

Interdictores en el tratamiento del alcoholismo. Una revisión crítica

Sebastián Girón García

Centro de Tratamiento Ambulatorio del Servicio Provincial de Drogodependencias.
Diputación Provincial de Cádiz..

Recibido: 06/02/2014 · Aceptado: 04/07/2014

Resumen

Objetivos: realizar una revisión actualizada y crítica de la eficacia de utilización de interdictores en el tratamiento de la dependencia de Alcohol. **Método:** se ha realizado una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos y se han seleccionado publicaciones en las que se abordara la eficacia de este tipo de fármacos en el tratamiento del alcoholismo, incluyendo ensayos clínicos, estudios naturalísticos observacionales, revisiones y meta-análisis. **Resultados:** Llama la atención que, sobre prácticamente los mismos fondos documentales, los autores que publican se agrupan en tres corrientes de opinión: los que sostienen que no son eficaces; los que piensan que son moderadamente eficaces, pero no de primera elección, y los que si avalan la eficacia de los interdictores en concreto para aumentar el tiempo de abstinencia hasta la recaída, disminuir la cantidad de alcohol consumido durante la recaída y acortar el periodo de tiempo que dura la misma. Coinciden en que el efecto disuasor es psicológico, y que no tiene efecto sobre el craving. **Conclusiones:** una significativa proporción de los trabajos consultados coinciden en que la mayor eficacia en el uso de estos fármacos se logra cuando el paciente toma la medicación bajo supervisión (se garantiza la cumplimentación) y al mismo tiempo recibe algún tipo de apoyo psicoterapéutico. Los interdictores, a día de hoy, continúan jugando un papel activo en el tratamiento de la dependencia al alcohol, a pesar de las objeciones que se han suscitado sobre la calidad de los trabajos de campo en los que se ha sustentado su eficacia.

Palabras Clave

Dependencia de Alcohol, disulfiram, cianamida, eficacia, tratamiento.

— Correspondencia a: _____
Sebastián Girón García
sgiron@comcadiz.com



Abstract

Objectives: to review the efficacy of interdictor utilization in the treatment of alcohol dependence in an updated and critical way. **Method:** a literature search was performed in different databases and selected publications which address the efficacy of these drugs in the treatment of alcohol addiction, including clinical trials, observational naturalistic studies, reviews and meta-analysis. **Results:** the outstanding point is that, in virtually the same document collections, publishing authors are grouped into three main schools of thought - those who say interdictors are not effective; those who think they are moderately effective, but not the first choice, and those who think that these drugs guarantee effectiveness notably by increasing abstinence time until relapse, decreasing the amount of alcohol consumed during the relapse period and shortening the duration of the same. All of them agree that the deterrent effect is psychological, and it has no effect on craving. **Conclusions:** a significant proportion of the publications consulted agree that the most effective use of these drugs is achieved when the patient takes the medication under supervision (ensuring the interdictor is taken) and also receive some form of psychotherapeutic support. Interdictors, to this day, continue to play an active role in the treatment of alcohol dependence, despite the objections that have been raised about the quality of work in the field which has supported their effectiveness.

Key Words

Alcohol dependence, disulfiram, cyanamide, effectiveness, treatment.

INTRODUCCIÓN

La acción del disulfiram (disulfuro de tetraetil-tiuram) fue descubierta por casualidad antes de la segunda guerra mundial por un grupo de investigadores (Jacobsen, Hald y Ferguson) en la compañía danesa Medicinalco. Se estaba buscando un medicamento eficaz para infecciones parasitarias (en concreto lombrices intestinales). Hald y Jakobsen hicieron pruebas tomando el medicamento ellos mismos cada día para conocer los posibles efectos indeseables y, al poco tiempo, ambos coincidieron en que sufrían ataques de un fuerte malestar. No sospechaban la causa y sólo sabían que los ataques solían producirse después de algunas

comidas, pero no de todas. En una ocasión en que cenaron juntos y terminaron tomándose un licor, ambos sufrieron la reacción disulfirámica y pudieron asociarla al consumo de alcohol. Años más tarde, en 1947, Jacobsen contó la anécdota a unos médicos y uno de ellos pensó en las posibilidades del disulfiram como tratamiento contra el abuso del alcohol. Así nació un medicamento, de nombre comercial Antabuse, que tuvo un rápido éxito, ya que hasta entonces no había ninguna terapia eficaz contra el alcoholismo (Kragh, 2008).

También es pertinente señalar que desde los primeros años del siglo XX se sabía que las cianamidas producían hipersensibilidad al



alcohol en los trabajadores de la industria de la cianamida. En esta industria, basada en el proceso ideado por Frank-Caro, el nitrógeno atmosférico era transformado en cianamida cálcica, que se utilizaba como fertilizante en la agricultura (aunque también tiene efecto desinsectante). El efecto interdicator fue descrito por primera vez por un médico alemán en 1914 y posteriormente verificado por otros estudios, aunque los mecanismos que lo causaban se desconocían; ni nadie parecía haber pensado en la cianamida como un posible agente terapéutico en la lucha contra el alcoholismo (Kragh, 2008).

La Cianamida Cálcica fue introducida en Canadá, Europa y Japón en 1956, como nuevo coadyuvante farmacológico, con pocos efectos secundarios, en el tratamiento del alcoholismo. Su uso, sin embargo, está restringido en algunos países, como Estados Unidos (Health Council of the Netherlands, 2004) debido a su potencial efecto para causar hipotiroidismo.

Más de medio siglo ha transcurrido ya desde que ambos fármacos se introdujeron en la

práctica clínica para tratar la dependencia de alcohol. Sin embargo, y en comparación con otros medicamentos (ver tabla I), no hay una producción de literatura científica abundante y a la altura del uso que dichos fármacos requerirían. En efecto, si entramos en Medline (31 de Diciembre 2013), y hacemos una búsqueda de ensayos clínicos con el descriptor "Disulfiram Alcohol", sin limitaciones de tiempo y publicados en inglés, aparecen 101 estudios registrados hasta esa fecha. Si circunscribimos la búsqueda a Ensayos Clínicos Aleatorizados, encontramos 62 publicaciones, y 34 revisiones sistemáticas. Pero al leer el título y los resúmenes, encontramos que sólo 5 trabajos (de las revisiones sistemáticas) analizan específicamente el uso de disulfiram en el tratamiento del alcoholismo.

El caso de la Cianamida es todavía más llamativo. Si buscamos en Medline por el descriptor "Cyanamide o Carbimide", (sin acotar tiempo y en inglés) aparecen 17 ensayos clínicos en los que se ha tenido en cuenta la presencia de este fármaco, aunque no de forma específica.

Tabla I. Comparativa de bibliografía en Medline sobre Fármacos para el Tratamiento de la Dependencia de Alcohol y coste/día de tratamiento

Tipo Estudio	Disulfiram	Cianamida	Naltrexona	Acamprosato
Ensayos Clínicos	101	17	338	115
Ensayos clínicos aleatorizados	62	5	262	95
Revisiones Sistemáticas	34	2	70	42
Coste/día de tratamiento (€)	0,0785	0,144	1,07	2,048



Sólo aparecen 5 ensayos clínicos aleatorizados y 2 revisiones sistemáticas, una de 1981 y otra de 1987.

Hemos realizado la misma búsqueda en Medline con los descriptores Naltrexona Alcohol y Acamprosato Alcohol. Sin necesidad de realizar análisis estadístico, en la tabla I pueden apreciarse las diferencias en la intensidad de investigación publicada sobre dichos fármacos, que resulta obviamente significativa a favor de Naltrexona y Acamprosato, como creemos que no podría esperarse de otra forma.

La primera conclusión de esta mirada a "vista de pájaro" es que no hay una correspondencia entre el uso clínico que creemos que habitualmente le damos los profesionales que trabajamos con alcohólicos a estos fármacos, y el interés que despiertan en los investigadores o en las instituciones que deberían sustentar y alentar tales investigaciones. Una segunda conclusión es la relacionada con los costes del producto, que como puede apreciarse en la tabla I son significativamente más onerosos en naltrexona y acamprosato que en disulfiram y cianamida.

Aunque este trabajo pretende ser una revisión actualizada de las evidencias sobre el uso de interdictores en el tratamiento del alcoholismo, estimamos que supone una modesta aportación en la línea de enfatizar la importancia real que tienen para millones de personas que sufren en el mundo una dependencia al alcohol.

Nos hemos planteado recabar información, lo más actualizada posible, sobre la eficacia y la eficiencia del uso de disulfiram y cianamida cálcica en el tratamiento de la dependencia

alcohólica. Y conocer, si es posible, la forma en la que se indican y se administran estos medicamentos, así como las complicaciones informadas derivadas de su uso.

OBJETIVOS

Con esta revisión de la literatura publicada pretendemos responder a las siguientes cuestiones:

- 1- ¿Es eficaz la utilización de interdictores en el tratamiento de deshabitación o en la prevención de recaídas de pacientes con dependencia de alcohol? ¿Hay un contexto terapéutico donde resulten más eficaces?
- 2- ¿En qué puede estar basada la eficacia de los interdictores?
- 3- ¿Qué riesgos afrontan los pacientes que toman estos tratamientos?

METODOLOGÍA

Se han utilizado como criterios de base para disminuir los posibles sesgos de esta revisión, la declaración PRISMA (Urrutia y Bonfill, 2010).

Incluye la realización de un protocolo previo a la revisión en el que se ha especificado y diseñado la forma en la que un estudio finalmente sería incluido para ser analizado y formar parte de la misma. Dados los objetivos del estudio este protocolo constituye al mismo tiempo la metodología que se ha seguido para llevarlo a cabo.

Fuentes: se han utilizado las bases de datos Pubmed (Medline), Embase y Tripdatabase.

Descriptores: Disulfiram; prevención de recaídas en dependencia de alcohol; trata-



miento; resultados; Cianamida (o Carbimida); Aversivos en el tratamiento de la dependencia de alcohol. Dado que las búsquedas se han realizado en bases de datos que registran la información en inglés estos descriptores han sido convenientemente traducidos.

Criterios de elegibilidad de los estudios para la revisión: periodo analizado: 1986-2013. Se ha elegido como fecha de inicio para la revisión 1986 porque ese año se publicó un ensayo clínico sobre la eficacia de disulfiram en el tratamiento del alcoholismo (Fuller et ál., 1986) que ha servido de punto de referencia en revisiones sistemáticas y meta-análisis posteriores, y que tanto por su metodología, su validez interna y sus resultados, pareció conveniente incluir en esta revisión.

Igualmente se han elegido para la revisión todos los estudios con las siguientes características: revisiones, revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios naturalísticos observacionales y ensayos clínicos, que se han publicado y que tienen relación con las respuestas a las preguntas planteadas en los objetivos.

Se han seleccionado estudios en inglés y en castellano. Se han incluido trabajos que o bien en el título o en el resumen, aportaban información sobre los objetivos planteados para la revisión.

Se han excluido los trabajos en los que, aunque se abordara el tratamiento con disulfiram o cianamida, no estuvieran dirigidos a tratar cuestiones relacionadas con el tratamiento de la dependencia de alcohol.

Para extraer los datos de los estudios se ha tenido en cuenta los siguientes bloques de información: tipo de estudio (revisión/revisión

sistemática/meta-análisis; Estudio Naturalístico Observacional; Ensayos clínicos); Objetivos del trabajo; Metodología empleada; En el caso de los estudios observacionales y los ensayos clínicos, muestras de pacientes que han formado parte de los mismos; y por último resultados o conclusiones, relacionadas con los objetivos de esta revisión. Con respecto a la metodología empleada, se ha valorado para la inclusión de los trabajos, que garantizara la validez interna del estudio.

RESULTADOS

En la tabla 2 se presenta un listado de la literatura consultada para dar respuesta a las cuestiones planteadas en los objetivos.

Antes de responder a las cuestiones planteadas en los objetivos, es preciso hacer una aclaración con respecto a las dificultades para realizar ensayos clínicos doble-ciego con interdictores. Debido a que la reacción disulfirámica puede ser potencialmente grave, sería peligroso y poco ético no informar a los pacientes que la mitad de ellos podría estar tomando el fármaco y la otra mitad un placebo, circunstancia que podría llevar a algunos de los sujetos a tener la tentación de beber; con las graves consecuencias que podrían producirse en caso de que efectivamente se arriesgaran a beber. Además, la eficacia de los interdictores reside en el temor del paciente a beber una vez conoce que ha tomado el fármaco más que al efecto directo del fármaco sobre el deseo de beber. En un ensayo clásico, hecho con disulfiram, y referido por muchos autores (Brewer, Meyers y Johnsen, 2000) que realizaron Fuller et ál. en 1986, los investigadores trataron de salvar este inconveniente



Tabla 2. Trabajos consultados para la revisión

Año	Autores	Título
2013	Yoshimura A., et al.	Efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol dependence Assessed with a multicenter Randomized Controlled Trial
2013	Laaksonen E., et al.	Combining medical treatment and CBT in treating alcohol-dependent patients: effects on life quality and general well-being
2013	Lin S.K.	Pharmacological means of reducing human drug dependence: a selective and narrative review of the clinical literature
2013	Ellis P.M., Dronsfield A.T.	Antabuse's diamond anniversary: still sparkling on?
2012	Aguiar P., Neto D., Lambaz R., Chick J., Ferrinho P.	Prognostic factors during outpatient treatment for alcohol dependence: cohort study with 6 months of treatment Follow-up
2011	Jørgensen CH, Pedersen B, Tønnesen H	The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder
2011	Mutschler J., Dirican G., Gutzeit A., Grosshans M.	Safety and Efficacy of Long-term Disulfiram aftercare
2010	Elbreder M.F., de Humerez D.C., Laranjeira R.	The use of disulfiram for alcohol-dependent patients and duration of outpatient treatment.
2010	Mutschler J., Grosshans M., Koopmann A., Hermnan D., Diehl A., Mann K., Kiefer F.	Supervised Disulfiram in Relapse prevention in Alcohol-Dependent Patients Suffering From Comorbid Borderline Personality Disorder- A case Series.
2010	Diehl A., Ulmer L., Mutschler J., Herre hh., Krumm B., Croissant B., Mann K., Kiefer F.	Why is Disulfiram Superior to Acamprosate in the routine Clinical Setting? A Retrospective Long-term Study in 353 Alcohol-Dependent Patients
2010	Krampe H., Ehrenreich H.	Supervised Disulfiram as Adjunct to Psychotherapy in Alcoholism Treatment
2010	Ulrichsen J., Nielsen N.K., Ulrichsen M.	Disulfiram in severe alcoholism—an open controlled study
2009	Garbutt J.C.	The state of pharmacotherapy for the treatment of alcohol dependence
2008	De Sousa A.A., De Sousa J.A., Kapoor H.	An open randomized Trial comparing disulfiram and topiramate in the treatment of alcohol dependence.
2008	Neto D., Lambaz R., Aguiar P., Chick J.	Effectiveness of sequential combined treatment in comparison with treatment as usual in preventig relapse in alcohol dependence

2008	Laaksonen E., Koski-Jannes A., Salaspuro M., Ahtinen H., Alho H.	A Randomized, Multicentre, open-label, comparative trial of disulfiram, naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence
2007	Buri C., Moggi F., Giovanoli A., Strik W.	Prescription procedures in medication for relapse prevention after inpatient treatment for alcohol use disorders in Switzerland
2007	Neto D., Lambaz R., Tavares J.	Compliance with aftercare treatment, including disulfiram, and effect on outcome in alcohol dependent patients.
2006	Collins J.B., McAllister M.S., Adury K.	Drugs Adjuncts for treating alcohol dependence
2006	Krampe H., Stawicki S., Wagner T., Bartels C., Aust C., Rütter E., Poser W., Ehreinchreich	Follow-up of 180 alcoholic patients for up to 7 years after outpatient treatment: impact of alcohol deterrents on outcome
2006	Luty J.	What works in alcohol use disorders?
2006	Nava F., Premi S., Manzato E., Lucchini A.	Comparing Treatments of alcoholism on craving and biochemical measures of alcohol consumptions
2005	Williams S.H.	Medications for treating Alcohol Dependence
2005	Petrakis I., Poling J., Levinson C., Nich C., Carroll K., Rounsaville B.	Naltrexone and Disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders
2005	Berglund M.	A better wided? Three lessons for improving addiction treatment from a meta-analytical study
2005	De Sousa A., De Sousa A.	An open randomized study comparing disulfiram and acamprosate in the treatment of alcohol dependence
2004	Mann K.	Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data
2004	Martin B., Clapp L., Alfors J., Beresford T.P.	Adherence to court-ordered Disulfiram at fifteen months: a naturalistic study
2004	Fuller R.K., Gordis E.	Does Disulfiram have a role in alcoholism treatment today?
2004	De Sousa A., De Sousa A.	A One-year pragmatic Trial of naltrexone VS disulfiram in the treatment of alcohol dependence
2003	Brewer C.	Cyanamide or disulfiram in the treatment of adolescent alcohol misusers
2003	Niederhofer H., Staffen W., Mair A.	Comparison of cyanamide and placebo in the treatment of alcohol Dependence of adolescents
2003	Martin B., Clapp L., Bialkowski D., Bridgeford D., Amponsah A., Lyons L., Beresford T.P.	Compliance to supervised disulfiram therapy: A comparison of voluntary and cour-ordered patients
2002	Slattey J., Chick J., Cochrane M. Godfrey C., Mcpherson K. Parrott S	Prevention of relapse in alcohol dependence. Health Technology Assessment report 3.
2002	Miller W.R., Wilbourne P.L.	Mesa Grande: a methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol use disorders.
2000	Suzuki Y., Yokoyama A., Nakano M., Okuyama K., Takahashi H., Tamai T., Maruyama K., Ishii H.	Cyanamide-induced liver dysfunction after abstinence in alcoholics: a long-term follow-up study on four cases.
2000	Tamai H., Yokoyama A., Okuyama K., Takahashi H., Maruyama K., Suzuki Y., Ishii H.	Comparison of cyanamide and disulfiram in effects on liver function



2000	Brewer C., Meyers R.J., Johnsen J.	Does Disulfiram Help to Prevent Relapse in Alcohol Abuse?
1999	Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD	Pharmacotherapy for Alcohol Dependence, Structured Abstract
1999	West S.L., Garbutt J.C., Carey T.S., Lux L.J., Jackman A.M., Tolleson-Rinehart S., Lohr K.N., Crews F.T.	Pharmacotherapy for alcohol dependence
1999	Garbutt J.C., West S.L., Carey T.S., Lohr K.N., Crews F.T.	Pharmacological Treatment of alcohol dependence. A review of the evidence.
1997	Hughes J.C., Cook C.H.	The efficacy of disulfiram: a review of outcome studies
1997	Soyka M.	Relapse Prevention in Alcoholism: Recent Advances and Future Possibilities
1995	Kristenson H.	How to get the best out of antabuse
1995	Miller N.S.	Pharmacotherapy in alcoholism
1995	Agosti V.	The efficacy of treatments in reducing alcohol consumption: a meta-analysis.
1994	Agosti V.	The efficacy of controlled trials of alcohol misuse treatments in maintaining abstinence: a meta-analysis.
1993	Verbanck P, Barrias J, Besson J, Borg S.	Pharmacological approach of the treatment of drinking problems: a critical overview
1993	Taberner P.V.	Pharmacological treatments for alcohol dependence and withdrawal – an historical perspective
1992	Annis H.M., Peachey J.E.	The use of calcium carbimide in relapse prevention counselling: results of a randomized controlled trial
1992	Chick J, Gough K., Falkowski W., Kershaw P., Hore B., Mehta B., Ritson B., Ropner R., Torley D.	Disulfiram treatment of alcoholism
1992	Enghusen P.H., Loft S., Andersen J.R., Andersen M.	Disulfiram Therapy-adverse drug reactions and interactions.
1991	Ojehagen A., Skjaeris A., Berglund M.	Long-Term use of aversive drugs in outpatient alcoholism treatment.
1991	Litten R.Z., Allen J.P.	Pharmacotherapies for alcoholism: promising agents and clinical issues
1989	Peachey J.E., Annis H.M., Bornstein E.R., Sykora K., Maglana S.M., Shamai S.	Calcium Carbimide in Alcoholism Treatment. Part 1: a placebo-controlled, double-blind clinical trial of short-term efficacy*
1989	Peachey J.E., Annis H.M., Bornstein E.R., Maglana S.M., Sykora K.	Calcium Carbimide in Alcoholism Treatment. Part 2: medical findings of a short-term, placebo-controlled, double-blind clinical trial
1987	Bruguera M., Parés A., Heredia D. Rodés J.	Cianamida Hepatotoxicity. Incidente and Clínico-pathological features
1986	Fuller R.K., Branche L., Brigwell D.R., Derman R.M., Emrick C.D., Iber F.L., James K.E., Lacoursiere R.B., Lee K.K., Lowenstam I., Maany I., Neiderhiser D., Nocks J.J., Shaw S.	Disulfiram Treatment of Alcoholism. A Veterans Administration Cooperative Study.

de una forma ingeniosa: El ensayo se efectuó con 605 pacientes que fueron divididos en 3 grupos. A la tercera parte de los pacientes se le indicó la dosis patrón de disulfiram que en la mayoría de pacientes produce la reacción disulfirámica si hay consumo de alcohol (250 mg/día) (Grupo "caso"); Al segundo grupo se les dijo que estaban tomando Disulfiram, pero solamente se les administraba 1 mg/día, dosis insuficiente para producir la reacción en caso de consumo; y a la restante tercera parte se le administró riboflavina. El objetivo del grupo control que tomaba 1 mg de disulfiram, pero que lo desconocía, era ubicarlo bajo la misma amenaza de reacción disulfirámica que al grupo "caso" si tuvieran la tentación de beber (aunque si finalmente lo hicieran, no la sufrirían). Esta parte del ensayo fue doble-ciego. Y por último, al grupo control que no se le administró disulfiram; se les dijo que estaban tomando una vitamina. Más adelante se comentan los resultados de este ensayo.

De los 53 trabajos revisados, para poder responder a la primera cuestión sobre la

eficacia de los interdictores en el tratamiento de deshabituación del alcoholismo, hemos utilizado 47, ya que los 6 trabajos restantes están referidos a cuestiones generales de la farmacología de los productos, a su utilización en contextos muy determinados (por ejemplo, bajo orden judicial), a su historia o son estudios sobre sus efectos adversos.

En el grupo de 47 estudios que hemos utilizado para responder a la primera cuestión, la de si son eficaces o no, hemos encontrado 11 ensayos clínicos, 13 estudios observacionales, naturalísticos o series de casos, y 23 estudios de revisión (incluyendo meta-análisis, revisiones sistemáticas y revisiones).

Una primera ojeada a todo este material nos permite concluir que, incluso basándose en los mismos antecedentes bibliográficos (sean estos ensayos, estudios observacionales o revisiones), los autores parecen adscribirse a tres tipos de opinión con respecto a la eficacia de estos fármacos (tabla 3).

Tabla 3. Distribución de tipos de estudios según grupo de opinión de autores

Grupos de Opinión de autores	Tipos de estudios			Total
	Ensayos Clínicos	Naturalísticos, observacionales y series de casos	Revisiones y Meta-análisis*	
Sustentan eficacia	5	12	10	27
Determinan eficacia moderada	4	1	6	11
No sustentan eficacia o consideran tratamiento de 2ª Elección	2	0	7	9
Total	11	13	23	47



Un grupo de autores, considera a los interdictores medicamentos de segunda elección en la prevención de recaídas o incluso afirman que no hay evidencias que sustenten su eficacia. Otro grupo concluye que son un tratamiento viable para los alcohólicos, pero con una eficacia modesta. Y un tercer grupo de opinión que cree que los interdictores están entre los medicamentos más exitosos en el tratamiento de la dependencia al alcohol. Evidentemente, la puntuación argumentativa para sostener estas diferentes posiciones, está ubicada, según cada grupo, en aspectos o variables tanto de los fármacos en sí, como de las condiciones en las que se administran, o con respecto a una mayor eficacia demostrada, con menos riesgos para la salud, de otros fármacos utilizados en la prevención de recaídas.

En los ensayos clínicos han participado 1856 pacientes, con un rango entre 605 (estudio de Fuller et ál., 1986) y 26 pacientes (Niederhofer, Staffen y Mair, 2003).

En los 5 ensayos clínicos donde se obtienen datos que avalan la eficacia del uso de interdictores, han participado 545 pacientes (rango entre 209 y 26); En los 4 ensayos que sustentan una eficacia moderada la muestra global era de 622 pacientes (rango entre 254 y 39) y por último el ensayo clínico que habla de que no se puede demostrar eficacia es precisamente el de Fuller et ál. de 1986 en el que la muestra analizada fueron 605 pacientes.

Con respecto a los pacientes que han participado en los estudios naturalísticos, observacionales o en los de seguimientos de casos, la muestra conjunta es de 2150 pacientes.

Y por último, los estudios meta-analíticos, así como las revisiones sistemáticas y las revisiones,

han tomado como muestras para sus análisis tanto los ensayos clínicos mencionados, como los estudios naturalísticos observacionales. La mayor parte de meta-análisis y revisiones hace hincapié en las deficiencias metodológicas de los trabajos de campo realizados, aunque no obstante plantean sus conclusiones, que, en general, podemos articular en torno a tres grandes objetivos de trabajo:

- 1- El análisis de la eficacia de los interdictores por sí mismos,
- 2- El análisis de la eficacia de los interdictores cuando se administran bajo supervisión y se garantiza el cumplimiento del tratamiento, y
- 3- El análisis de la eficacia de los interdictores comparándolo con otros fármacos utilizados en la prevención de recaídas en el tratamiento del alcoholismo.

Seguidamente comentaremos las aportaciones realizadas por los diferentes autores y trabajos desde estas tres perspectivas: en primer lugar por sí mismos (es decir comparándolos con placebo); en segundo lugar en condiciones en las que su administración al paciente sea supervisada por personal sanitario o familiares entrenados y comprometidos con el tratamiento, y por último en comparación con otros tratamientos farmacológicos para la dependencia de alcohol. Analizaremos detenidamente los resultados de cada uno de estos puntos de partida.

Eficacia de los interdictores por sí mismos

Entre los ensayos clínicos publicados en los que no se contemplaba como variable la su-



pervisión de la administración de los fármacos (Fuller et ál., 1986; Peachey, Annis, Bornstein, Maglana y Sykora, 1989; y Niederhofer et ál., 2003) se encontró que no había diferencias en la proporción de pacientes que permanecían en abstinencia o en el tiempo hasta el primer consumo entre los grupos sometidos a estudio. Pero si coinciden en que entre los pacientes que tenían prescrito los fármacos, el número de días de consumo cuando recaían era ligera, pero significativamente menor, que los pacientes de los grupos que tomaban placebo. Lo más interesante del ensayo de Fuller et ál. es que se comprobó que había un pequeño grupo, de aproximadamente un 20 % de pacientes que tomaban regularmente su disulfiram sin supervisión (Mann, 2004). Los otros dos ensayos clínicos, realizados con cianamida, corroboran que los pacientes que la tomaban o que creían que la tomaban, tenían más tiempo de abstinencia acumulada hasta el primer consumo de alcohol. El problema de estos dos ensayos es que el número de pacientes que participaron en los mismos era relativamente reducido (el primero 128 y el segundo 26), así como el periodo de tiempo en estudio. Coinciden en afirmar que el efecto disuasor del consumo es psicológico y potente en aquellos que se sometieron al tratamiento, aunque estuvieran tomando cianamida o placebo.

Con respecto a los estudios naturalísticos (Ojehagen, Skjaeris y Berglund, 1991; Neto, Lambaz y Tavares, 2007; y Elbreder, de Humerez y Laranjeira, 2010) avalan la impresión de eficacia de disulfiram para mantener la abstinencia durante un periodo más prolongado de tiempo que los pacientes que no lo toman, incluso aunque la administración no

fuera realizada bajo supervisión. En el primero de los estudios el 90 % de los pacientes alcohólicos sometidos a tratamiento a los que se les pautó disulfiram, mostró que aquellos que lo tomaron más de 6 meses tenían mejores resultados postratamiento con respecto al mantenimiento de la abstinencia, que aquellos que lo tomaron durante menos tiempo. En el segundo de los estudios, 74 pacientes fueron seguidos durante 6 meses. A todos se les propuso tratamiento con disulfiram, tras ser desintoxicados, pero sólo aceptaron tomarlo el 83,3 % de ellos. A los 6 meses de seguimiento el 39,2 % de los pacientes estaban completamente abstinentes del consumo de alcohol. El promedio del número de días que tomaban disulfiram estaba directamente relacionado con el número de días en abstinencia. Los que recayeron habían tomado el disulfiram un promedio de 111 días, en tanto que los que se mantuvieron en abstinencia lo habían tomado 180 días. En el estudio de Elbreder et ál. (2010) la muestra fue más numerosa: 810 pacientes, de los cuales 311 aceptaron la prescripción de disulfiram y 499 fueron tratados sin apoyo con este fármaco. El resultado fue que los pacientes que tomaron disulfiram (aunque no se evaluó la cumplimentación de la toma supervisada) permanecían más tiempo en tratamiento y en seguimiento, que los que no lo tomaron.

En estos estudios observacionales, en los que se le ofrece al paciente el tratamiento interdicator, es obvio que se produce un sesgo, relacionado con la falta de análisis de las variables que definen las situaciones de partida de los pacientes en estudio, ya que pueden ser otros factores, distintos a los de la propia toma del fármaco, los que determinen que



los pacientes acepten o no el tratamiento. A pesar de ello, la práctica clínica habitual, que es lo que realmente pueden evaluar este tipo de trabajos, deja constancia de que, los que se deciden a aceptar la prescripción, finalmente se van a beneficiar más de la misma.

Resulta interesante revisar los estudios meta-analíticos y las revisiones que se han hecho sobre la eficacia de los interdictores "per se". En 1995, Kristenson publica una revisión en la que afirma que el uso de interdictores es fundamental en el tratamiento del alcoholismo, así como que el uso de disulfiram no presenta serios efectos colaterales, y que claramente el temor a la reacción disulfirámica es disuasoria del consumo de alcohol. Sin embargo, en una revisión sistemática llevada a cabo por Hughes y Cook en 1997, y que evaluó estudios realizados entre 1967 y 1995, concluyó que los trabajos revisados adolecían de un pobre rigor metodológico, y que las pruebas sobre que incrementa la proporción de pacientes en abstinencia eran escasas. No obstante, acepta que el tratamiento, si es administrado bajo supervisión, podría ser eficaz. Soyka, en 1997, también concluye en su revisión que hay escasas evidencias sobre la utilidad de disulfiram en el tratamiento del alcoholismo. En 1999, la Agencia para la Investigación y Política de Salud de Estados Unidos (Agency for HealthCare Policy and Research), publicó una monografía en la que un grupo de investigadores (West et ál., 1999) habían realizado una revisión en profundidad sobre las evidencias que presentaban diferentes tratamientos utilizados en el tratamiento del alcoholismo. En dicho trabajo, y con respecto a disulfiram utilizado frente a placebo, los autores llegan a las siguientes conclusiones:

- La utilización de disulfiram en el alcoholismo ha generado un volumen importante de trabajos, pero el número de ensayos clínicos controlados sobre el mismo, hasta aquella fecha, era (y sigue siendo) muy limitado.
- Los ensayos clínicos controlados sobre disulfiram revelan resultados heterogéneos. Hay pocas evidencias de que el disulfiram aumente la abstinencia, pero hay evidencias de que el disulfiram reduce el número de días de consumo.
- Cuando en los estudios se valora el cumplimiento del tratamiento, éste se convierte en un fuerte predictor de resultados.

Luty en 2006 publica una revisión de todos los tratamientos que se utilizan en la prevención de recaídas en el alcoholismo (incluyendo las intervenciones psicoterapéuticas), y concluye que disulfiram aumenta el tiempo de abstinencia hasta la recaída en los que lo toman, así como que disminuye el número de días de consumo cuando se ha producido la recaída.

La eficacia de los interdictores cuando se administran bajo supervisión

Desde 1966 (Brewer et ál., 2000) se empezaron a realizar estudios de tratamiento de prevención de recaídas utilizando disulfiram bajo supervisión (es decir, administrado ante una persona, profesional o familiar, que asegura que se ha ingerido el fármaco). Las conclusiones de varias revisiones donde se garantiza la toma supervisada de disulfiram es que el tratamiento es eficaz para prevenir las recaídas en el consumo de alcohol. Los resultados son todavía mejores cuando los pacientes: 1) tienen relaciones familiares y



sociales, relativamente buenas; 2) tienen una pareja no alcohólica; y 3) los que administran el tratamiento son entrenados para mejorar la calidad de la supervisión. Estas variables son el componente más importante del tratamiento, de forma que añadir elementos como un aconsejamiento más intensivo, no ofrecerían beneficios adicionales.

Un ensayo clínico realizado por Chick et ál. en 1992 en U.K. confirmó la eficacia de la supervisión en el tratamiento con disulfiram. Este estudio se diseñó para descubrir si la eficacia del tratamiento era atribuible al impacto psicológico y simbólico de la supervisión o al efecto disuasor y a los efectos farmacológicos de disulfiram. Ciento veintiséis participantes fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con disulfiram supervisado, o a tratamiento supervisado con vitamina C. La supervisión se delegó en familiares. Los resultados, que incluían una significativa reducción de GGT, fue más favorable en el grupo disulfiram, pero también eran buenos en el grupo placebo. Los pacientes con disulfiram supervisado obtuvieron un promedio de más días de abstinencia, menos días de consumo cuando recaían y tomaban menos unidades de bebida durante la recaída que los del grupo control. Otro resultado adicional es que dos terceras partes de los pacientes del grupo disulfiram pidieron continuar el tratamiento con él al finalizar el estudio. Algunos de estos resultados coinciden con los ya comentados anteriormente respecto al tratamiento con cianamida (Peachy et ál., 1989).

Abundando más en las diferencias de eficacia si el tratamiento es supervisado o no, otro ensayo clínico diseñado por Neto et ál. (Neto,

Lambaz, Aguiar y Chick, 2008), y realizado con 209 pacientes que fueron aleatoriamente asignados a tratamiento con disulfiram supervisado versus no supervisado, encontraron que las tasas de abstinencia a los seis meses de tratamiento eran del 78 % en los pacientes del grupo que lo tomaban bajo supervisión, frente al 58 % de los que lo tenían pautado sin supervisión. Además el promedio de tiempo de abstinencia hasta la recaída era de 150 días en el primer grupo y de 123 días en el segundo. Ulrichsen et ál. (Ulrichsen, Nielsen y Ulrichsen, 2010) realizan otro ensayo clínico que incluía un grupo caso de pacientes que toman disulfiram bajo supervisión más terapia cognitivo conductual (T.C.C.), y otro grupo que no toma disulfiram pero si hace la T.C.C. El seguimiento se hizo con 39 pacientes durante 26 semanas y fueron asignados aleatoriamente a disulfiram bajo supervisión y T.C.C. sin disulfiram. Nuevamente los resultados avalan una mayor tasa de abstinencia en los que toman disulfiram supervisadamente, con una marcada tendencia a aumentar el número de días de abstinencia hasta el primer consumo en los pacientes del grupo caso, No encuentran otras diferencias, aunque sí tendencias, que los mismos autores atribuyen a que la muestra era poco numerosa.

Un último ensayo clínico, realizado en Japón (Yoshimura et ál., 2013), fue diseñado para evaluar la eficacia de la administración de disulfiram bajo supervisión en un grupo de 109 pacientes que habían sido adscritos aleatoriamente a 4 grupos: pacientes con disulfiram supervisado; placebo supervisado; disulfiram más terapia o placebo más terapia. El estudio fue multicéntrico y al final del mismo no se encontraron diferencias significativas en



los resultados del tratamiento en términos de porcentaje de pacientes que mantenían la abstinencia a las 26 semanas de iniciado el mismo. Solamente subrayan y enfatizan que en aquellos pacientes que tenían inactiva la aldehidodeshidrogenasa-2, y que tomaron disulfiram, el resultado era mucho más significativo ($p=0.044$) para el mantenimiento de la abstinencia de alcohol que en el resto de los pacientes.

De los estudios naturalísticos observacionales que se han realizado para comprobar la eficacia de la administración supervisada de disulfiram en la prevención de recaídas, comentaremos los resultados de 2 grupos de investigadores. El primero, publicado por Krampe et al. (2006), fue un trabajo realizado con una muestra de 180 pacientes, a los que se les sometió durante un periodo de dos años a tratamiento y seguimiento, incluyendo la prescripción del disulfiram supervisado. El mismo grupo fue objeto de seguimiento para conocer su estado, a los siete años de haber terminado el tratamiento. De los 180 pacientes iniciales, 115 completaron el primer año de tratamiento tomando diariamente el disulfiram. Los pacientes que estaban en abstinencia al final del seguimiento (9 años después de haber comenzado el tratamiento) habían tomado disulfiram el doble de tiempo que los que recayeron y lograron mantener la abstinencia un largo periodo de tiempo sin tomar el interdictor. También encontraron que los pacientes que habían estado tomando placebo, sin saberlo, tenían la misma probabilidad de estar en abstinencia al final del estudio que los que si lo tomaron. La tasa global de abstinencia a los 9 años era del 50 % de los que iniciaron el

tratamiento y el porcentaje de pacientes que no habían recaído en ningún momento del seguimiento era del 26 %. El tratamiento incluía la administración de interdictores bajo supervisión como elemento central del programa de tratamiento. En el programa terapéutico, el interdictor es utilizado básicamente como una intervención psicológica. En este estudio hubo un pequeño grupo de pacientes en los que estaba contraindicado el uso de interdictores y se le administró un placebo, sin que ellos supieran que no estaban tomando el interdictor. No se encontraron diferencias a los 9 años en la probabilidad acumulativa de haber consumido alcohol en este grupo, con respecto al que sí estuvo tomando el verdadero interdictor. Tomados en su conjunto estos datos implican una acción más psicológica que farmacológica, demostrando que cuanto más tiempo toma un paciente un interdictor, más probabilidad de permanecer en abstinencia continuada incluso tras dejar de tomarlo.

El segundo grupo de investigación, dirigido por Mutschler et al. ha publicado dos estudios de casos, cuyo principal inconveniente es la escasa muestra de pacientes que formaron las muestras de investigación. Ambos trabajos se publicaron en 2010. El primero de ellos tenía por objetivo estudiar la eficacia y seguridad de disulfiram administrado bajo supervisión en una muestra de pacientes con diagnóstico comórbido de dependencia de alcohol y Trastorno Límite de la Personalidad. De los 8 pacientes sometidos a tratamiento, 2 pacientes matuvieron la abstinencia de alcohol un promedio de 9,25 meses. Los pacientes mantuvieron un tiempo de adherencia promedio al tratamiento de 16,88 meses (D.S.



20,48 meses); no se observó ninguna reacción adversa seria por interacción con alcohol, y nadie utilizó la reacción disulfirámica para realizar una tentativa autolítica, que era una de las posibilidades más temidas. El segundo trabajo publicado por este grupo tenía por objetivo comprobar la seguridad y eficacia de disulfiram en tratamiento prolongado. Para ello tomaron una muestra de 10 pacientes a los que trataron con disulfiram durante más de 50 semanas. Siete pacientes permanecieron en abstinencia durante todo el estudio, teniendo un tiempo promedio acumulado posterior de abstinencia de 70 meses. De los 3 pacientes que recayeron, el tiempo promedio de abstinencia antes de la recaída fue de 34,7 meses. Las enzimas hepáticas disminuyeron de forma significativa entre el momento de iniciar el tratamiento y el seguimiento. La tolerabilidad global de disulfiram fue alta, no apareciendo ningún efecto adverso importante. No obstante, no puede dejar de considerarse que las conclusiones de estos dos estudios deben ser tomadas con mucha cautela debido a la escasez de ambas muestras.

Con respecto a los meta-análisis y revisiones realizados, encontramos que la gran mayoría de ellas (Litten y Allen, 1991; Verbanck, BARRIAS, Besson y Borg, 1993; Garbutt, West, Carey, Lohr y Crews, 1999; Brewer et ál., 2000; Slattery et ál., 2002; Berglund, 2005; y Krampe et ál., 2010) llegan a la conclusión de que el tratamiento con disulfiram bajo supervisión es eficaz en la deshabituación del alcoholismo.

Una de las revisiones (la realizada por Brewer et ál. en 2000), concluye que, desde su perspectiva, el tratamiento supervisado con disulfiram es claramente una de las técnicas

más efectivas para maximizar la permanencia en tratamiento, para conseguir la sobriedad que impone, así como para ofrecerles a los pacientes una oportunidad de hacer frente a la ambivalencia y a la negación; y ayuda en el aprendizaje y consolidación de nuevas habilidades y estrategias de afrontamiento de su adicción. Habría tres factores que pueden ser vistos como componentes de la eficacia del tratamiento con disulfiram por sí mismos, aunque en realidad se refuerzan mutuamente:

- 1- La real, y desagradable, reacción disulfirámica (aunque sólo el 75 % de los que beben tomando disulfiram experimentan la reacción disulfirámica). Un 85 % de los que lo toman y beben tiene una reacción severa.
- 2- Tomar el disulfiram con regularidad.
- 3- Supervisar la toma de disulfiram oral, que además suministra una oportunidad adicional para involucrar a los miembros de la familia en esta amplia empresa terapéutica.

La extensa revisión realizada por Garbutt et al. y publicada en 1999 subraya este aspecto del tratamiento con disulfiram: los estudios realizados con disulfiram, donde el fármaco es dado bajo supervisión, ofrecen garantías de eficacia con respecto a la prevención de la recaída en el consumo de alcohol.

En 2010, Krampe y Ehrenreich, publicaron una revisión de ensayos clínicos realizados con disulfiram entre los años 2000 y 2008. Los resultados de esta revisión mostraron que disulfiram fue una herramienta terapéutica efectiva. Que al compararlo con otros fármacos (como naltrexona, acamprosato, topira-



mato y gammahidroxibutirato) se comprobó que la eficacia de disulfiram era igual que esos fármacos en dos ensayos, pero superior en el resto. Por otro lado, los programas terapéuticos que hacen uso de los efectos psicológicos de la administración supervisada de disulfiram tienen, independientemente de la dosis dada, mejores resultados que los programas que descuidan esos efectos psicológicos. Los autores concluyen que la administración supervisada de disulfiram muestra mayores tasas de éxito terapéutico cuando es cuidadosamente integrada en un contexto de tratamiento psicoterapéutico del alcoholismo.

Berglund, en 2005 publicó un estudio meta-analítico muy amplio, con el objetivo de discutir cómo desarrollar programas de tratamiento más efectivos que los disponibles hasta aquel momento en diversos trastornos adictivos. Con respecto al alcohol, las conclusiones de este trabajo mostraron que la administración no supervisada de disulfiram no tenía ninguna eficacia, en tanto que la administración supervisada de este fármaco junto a un abordaje psicoterapéutico era más efectivo que naltrexona más terapia cognitivo conductual, o que acamprosato en las mismas condiciones.

Eficacia de los interdictores comparada con otros fármacos en el tratamiento de la dependencia de alcohol

Hemos encontrado trabajos en los que se comparaba la eficacia de disulfiram frente a la nueva hornada de fármacos que se han postulado para la deshabitación alcohólica: en concreto con naltrexona, acamprosato y topiramato.

Nuevamente los resultados analizados constatan diferencias de criterios con respecto a la eficacia comparada de estos fármacos en el tratamiento del alcoholismo.

Si centramos nuestra atención sobre las revisiones, revisiones sistemáticas y meta-análisis, vemos que Agosti, en 1994 publicó un meta-análisis sobre 15 ensayos clínicos conducidos entre 1974 y 1992, en los que se incluyeron diferentes tipos de tratamiento (litio, disulfiram, cianamida y naltrexona) en distintos regímenes de tratamiento (internados y ambulatorios) y con diferentes muestras de pacientes. La conclusión del autor es que no había diferencias significativas en las tasas de abstinencia encontradas entre los tipos de tratamiento analizados. Y añadió que era posible que distintos tipos de alcohólicos pudieran preferentemente beneficiarse de un tipo específico de tratamiento.

Tanto Agosti (1994), como Miller y Wilbourne (2002) y Mann (2004) coinciden en afirmar que solamente dos tratamientos farmacológicos para la prevención de recaídas aparecían fuertemente sustentados en la literatura revisada: naltrexona y acamprosato. Mann añade que no hay evidencias inequívocas procedentes de ensayos clínicos controlados de que disulfiram mejore las tasas de abstinencia a largo plazo de los pacientes a los que se les prescribe. Además de subrayar que es una terapia arriesgada para algunos pacientes. Con respecto a naltrexona refiere que los ensayos clínicos resultan inconsistentes, ya que algunos incluso informan de resultados negativos. Sin embargo, los ensayos con acamprosato, algunos bastante amplios con respecto al número de pacientes incluidos, muestran un



efecto beneficioso del fármaco con respecto al aumento de las tasas de abstinencia.

Williams, en 2005 publica una revisión de estudios sobre los tratamientos farmacológicos para la dependencia de alcohol. En dicha revisión realiza una comparación de disulfiram, con fármacos como naltrexona, acamprosato, ISRS, Topiramato y Ondansetrón. Este trabajo resulta especialmente llamativo con respecto a las conclusiones que obtiene, ya que no recomienda el uso de disulfiram basándose en la inexistencia de trabajos que muestren una eficacia de un grado de evidencia A y en su potencial peligro por la reacción disulfirámica. Defiende que los ensayos clínicos realizados tienen deficiencias metodológicas y que los resultados no son concluyentes, aunque menciona que bajo supervisión el tratamiento con disulfiram parece ser más eficaz.

Por último, otra revisión sistemática publicada en 2011, por Jørgensen et ál. (Jørgensen, Pedersen y Tønnesen, 2011) sobre la eficacia del disulfiram en el tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol incluyó 11 ensayos clínicos controlados, con un total de 1527 pacientes. Compararon disulfiram frente a placebo, a ninguno o a otros tratamientos para sostener la abstinencia. Globalmente, 6 estudios reportaron un significativo mejor efecto sobre la abstinencia en los pacientes tratados con disulfiram. Seis, de 9 estudios que medían resultados secundarios, informaron que los pacientes bajo tratamiento con disulfiram, tenían un promedio de más días de abstinencia hasta la recaída y menos días de consumo, cuando ésta sucedía. Los estudios revisados presentaban una calidad moderada y la gran mayoría era de corta duración. Los

autores concluyeron que el tratamiento supervisado con disulfiram tenía algún efecto sobre la abstinencia a corto plazo y sobre el promedio de días hasta la recaída, así como en menor cantidad de días de consumo, al compararlo con placebo, nada, o otros tratamientos para la prevención de recaídas. Según los autores, los efectos a largo plazo sobre la abstinencia no han sido evaluados todavía.

Sin embargo, si analizamos los resultados obtenidos en los estudios naturalísticos observacionales, con metodología de asignación aleatoria de pacientes a utilización de disulfiram y a los nuevos fármacos para el *craving* del alcohol, los resultados parecen más prometedores.

De Sousa et ál. (De Sousa y De Sousa, 2004; De Sousa y De Sousa, 2005; y De Sousa, De Sousa y Kapoor, 2008) publicaron tres estudios en los años 2004, 2005 y 2008, con muestras de 100 pacientes alcohólicos en cada uno de ellos comparando disulfiram frente a Naltrexona, el primero, a acamprosato el segundo y a topiramato el tercero. En los tres estudios encuentran resultados similares: Al comparar los días de abstinencia previos a una recaída se comprobó que los que estaban con disulfiram tenían un promedio de 119 a 133 días de abstinencia, frente a 63 días de los que estaban con naltrexona, a los 71 días en los que estaban con acamprosato y a los 79 días de los que estaban con topiramato. Estas diferencias eran estadísticamente significativas. También se pudo observar que la proporción de pacientes que habían recibido disulfiram y se mantenían en abstinencia al final del estudio (entre 9 meses y un año dependiendo de cada uno de ellos) era casi el doble de la proporción mantenida por los pacientes con naltrexona,



acamprosato y topiramato. Con respecto al grado de craving si pudieron confirmar que los pacientes que no habían tomado disulfiram, pero sí alguno de los tres fármacos con los que se los comparó, informaron de menor intensidad en el mismo.

Diehl et ál. (2010) publicaron un estudio retrospectivo realizado con 353 pacientes que habían recibido tratamiento de tipo ambulatorio para su dependencia de alcohol entre los años 2002 y 2007, tras haber sido desintoxicados en régimen hospitalario. Haber recibido tratamiento con disulfiram o acamprosato fue una decisión tomada entre el terapeuta y el paciente. Se pudo comprobar que los pacientes que habían decidido tomar disulfiram tenían unos antecedentes previos distintos que los que se decidieron por el acamprosato: tenían una historia de mayor tiempo de duración de la dependencia de alcohol, referían cantidades mayores de consumo diario de alcohol y más tratamientos de desintoxicación de alcohol en sus antecedentes. En el análisis de supervivencia (Kaplan-Meier) se pudo comprobar que en los pacientes que tomaron disulfiram, frente a los que tomaron acamprosato, transcurrió un mayor tiempo hasta la recaída, así como más tiempo de asistencia al programa de tratamiento y mayor tiempo de abstinencia acumulada.

Laaksonen et ál. (Laaksonen, Koski-Jannes, Salaspuro, Ahtinen y Alho, 2008), publicaron un estudio realizado con 243 pacientes a los que siguieron durante dos años y medio y distribuidos aleatoriamente en tres grupos de tratamiento: disulfiram, acamprosato y naltrexona. El modelo de tratamiento incluía un abordaje de tipo cognitivo conductual e idénticos periodos de tiempo para todos los participantes: doce se-

manas de tratamiento supervisado continuado, 52 semanas de tratamiento y 67 semanas de seguimiento. Las variables dependientes fueron el tiempo transcurrido hasta la primera recaída (considerada esta como un consumo fuerte y continuado) y el tiempo transcurrido durante las primeras 12 semanas de tratamiento hasta que el paciente consumió por primera vez una vez iniciado el tratamiento (que era el periodo de administración supervisada). Los tres grupos en estudio redujeron significativamente el consumo de alcohol desde el momento de iniciar el tratamiento al último momento de seguimiento. Durante la primera fase (12 semanas de tratamiento continuo y supervisado) el disulfiram fue más eficaz para incrementar el tiempo de abstinencia, así como en reducir los días de consumo fuerte y continuado de alcohol. Durante la segunda fase (52 semanas de tratamiento) no se encontraron diferencias significativas en los tres grupos con respecto a las dos variables mencionadas, pero los días de abstinencia eran significativamente más frecuentes en el grupo de los que tomaban disulfiram. Los pacientes asignados a los grupos naltrexona y acamprosato mejoraron los resultados del cuestionario de severidad de la dependencia de alcohol (más los de naltrexona que los de acamprosato). Los autores concluyen que el tratamiento supervisado con disulfiram es de una eficacia superior; durante la primera fase del tratamiento, a la lograda con los grupos asignados a acamprosato y naltrexona.

En 2012 se publicó un estudio naturalístico de una cohorte de 209 pacientes alcohólicos que fueron atendidos en régimen ambulatorio en Lisboa (Aguar, Neto, Lambaz, Chick y Ferrinho, 2012). Fueron asignados aleatoriamente



a dos grupos de tratamiento: Tratamiento combinado secuencial y tratamiento común. En ambos grupos se usó disulfiram o acamprosato. Los pacientes que tomaron disulfiram menos de 120 días tenían peor pronóstico que aquellos que permanecieron con el tratamiento por encima de los 120 días y que se comprometieron en la asistencia a las consultas programadas, de forma que la conclusión final del estudio es que estas dos condiciones (disulfiram más de 120 días y compromiso con las consultas) así como tener un familiar corresponsable del tratamiento y de la toma supervisada de disulfiram eran predictores de buenos resultados independientemente de las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes en el momento de iniciar el tratamiento.

Por último, en 2013 se ha publicado un estudio de seguimiento a dos años y medio, de tres grupos de pacientes aleatoriamente adscritos a tratamiento con disulfiram, naltrexona y acamprosato, más terapia cognitivo conductual (implementada en los tres grupos) (Laaksonen, Vuoristo-Myllys, Koski-Janes y Alho, 2013). Los autores no encuentran diferencias significativas en la reducción del consumo de alcohol lograda en los tres grupos, y la evaluación del aumento de la calidad de vida en los tres grupos igualmente fue similar. La conclusión es que la combinación de farmacoterapia (sea cual sea) más la terapia cognitivo conductual, reduce el consumo, y mejora la clínica depresiva y la calidad de vida de los pacientes.

I. ¿En qué puede estar basada la eficacia de los interdictores?

La reacción disulfirámica (vasodilatación, taquicardia, palpitaciones, mareo-vértigo,

sudoración, dolor precordial, rubefacción facial, náuseas, vómitos, diplopia o visión borrosa, alteraciones de la presión arterial, cefalea, dificultad respiratoria y sudoración; en los casos más graves se puede producir depresión respiratoria, arritmia, infarto de miocardio, colapso cardio-vascular, pérdida de conciencia, convulsiones e incluso la muerte) producida por el consumo de alcohol cuando el paciente está sometido simultáneamente al tratamiento con disulfiram es muy aparatosa a nivel sintomatológico, y muy desagradable. Se produce por una elevación de acetaldehído plasmático, al haberse inhibido la acción de la enzima aldehidodeshidrogenasa (dicha inhibición la produce tanto disulfiram, como cianamida, y otro grupo de fármacos: metronidazol, Ketoconazol, Cefotaxima, glibenclamida-metformina y glimepirida-metformina).

El temor a la reacción disulfirámica, que se produce cuando se utiliza disulfiram entre 250 y 500 mg/día, es el factor más potente para disuadir al paciente de ingerir alcohol. No se trata, por tanto de un efecto directamente farmacológico, sino de un efecto puramente psicológico, ya que el paciente, al tener conciencia de haber ingerido el interdictor y conocer las posibles consecuencias sobre su salud, determina no exponerse al consumo. Cuando el paciente ha sido informado del funcionamiento del disulfiram y se siente comprometido con la abstinencia continuada de bebidas alcohólicas, y toma disulfiram con regularidad consigue un efecto cognitivo y motivacional, como si el alcohol ya no estuviera "disponible" para él. La no disponibilidad de alcohol sitúa al paciente en una nueva dimensión en la que el alcohol es como si ya no existiera



para él. Cuando el paciente experimenta dicha sensación, disulfiram consigue incluso un efecto anticraving (Kristenson, 1995; Guardia, 1996).

2. Riesgos para la salud de Disulfiram y Cianamida

Al principio de su comercialización, el disulfiram se pautaba a dosis de entre 1 y 3 gr/ día (4 y 12 comp. de 250 mg actuales), y se informaron de algunos casos de muerte por la reacción disulfirámica. Con la dosis de 250 mg/día, el resultado de muerte por dicha reacción es mucho más raro. Los posibles efectos secundarios a corto plazo de disulfiram son: somnolencia, mareo, astenia, halitosis, cefalea, disfunción sexual, dermatitis alérgica, acné, neuropatía, hepatitis.

Tras su administración continuada puede aparecer hepatopatía, polineuropatía o reacciones psicóticas. Estas dos últimas complicaciones son dosis-dependientes. La administración de disulfiram no eleva las enzimas hepáticas y su previa elevación no contraindica el tratamiento, siendo más hepatotóxico el etanol que el disulfiram (Rodríguez-Martos, 1999). La hepatopatía, si se produce, suele ser reversible cuando se retira el fármaco pero conviene monitorizar la función hepática del paciente mediante una analítica basal, previa al inicio del tratamiento y también analíticas periódicas (Enghusen, Loft, Andersen y Andersen, 1992).

Los efectos indeseables más frecuentes relacionados con disulfiram son los siguientes:

- Hepáticos: 34 %
- Neurológicos: 21 %
- Cutáneos: 15 %
- Psiquiátricos: 4 %
- Otros: 26 %

Hay reacciones idiosincrásicas hepatotóxicas letales (por insuficiencia hepática aguda) que afectan a 1 de cada 25000 casos tratados/año (Enghusen et al., 1992).

La hepatotoxicidad de disulfiram suele aparecer a los 60 días de iniciado el tratamiento y es reversible al retirar el disulfiram.

Debe contraindicarse el uso de disulfiram en el embarazo, cuando el paciente trabaje en alturas o deba manejar máquinas (sobre todo al principio de empezar a tomar el tratamiento) y si hay patología concomitante que pudiera verse afectada por un desequilibrio catecolamínico (psicosis, enfermedades cardio o cerebrovasculares, comicialidad o cirrosis descompensada) (Rodríguez-Martos, 1999).

Respecto a sus interacciones, el disulfiram prolonga la vida media de diversos fármacos como fenitoína (toxicidad hepática), warfarina (aumenta concentraciones plasmáticas), isoniazida y rifampicina (neurotoxicidad), diazepam y clordiazepóxido, de los cuales convendrá disminuir sus dosis, en caso de que el paciente los tuviera que tomar. A su vez, los antagonistas alfa y beta-adrenérgicos y las fenotiazinas potencian los efectos del disulfiram.

La Cianamida Cálrica produce un bloqueo reversible de la acetaldéhid-deshidrogenasa y requiere una administración cada 12 horas. Por tanto su efecto puede disuadir al paciente, sobre un posible consumo de alcohol, pero sólo durante las 12 horas siguientes a la toma del fármaco.

Los posibles efectos secundarios de cianamida son, en general, frecuentes, aunque leves y transitorios. En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas son una prolongación de la



acción farmacológica y afectan principalmente al sistema nervioso central. Las reacciones adversas más características son:

- Ocasionalmente (1-9%): somnolencia, mareos, fatiga, erupciones exantemáticas, tinnitus, depresión, impotencia sexual, incontinencia urinaria.
- Raramente (<1%): leucocitosis; alteraciones hepáticas (en tratamientos prolongados con dosis altas).
- Efecto idiosincrásico: hipotiroidismo. Por esta razón la FDA en Estados Unidos rechazó su comercialización en ese país.

En 1987, se publicó un estudio realizado en España en la Unidad de Hepatología del Hospital Clínico de Barcelona (Bruguera, Parés, Heredia y Rodés, 1987), en el que se corroboró que la utilización crónica de cianamida producía cambios inflamatorios portales y periportales, así como fibrosis. Dichos cambios no fueron observados en pacientes que tomaban disulfiram, por lo que los autores estimaron que esos cambios histológicos podían considerarse un marcador de la utilización de cianamida. Posteriormente, en otro estudio realizado en Japón (Suzuki et ál., 2000) sobre el efecto de la cianamida en el funcionamiento hepático, los autores estudiaron a cuatro pacientes que habían sido tratados con cianamida (uno la había tomado 4 meses y medio, otro durante 5 años, otra mujer durante 1 año y medio y otro hombre durante 3 años). Les interesaba conocer cual podía ser la afectación hepática mientras realizaban el tratamiento y posteriormente al cabo de llevar tiempo sin tomar el medicamento y en abstinencia de alcohol. La conclusión de este estudio es que hay

pacientes alcohólicos en abstinencia, que tras haber tomado cianamida durante periodos prolongados de tiempo, sufren un cierto grado de fibrosis hepática con aparición de esteatosis. La escasa muestra estudiada sólo puede permitir orientarnos hacia un cierto riesgo en el uso crónico de cianamida. Sin embargo, en un estudio comparativo del posible perjuicio sobre la función hepática entre disulfiram y cianamida (Tamai et ál., 2000) y con una muestra bien seleccionada y más amplia (222 pacientes con cianamida y 186 con disulfiram), comprobaron que la cianamida produce elevaciones significativas de transaminasas hepáticas, sobre todo de GPT (ALT) que persisten después de la abstinencia.

Duración del tratamiento

Varios estudios aconsejan un mínimo de 12 meses de tratamiento con interdictores, pero en la literatura hay casos de pacientes que lo han tomado hasta 10 y 15 años de forma continuada (Galanter y Brook, 2001). En general se debe ajustar el tiempo a los objetivos terapéuticos y a las peculiaridades del paciente, considerándose un mínimo de 1 año de administración para alcanzar metas positivas.

Qué interdictor prescribir

La única condición imprescindible para la prescripción de interdictores es que el paciente conozca y acepte dicha prescripción: están indicados sobre todo en pacientes muy motivados y cuando se apliquen estrategias que apoyen el tratamiento (Rodríguez-Martos, 1999). La única contraindicación, además de las



médicas, es que el paciente desconozca que lo está tomando.

Disulfiram es el interdictor de elección (Rodríguez-Martos, 1999). Su capacidad para inhibir de forma irreversible la actividad de la acetaldéhid deshidrogenasa, hace que hasta los 3 o 4 días no se recupere la actividad normal de esta enzima.

Cianamida es un inhibidor reversible y competitivo de la acetaldéhid deshidrogenada; de ahí que haya que pautarlo cada 12 horas. Tiene

pocos efectos indeseables, aunque como se ha comentado su uso crónico se ha relacionado con fibrosis periportal y por tanto presenta un cierto riesgo de hepatopatía (bastante más serio que el de disulfiram) y la única contraindicación es el hipotiroidismo. La inconstancia de su efecto protector, lo convierte en un interdictor alternativo.

El mejor perfil de eficacia de los interdictores es el del paciente alcohólico de mediana edad, socialmente estable, con recaídas previas

Contraindicaciones para el uso de interdictores

Disulfiram	Cianamida
<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad Cardiovascular - Enfermedad Cerebrovascular - Hepatopatía crónica descompensada - Insuficiencia Renal Crónica - Neuropatía crónica Grave - Encefalopatías orgánicas - Epilepsia - Neuropatías Psicosis vEmbarazo 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad Tiroidea - Neuropatía - Enfermedad Hepática Grave

y no depresivos. Con historia larga de dependencia al alcohol y buena motivación para tratarse. Hay que tener precaución en depresivos, en personas emocionalmente inestables (por la posibilidad de acometer conductas suicidas) y en bebedores muy compulsivos, como los dipsómanos.

CONCLUSIONES

I. La temprana utilización de Disulfiram y Cianamida dentro de la historia del tratamiento del alcoholismo, en unas épocas en que las exigencias para su

comercialización distaban mucho de las actuales (necesidad de estar sustentadas en ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, etc.) ha deparado que hubiera una escasa producción investigadora sobre dichos fármacos. Si a ello le añadimos el desinterés de la industria farmacéutica en productos de poca rentabilidad económica, como son los mencionados, puede comprenderse que la producción científica para evaluar su eficacia y su eficiencia no se corresponda con la utilización clínica que casi con total seguridad tienen.



2. Pese a la "división de opiniones" de los trabajos revisados sobre el grado de eficacia del uso de interdictores en el tratamiento de la dependencia de alcohol, hay un grupo mayoritario que apuesta, bajo ciertas condiciones, por dicha eficacia. La más importante es el contexto en el que se tienen que utilizar: administrados bajo supervisión de familiares o profesionales y en un *setting* que incluya alguna modalidad de apoyo psicoterapéutico.
3. Parece haber consenso en la mayoría de los estudios consultados sobre las variables en la que incide más la utilización de interdictores durante el tratamiento: mayor tiempo de abstinencia acumulada hasta la recaída (tanto frente a placebo como a otros fármacos); menos cantidad de alcohol consumido durante las mismas; y menor duración de las recaídas.
4. El temor a la reacción disulfirámica es el principal efecto de la toma del fármaco que es, claramente, un efecto psicológico.
5. Los estudios naturalísticos revisados que son los que pueden representar mejor las múltiples variables (habitualmente presentes y no valoradas) que concurren en el tratamiento de una dependencia de alcohol, a pesar de sus deficiencias metodológicas y de sus sesgos, son los que con mayor fuerza sustentan la eficacia terapéutica de estos fármacos.
6. Se abre la posibilidad de investigar si

habría perfiles o tipos de pacientes alcohólicos en los cuales este tipo de tratamientos fueran más eficaces, así como aquellos en los que no lo serían.

7. Obviamente, se necesitan más ensayos clínicos y estudios controlados, dirigidos a comprobar, de una forma consistente, lo que clínicamente parece una realidad: que disulfiram y cianamida siguen siendo buenos recursos terapéuticos para la deshabituación de pacientes con síndrome de dependencia al alcohol.
8. Con respecto a las opiniones, a veces contradictorias, sobre la eficacia clínica de los interdictores, quizás mereciese la pena analizar la posibilidad de que algunos de los grupos de investigación o de los autores, pudieran estar inmersos en conflictos de intereses no declarados, por haber participado en estudios o ensayos financiados por la industria farmacéutica, ya que resulta difícil de comprender que sobre un mismo material bibliográfico puedan producirse opiniones en ocasiones tan divergentes.

Conflicto de Intereses

El autor no tiene ningún conflicto de intereses que declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD (1999). Pharmacotherapy for Alcohol Dependence, Structured Abstract. (<http://www.ahrq.gov/clinic/tp/alcotp.htm>).



- Agosti, V. (1994). The efficacy of controlled trials of alcohol misuse treatments in maintaining abstinence: a meta-analysis. *International Journal of Addictions* 29 (6): 759-769.
- Agosti, V. (1995). The efficacy of treatments in reducing alcohol consumption: a meta-analysis. *International Journal of Addictions* 30(8): 1067-1077.
- Aguiar, P.; Neto, D.; Lambaz, R.; Chick, J.; Ferrinho, P. (2012). Prognostic factors during outpatient treatment for alcohol dependence: cohort study with 6 months of treatment Follow-up. *Alcohol and Alcoholism* 47 (6): 702-10.
- Annis, H.M.; Peachey, J.E. (1992). The use of calcium carbimide in relapse prevention counselling: results of a randomized controlled trial. *Brit. J. Addict.* 87: 63-72.
- Berglund, M. (2005). A better wided? Three lessons for improving addiction treatment from a meta-analytical study. *Addiction*, 100 (6): 742-750.
- Brewer, C.; Meyers, R.J.; Johnsen, J. (2000). Does Disulfiram Help to Prevent Relapse in Alcohol Abuse? *CNS Drugs* 14 (5): 329-341.
- Brewer, C. (2003). Cyanamide or disulfiram in the treatment of adolescent alcohol misusers. *Alcohol and Alcoholism* 38 (5): 442-445.
- Bruguera, M.; Parés, A.; Heredia, D. Rodés, J. (1987). Cianamida Hepatotoxicity. Incidente and Clinico-pathological features. *Liver*. 7(4): 216-222.
- Buri, C.; Moggi, F.; Giovanoli, A.; Strik, W. (2007). Prescription procedures in medication for relapse prevention after inpatient treatment for alcohol use disorders in Switzerland. *Alcohol and Alcoholism* 42 (4): 333-339.
- Chick, J.; Gough, K.; Falkowski, W.; Kershaw, P.; Hore, B.; Mehta, B.; Ritson, B.; Ropner, R.; Torley D. (1992): Disulfiram Treatment of Alcoholism. *The British Journal of Psychiatry* 161:84-89.
- Collins, J.B.; McAllister, M.S.; Adury, K. (2006). Drugs Adjuncts for treating alcohol dependence. *Cleveland Clinical Journal of Medicine* 73 (7): 641-656.
- De Sousa, A.; De Sousa, A. (2004). A One-year pragmatic Trial of naltrexone VS disulfiram in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol and Alcoholism* 39 (6): 528-531.
- De Sousa, A.; De Sousa, A. (2005). An open randomized study comparing disulfiram and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol and Alcoholism* 40 (6): 545-548.
- De Sousa, A.A.; De Sousa, J.A.; Kapoor, H. (2008). An open randomized Trial comparing disulfiram and topiramate in the treatment of alcohol dependence. *Journal of substance and Abuse Treatment* 34: 460-63.
- Diehl, A.; Ulmer, L.; Mutschler, J.; Herre, hh.; Krumm, B.; Croissant, B.; Mann, K.; Kiefer, F. (2010). Why is Disulfiram Superior to Acamprosate in the routine Clinical Setting? A Retrospective Long-term Study in 353 Alcohol-Dependent Patients. *Alcohol and alcoholism* 45 (3): 271-277.
- Elbreder, M.F.; de Humerez, D.C.; Laranjeira, R. (2010) The use of disulfiram for alcohol-dependent patients and duration of outpatient treatment. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 260:191-5.
- Ellis, P.M.; Dronsfield, A.T. (2013). Antabuse's diamond anniversary: still sparkling on? *Drug and Alcohol Review*. 32 (4): 342-4.



Enghusen, P.H.; Loft, S.; Andersen, J.R.; Andersen, M. (1992). Disulfiram Therapy-adverse drug reactions and interactions. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supp.* 369: 59-66.

Fuller, R.K.; Brancheu, L.; Brigwell, D.R.; Derman, R.M.; Emrick, C.D.; Iber, F.L.; James, K.E.; Lacoursiere, R.B.; Lee, K.K.; Lowenstam, I.; Maany, I.; Neiderhiser, D.; Nocks, J.J.; Shaw, S. (1986). Disulfiram Treatment of Alcoholism. A Veterans Administration Cooperative Study. *JAMA.* 256 (11): 1449-1455.

Fuller, R.K.; Gordis, E. (2004). Does Disulfiram have a role in alcoholism treatment today?. *Addiction*, 99 (1) : 21-24.

Galanter, M.; Brook, D. (2001). Network therapy for addiction: bringing family and peer support into office practice. *International Journal of Group Psychotherapy* 51 (1): 101-22.

Garbutt, J.C.; West, S.L.; Carey, T.S.; Lohr, K.N.; Crews, F.T. (1999). Pharmacological Treatment of alcohol dependence. A review of the evidence. *JAMA*, 281 (14): 1318-1325.

Garbutt J.C. (2009). The state of pharmacotherapy for the treatment of alcohol dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment* 36 (1): S15-23; quiz S24-5.

Guardia, J. (1996). Avances en el tratamiento farmacológico del alcoholismo. En Aizpiri, J. y Marcos, J.F. (Eds.) *Actualización del tratamiento del alcoholismo*. Masson, S.A. Barcelona. 1996 (p.65- 96).

Health Council of the Netherlands: Committee on Updating of Occupational Exposure Limits. Cyanamide and calcium cyanamide; Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2004; 2000/15OSH/133.

Hughes J.C.; Cook C.H. (1997). The efficacy of disulfiram: a review of outcome studies. *Addiction* (1997) 92(4), 381-395.

Jørgensen, C.H.; Pedersen, B, Tønnesen, H. (2011). The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder. *Alcohol Clinical Experimental Research.* Oct; 35 (10): 1749-58.

Kragh, H.; (2008). From disulfiram to antabuse: the invention of a drug. *Bulletin for the History of Chemistry*, vol. 33, N°. 2. pp: 82-88.

Krampe, H.; Stawicki, S.; Wagner, T.; Bartels, C.; Aust, C.; Rütger, E.; Poser, W.; Ehrenreich, H. (2006). Follow-up of 180 alcoholic patients for up to 7 years after outpatient treatment: impact of alcohol deterrents on outcome. *Alcohol Clinical Experimental Research.* 30 (1): 86-95.

Krampe, H.; Ehrenreich, H. (2010). Supervised Disulfiram as Adjunct to Psychotherapy in Alcoholism Treatment. *Current Pharmaceutical Design.* 16 (19): 2076-2090.

Kristenson, H. (1995). How to get the best out of antabuse. *Alcohol and Alcoholism* Nov. 30 (6): 775-783.

Laaksonen, E.; Koski-Jannes, A.; Salaspuro, M.; Ahtinen, H.; Alho, H. (2008). A Randomized, Multicentre, open-label, comparative trial of disulfiram, naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol and Alcoholism* 43 (1): 53-61.

Laaksonen, E.; Vuoristo-Myllys, S.; Koski-Jannes, A.; Alho, H.; (2013). Combining medical treatment and CBT in treating alcohol-dependent patients: effects on life quality and general well-being. *Alcohol and Alcoholism.* Nov-dec. 48 (6): 687-93.



- Lin, S.K. (2013). Pharmacological means of reducing human drug dependence: a selective and narrative review of the clinical literature. *British Journal of Clinical Pharmacology*. doi: 10.1111/bcp.12163 (Epub ahead of print).
- Litten, R.Z.; Allen, J.P. (1991). Pharmacotherapies for alcoholism: promising agents and clinical issues. *Alcohol Clinical Experimental Research*. 15(4): 620-33.
- Luty, J. (2006) What works in alcohol use disorders? *Advances in Psychiatric Treatment*. 12: 13-22.
- Mann, K. (2004). Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data. *CNS Drugs*. 18 (8): 485-504.
- Martin, B.; Clapp, L.; Bialkowski, D.; Bridgeford, D.; Amponsah, A.; Lyons, L.; Beresford, T.P. (2003). Compliance to supervised disulfiram therapy: A comparison of voluntary and court-ordered patients. *American Journal of Addictions* 12 (2): 137-43.
- Martin, B.; Clapp, L.; Alfors, J.; Beresford, T.P. (2004). Adherence to court-ordered Disulfiram at fifteen months: a naturalistic study. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 26 (3): 233-6.
- Miller, N.S. (1995). Pharmacotherapy in alcoholism. *Journal of Addiction Disease*. 14 (1): 23-46.
- Miller, W.R.; Wilbourne, P.L. (2002). Mesa Grande: a methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol use disorders. *Addiction*, 97, 265-277.
- Mutschler, J.; Dirican, G.; Gutzeit, A.; Grosshans, M. (2011). Safety and Efficacy of Long-term Disulfiram aftercare. *Clinical Neuropharmacology* 34 (5): 195-198.
- Mutschler J.; Grosshans M.; Koopmann A.; Hermnan D.; Diehl A.; Mann K.; Kiefer F. (2010). Supervised Disulfiram in Relapse prevention in Alcohol-Dependent Patients Suffering From Comorbid Borderline Personality Disorder- A case Series. *Alcohol and Alcoholism* 45 (2): 146-150.
- Nava, F.; Premi, S.; Manzato, E.; Lucchini, A. (2006) Comparing Treatments of alcoholism on craving and biochemical measures of alcohol consumptions. *Journal of Psychoactive Drugs* 38 (3): 211-17.
- Neto, D.; Lambaz, R.; Tavares, J. (2007). Compliance with aftercare treatment, including disulfiram, and effect on outcome in alcohol dependent patients. *Alcohol and Alcoholism* 42(6): 604-9.
- Neto, D.; Lambaz, R.; Aguiar, P.; Chick, J. (2008). Effectiveness of sequential combined treatment in comparison with treatment as usual in preventing relapse in alcohol dependence. *Alcohol and Alcoholism* 43 (6): 661-668.
- Niederhofer, H.; Staffen, W.; Mair, A. (2003). Comparison of cyanamide and placebo in the treatment of alcohol Dependence of adolescents. *Alcohol and Alcoholism* 38 (1): 50-53.
- Ojehagen, A.; Skjaeris, A.; Berglund, M. (1991). Long-Term use of aversive drugs in outpatient alcoholism treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 84(2): 185-90.
- Peachey, J.E.; Annis, H.M.; Bornstein, E.R.; Sykora, K.; Maglana, S.M.; Shama, S. (1989). Calcium Carbimide in Alcoholism Treatment. Part I: a placebo-controlled, double-blind clinical trial of short-term efficacy. *British Journal of Addiction* (1989) 84, 877-887



- Peachey, J.E.; Annis, H.M.; Bornstein, E.R.; Maglana, S.M.; Sykora, K. (1989). Calcium Carbimide in Alcoholism Treatment. Part 2: medical findings of a short-term, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *British Journal of Addiction* (1989) 84, 1359-1366.
- Petrakis, I.; Poling, J.; Levinson, C.; Nich, C.; Carroll, K.; Rounsaville, B. (2005). Naltrexone and Disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders. *Biological Psychiatry* 57: 1128-37.
- Rodríguez-Martos Dauer, A. (1999). Tratamiento del síndrome de dependencia alcohólica. Capítulo 3. En: Becoña Iglesias, B.; Rodríguez López A. Salazar Bernard I (Coordinadores). *Drogodependencias: Avances, 1999*. Vol. 5. Universidad de Santiago de Compostela. Pag.: 101-167.
- Slattery, J.; Chick, J.; Cochrane, M. Craig, J.; Godfrey, C.; Mcpherson, K. Parrott, S. (2002). Prevention of relapse in alcohol dependence. Health Technology Assessment report 3. Glasgow. Health Technology Board for Scotlan.
- Soyka, M. (1997). Relapse Prevention in Alcoholism: Recent Advances and Future Possibilities. *CNS Drugs* (7) 4: 313-327.
- Suzuki, Y.; Yokoyama, A.; Nakano, M.; Okuyama, K.; Takahashi, H.; Tamai, T.; Maruyama, K.; Ishii, H. (2000). Cyanamide-induced liver dysfunction after abstinence in alcoholics: a long-term follow-up study on four cases. *Alcohol Clinical Experimental Research* 24 (4 Suppl): 100S-105S.
- Taberner, P.V. (1993). Pharmacological treatments for alcohol dependence and withdrawal – an historical perspective. *Alcohol and Alcoholism*. Suppl. 2: 259-62.
- Tamai, H.; Yokoyama, A.; Okuyama, K.; Takahashi, H.; Maruyama, K.; Suzuki, Y.; Ishii H. (2000) Comparison of cyanamide and disulfiram in effects on liver function. *Alcohol Clinical Experimental Research* 24 (4 Suppl): 97S-99S.
- Ulrichsen, J.; Nielsen, N.K.; Ulrichsen, M. (2010). Disulfiram in severe alcoholism—an open controlled study. *Nordic Journal of Psychiatry* 64:356–362.
- Urrutia, G.; Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica* 135 (11): 507-511.
- Verbanck, P.; Barrias, J.; Besson, J.; Borg, S. (1993). Pharmacological approach of the treatment of drinking problems: a critical overview. *Alcohol and Alcoholism Suppl*; 2:139-44.
- West, S.L.; Garbutt, J.C.; Carey, T.S.; Lux, L.J.; Jackman, A.M.; Tolleson-Rinehart, S.; Lohr, K.N.; Crews, F.T. (1999). Pharmacotherapy for alcohol dependence. *Evidence Report- Technology Assessment* (Summ). Jan;(3):1-5.
- Williams, S.H. (2005). Medications for treating Alcohol Dependence. *American Family Physician* 72 (9): 1775-80.
- Yoshimura, A.; Kimura, M.; Nakayama, H.; Matsui, T.; Okudaira, F.; Akazawa, S.; Ohkawara, M.; Cho, T.; Kono, Y.; Hashimoto, K.; Kumagai, M.; Sahashy, Y.; Roh, S.; Higuchi, S. (2013). Efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol dependence Assessed with a multicenter Randomized Controlled Trial. *Alcohol Clinical Experimental Research*, Oct 11. doi: 10.1111/bcp.12278.