

Disulfiram, historia, controversias y su utilización en la actualidad

Federico Nicolás Pavlovsky¹

1. Médico especialista en psiquiatría. Fundador y Director de "Dispositivo Pavlovsky" para el tratamiento ambulatorio e intensivo de pacientes con consumos problemáticos.

Autor correspondiente: Federico Nicolás Pavlovsky, E-mail: fpavlovsky@gmail.com

Resumen

El alcoholismo representa uno de los grandes problemas de salud pública en la actualidad, razón por lo cual es fundamental desarrollar estrategias terapéuticas eficaces para el tratamiento de esta patología. Un fármaco que lleva más de seis décadas en el mercado, el disulfiram, ha sido indicado con dispar eficacia a lo largo de los años, y muchas veces utilizado en forma incorrecta (dosis altas, ausencia de consentimiento). No exento de efectos adversos potencialmente serios, encuentra una subpoblación en donde puede ser altamente eficaz y además es una herramienta útil por su bajo costo en muchos países en donde los demás fármacos (naltrexona y acamproxato) tienen valores no viables para muchos.

Palabras clave: Disulfiram - Dependencia alcohólica - Adherencia, tratamiento ambulatorio – Alcoholismo - Dependencia alcohólica - Tratamientos aversivos.

DISULFIRAM, HISTORY, CONTROVERSIES AND THEIR USE TODAY

Abstract

Alcoholism represents one of the great public health problems today, which is why it is essential to develop effective therapeutic strategies for the treatment of this pathology. A drug that has been on the market for more than six decades, disulfiram, has been indicated with uneven efficacy over the years, and often used incorrectly (high doses, lack of consent). Not free of potentially serious adverse effects, it finds a subpopulation where it can be highly effective and is also a useful tool because of its low cost in many countries where the other drugs (naltrexone and acamproxate) have non-viable values for many.

Keywords: Disulfiram - Alcohol dependence - Adherence to outpatient treatment - Alcoholism - Aversive treatments.

Introducción¹

La dependencia al alcohol es un trastorno frecuente, crónico y recidivante. La relación entre humanidad y alcohol, con sus efectos psicoactivos, de ansiólisis, inspiración y desinhibición, es sin dudas un vínculo complejo y que data de al menos 9000 años. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 4% de la carga mundial de enfermedad está relacionada con el alcohol y es una de las cinco causas de muerte evitables. El alcoholismo es considerado una enfermedad por diferentes organismos como la OMS, la Asociación Británica de Medicina, el Instituto Nacional de Abuso de Alcohol y Alcoholismo (NIAAA) y la Asociación Americana de Medicina. Esta última define el alcoholismo como: "Una enfermedad primaria, crónica, con factores genéticos, psicosociales y ambientales que influyen en su desarrollo y manifestaciones. La enfermedad es a menudo progresiva y se caracteriza por falta de control sobre la bebida, consumo de alcohol a pesar de sus consecuencias, distorsión en el pensamiento, particularmente un estado psicológico de negación. Cada uno de esos síntomas puede ser continuo o periódico". A pesar del conocimiento de los efectos del alcohol desde hace miles de años, no fue hasta el siglo XIX cuando Magnus Huss en 1849 definió claramente la enfermedad: "un conjunto de alteraciones digestivas, neurológicas, mentales y cardiológicas que aparecen ligadas al consumo de aguardientes de alta graduación" (1). El consumo de riesgo es el consumo en personas con contraindicación para el mismo (jóvenes, mujeres gestantes, epilépticos, personas con hepatopatías, etc.) o el consumo superior a 28 unidades de bebida estándar (UBE) por semana en varones, 16 en mujeres o más de 5 en una sola ocasión. Pese a la dimensión epidemiológica a nivel mundial, el uso de medicamentos específicos para el abordaje de la dependencia al alcohol es una herramienta ampliamente subutilizada (2); una situación bastante similar al porcentaje de indicación de terapias de reemplazo de nicotina, en el caso de los pacientes fumadores. Las dos causas más importantes de muerte prematura no contagiosa en la población mundial, el alcohol y la nicotina, tienen la particularidad de ser adicciones legales, para las cuales disponemos de esquemas farmacológicos aprobados para el tratamiento, pero que son subutilizados por la comunidad médica. El consumo de alcohol incrementa la mortalidad en hombres y mujeres, con una reducción del 5 al 10% en años de vida. La evolución natural de la dependencia refleja que, sin tratamiento, el 70% de los pacientes continúan bebiendo a los doce meses. El uso compulsivo y crónico de alcohol es una causa directa y documentada de patología médica (3).

La OMS estima que la dependencia al alcohol tiene una prevalencia mundial del 3.4% y solo un porcentaje menor de aquellas personas con una dependencia (severa) son las que buscan ayuda. Los pacientes con dependencias leves a moderadas, además de no consultar,

tienen algunas características en común: una baja comorbilidad psiquiátrica, menor cantidad de problemas sociales, tasas de abandono de tratamiento altas (50% a las pocas semanas) y una mortalidad menor que los casos severos (aunque el doble de la población general) (4). Muchos pacientes necesitan varios y diversos tratamientos antes de lograr consolidar una abstinencia sólida y existe consenso que no existe un único tratamiento superior en eficacia para todos los pacientes, incluso estudios genéticos están tratando de trazar perfiles de pacientes alcohólicos que pueden responder a ciertos fármacos y no a otros (5). Teniendo en cuenta el aspecto crónico de la dependencia, los estudios actuales no solo toman la abstinencia como punto final sino también que el paciente abandone un patrón de uso riesgoso de la sustancia (*heavy drinking*) (6). El DSM-5 clasifica a la dependencia al alcohol en tres subtipos: leve, moderada o severa, según los síntomas que se presenten. Los agentes farmacológicos disulfiram, naltrexona (oral e inyectable), y el acamprosato, representan herramientas específicas utilizadas en la mayoría de los países occidentales, para el tratamiento de pacientes con dependencia al alcohol, ya sea en *settings* de atención primaria o en programas de internación especializados en adicciones. En la actualidad la dependencia al alcohol es percibida bajo la óptica de un modelo de enfermedad crónica, como la hipertensión, la diabetes o el asma, lo que obliga a plantear tratamientos a largo plazo y ser cautos en las expectativas de "éxito" o "fracaso", ya que se pueden producir variaciones en el consumo, y recaídas.

Los fármacos empleados en la dependencia alcohólica

La tasa de recaída para los pacientes con dependencia alcohólica que han logrado estar en un periodo de abstinencia es del 60% a los seis meses, por lo que se hace necesario investigar aquellas variables que pueden mejorar la evolución. Asimismo, la permanencia de un paciente en el tratamiento es otro gran desafío, con reportes de abandono de entre el 50 y el 70% antes de la cuarta consulta. El periodo de permanencia de un paciente en tratamiento, es uno de los factores más importantes en la evolución y esta variable está relacionada no solo con aspectos intrínsecos y extrínsecos del paciente (severidad de la dependencia, mayor edad del paciente y alta frecuencia de consumo) sino también con la calidad y eficacia del dispositivo terapéutico. Es sabido en medicina que las tasas de retención en el tratamiento son más altas para enfermedades con una evolución aguda que para problemas crónicos como el alcoholismo. Solo un porcentaje menor de las personas con dependencia al alcohol reciben tratamiento, lo que puede asociarse al estigma relacionado con el Trastorno por Uso de Sustancias (TUS), la ilusión de control del problema, la falta de comprensión respecto a que es un trastorno que puede recibir tratamiento, la falta de conocimiento de la

¹ Este artículo está basado en la tesis presentada por el autor, en 2019 como trabajo final del Master "Prevención y tratamiento de las conductas adictivas" organizado por la Universitat de Barcelona, España.

repercusión en la salud del consumo excesivo, el temor a ser etiquetado como “alcohólico”, la exigencia de un proyecto de abstinencia para “toda la vida”, los estereotipos culturales en relación al alcoholismo, la poca disponibilidad de tratamientos ambulatorios y accesibles, la falta de familiaridad de los equipos de salud con los programas de adicciones y el escaso manejo de medicamentos específicos para el alcoholismo (7). Pese a existir fármacos aprobados por la FDA, solo el 10% de los pacientes con dependencia al alcohol están medicados con estos fármacos (8). Si bien hay fármacos aprobados, y muchos otros se usan *off label* (baclofen, ondansetron, ISRS, topiramato, gabapentin, etc.), los fármacos tienen un alto costo (particularmente el acamprosatato y la naltrexona) que impide utilizarlos en la etapa de mantenimiento. Los tratamientos de tipo aversivo (terapia electroconvulsiva, administración de succinilcolina y drogas como la emetina) tienen una larga historia, y fueron utilizados en algunos centros de tratamiento con escaso éxito durante décadas frente al “flagelo” del alcohol, y siendo en ocasiones remedios peores que la enfermedad. Las drogas aversivas más conocidas son el disulfiram y la cianamida cálcica, dos drogas de origen industrial que mostraron sus efectos de toxicidad con el alcohol en forma accidental y fueron incorporadas a la farmacopea en forma entusiasta, en la misma época que nacía la psicofarmacología moderna. Otros fármacos como las sulfonilureas hipoglucemiantes, ciertas cefalosporinas o el metronidazol también pueden actuar como interdictores del alcohol, y en algún caso se ha intentado usarlos en el tratamiento del alcoholismo. La cianamida cálcica, un fertilizante, fue introducido en el mercado en el año 1956 y su uso está restringido en varios países por la posibilidad de generar hipotiroidismo. Realiza una inhibición de la enzima ALDH (aldehído deshidrogenasa) en forma reversible, por lo que su administración debe ser cada 12 hs, una diferencia importante en relación al disulfiram, cuyo efecto es irreversible y se puede administrar diariamente o incluso en días intercalados (9). El disulfiram, sintetizado en 1881, fue inicialmente utilizado en el siglo XVIII para acelerar la producción del caucho. A partir de 1910 comenzaron a reportarse casos en trabajadores de esa industria, que experimentaban síntomas desagradables cuando ingerían alcohol luego del trabajo. En 1930 fue utilizado por primera vez con fines médicos, como agente para tratar la escabiosis, la psoriasis, la alergia al níquel y la hipertensión. En 1937 el médico E. E. Williams describió sus efectos tóxicos en trabajadores cuando ingerían alcohol y propuso utilizarlo como un método posible para tratar el alcoholismo por su capacidad aversiva. En su artículo original señaló: *“Ellos no podían ingerir alcohol de ninguna forma, incluso la cerveza causaba un enrojecimiento del rostro y manos, con pulso rápido, aumento de presión arterial [...] se volvieron involuntariamente abstinentes a la bebida”* (10). En 1945 dos médicos daneses, Hald y Jacobsen, que estudiaban el disulfiram como vermífida, descubrieron por *“serendipity”* el efecto tóxico del disulfiram, ya que tomaron vino luego de haber ingerido un comprimido de disulfiram

para estudiar su efecto en ellos mismos. Describieron así, el efecto que produjo en ellos mismos la interacción del disulfiram con el alcohol y caracterizaron por primera vez el síndrome clínico tóxico conocido en inglés como DER (*Disulfiram Etanol Reaction*). En 1948 fue introducido como un medicamento para el tratamiento del alcoholismo, con el nombre de *“Antabuse”* y en 1951 la FDA autorizó el uso del fármaco en los EE. UU. Inicialmente el fármaco era utilizado como una droga aversiva, en dosis altas de 2000 a 3000 mg/día, provocando serios efectos hepatotóxicos y cardíacos que culminaron en numerosas muertes, atribuidas a un metabolito del disulfiram, llamado dietilditiocarbamato (DDC) (12). En un comienzo los pacientes ingerían alcohol en forma supervisada y se los hacía experimentar la reacción tóxica, con el fin de producir miedo en el paciente y una respuesta condicionada, pero gradualmente ese tipo de intervención fue reemplazada por el empleo estratégico del medicamento para evitar la ingesta. Los test de intoxicación provocada para testear la intensidad de la reacción disulfirámica, actualmente no se realizan, carecen de sentido y provocan un temor justificado. Se ha virado, así, desde un paradigma de la respuesta condicionada negativa a uno de consentimiento informado, donde el paciente es educado respecto a los síntomas que podría experimentar si ingiere alcohol (se adjunta un modelo de información al paciente sobre disulfiram: ver Anexo 1) (13). Uno de los problemas de la administración de este fármaco es garantizar la toma en forma regular, por lo que impone un sistema de administración supervisado e incluso, recientemente, se han desarrollado sistemas de implante subcutáneo y/o intramuscular (tabletas de 100 mg cada una), para producir una liberación constante en el organismo (14). En la década de 1990 se lanzaron al mercado dos fármacos: naltrexona y acamprosatato, que desplazaron al disulfiram del escenario protagónico y además se desprestigió y estigmatizó el uso del fármaco, como una herramienta “medieval”, que debía dar paso a las “nuevas moléculas modernas”. El disulfiram no es solo el más longevo de los fármacos utilizados en la dependencia alcohólica, sino el más controversial. La efectividad del disulfiram se relaciona no solo con variables farmacológicas sino, y particularmente, con algunas características reforzantes relacionadas con su indicación: el simbolismo de entregar el “control”, la reacción aversiva, el involucramiento de terceros en la propuesta terapéutica y la eliminación de la carga que impone un pensamiento rumiativo agotador constante acerca de la decisión de tomar o no alcohol (15). Respecto a la indicación del disulfiram es tan notable como algunos pacientes la aceptan, como también la negativa de otros, lo que muchas veces refleja altos niveles de ambivalencia respecto a un camino de sobriedad, al menos a corto plazo. El disulfiram es un fármaco con más de seis décadas de experiencia, provoca un estado específico de intoxicación si se ingiere alcohol (por inhibir en forma irreversible la enzima aldehído deshidrogenasa) debido a la acumulación de acetaldehído, de cinco a diez veces su valor basal. El acetaldehído, es uno de los causantes

principales del sentimiento de “resaca”, que experimentan los bebedores de alcohol y también tendría un rol en la génesis de procesos oncológicos en pacientes bebedores crónicos. Los pacientes deben tener conocimiento de que en el caso que decidan interrumpir el disulfiram, el efecto DER puede producirse entre una semana a dos más, ya que la inhibición de la ALDH es irreversible y que además los aumentos de acetaldehído pueden ser potencialmente cancerígenos (16). Esto es particularmente importante en los pacientes que abandonan el tratamiento, muchos de los cuales retoman su ingesta de alcohol a corto plazo.

Teniendo en cuenta el deterioro neuropsicológico que produce el consumo crónico de alcohol (afectación de memoria y funciones ejecutivas predominantemente), es necesario realizar una evaluación exhaustiva de esta variable a la hora de postular el uso de disulfiram, ya que el paciente necesita discernir con claridad las implicancias de ingerir este medicamento y como debe actuar en caso de intoxicación (17). Después de haber recibido el duro adjetivo de medicamento “obsoleto”, en los últimos años hay algunas razones que han reinstalado al disulfiram en la escena: 1) no existe un fármaco con una eficacia notablemente superior, 2) es un fármaco que ha

mostrado eficacia como tratamiento adjunto a la dependencia de cocaína, 3) en recientes estudios, el disulfiram ha mostrado niveles de eficacia superiores a la naltrexona y el acamprosato, 4) es un fármaco con propiedades oncológicas actualmente investigadas. Desde fines de la década de 1970 existen investigaciones y reportes de ciertos posibles efectos antitumorales del disulfiram (cáncer de colon, mama, hígado, riñón, etc.), lo que estaría asociado con algunos mecanismos: inhibición del factor nuclear kappa B, capacidad de inducir apoptosis de células cancerígenas en tumores de mama e inhibición del factor NPL4 y de la enzima PHGDH (18, 19). Frecuentemente, los pacientes refieren dos razones para elegir el disulfiram: su bajo costo y la posibilidad de conseguir una abstinencia a corto plazo, lo que puede ser vital para pacientes con complicaciones médicas serias asociadas al alcoholismo, así como también para aquellos que enfrentan problemas legales y laborales, donde una nueva recaída puede tener consecuencias serias (20). Algunas variables se asocian a un peor pronóstico a la respuesta al disulfiram: género femenino, más de dos décadas de dependencia, bajo nivel socioeconómico, aislamiento, policonsumo y marcadores bioquímicos de injuria hepática como la GGT (21).

Drogas aprobadas para el tratamiento de dependencia alcohólica: mecanismos de acción, uso clínico y dosis

Disulfiram

Es un inhibidor de la enzima aldehído deshidrogenasa

Medicamento disuasorio para ser utilizado en pacientes altamente motivados en mantener la abstinencia

Debe ser usado con supervisión familiar o del equipo terapéutico

Debe ser evitado en pacientes con enfermedad hepática severa, cardíaca o neurológica

Dosis 250 a 500 mg/día

Acamprosato

Es un antagonista del receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato

Es un medicamento anti craving

Se asocia a una reducción en la frecuencia y cantidad de consumo

Debe ser evitado en pacientes con severa perturbación renal

Dosis de 1,3 a 2 gr/día

Naltrexona

Es un antagonista del receptor opioide Mu y Kappa

Es un medicamento anti craving

Se asocia a una reducción de la frecuencia y cantidad de consumo

Debe ser evitado en paciente con enfermedad hepática severa

Dosis diaria 50 a 100 mg/día

La enzima ALDH como target

La metabolización del alcohol tiene dos fases. En la primera, el etanol se transforma en acetaldehído por la enzima alcohol deshidrogenasa, mientras que en la segunda fase la enzima aldehído deshidrogenasa transforma el acetaldehído en acetato. Los llamados fármacos aversivos, como el disulfiram, bloquean la segunda fase provocando una acumulación de acetaldehído, que produce el cuadro de intoxicación. La actividad de la enzima ALDH (que es inhibida en forma irreversible por el disulfiram) es un reconocido marcador tumoral de células *stem cells* de distintos tipos de cánceres: mama, pulmón y próstata, y estaría relacionada con la resistencia de esos tumores malignos a la radiación y al cisplatino (22).

Actualmente más que un aversivo en términos estrictos, se considera al disulfiram un “aversivo psicológico”, lo que le otorga un sello distintivo en relación a otras medidas farmacológicas utilizadas en el campo de las adicciones. Contrariamente a los que muchos pacientes y profesionales creen, el objetivo de la administración del disulfiram es evitar la reacción tóxica con alcohol, por lo cual se ubica en las antípodas de la aversión, sino más bien estimula un modelo de comportamiento alternativo a la toma de alcohol y fortalece la decisión del paciente de mantenerse en sobriedad. El paciente es informado y está alerta de los efectos tóxicos que se desarrollan en el caso de ingerir alcohol. Se han descrito una serie de mecanismos psicológicos involucrados: 1) disuasión, 2) autosugestión, 3) ritual terapéutico relacionado con la administración, 4) reactualización cotidiana de la decisión de estar en abstinencia, 5) refuerzo positivo del estado de sobriedad en forma cotidiana, 6) favorecer retención en tratamiento y 7) prevención de recaídas. El aumento de dopamina en el circuito mesolímbico también se asocia al desencadenamiento de cuadros psicóticos e hipomaniacos. Está descrito el desencadenamiento de episodios afectivos tanto con la administración como con la discontinuación (23). En estos casos la utilización de otro aversivo, la cianamida cálcica, un inhibidor de la ALDH, pero reversible, con un efecto menor de intoxi-

cación y la ausencia de inhibición de la enzima DBH, podría ser una alternativa (24). Algunos factores de riesgo para la presentación de síntomas psicóticos son: antecedentes familiares de psicosis, daño hepático, uso de psicoestimulantes, edad avanzada, aumento abrupto de dosis y dosificación mayor a la recomendada en la posología (25). Esta aversión toxicológica se relaciona con su eficacia, pero al mismo tiempo puede ocasionar serios problemas médicos (26). Algunos autores como Brewert y Streel (27) refieren que la toma de disulfiram se asemeja a un acto de exposición y prevención de respuesta, en la medida que el paciente adquiere de forma voluntaria una intolerancia al alcohol y esto favorece la abstinencia en la vida diaria del paciente, de forma complementaria a los encuentros terapéuticos con el profesional tratante. Una particularidad del disulfiram, es que aquel paciente que acepta la administración del mismo, vira entre un estado de inquietud a un estado de alivio por no tener la “opción” de beber. Solamente la escucha atenta y desprejuiciada de un paciente con alcoholismo, permite detectar hasta qué punto los pensamientos intrusivos del acto de tomar mortifican la vida del paciente. Existe consenso que la eficacia del disulfiram, más allá del mecanismo farmacológico (inhibición de la enzima aldehído deshidrogenasa), el perfil de efectos adversos o la dosis, se relaciona con el *setting* en el cual se administra y la motivación del paciente para mantenerse en abstinencia (28).

Efectos adversos y contraindicaciones

El medicamento con una dosis menor a 500 mg/día suele tener efectos adversos leves como cefalea, aliento a ajo, cansancio, hipotensión ortostática, hipertensión, potencial agravamiento de enfermedades dermatológicas, aumento del colesterol. Es necesario poder diferenciar los síntomas propios de la abstinencia alcohólica a los inducidos por el disulfiram, porque puede llevar al clínico a plantear una innecesaria interrupción (29). En términos cardiovasculares se considera al disulfiram como un medicamento con poder aterogénico.

Contraindicaciones al uso de Disulfiram

Contraindicaciones	Efectos adversos
Enfermedad psiquiátrica preexistente, historia de ACV, convulsiones epilépticas, úlcera activa, embarazo, deterioro cognitivo severo, etapa final de la hepatopatía, enfermedad severa cardiovascular, menos de 12 hs de la última ingesta de alcohol.	<ol style="list-style-type: none"> Leves: cansancio, sueño, cefalea, aliento a ajo y posibles disfunciones sexuales. Severos: reacciones alérgicas cutáneas (más frecuentes en las primeras dos semanas), hepatotoxicidad (más frecuente en los primeros 60 días), cuadros neurológicos.

Uno de los efectos adversos más graves, la hepatotoxicidad, está asociado a una reacción idiosincrática dosis independiente (1/30,000) y si bien puede darse entre los 16 a 120 días desde la prescripción, su pico de aparición es a los 60 días, con una clínica típica de hepatitis, por lo que el paciente debe estar advertido de estos síntomas para discontinuar inmediatamente y solicitar atención clínica. El paciente y su red familiar deben estar advertidos de algunos síntomas que están relacionados: ictericia, heces de color claro, dolor de estómago, cansancio, debilidad y fiebre. De los tres medicamentos aprobados para la dependencia alcohólica (disulfiram, naltrexona y acamprosato, solo este último puede ser utilizado en aquellos pacientes con daño hepático asociado al alcohol, ya que tanto el disulfiram como la naltrexona tienen potencial hepatotóxico (30). El paciente debe ser evaluado con hemograma y hepatograma quincenalmente los primeros dos meses y luego cada tres meses.

En los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad, la cianamida cálcica, puede ser un interdictor alternativo (31).

Síntomas de la hepatopatía por Disulfiram

Cansancio
 Debilidad
 Náuseas
 Vómitos
 Pérdida de peso
 Ictericia
 Fiebre
 Coluria
 Hipocólia

Los efectos adversos neurológicos ocurren en un 20% de los casos y estarían asociados a la acumulación de acetaldehído y metabolitos como el carbón disulfido (32). Está descrita una neuropatía periférica desencadenada por el disulfiram (y no asociada en forma directa al alcohol), en dosis mayores a 250 mg/día, y posiblemente asociada a una desmielinización de naturaleza dosis dependiente. También existen casos descriptos de neuritis óptica bilateral con escotoma central, reversibles ante la interrupción del fármaco (33). Es importante alertar a los pacientes que deben consultar a un clínico si advierten alteraciones en su motricidad y/o sensibilidad, así como perturbaciones en su visión (34).

Los efectos adversos graves, muchos de ellos excepcionales con las dosis utilizadas en la actualidad, y comunicados en reportes de casos, son delirium, infarto, psicosis, episodios maníacos, encefalopatía y convulsiones. Se estima que la encefalopatía reversible puede

presentarse en el 2% de los pacientes y se caracteriza por presentar como síntomas de inicio confusión, desorientación, delirios persecutorios, a los que se pueden agregar alteraciones del equilibrio y del funcionamiento motor (35, 36).

Existe evidencia de que el fármaco produce alteraciones en el EEG, en particular enlentecimiento (37). El cuadro suele resolver entre tres días a dos semanas luego de la interrupción del disulfiram. Aquellas poblaciones con déficit parcial en la enzima ALDH (ALDH2*2), como tiene el 36% de la población asiática, experimentan una protección genética frente a la posibilidad de experimentar una dependencia al alcohol, en la medida que experimentan efectos indeseables en contacto con el mismo. Las cifras de prevalencia de dependencia y abuso de alcohol en estas poblaciones son del 5%, la mitad de la prevalencia occidental. Existen reportes excepcionales de decesos asociados al disulfiram, que se estarían relacionados por la acumulación masiva de acetaldehído y otros metabolitos como el carbón disulfido, aunque los hallazgos de la anatomía patológica son inespecíficos (38).

Skyner plantea que la tasa de efectos adversos del disulfiram en las dosis actuales no es mayor que el control y que en tal caso la toxicidad del alcohol es inmensamente superior en la lectura longitudinal (39). Una buena estrategia para afrontar los efectos adversos (EA) del disulfiram es: 1) utilizar dosis bajas diarias (en promedio 250 mg/día), 2) educar a los pacientes del perfil de EA que pueden experimentar y 3) integrar a la medicación en el seno de un tratamiento intensivo biopsicosocial, que permita monitorear al paciente. Existen hierbas medicinales como el "Kudzu" (*puerperia lobata*), utilizados desde hace cientos de años en regiones de Asia (y China en particular), que también son inhibidores naturales de la enzima ALDH y provocan un aumento del metabolito intermedio y existen reportes de su utilidad tanto en la etapa de intoxicación como para disminuir el *craving*. Sin embargo, tanto el uso de disulfiram, como de los demás fármacos aprobados en occidente, no están disponibles en China, donde el porcentaje de personas con alcoholismo que recibe tratamiento específico es oscila entre el 2 a 4% (40). El disulfiram plantea algunas interacciones a considerar (41): 1) disminuye el metabolismo de benzodiazepinas, opioides (como el fentanilo) y de anticoagulantes, 2) puede producir cuadros confusionales en el caso de pacientes medicados con antidepresivos tricíclicos, 3) potencia la acción depresora central de otras drogas y 4) potencia la toxicidad de drogas como la isoniazida o el metronidazol.

El disulfiram está contraindicado en mujeres embarazadas, pacientes con afecciones cardíacas o cerebrovasculares (donde el paciente no puede comprender los signos de alarma de la medicación), lactancia, uso de alcohol < 12 hs, pacientes con afectación hepática en etapa terminal, deterioro cognitivo severo, cuadro psiquiátrico agudo y daño renal (42, 43).

En términos de su interacción específica con el alcohol, existen distintos mecanismos descriptos que podrían explicar la reacción tóxica con el alcohol: 1) inhi-

bición de la enzima aldehído deshidrogenasa (I y II), 2) el metabolito carbón disulfido, 3) inhibición de la enzima dopamina beta hidroxilasa. El denominado efecto "Antabus" o ADR (*Alcohol Disulfiram Reaction*) se caracteriza por un estado de intoxicación que ocurre entre los 5 a 15 minutos luego de la ingesta, en aquel paciente que ha ingerido disulfiram entre 3 a 12 horas antes. La reacción tóxica puede aparecer hasta 14 días desde la última toma. Tanto la duración como la intensidad se relacionan con la cantidad de alcohol y la dosis del disulfiram recibida. A los pocos días de uso del disulfiram, ya se encuentra una disminución del nivel de la enzima ALDH de un 50%.

La acumulación de acetaldehído (vasodilatador) en su expresión leve a moderada provoca enrojecimiento de la piel del rostro, con progresión al pecho y extremidades, taquicardia, hipotensión, náuseas, disnea, sudoración, hipotensión, palpitaciones, cefalea, mareos y un estado de somnolencia, que suele mejorar luego del sueño. La reacción habitualmente dura aproximadamente treinta minutos y es autolimitada, pero se puede extender por horas y no existe tolerancia para el efecto tóxico. La mayor gravedad en estas reacciones reside en los fenómenos cardiovasculares, en la medida que aumenta la frecuencia cardiaca, disminuye la tensión arterial (posiblemente por disminución de noradrenalina sistémica debido a la inhibición de la DBH) y pueden producirse fallos en la conducción cardiaca, así como hay casos reportados de accidentes cerebrovasculares (44). En casos graves puede presentarse hipotensión refractaria, depresión respiratoria, bradicardia, arritmias e infarto miocárdico. Las dosis superiores a 1000 mg/día están más asociadas a decesos abruptos en estos pacientes y no se conoce la dosis mínima que puede provocarlo. La FDA recomienda una dosis de mantenimiento de 250 mg/día, con un rango que va entre los 125 mg/día y los 500 mg/día, dosis que suelen ser seguras y bien toleradas (45). No existe una droga antídoto para esta reacción. Hay que tener en cuenta que existe una variabilidad individual muy importante a la reacción, ya que algunos individuos no experimentan síntomas tóxicos con dosis altas y otros con una pequeña cantidad de alcohol desarrollan estados de intoxicación severos, por lo que es prioritario y central que los pacientes estén educados en los síntomas que pueden experimentar en presencia de cualquier cantidad de alcohol. Los estados de intoxicación graves deben ser asistidos en la emergencia clínica y se utilizan medidas de soporte vital.

Más allá de la reacción tóxica esperada, existen reportes de cuadros de intoxicación serios (isquemia miocárdica e hipotensión refractaria) e incluso mortales (46). El hecho que un paciente con alcoholismo acepte tomar un fármaco que puede intoxicarlo, quizá refleja el nivel de tensión psicológica que experimentan muchos pacientes, que se debaten en su fuero íntimo entre su necesidad imperiosa de consumir y su deseo de interrumpir su compulsión. Si bien el uso de una farmacoterapia específica puede colaborar a disminuir la sintomatología de la abstinencia, es decir, reducir el *craving* y los impul-

sos de consumo, la bibliografía da cuenta que solo un porcentaje menor de aquellos pacientes con diagnóstico de dependencia reciben alguno de los fármacos aprobados por la FDA (47).

Pese a la alarma que causaron algunas descripciones, se describen síntomas psiquiátricos con una prevalencia que puede ir desde el 2 al 20%, aunque la mayoría de los casos fueron reportados antes de 1970 y con dosis superiores a 1000 mg/día. Los reportes iniciales daban cuenta de cuadros "psicóticos" en un sentido inespecífico, desde el delirium hasta irrupciones psicóticas esquizofrenia simil(48) Sin embargo, en la actualidad, con las dosis recomendadas, se considera que tales cuadros son extremadamente raros. De todas formas el fármaco está contraindicado en pacientes con cuadros psicóticos o confusionales, que no estén aptos a comprender o recordar los signos de alarma que conlleva el disulfiram (49). En 1986 en uno de los estudios más citados y de mayor repercusión, Fuller comprobó una tasa de adherencia al disulfiram de apenas el 20% y en donde no se encontró una diferencia significativa entre los tres grupos (disulfiram 250 mg/día y 50 mg/día de rivo flavina, disulfiram 1 mg/día (ciego) y 50 mg/día rivo flavina y no disulfiram y 50 mg de rivo flavina). En el grupo de los pacientes adherentes, se hallaron los porcentajes más altos de no ingesta de alcohol (50). Las razones más frecuentes para abandonar el disulfiram, no son los efectos adversos o el estado de intoxicación en presencia de alcohol, sino el deseo de volver a beber y, en segundo lugar, la percepción del paciente de sentirse lo suficientemente fuerte como para sostener la abstinencia sin el medicamento. La interrupción unilateral del disulfiram no es solo un tema de no adherencia a un fármaco, ya que expresa una razón más profunda: la decisión de volver a tomar alcohol. Esta decisión ofrece una oportunidad de intervención psicoterapéutica única para el equipo profesional, ya que permite trabajar con dos conceptos que hacen al núcleo del proceso adictivo: la prevención de recaídas y las distorsiones del paciente respecto a su capacidad de controlar la enfermedad (51). A comienzos de la década de 1950, en unos de los primeros trabajos publicados sobre el disulfiram un psiquiatra escribió: "...*hay muchas excusas para interrumpir el disulfiram, pero la razón más importante, es para comenzar a beber*" (52). Un axioma del campo de la psicoterapia de las adicciones es válido en general, pero en particular para el disulfiram: la supervisión cercana aumenta la adherencia y la posibilidad de una mejoría clínica (53). Asimismo, el hecho que el disulfiram sea una molécula "huérfana" en términos de patentes, puede ponerla en desventaja frente a la maquinaria publicitaria de los otros medicamentos (54). La terapia con disulfiram implica hacer una distinción entre dos términos que se usan habitualmente como sinónimos: la aversión y la disuasión. Mientras que el primero implica la exposición repetida a estímulos indeseables, en el segundo (propio de la terapéutica con este fármaco) el paciente no desea experimentar la reacción tóxica e intenta evitarla.

Condiciones de administración

Desde la década de 1970, existen autores que señalan que el disulfiram por sí solo no es una herramienta eficaz, a menos que se articule con condiciones precisas respecto a la indicación y se lo indique en el marco de un tratamiento más amplio. Con la toma del disulfiram diaria en forma supervisada, el paciente de alguna manera previene la respuesta automática frente a situaciones de riesgo y funciona como un “terapeuta de sí mismo” por fuera de la consulta. El abordaje de la etapa de desintoxicación no es recomendado para pacientes alcohólicos con ciertas características: historia de convulsiones, patología dual no estabilizada, policonsumo, uso diario y antecedente de empleo de altas dosis de benzodiazepinas. Los pacientes ambulatorios medicados con este fármaco, deben reunir algunas condiciones: diagnóstico de dependencia al alcohol (ICD 10), brindar consentimiento, abstinencia de al menos 48 hs, poseer una red de contención sólida y visitar al equipo profesional con frecuencia. Algunos puntos importantes a tener en cuenta son:

1) Sobre el paciente: están descritas como de “buena evolución” para ser medicado

con este fármaco: larga historia de consumo, mayor a 40 años, estabilidad social (en pareja, vivienda estable, empleo, ocupación regular), buena motivación (55) (aquí es clave una buena lectura del clínica del estadio del cambio en el que se encuentra), buen nivel cognitivo, capacidad de establecer una relación terapéutica estable con el profesional, asistencia a grupo de 12 pasos (AA) o similares, ausencia de síntomas psiquiátricos y capacidad para mantener una relación cercana con el equipo tratante, paciente con recaídas frecuentes pero que se mantiene en tratamiento, pacientes con abstinencia temprana sometidos a situaciones de estrés extremo, pacientes que solicitan la medicación (56). El paciente debe ser educado en los síntomas de la intoxicación que se desarrolla en presencia de alcohol, así como en evitar productos que contienen alcohol como enjuagues bucales, perfumes, vinagres, cosméticos, alcohol en gel y otros, así como en consultar si experimenta síntomas compatibles con efectos adversos (Ej.: hepatopatía).

2) Del profesional: para una buena prescripción del disulfiram deben seguirse algunos pasos: 1) seleccionar al paciente adecuado, 2) describir al paciente la reacción tóxica con el alcohol (DER), 3) explicarle los riesgos y beneficios de la medicación, 4) diseñar una estrategia de administración supervisada y de monitoreo (57), 5) responder las dudas habituales (a modo de ejemplo es muy habitual que los pacientes pregunten si afectara su vida sexual o si experimentarán el efecto DER en ausencia de alcohol).

3) Del programa terapéutico: asistencia regular (los reportes dan cuenta de visitas al equipo de salud dos o tres veces en la semana), supervisión y monitoreo cotidiano por parte del equipo. La frecuencia diaria, que puede ser óptima como forma de monitorear, es un recurso costoso para el paciente y el equipo profesional,

pero puede significar una bisagra en la vida del paciente. El sistema de los doce pasos, lo tiene claro, con una frase que se ha hecho popular: “90 días, 90 grupos”. El monitoreo y administración de la medicación puede ser por parte de la pareja a través de la realización de contratos que involucran a la red y han sido estudiados como abordajes exitosos en términos de aumentar la tasa de abstinencia a 90 días (58).

Respecto de la duración del tratamiento, existen programas de duración prolongada de administración monitoreada del disulfiram como el OLITA (*Outpatient Long Term Intensive Therapy for Alcoholics*) que mantienen una dosificación hasta los 24 meses, con un retiro gradual, en el marco de un programa terapéutico con visitas diarias en los primeros meses. Para algunos casos individuales, un tratamiento de mantenimiento en forma indefinida puede ser útil y no debe descartarse, sobre todo cuando un nuevo episodio de ingesta alcohólica podría poner en riesgo la vida del paciente.

Es importante señalar que muchos pacientes que no están sometidos a medidas coercitivas jurídicas, aceptan la toma de disulfiram y el régimen de monitoreo que trae aparejado.

Lejos de ser vivido como un castigo, para algunos pacientes, conseguir la sobriedad es más fácil cuando el protagonismo asignado a la decisión personal es menor y cuentan con un reaseguro, un control externo, para no beber (59).

Indicar el disulfiram sin monitoreo alguno, es tan poco eficaz como darlo con monitoreo si el fármaco no se enmarca en un proceso psicoterapéutico más amplio. Banys (1988) propone sostener la indicación por al menos seis meses y no detenerla, sin que antes el clínico se haga dos preguntas: 1) ¿está el paciente en abstinencia sólida?, 2) ¿el paciente ha desarrollado estructuras de soporte para su sobriedad? (60). Acerca del mínimo tiempo para sostener el disulfiram el trabajo de Neto et al (61) sostiene que un periodo de 120 días sería un plazo oportuno antes de discontinuar esta estrategia, así como señala que la visita al equipo de salud es central

Las condiciones óptimas para administrar el disulfiram implican ofrecer una frecuencia clínica alta de contactos, la supervisión de la toma del medicamento, control de laboratorio para evaluar consumo de alcohol, psicoterapia, participar en grupos de psicoterapia y/o autoayuda y seguimiento a largo plazo. La utilización del disulfiram también puede ser de utilidad en aquellas poblaciones de pacientes con dependencia al alcohol y opiáceos, que se encuentran en tratamiento de mantenimiento con metadona o buprenorfina, lo cual puede ser clave, en la medida que la ingesta de alcohol en pacientes con dependencia a opiáceos representa una variable de interrupción del tratamiento (62). Asimismo, existe evidencia en modelos animales que la administración de disulfiram atenúa el síndrome de abstinencia a opiáceos, precipitado por la naloxona, aunque la fisiopatología de este hecho clínico no este aun definida claramente (63). Aunque los implantes de disulfiram resulta un método atractivo para asegurar su cumplimiento, no se ha de-

mostrado en las pruebas terapéuticas la biodisponibilidad del disulfiram después de su implantación

El disulfiram tiene una serie de limitaciones y contraindicaciones a la hora de ser indicado (64): no es aconsejable a pacientes que están poco motivados, en etapas pre-contemplativas de cambio (Modelo de Cambio de Proschaska y Di Clemente), embarazo, administración encubierta, pacientes con condiciones médicas serias donde la intoxicación podría resultar fatal (hipertensión, enfermedad cardiovascular) así como comorbilidad psiquiátrica (psicosis, trastornos de personalidad, riesgo de suicidio, psicosis) en donde el disulfiram sería un fármaco de segunda línea (65). El renombrado estudio ECA (*Epidemiological Catchment Area*) reveló que cerca del 40% de las personas con dependencia alcohólica tenía un cuadro psiquiátrico comórbido, por lo que tal circunstancia debe ser considerada a la hora de indicar disulfiram.

La dosis recomendada oscila entre 250 a 500 mg/día, que puede empezarse con al menos 24 hs. de ausencia de contacto con el alcohol. En relación a los abordajes farmacológicos de la dependencia, puede ser útil definir subgrupos de pacientes (ya sea por clasificaciones clínicas: Jenillek, Cloninger, etc. o genéticas: presencia de ciertos polimorfismos) que podrían beneficiarse con un fármaco en particular (66).

En uno de los más recientes estudios de revisión Kranzler (29) señala que, siguiendo las recomendaciones de la FDA, la naltrexona está indicada para disminuir los episodios de consumo, el acamprosato para mantener la abstinencia y el disulfiram, bajo supervisión, para fortalecer la adherencia. Seguramente, esta característica del disulfiram de potenciar la adherencia terapéutica, le otorgue un sello cualitativo, que no comparte con muchos más medicamentos. Quizá la clozapina y el litio, en otras áreas de la psiquiatría, que obligan al paciente a asistir al centro médico con frecuencia, tengan algún parecido. Algo así como una categoría selecta y reducida de psicofármacos que colaboran en fortalecer la adherencia del paciente. Actualmente se utilizan “fuera de indicación” una variedad de medicamentos como topiramato, baclofeno, nalmefeno, ondansetron y gabapentin (67). Si es válido para cualquier esquema psicofarmacológico en psiquiatría, para el disulfiram es particularmente notable el hecho de que la administración de la medicación con supervisión, en el marco de la psicoterapia y con un seguimiento profesional de alta frecuencia (tres o más veces en la semana) alcanza niveles de eficacia mayores que la administración del fármaco en forma aislada (68, 69). El estudio de Jorgensen (69) encontró una superioridad del disulfiram frente al placebo, no tratamiento y otros tratamientos farmacológicos, pero tal superioridad es contexto dependiente y está relacionada con variables asociadas al monitoreo del paciente y a la motivación (70). La terapia con disulfiram se puede inscribir en un ejemplo de abordajes biopsicosociales, en donde las herramientas psicoterapéuticas y de contención, potencian los recursos farmacológicos y las chances de sostener la abstinencia. La toma de disulfiram,

no solo permite evitar recaídas a través de la evitación de los efectos indeseables, sino que también permite al paciente sostener una abstinencia, adquirir herramientas y aprovechar cualitativamente la psicoterapia. Un efecto psicológico notable de esta droga es eliminar o disminuir el penoso y desgastante conflicto interno que experimentan muchos pacientes entre consumir versus no consumir (71). Un ejemplo de la repercusión de una buena red de cuidado y contención es el hecho de que los pacientes que se encuentran en una experiencia terapéutica recaen con menor frecuencia y de una forma más acotada que aquellos que no reciben ningún tipo de contención. El seguimiento cercano que requiere la administración del disulfiram, produce un efecto en el paciente más allá del fármaco y confirma que la existencia de estructuras de soporte y monitoreo mejoran las prescripciones farmacológicas. Ésta y todas, lo que obliga a replantear la figura del psiquiatra “prescriptor de medicación”, que ve escasos minutos al paciente y asiste al paciente en forma mensual (en el mejor de los casos) Una relación terapéutica cercana aumenta la motivación del paciente para el cambio y fortalece la adherencia, una de las variables más importantes a largo plazo en la evolución de una adicción. El disulfiram es una herramienta que puede ser útil en el marco de estrategias de manejo de contingencias, en particular en pacientes con problemas legales, donde la ingesta de alcohol podría implicar posibles comportamientos ilícitos.

Otros trabajos relevantes publicados

Entre el año 1979 y el 2010 se publicaron 11 estudios randomizados y controlados (RC), donde se comparó al disulfiram con el placebo, la ausencia de tratamiento y los fármacos naltrexona y acamprosato. Estos estudios RC se caracterizaron por muestras escasas, heterogéneas y un seguimiento de tiempo entre dos y doce meses. En seis estudios se encontró una eficacia significativa del disulfiram y en cinco de ellos la administración del fármaco fue en forma supervisada. Los más de sesenta años de experiencia del disulfiram, no se han correlacionado con un número coherente y esperable de estudios sobre este medicamento. Todo lo contrario, el disulfiram, pese a ser un fármaco de fácil administración y bajo costo económico, se ha convertido en un fármaco con “mala reputación”, lo cual ha sido potenciado por el marketing de los más recientes lanzamientos como la naltrexona o el acamprosato.

En uno de las últimas revisiones publicados que analizó las principales publicaciones entre 2017 y 2019 (72) se puede observar cómo tanto en la categoría de los estudios randomizados y controlados (trece) como en el de revisiones (once), el disulfiram no es objeto de estudio ni investigación (72). En un estudio realizado en una población de pacientes duales, veteranos de guerra, se describió cómo el 70% de los mismos fue medicado con psicofármacos, pero solo el 10% con medicamentos específicos para su dependencia al alcohol (y por menor lapso que el recomendado), lo que refleja una brecha

gap, que quizá esté relacionada con la influencia de la industria farmacéutica en los hábitos prescriptivos (73). Las cifras son concordantes con otros estudios en poblaciones con pacientes con dependencia al alcohol en los EE.UU. (74), en donde se encuentran promedios de indicación de fármacos específicos cercanos al 9%, en contrapunto con cifras del 70% en relación a la prescripción de psicofármacos en la misma población, cifras muy distintas a los reportes suecos que rondan el 50% y que podrían estar justificados en dos sistemas de salud muy diferentes, donde el estado absorbe el costo económico de estos fármacos. Algunos investigadores sostienen que los estudios de eficacia deben ser más complejos y específicos para esta droga, donde no suelen alcanzar los estudios placebo-controlado y ciegos.

Skyner (75) en un reciente meta análisis que incluyó 23 estudios, encontró una eficacia del disulfiram para disminuir la recaída mayor que la naltrexona y el acamprosato, pero estos resultados solo se dieron en aquellos pacientes que fueron informados que estaban tomando la droga (*estudios abiertos*), lo cual anula el elemento ciego del estudio. De hecho, las pruebas ciegas (*estudios doble ciego randomizados y controlados*) tienden a afirmar que el disulfiram no es efectivo, lo cual tiene una lógica, ya que el disulfiram funciona como una disuasión para la conducta de ingerir alcohol, solo en aquellos pacientes que saben que están siendo medicados. Algunos autores señalan que los estudios ciegos no son eficaces para estudiar la eficacia de esta droga. Los efectos psicológicos del DSF van más allá de sus acciones farmacológicas, algunos de los cuales son: evitación del alcohol, autosugestión, rituales terapéuticos, un ejercicio de toma constante de la decisión de no beber, un refuerzo cotidiano a un estilo de vida sobrio y el desarrollo de nuevas habilidades (76).

Las críticas y objeciones que los investigadores han realizado a la indicación de disulfiram, en forma resumida son: 1) considerar a esta medicación como un castigo, 2) en oposición al resto de las drogas psicofarmacológicas, se considera que su uso es eficaz cuando no produce efecto farmacológico.

En la mayoría de los programas de alcoholismo, el disulfiram se ofrece como un recurso marginal y en forma no supervisada. Los estudios de laboratorio que es necesario realizar antes de medicar a un paciente y luego en forma regular son: hemograma, lipidograma, glucemia, electrolitos séricos, hepatograma, asimismo el paciente debe ser evaluado desde el punto de vista psiquiátrico (77). La indicación de fármacos específicos para la dependencia alcohólica tiene una serie de obstáculos: el precio de los medicamentos y las restricciones de tiempo de uso en algunos sistemas de cobertura. En el abanico de fármacos disponibles para disminuir la posibilidad de una recaída, el disulfiram por su capacidad de provocar importantes efectos adversos ocupa un lugar específico, reservado a pacientes motivados a conseguir la abstinencia, adecuadamente informados del efecto "Antabuse" y que cuentan con un monitoreo cotidiano (78). Si bien existen pocos estudios ranzomizados y controlados para

evaluar la eficacia (79, 80, 81) en todos se arribó a la misma conclusión: la tasa de abstinencia global al año no fue significativamente superior al placebo, aunque si se asoció a más días de abstinencia y retraso en la primera toma de alcohol (79, 80). En un estudio sueco (81) acerca de la adherencia y utilización de fármacos en alcoholismo, encontraron que aquellos pacientes con deprivación vincular y que viven en estados de aislamiento, son habitualmente menos proclives a tomar medicamentos para el tratamiento de su problemática, como también las mujeres, ancianos, personas con niveles de educación menor y extranjeros. Actualmente existe consenso que la toma diaria de disulfiram, de manera supervisada, tiene una eficacia en la evolución más favorable que la indicación sin monitoreo alguno. Una de las ventajas del disulfiram es el bajo costo en relación a las otras herramientas aprobadas por la FDA, incluso puede tener un costo mensual 1/30 en comparación con los nuevos medicamentos.

Costo aproximado de medicamentos disponibles en US\$

Medicamento	Costo aproximado por mes (\$)
Disulfiram (250-500 mg/día)	1,5 - 3
Acamprosato (333 mg), seis tabletas por día	20
Naltrexona (50 mg/día)	30

Thirthalli, Chand. 2009.

El disulfiram es un opción pragmática y accesible para aquellos pacientes motivados a conseguir y sostener un proyecto de abstinencia (82). En algunos países en vías de desarrollo como la India, el disulfiram es una estrategia de utilización frecuente y de allí provienen muchos de los estudios que la referencian no solo como una opción válida sino incluso superior a la naltrexona y el acamprosato (83). El estudio retrospectivo de Diehl, Ulmer et al (84) demostró una eficacia del disulfiram (supervisado) en el ámbito ambulatorio, superior al acamprosato. Los autores sostienen que más allá de las características farmacológicas, el monitoreo cercano del paciente y la alta frecuencia de visitas a los profesionales, podrían influir en una eficacia mayor y postulan que una historia de dependencia alcohólica prolongada sería una variable de buen pronóstico para el uso del disulfiram (84).

El disulfiram ha mostrado eficacia preliminar en reducir el *craving* y las recaídas en pacientes con dependencia a cocaína, lo que puede estar explicado por la inhibición que realiza este fármaco a la enzima dopamina beta hidroxilasa (DBH) que genera un aumento de dopamina (85). Otra explicación posible extraída de mi práctica personal, es que los pacientes que consumen este estimulan-

te muchas veces comienzan su episodio con la ingesta de alcohol como un facilitador. Otros autores señalan que utilizar el disulfiram en la adicción a la cocaína podría tener un efecto riesgoso en términos cardiovasculares, por el aumento de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca (86). Estimulados sin duda por los alentadores resultados iniciales acerca del uso de disulfiram en la adicción a cocaína, un grupo de la Universidad de Yale propuso su utilización en la dependencia dual asociada a opiáceos en pacientes estabilizados con agonistas, aunque en los resultados no indicaron un aumento en relación al placebo (87). Los individuos portadores de un polimorfismo que determina una baja actividad de la enzima DBH (*carriers of 1021T allele*) son más susceptibles a algunos efectos adversos del disulfiram como la irrupción de cuadros psicóticos, incluso hay reportes de catatonía (88, 89, 90). Carroll (91) en un estudio doble ciego y placebo controlado estudio el efecto del disulfiram en una población de pacientes consumidores de cocaína, con y sin consumo de alcohol, concluyó que el disulfiram fue eficaz en reducir la frecuencia de consumo de cocaína en aquellos pacientes que consumían alcohol, así como también en aquellos que no. El mecanismo postulado en el artículo justamente hace referencia a la inhibición de la enzima DBH, que provoca un aumento de dopamina que podría disminuir el *craving*. Asimismo, la interacción disulfiram-cocaína, aumenta la vida media de la cocaína y su concentración en plasma, lo que produce un estado de intoxicación desagradable, efecto que podría ser semejante al efecto que el disulfiram produce en su interacción con el alcohol (92). Los estudios doble ciego son complejos con este fármaco, en la medida que el temor a sufrir una intoxicación, representan uno de los postulados psicológicos que facilitan la abstinencia.

Conclusiones

La mayor parte de las investigaciones sobre la aplicación de disulfiram muestran una cierta eficacia frente al placebo en el tratamiento de prevención de recaídas por medio de una aversión farmacológica (93). El disulfiram actúa como un disuasorio de la ingesta de alcohol y su eficacia aumenta cuando la toma esta supervisada y cuando existe un proceso de psicoterapia. Esta forma de tratamiento es a todas luces válida y efectiva para el subgrupo de personas alcohólicas con conciencia de enfermedad y motivación al cambio que precisa de una estructuración externa reforzadora de la decisión diaria de abstinencia. Los reportes bibliográficos aún son controversiales, quizá debido a la conjunción de múltiples variables: tasas bajas de adherencia, y dificultades o errores metodológicos para evaluar la eficacia. Los pacientes adecuados para recibir disulfiram deben reunir algunas condiciones: estar en abstinencia de alcohol, altamente motivados, brindar consentimiento, sin condiciones médicas o psiquiátricas que lo contraindiquen, comprender las vicisitudes inherentes a la toma de este fármaco y que exista la posibilidad de supervisión en la toma. La forma inyectable, de eficacia controversial, no parece ser la mejor manera de fortalecer la adherencia del paciente ni su compromiso con el cambio. El disulfiram resulta un medicamento que puede ser considerado de primera línea para aquellos pacientes con antecedentes de múltiples tratamientos fallidos y en donde una nueva ingesta de alcohol puede conllevar consecuencias dramáticas en la vida personal, en la salud o en relación con el sistema legal. Futuras investigaciones dirán si es un fármaco en "lenta agonía" (43) o se trata de una herramienta útil, subutilizada.

Anexo 1

Disulfiram: información elemental para el paciente

El paciente medicado con disulfiram, debe conocer algunos postulados básicos en relación a este fármaco.

- 1- La administración de disulfiram es una indicación aprobada por las principales instituciones que regulan la administración de fármacos en el mundo y la ANMAT en nuestro país para el tratamiento de la dependencia alcohólica. Es una alternativa válida para aquellas personas que desean mantener la abstinencia como objetivo terapéutico y que eligen el disulfiram, aun conociendo otras opciones también aprobadas por la comunidad científica como la naltrexona.
- 2- Es un tratamiento que requiere la aceptación del paciente y estar al menos con 72 hs. de abstinencia de alcohol. Es importante recordar que la denominada "cerveza sin alcohol" tiene un porcentaje de alcohol menor al 1%, pero tiene alcohol en su composición.
- 3- Implica algunas condiciones de administración: en el encuadre del programa de tratamiento del Dispositivo Pavlovsky, la medicación es administrada por un miembro del equipo, el paciente debe firmar que recibió e ingirió el fármaco y el paciente debe asistir a la propuesta terapéutica en forma diaria (AD).
- 4- Es necesario firmar un consentimiento informado.
- 5- El paciente debe ser tener claro que el contacto (incluso a través de la piel) y la ingesta de alcohol (en cualquiera de sus formas: geles, perfumes, enjuagues bucales, dulces con alcohol, otros digestivos con alcohol, loción para después de afeitarse, etc.) en interacción con el disulfiram, produce una reacción tóxica que involucra: enrojecimiento de la piel, disminución de la tensión arterial, palpitaciones, náuseas y vómitos, falta de aire, confusión, pudiendo ocasionar en algunos casos problemas neurológicos y cardíacos serios de acuerdo al grado de ingesta y la sensibilidad personal.
- 6- El paciente que ha ingerido alcohol y se encuentra medicado con disulfiram debe dar aviso en forma inmediata al sistema de emergencia médica público (107) o de su Obra Social o Prepaga.
- 7- El tratamiento con disulfiram, además del efecto tóxico en presencia de alcohol, puede tener efectos adversos que obligan a su interrupción inmediata. Algunos de ellos son: SIGNOS DE ALTERACIÓN HEPÁTICA (decaimiento, náuseas, dolor abdominal, color amarillento de piel y conjuntivas); SÍNTOMAS PSICÓTICOS (ideas delirantes persecutorias, alucinaciones); ALTERACIONES CARDÍACAS (infarto, cambios en el ECG, arritmias).
- 8- El paciente debe realizarse electrocardiograma y hepatograma de forma mensual
- 9- La finalidad de esta indicación es fortalecer la toma de decisión del paciente de no tomar contacto con el alcohol
- 10- Es necesario que la familia y el entorno del paciente estén informados de todos los puntos descriptos anteriormente.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PRESCRIPCIÓN DE DISULFIRAM

Buenos Aires,.....

Paciente

He leído en el adjunto: "**Disulfiram: información elemental para el paciente**" las indicaciones, efectos adversos y precauciones que debo tener en relación a la toma del fármaco "DISULFIRAM". Estoy de acuerdo con comenzar con el esquema de medicación, en el contexto de mi problemática de base por la que realizo tratamiento con el firmante. He realizado las preguntas que he considerado necesarias y las mismas fueron respondidas por el profesional.

Se me ha explicitado que debo registrar al menos 72 hs. de abstinencia de alcohol para comenzar el tratamiento, la necesidad de asistir en forma diaria al Dispositivo de tratamiento y la necesidad de realizar hepatograma y electrocardiograma en forma mensual.

Asimismo, se me explicó que en caso de síntomas compatibles con hepatitis (color amarillo de piel y conjuntivas, dolor abdominal, fiebre, etc.), cambios conductuales o dificultades cardíacas, debo suspender el fármaco y consultar a la guardia médica de inmediato.

Firma y aclaración del paciente

Firma y sello del profesional

Conflictos de interés

El autor declara no tener conflictos de interés en relación con este artículo. ■

Referencias bibliográficas

- Llorens Martínez R. "Alcohol: Diagnóstico y Tratamiento". Asignatura 2, Unidad 4. Master Propio en Prevención y Tratamiento de las Conductas Adictivas.
- Naglich A, Lin A, Wakhlu S, Adinoff B. Systematic Review of Combined Pharmacotherapy for the Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients Without Comorbid Conditions. *CNS Drugs*, 2014, Vol 32: 13-31.
- Pascual Pastor. "Patología medica asociada al alcoholismo". Asignatura 2, Unidad 5. Master Propio en Prevención y Tratamiento de las Conductas Adictivas
- Elbreder M, Carvalho de Humerez D, Laranjeira R. The use of disulfiram for alcohol dependent patients and durations of outpatient's treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2010, Vol 260: 191-195.
- Mann K, Hermann D. Individualized treatment in alcohol dependent patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2010, Vol 260: 116-120.
- Litten R, Ryan M, Fertig J. Research Opportunities for Medications to Treat Alcohol Dependence: Addressing Stakeholders Needs. *Alcohol Clin Exp Res*, 2014, Vol 38: 27-32.
- Eldebrer MF, Souza e Silva R, Pillon SC, Laranjeira R. Alcohol Dependence: Analysis of Factors Associated with Retention in Outpatient Treatment. *Alcohol and Alcoholism*, 2014, Vol 46: 74-76.
- Finn S, Bakshi A, Andreasson S. Alcohol Consumption, Dependence, and Treatment Barriers: Perceptions Among Nontreatment Seekers with Alcohol Dependence. *Substance Use & Misuse*, 2014, Vol 49: 762-769.
- Giron Garcia S. Interdictores en el tratamiento del alcoholismo. *Revista Española de Drogadependencias*, 2010, Vol 3: 11-37.
- Williams E. Effects of alcohol on workers with carbon disulfide. *JAMA*, 1937, Vol109: 1472-3.
- Llorens Martínez R. "Alcohol: Diagnóstico y Tratamiento". Asignatura 2, Unidad 4. Master Propio en Prevención y Tratamiento de las Conductas Adictivas.
- Ellis, p, Dronsfield A. Antabuses diamond anniversary: Still sparkling on? *Drug and Alcohol Review*, 2013, Vol 32: 342-344.
- Wright C, Moore R. Disulfiram Treatment of Alcoholism. *American Journal of Medicine*, 2016, Vol 88: 647-655.
- Sezgin B, Sibar S, Bulam H, Findikcioglu K, Tuncer S, Dogan B. Disulfiram Implantation for the Treatment of Alcoholism: Clinical Experiences from the Plastic Surgeon's Point of View. *Archives of Plastic Surgery*, 1979, Vol 41: 571-575.
- Howes Newton G, Levack WM, McBride S, Gilmor M. Non-physiological mechanisms influencing disulfiram treatment of alcohol use disorder: A grounded theory study. *Drug and Alcohol Dependence*, 2016, Vol 16: 126-131.
- Liang J, Olsen R, 2014. Alcohol use disorders and current pharmacological therapies: the role of GABA A receptors. *Acta Pharmacologica Sinica*, Vol 35: 981-993
- Espert R, Chirivella J, Gadea M. "Neuropsicología del alcoholismo". Asignatura 3, Unidad 3. Master Propio en Prevención y Tratamiento de las Conductas Adictivas.
- Spillier Q, Vertommen D, Ravez S, Marteau R, Thermans Q, Corbet C, Feron O. Anti-alcohol abuse drug disulfiram inhibits human PHGDH via disruption of its active tetrameric form through a specific cysteine oxidation. *Scientific Report*, 1979, Vol 9: 1-9.
- Haley T. "Disulfiram: A Reappraisal of its Toxicity and Therapeutic Application. *Drug Metabolism Reviews*, 1979, Vol: 319-335.
- Eldebrer MF, Souza e Silva R, Pillon SC, Laranjeira R. Alcohol Dependence: Analysis of Factors Associated with Retention in Outpatient Treatment. *Alcohol and Alcoholism*, 2011, Vol 46: 74-76.
- Aguiar P, Neto D, Lambaz R and Ferrinho P. Prognostic Factors During Outpatients Treatments for Alcohol Dependence: Cohort Study with 6 months of Treatments Follow up. *Alcohol and Alcoholism* 2012, Vol 47: 701-710.
- Yang Z, Guo F, Albers A, Sehouli J. Disulfiram modulates ROS accumulation and overcomes synergistically cisplatin resistance in breast cancer cell lines. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, Vol 113: 1-9.
- Nunes E, Quitkin F. Disulfiram and Bipolar Affective Disorder. Letter to the Editor. *J Clin Psychopharmacol*, 2017, Vol 7:284.
- Jimenez Martis J, Murcia S, Munios Llacer et al. Episodio hipomaniaco desencadenado por disulfiram en tratamiento de alcoholismo. 2016, *Psiquiatria Biol*, article in Press.
- Mohapatra S, Ranjan Rath N. Disulfiram Induce Psychosis Case Report. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 2017, Vol 15: 68-69.
- Mutschler J, Grosshans M, Soyka, Rosner S. Current Findings and Mechanisms of Action of Disulfiram, in the Treatment Alcohol Dependence, *Pharmacopsychiatry*, 2016, Vol 4: 137-141.
- Brewer C, Streeb C, Skinner M. Supervised Disulfiram Superior Effectiveness in alcoholics treatment: Ethical, Methodological, and Psychological Aspects. *Alcohol and Alcoholism*, 2016, Vol X: 1-7.
- Krampe H, Spies C, Ehrenreich H. Supervised Disulfiram in the Treatment of Alcohol Use Disorder: A Commentary. *Alcohol Clin Exp Res*, 2011, Vol 35: 1732-1736.
- Kranzler H, Ciraulo D, Zindel L (2014). *Clinical Manual of Addiction Psychopharmacology*. Washington: American Psychiatric Association.
- Vuittonet C, Halse M, Leggio L, Fricchione S, Brickley M, Hass Koffler, Tvares T, Swift R, Kenna G. Pharmacotherapy for alcoholic patients with alcoholic liver disease. *Am J Health Syst Pharm*, 2014, Vol 71: 1265-1276.
- Alharbi FF, Psychh SCC, Guebaly N. The Relative Safety of Disulfiram. *Addictive Disorders&Their Treatment*, 2013, Vol 12: 140-147.

32. Antonelli M, Ferrulli A, Sestito L, Vassallo G, Tarli C, 2017. "Alcohol addiction - the safety of available approved treatment options". Expert Opinion on Drug Safety (IN PRESS).
33. Palliyath S, Schwartz B, Gant L. Peripheral nerve functions in chronic alcoholic patients on disulfiram: a six month follow up. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1990, Vol 53: 227-230.
34. Frisoni G, Di Monda V. Disulfiram Neuropathy: A Review (1971-1988) and report of a case. *Alcohol & Alcoholism*, 1989, Vol 24: 429-437.
35. Hotson J, Langston W. Disulfiram – Induced Encephalopathy. *Arch Neurol*, 1989, Vol 33: 141-142
36. Trevor P, Silberfarb P. Convulsions Following Disulfiram Treatment. *Am J Psychiatry*, 1976, Vol 133: 235.
37. Pujol C, Paasche C, Laprevote V, Trojak B, Vidailhet P. Cognitive effects of labeled addictolytic medications. 2017, *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* (IN PRESS).
38. Heath MJ, Pachar JV, Perez Martinez AL, Toseland PA. An exceptional case of lethal disulfiram alcohol reaction. *Forensic Science International*, 1992, 56: 45-50.
39. Skynner M, Coudert M, Berlin I. Effect of threat of a disulfiram- ethanol reaction on a cue reactivity in alcoholics. *Drug and Alcohol Dependence*, 2010, Vol 112: 239-246.
40. Tang YL, Hao W, Leggio L. Treatments for Alcohol Related Disorders in China: A Developing Story. *Alcohol and Alcoholism*, 2010, Vol 47: 563-570.
41. Soler Company E. "Fármacos utilizados en Trastornos Adictivos: características farmacológicas". Asignatura 7, Unidad 1. Master Propio en Prevención y Tratamiento de las Conductas Adictivas.
42. Krampe K, Ehrenreich H. Supervised Disulfiram as a Adjunt to Psychotherapy in Alcoholism Treatment. *Current Pharmaceutical Design*, 2010, Vol 16: 2076-2090.
43. Lopez Bris E. (2015) "Seguridad de los fármacos usados en el tratamiento de las conductas adictivas: reacciones adversas e interacciones". Asignatura 7, Unidad 5. Master Propio en Prevención y Tratamiento de las Conductas Adictivas.
44. Babu MS, Chandrasheklar S, Aiyappa MR, Sameer S. Disulfiram Ethanol Reaction with Ischemic Stroke. *Eur J Gen Med*, 2014, Vol 11: 190-192.
45. Brewer C. "How Effective is the Estándar Dose of Disulfiram? A Review of the Alcohol Disulfiram Reaction in Practice. *Brit J Psychiat*, 2014, Vol 144: 200-202.
46. Moreels S, Neyrinck A, Desmet W. Intractable hypotension and myocardial ischaemia induce by co-ingestion of ethanol and disulfiram. *Acta Cardiol*, 2014, Vol 67: 491-493.
47. Incorporating Alcohol Pharmacotherapies Into Medical Practice. 2009. A Treatment Improvement Protocol TIP 49 U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Substance Abuse and Mental Health Services Administration Center for Substance Abuse Treatment. www.samhsa.gov
48. Liddon S, Satran R. Disulfiram (Antabuse) Psychosis *Amer J Psychiat*, 2014, Vol 10: 1284-1288.
49. Larson E, Olincy A, Rummans T, Morse R. Disulfiram Treatment of Patients with Both Alcohol Dependence and Other Psychiatric Disorders: A Review. *Alcohol Clin Expres*, 1992, Vol 16: 125-130.
50. Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR. Disulfiram treatment of alcoholism. A Veterans Administration Cooperative Study. *JAMA*, 1986, Vol 256: 1449-1455.
51. Liskow B, Nickel EJ, Tunley N. Alcoholics attitudes toward and experiences with disulfiram. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 1990, Vol 16: 47-9
52. Larime R, Montreal M. Treatment of Alcoholism with Antabuse. *JAMA*, 1952, Vol 150: 79-83.
53. Soler Company E. "Atención Farmacéutica:" Asignatura 7, Unidad 4. Master Propio en Prevención y Tratamiento de las Conductas Adictivas.
54. Williams JB. Use of Disulfiram for Treatment of Alcohol Addiction with Psychotic Illness. *Am J Psychiatry*, 2019, Vol 176: 80-81.
55. Belda L. "Los procesos de cambio en conductas adictivas". Asignatura 2, Unidad 3. Master Propio en Prevención y Tratamiento de las Conductas Adictivas.
56. Lundwall L, Baekeland F. Disulfiram Treatment of Alcoholism. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 1971, Vol 153:381-393.
57. Rodriguez-Martos D (2006). *Tratado SET de Trastornos Adictivos*. Barcelona: Editorial Médica Panamericana.
58. Keane T, Foy D, Rychtarik R. Spouse Contracting to Increase Antabuse Compliance in Alcoholic Veterans. *Journal of Clinical Psychology*, 1984, Vol 40: 340-344.
59. Sereney G, Sharma V, Holt J, Gordis E. Mandatory Supervised Antabuse Therapy in an Outpatient Alcoholism Program: A Pilot Study. *Alcoholism. Clinical and Experimental Research*, 1986, Vol 10: 290-292.
60. Bannys P. The Clinical Use of Disulfiram: A Review. *Journal of Psychoactive Drugs*, 2012, Vol 20: 243-260.
61. Neto D, Lambaz R, Tavares JE. Compliance with aftercase treatment, including disulfiram and effect on outcome in alcohol-dependent patients. *Alcohol and Alcoholism*, 2017, Vol 43: 604-9.
62. Specka M, Heilmann M, Lieb B, Scherbaum N. Use of Disulfiram for Alcohol Relapse Prevention in Patients in Opioid Maintenance Treatment. *Clinical Neuropharmacology*, 2017, Vol 37: 161-165.
63. De Corde A, Krzaxcih P, Wolinska R et al. Disulfiram attenuates morphine or methadone withdrawal syndrome in mice. *Behavioral Pharmacology*, 2017, Vol X: 1-7.
64. Goh ET, Morgan MY. Review article: pharmacotherapy for alcohol dependence – the why, the what and the wherefore. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, Vol 45: 865-882.
65. Benjamin Williams J. Use of Disulfiram for Treatment of Alcohol Addiction in Patients with Psychotic Illness. Letter to the Editor. *Am J Psychiatry*, 2019, Vol 176: 80-81.
66. Caputo F, Vignoli T, Grignaschi A, Cibin M, Addolorato H. Pharmacological management of alcohol dependence: From mono-therapy to pharmacogenetics and beyond. *European Neuropsychopharmacology*, 2014, Vol 24: 181-191.
67. Castren s, Makela M and Alho H. Selecting an appropriate alcohol pharmacotherapy: review of recent findings. *Curr Opin Psychiatry* 2019, Vol 32: 266-274.
68. Mutschler J, Eifler S, Dirican G, Grossshans M, Kiefer F, Rossler W and Diehl A. Functional Social Support within a Medical Supervised Outpatient Treatment Program, *American Journal of Drug Alcohol Abuse*, 2013, Vol 39 (1): 44-49.
69. Jorgensen C, Pedersen B, Tonnesen. The Efficacy of Disulfiram for the Treatment of Alcohol Use Disorder. *Alcohol Clin Exp Res*, 2011, Vol 35: 1749-1758.
70. Van Zyl P. Doctor's views of disulfiram and their response to relapse in alcohol dependent patients, free state, 2009. *African Journal of Primary Health Care & Family Medicine*: 2017, 1-7.
71. Brewer C, Strel E, Skinner M. Supervised Disulfiram Superior Effectiveness in Alcoholism Treatment: Ethical, Methodological, and Psychological Aspects. *Alcohol and Alcoholism*, 2017, Vol 52: 213-219.

72. Castren S, Makela N, Alho H. Selecting an appropriate alcohol pharmacotherapy: review of recent findings. *Curr Opin Psychiatry*, 2019, Vol 32: 266-274.
73. Diehl A, Ulmer L, Mutschler, Herre H, Krumm B, Croisant B, Mann K, Kiefer F. "Why is Disulfiram Superior to Acamprosate in the Routine Clinical Setting? A Retrospective Long Term Study in 353 Alcohol Dependents Patients". *Alcohol & Alcoholism*, 2010, Vol 45: 271-277.
74. Knudsen H, Abraham K, Roman O. Adoption and implementation of medications in addiction treatment programs. *J Addict Med*, 2011, Vol 5: 21-7.
75. Skinner MD, Lahmek P, Pham H, Aubin HJ. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta analysis. *PLoS One* 2014, Vol 9:7363-7366)
76. Albarbi F, Guebaly N,. Disulfiram: The Survivor Medication. *Addiction Disorders & Therie Treatment*, 2012, Vol 11: 212-224.
77. Palaty P, Saldanha, E. Status of disulfiram in present day alcoholic addiction therapy. *Indian Journal of Psychiatry*, 2014, Vol 53:25-29.
78. Rolland D, Paille F, Gillet C, Moirand R, Dano C, Dematteis M, Mann K, Aubin HJ, 2016. Pharmacotherapy for Alcohol Dependence: The 2015 Recommendations of the French Alcohol Society, Issued in Partnership with the European Federation of Addiction Societies. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 22 (2016): 25-37.
79. Yoshimura A, Kimura M, Nakayama H, Matsui T, Okudaira F, Akasawa S,. Efficacy of Disulfiram for the Treatment of Alcohol Dependence Assessed with a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Alcohol Clin Exp Res*, 2014, Vol 38: 572-578.
80. Ulrichsen J, Nielsen MK, Ulrichsen M. Disulfiram in severe alcoholism – an open controlled study. *Nord J Psychiatry* 2010, Vol 64: 356-362.
81. Karriker Jaffe K, Ji J, Sundquist J, Kendler K, Sundquist K. Disparities in pharmacotherapy for alcohol use disorder in the context of universal health care: a Swedish register study. *Addiction*, 2017, Vol 112: 1386-1394.
82. Sharma P, Murthy P, Bharath. "Disulfiram in a traditional medicine sold to patients with alcohol dependence in India. *Addiction*, 2011, Vol 106: 1868-1872.
83. Thirthalli J, Chand P. The implications of medications development in the treatment of substance use disorders in developing countries. *Curr Opin Psychiatry*, 2009, Vol 22: 274-280.
84. Diehl A, Ulmer L, Mutschler, Herre H, Krumm B, Croisant B, Mann K, Kiefer F. Why is Disulfiram Superior to Acamprosate in the Routine Clinical Setting? A Retrospective Long Term Study in 353 Alcohol Dependents Patients. *Alcohol & Alcoholism*, 2010, Vol 45: 271-277.
85. Muller C, Geisel O, Banas R, Heinz A,. Current pharmacological treatment approaches for alcohol dependence. *Expert Opin. Pharmacother* 2014, Vol 15: 471-481.
86. McCance-Katz E, Kosten T, Jatlow P. Disulfiram effects on acute cocaine administration. *Drug and Alcohol Depend*, 1998, Vol 52:27-39.
87. Oliveto A, Poling J, Mancino MJ, Feldman Z, Cubells JF, Pruzinsky R,. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of disulfiram for the treatment of cocaine dependence in methadone-stabilized patients. *Drug Alcohol Depend* 2011, 113:184-91.
88. Mutschler, Abbruzzese. Functional Polymorphism of the Dopamine b-Hydroxylase Gene is Associated With Increase Risk of Disulfiram Induce Adverse Effects in Alcohol Dependent Patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2012, Vol 32: 578-580.
89. Ragia G, Manopopoulos V. Personalized Medicine of Alcohol Addiction: Pharmacogenomics and Beyond. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2017, Vol 18: 221-230.
90. Miller Fischer C. Catatonia due to Disulfiram Toxicity". *Arch Neurol*, 1989, Vol 46: 798-804.
91. Carroll KM, Nich C, Petry NM. A randomized factorial trial of disulfiram and contingency management to enhance cognitive behavior therapy for cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*, 2016, Vol 160: 135-142.
92. Suh J, Pettinati H, Kampman K, O'Brien C, 2006. The Status of Disulfiram. A Half of a Century Later. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, Vol 26: 290-306
93. Valdes-Stauber J. Estrategias en el tratamiento de Desintoxicación Alcohólica. 2003, Vol 15: 351-368.