamida cálcica (colme®).
- Aparecen a los 10 minutos tras la ingesta de alcohol, pero pueden aparecer hasta dos semanas tras la retirada del fármaco.



## Efecto antabús: cuadro clínico.

- Vasodilatación.
- Rubefacción.
- Hipotensión.
- Taquicardia.
- Disnea.
- Ansiedad.
- Confusión.
- Náuseas y vómitos.
- Diaforesis.
- Dolor torácico.
- Cefalea.
- Síncope.
- Vértigo.
- Visión borrosa.



# Efecto antabús

- ▶ En algunas ocasiones se han producido depresión respiratoria, shock, arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva, IAM, convulsiones, disminución de conciencia y muerte.
- ▶ La intensidad de la reacción está relacionada generalmente con las cantidades de alcohol ingerido y de fármaco presente.
- ▶ La duración puede ser desde 30 minutos a varias horas en los casos más severos.



# Efecto antabús

- ▶ La ingesta de alcohol conjuntamente con la de otros fármacos, setas (*Coprinus atramentarius*), o algunas sustancias presentes en el medio laboral pueden desencadenar este cuadro clínico también.



# Efecto antabús

- Cloramfenicol.
- Metronidazol.
- Fentolamina.
- Levamisol.
- Tolbutamida.
- Tolazamida.
- Tinidazol.
- Quinacrina.
- Furazolidona.
- Moxalactam.
- Monosulfiram.
- Nitrofurantoína.
- Procarbazina.
- Cefamandol.
- Clorpropamida.
- Cefoperazona.
- Isoniacida.
- Griseofulvina.





# Efecto antabús

## Principales compuestos laborales

- Derivados del tiuramo.
- Tricloroetileno.
- Tetracloroetileno.
- Tetracloruro de carbono.
- Cloroformo.
- Cloruro de metileno.
- Plomo tetraetilo.
- Sulfuro de hidrógeno.
- Carbamida.
- Oximas.
- Cianamida y cianamida cálcica.

# Coprinus atramentarius



- **Toxina: coprina, inhibe acetaldéhidó deshidrogenasa.**
- **Intoxicación si tras la ingesta se ingieren bebidas alcohólicas.**
- **Cuadro clínico típico, con síntomas de aparición rápida.**

# DISULFIRAM





# Algo de historia...

- ▶ Las propiedades aversivas del disulfiram se descubrieron casualmente en 1948 cuando dos científicos daneses, Jacobson y Hald, se indispusieron de forma brusca tras consumo de alcohol en una fiesta.
- ▶ Ellos habían consumido disulfiram en el laboratorio en una comprobación de seguridad mientras se investigaba su potencial antihelmíntico.
- ▶ Esta “experiencia” les llevó a sugerir la posibilidad de uso del disulfiram en clínica para el tratamiento del alcoholismo.
- ▶ Aprobado su uso por la FDA en 1948 para el tratamiento del alcoholismo.



# Disulfiram

- Se prescribe generalmente en **dosis de 250 mg /día** en una sola toma.
- Dado que la inhibición de la aldehído deshidrogenasa se prolonga en el tiempo, el fármaco puede administrarse concentrando las dosis a días alternos.
- Las presentaciones depot no han demostrado evidencias de eficacia, al margen del efecto placebo.
- No hay evidencias en cuanto a la duración del tratamiento en la práctica, habitualmente entre 6 y 12 meses.



# Interacciones



## Interacciones Farmacológicas relacionadas con Disulfiram I

<b>Alcohol</b>	Preparados líquidos farmacéuticos que contienen alcohol como excipiente. Reacción tipo disulfiram-alcohol.
<b>Amitriptilina</b>	Se han descrito cuadros confusionales y psicóticos con el uso concomitante de amitriptilina y disulfiram.
<b>Antiácidos que contengan Aluminio y Magnesio</b>	La administración concomitante de antiácidos conteniendo cationes divalentes puede disminuir la absorción de disulfiram.
<b>Anticoagulantes orales (ej. warfarina)</b>	Disulfiram puede prolongar el tiempo de protrombina. Se debe valorar un ajuste de dosis del anticoagulante.
<b>Benzodiazepinas de metabolismo oxidativo (ej. diazepam, clordiazepóxido)</b>	Los efectos de estas benzodiazepinas pero no del oxazepam se ven incrementados o prolongados con el uso concomitante de disulfiram. Aumento de la concentración plasmática y toxicidad de estas benzodiazepinas.
<b>Clozapina</b>	El uso concomitante de clozapina y disulfiram puede dar lugar a un incremento en la eficacia antipsicótica del tratamiento con clozapina como resultado de la inhibición por el disulfiram del metabolismo de la clozapina. Por otro lado, esta interacción da como resultado el bloqueo de los efectos psicóticos del disulfiram. El disulfiram por sí sólo puede dar lugar a episodios psicóticos o exacerbar los síntomas psicóticos.
<b>Diazepam</b>	Puede reducir la intensidad del efecto del disulfiram.
<b>Fenitoína</b>	La administración concomitante con fenitoína puede aumentar los niveles séricos de fenitoína y la posibilidad de originar una intoxicación por fenitoína. Los niveles séricos de fenitoína deberían controlarse y realizarse ajustes de fenitoína durante el tratamiento con disulfiram.
<b>Isoniazida</b>	Aumento de la toxicidad de ambos medicamentos. Los efectos adversos asociados con el uso concomitante de isoniazida incluyen ataxia y cambios de humor y de conducta.
<b>Metronidazol</b>	Posible efecto sinérgico de ambos dando lugar a reacción psicótica aguda y confusión.

## Interacciones Farmacológicas relacionadas con Disulfiram II

<b>Propilenglicol</b>	Preparados farmacéuticos que contienen propilenglicol como excipiente. aumento de la concentración plasmática y toxicidad del propilenglicol.
<b>Rifampicina</b>	Aumento de la concentración plasmática y toxicidad de rifampicina. El disulfiram bloquea la oxidación y la excreción renal de rifampicina.
<b>Sales ferrosas</b>	Dosis elevadas de sales ferrosas bloquean la absorción de disulfiram.
<b>Teofilina</b>	El consumo concomitante de disulfiram y teofilina puede provocar aumento de la concentración plasmática y toxicidad de la teofilina.
<b>Tranilcipromida:</b>	El disulfiram puede potenciar la toxicidad de la tranilcipromida (IMAO) habiéndose descrito algunos cuadros delirantes debido a la inhibición del metabolismo de la tranilcipromida.
<b>Otros</b>	Aumento de la concentración plasmática y toxicidad en estudios en ratas de morfina, petidina, anfetamina y barbitúricos.



## Efectos Secundarios relacionados con Disulfiram I

<b>Trastornos psiquiátricos</b>	<i>Muy raras (&lt;1/10.000)</i>	<i>Episodios psicóticos, incluyendo, paranoia, esquizofrenia.</i>
	<i>Frecuentes (=1/100 a &lt;1/10)</i>	<i>depresión, manía.</i>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<i>Frecuentes (=1/100 a &lt;1/10)</i>	<i>Somnolencia, cefalea, neuritis periférica (1), neuritis óptica, polineuritis.</i>
	<i>Poco frecuentes (=1/1000 a &lt;1/100)</i>	<i>Fatiga, reacciones distónicas,</i>
	<i>Muy raras (&lt;1/10.000)</i>	<i>Cambios en el humor, crisis convulsivas, confusión.</i>
<b>Trastornos oculares</b>	<i>Raras (=1/10.000 a &lt;1/1.000)</i>	<i>Cambios en la visión.</i>
	<i>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</i>	<i>Edema papilar, ceguera.</i>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<i>Frecuentes (=1/100 a &lt;1/10)</i>	<i>Nauseas, vómitos, diarrea.</i>
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<i>Frecuentes (=1/100 a &lt;1/10)</i>	<i>Alteraciones en las determinaciones de función hepática con aumento en las transaminasas y la bilirrubina.</i>
	<i>Muy raras (&lt;1/10.000)</i>	<i>Hepatitis, hepatotoxicidad, daño hepatocelular, hepatitis fulminante y necrosis hepática, la cual puede originar fallo hepático, coma hepático y muerte. Los efectos sobre el sistema hepatobiliar generalmente aparecen a los 2 primeros meses de tratamiento.</i>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (2)</b>	<i>Poco frecuentes (=1/1.000 a &lt;1/100)</i>	<i>Dermatitis alérgica.</i>
	<i>Raras (=1/10.000 a &lt;1/1.000)</i>	<i>Coloración amarillenta de la piel.</i>
	<i>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</i>	<i>Erupciones acneiformes. Se han descrito casos de fototoxicidad.</i>

## Efectos Secundarios relacionados con Disulfiram II

<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Raras (=1/10.000 a <1/1.000) <i>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</i>	Reducción de la libido. Disfunción eréctil.
<b>Trastornos congénitos</b>	<i>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</i>	Se han descrito algunos casos de malformaciones congénitas durante el tratamiento con disulfiram.
<b>Trastornos del metabolismo</b>	<i>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</i>	Elevación del colesterol.
<b>Trastornos cardíacos</b>	<i>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</i>	Taquicardia con cambios en el ECG asociados.
<b>Trastornos vasculares</b>	<i>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</i>	Hipertensión arterial.
<b>Trastornos generales</b>	Frecuentes (=1/100 a <1/10)	Adormecimiento, fatiga, malestar general, halitosis, dolor abdominal, pérdida del gusto, sabor metálico o a ajo.

**(1)** Los pacientes sometidos a mantenimiento con disulfiram 500 mg/día tienden a desarrollar neuropatía periférica. Esta neuropatía mejora cuando se retira el tratamiento con disulfiram.

**(2)** Como regla general, las erupciones cutáneas ocasionales se controlan fácilmente mediante la administración simultánea de un antihistamínico.

# CIANAMIDA CALCICA

- Descrito el efecto antabus en 1952.
- Bloquea de forma reversible la aldehído-deshidrogenasa.
- Dosis oral 36-75 mg/día, que equivale a 12-25 gotas/día (3 mg/gota) repartido cada 12 horas.
- Su efecto se puede mantener hasta 24 horas.
- Inicio de acción rápida al mezclarse con alcohol, aunque de menor intensidad que con el disulfiram.
- Efectos secundarios: mareos, somnolencia, dermatitis, hepatitis, hipotiroidismo, diabetes mellitus y granulocitopenia.



# **CONTRAINDICACIONES FARMACOS INTERDICTORES ALCOHOL**



# Contraindicaciones fármacos interdictores

- ▶ Pacientes con cardiopatía isquémica.
- ▶ Pacientes con psicosis.
- ▶ Insuficiencia hepática o renal grave.
- ▶ Hipersensibilidad a compuestos de tiuram empleados en pesticidas y procesos de vulcanización.
- ▶ Ingesta de alcohol.
- ▶ Uso de preparados con alcohol (cosméticos, fármacos, etc).
- ▶ Uso reciente de metronidazol o paraldehído.
- ▶ Embarazo y lactancia.
- ▶ Adictos a opiáceos.
- ▶ Adictos a cocaína (alcohol+cocaína+disulfiram aumenta niveles cocaína; aumento niveles dopamina).



# Uso clínico

- La administración de los fármacos interdictores debe estar enmarcada en el **tratamiento integral del paciente con abuso o dependencia a alcohol**.
- **Asegurar no consumo de alcohol. Mínimo 12 horas.**
- **Existe evidencia de que su administración debe ser supervisada por familiar o enfermería.**
- **Evaluación estado clínico del paciente antes de iniciar tratamiento.**
- **Evaluación de fármacos concomitantes ante de prescripción.**
- **Util administración junto a fármacos anticraving (acamprosato, naltrexona o nalmefene).**



## Uso clínico


- ▶ **¡ Nunca administrar de forma oculta estos fármacos a un paciente alcohólico!**
- ▶ El paciente siempre debe conocer y aceptar el uso de estos fármacos.
- ▶ Instruir sobre presencia de alcohol en otros productos farmacológicos, cosméticos, gastronómicos, etc, a fin de evitar su uso.



# Actitud en el servicio de Urgencias


Diagnóstico y tratamiento del efecto antabús






# Diagnóstico

- Cuadro clínico en el **contexto de enolismo crónico** y toma de disulfiram/cianamida.
- Diagnóstico diferencial: reacciones alérgicas, anafilaxia, shock, síndrome coronario agudo, etc.
- En algunas razas se producen cuadros clínicos parecidos con el consumo de alcohol debido a baja actividad de la enzima acetaldehído deshidrogenasa.
- Valorar fármacos concomitantes, actividad laboral y consumo de setas.
- Tener en cuenta **comorbilidades**.



# Diagnóstico

- **Exploración física.**
  - **Exploraciones complementarias individualizadas en cada caso según comorbilidades y manifestaciones clínicas.**
  - **Habitualmente analítica para valorar glucemia, función renal, electrolitos y función hepática.**
  - **Suelen ser necesarias enzimas cardíacas y ECG.**
- 



# Tratamiento

- **Soporte y sintomático.**
- **Fluidoterapia iv con corrección alteraciones electrolíticas, antihistamínicos, corticoides, oxigenoterapia, antieméticos, etc.**
- **Algunos autores han propuesto uso de fomepizol o 4metilpirazol, que es un inhibidor de la ADH aprobado por la FDA para el tratamiento de la intoxicación por metanol y etilenglicol.**
- **Impediría la síntesis de acetaldehído si el paciente tiene alcoholemia positiva.**



# Tratamiento

- ▶ En los casos de pacientes que están tomando antabus y consumen otros alcoholes (metanol), la intoxicación debería de ser tratada con fomepizol al estar contraindicado como antídoto el etanol iv.
- ▶ En el caso de no ser posible (lo habitual), hay indicación de hemodiálisis urgente.



# Intoxicación por sobredosis de disulfiram

- Clínica de vómitos, ataxia, irritabilidad, alucinaciones, psicosis, disminución conciencia y convulsiones.
- Tratamiento evacuador y sintomático.
- Prohibición de ingesta de alcohol mínimo en las dos semanas siguientes.



**SOCIDROGALCOHOL**

Sociedad Científica Española  
de Estudios sobre el Alcohol,  
el Alcoholismo y las otras Toxicomanías



**GRACIAS POR SU ATENCION**

