

**Tratamiento psicofarmacológico de la dependencia alcohólica (II): Fármacos interdictores del alcohol, aversivos o antidipsicóticos.**

Antonio Alfonso Baena Baldomero\*, Teresa Rueda Villar\*\*, Sergio Ruiz Doblado\*\*\*.

\* Facultativo Especialista de Área Psiquiatría. Centro Salud Mental Osuna (Sevilla) \*\* Facultativo Especialista de Área Psiquiatría. Centro Salud Mental Écija (Sevilla) \*\*\* Director Unidad Gestión Clínica Psiquiatría. Hospital de la Merced. Osuna (Sevilla)

Correspondencia: Dr. Antonio A. Baena-Baldomero. Servicio de Psiquiatría. Hospital de la Merced. Avda. Constitución, 2. 41640 Osuna (Sevilla). Tfno-fax: 955 077257 E-mail: analaf.baena@gmail.com

Declaración de intereses: Antonio Alfonso Baena-Baldomero y Teresa Rueda-Villar no declaran conflictos de intereses. Sergio Ruiz-Doblado ha actuado como consultor para HealthCare Advisory Board (Montreal, Canadá) y Leadphysician (Londres, UK), como speaker para Janssen-Cilag, Lilly y Otsuka Pharmaceuticals, ha percibido derechos de autor de Doyma-Elsevier, y ha actuado como revisor para la Revista Española de Salud Pública, JEADV, BioMed Central y Clinical Drugs Investigation. Los autores no han recibido apoyo económico, becas, subvención o soporte de otra índole por parte de ninguno de los laboratorios comercializadores de disulfiram o cianamida cálcica en España.

**Resumen.**

El uso de interdictores, hoy día, está plenamente vigente en el tratamiento de la dependencia alcohólica. De los dos existentes ( cianamida cálcica y disulfiram ) es del segundo del que existe más literatura que avala su uso y el único aprobado por la Food and Drug Administration ( FDA ) norteamericana. Sin embargo, hasta la fecha no existe un cuerpo de evidencia suficiente, siendo aún los datos disponibles incompletos.

El uso de dichos fármacos requerirá un seguimiento médico estrecho por sus potenciales graves efectos secundarios. La eficacia terapéutica se relaciona con el cumplimiento de la medicación y, por eso, la administración supervisada mejora notablemente su eficacia. Son, por tanto, útiles en pacientes seleccionados y motivados en el contexto de otras intervenciones y medidas psicoterapéuticas y psicosociales.

Por otro lado, el uso de disulfiram en población psiquiátrica y especialmente en la psicótica con dependencia a alcohol no está contraindicado absolutamente, aceptándose actualmente su uso a dosis no elevadas. Debe reservarse para casos estabilizados, con demostrada buena cumplimentación de los tratamientos farmacológicos y con capacidad para otorgar su consentimiento informado.

**Palabras clave:** disulfiram, cianamida cálcica, alcoholismo, tratamiento, psicosis.

### Abstract.

Interdictors use today, is fully effective in the treatment of alcohol dependence. Of the two existing (calcium cyanamide and disulfiram), is the second one which is supported by a consistent body of literature, and the only one approved by the Food and Drug Administration (FDA). However, to date there is no sufficient body of evidence, while still insufficient data.

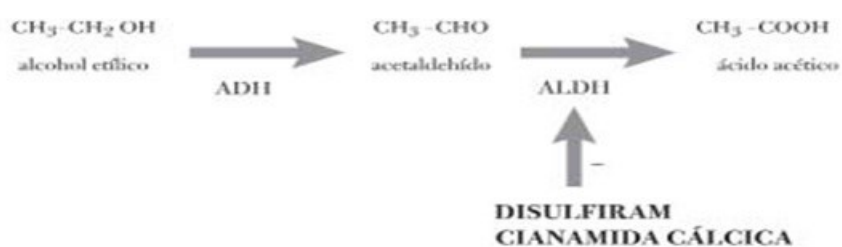
The use of these drugs requires close medical monitoring because of potential serious side effects. The therapeutic efficacy is related to medication compliance and, therefore, supervised administration significantly improves efficiency. They are therefore useful in selected patients and motivated in the context of other interventions and psychotherapeutic and psychosocial approaches.

On the other hand, the use of disulfiram in psychiatric population, especially in psychotic with alcohol dependence, is not currently absolutely contraindicated, accepting its use at doses not high. Interdictors in psychiatric populations must be reserved for stabilized cases, with proven good adherence to drug treatments, and with the ability to give informed consent.

**Keywords:** disulfiram, cyanamide, alcoholism, treatment, psychosis.

### Introducción. Fármacos interdictores.

Son fármacos que bloquean el metabolismo del alcohol mediante la inhibición de la aldehído-deshidrogenasa (ALDH), lo cual favorece la acumulación de acetaldehído que provoca aparición de síntomas tales como náuseas, taquicardia, mareo-vértigo, sudoración profusa, rubefacción facial, visión borrosa, cefalea, hipotensión ortostática y sensación de dificultad respiratoria. Los síntomas pueden aparecer a los 10-20 minutos de haber consumido alcohol. Su intensidad es proporcional a la dosis del fármaco y a la cantidad de alcohol ingerido. En los casos más graves (y raros) se puede complicar con insuficiencia respiratoria, arritmia, infarto de miocardio, colapso cardiovascular, convulsiones e incluso la muerte.



El disulfiram y la cianamida cálcica son los fármacos interdictores o aversivos más conocidos. 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 produce un bloqueo reversible de la acetaldehído-deshidrogenasa y requiere una administración cada 12 horas. Se recomienda una posología oral de 36-75 mg./día, es decir 12 - 25 gotas/día, (repartido en dos tomas), teniendo en cuenta que cada gota equivale a 3 mgr. de cianamida. 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.

El Disulfiram se administra por vía oral, en dosis de 250 - 500 mg./24h, 1 ó 2 comprimidos/24 horas. Dado que el bloqueo enzimático que produce es más persistente, su efecto farmacológico puede seguir disuadiendo al paciente sobre la posibilidad de beber alcohol durante los días siguientes a la suspensión del fármaco. En teoría, cuando se toma todos los días, su efecto puede persistir durante 7 días o incluso más después de la última toma, pero depende de la idiosincrasia de cada paciente.

Si el paciente ha sido informado del funcionamiento del disulfiram y se siente comprometido con la abstinencia continuada de bebidas alcohólicas, cuando toma disulfiram con regularidad consigue un efecto cognitivo y motivacional, como si el alcohol ya no estuviera “disponible” para él. Cuando el paciente experimenta dicha sensación, disulfiram puede conseguir incluso un efecto anticraving (1).

Sin embargo, cuando el paciente no está comprometido con la abstinencia continuada y, particularmente, cuando prueba a beber a pesar de estar tomando disulfiram, su efecto se reduce considerablemente. Además puede llegar a ser peligroso tras un consumo importante, o incluso tóxico tras consumos pequeños pero reiterados de alcohol durante un tiempo prolongado. Otro posible inconveniente es que si el paciente se “olvida” de tomar disulfiram, puede regresar al estado previo, en el cual el alcohol vuelve a estar “disponible” para él y reaparece el riesgo de recaída.

De forma gráfica, las principales diferencias entre disulfiram y cianamida cálcica las podemos ver en el siguiente cuadro:

	DISULFIRAM	CIANAMIDA
E F E C T O	Prolongado (hasta 15 días)	Reversible (24 horas)
I N I C I O D E L E F E C T O	12 horas después	1-2 horas después
P O T E N C I A L H E P A T O T O X I C O	+	+++
D O S I S D I A R I A	250-500 mg (1-2 comprimidos) (monodosis)	75 mg (12-0-12 gotas)
R E Q U I E R E T R A T A M I E N T O C O N T I N U A D O	SI	NO
P A R A P A S A R D E U N M E D I C A M E N T O A L O T R O, C O N V I E N E	Esperar 10 días	Esperar 24 horas

En los últimos años no han surgido nuevas aportaciones en la farmacopea de los interdictores. El disulfiram (junto a otros dos fármacos no interdictores, que veremos en otros capítulos de esta misma monografía como el acamprosato y la naltrexona) son los tres únicos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) y con respaldo en la literatura médica, incluyendo revisiones recientes ( 2 ).

La cianamida ha sido poco estudiada, y son escasos los trabajos de interés (3) (4) (5). La mayor parte de la literatura que respalda la utilidad de los interdictores hace referencia al disulfiram. Esta sustancia, cuando se administra sola en dosis terapéutica, se considera relativamente no tóxica y con escasos efectos secundarios. El efecto más frecuente es una ligera somnolencia durante los primeros días. Otros posibles efectos son fatiga, cefalea, erupciones acneiformes y sabor metálico o a ajo.

Ambos aversivos se han relacionado con hepatitis (6), provocando lesiones citoplasmáticas características similares a los cuerpos de Lafora en áreas portales y periportales, continuándose con fibrosis el tejido inflamatorio. La hepatitis fulminante es el efecto adverso más grave inducido descrito por disulfiram, pero muy raro, y se ha relacionado con la alergia al níquel (7). En Japón la cianamida es ampliamente utilizada.

Tamai et al (8), en el primer estudio comparativo entre ambos aversivos en una muestra de 408 pacientes con alcoholismo que inician un tratamiento de deshabituación y rehabilitación de 3 meses, encuentra unas tasas de elevación de transaminasas persistentes tras deshabituación, más elevadas y con significación estadística en los que tomaron cianamida cálcica que en los tratados con disulfiram. Además existe una mayor tasa de reelevación tras deshabituación en los tratados con cianamida y en aquellos que la habían tomado previamente. La hepatopatía 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 con controles periódicos.

Es conveniente entregar al paciente y familiares un listado de los productos cosméticos, medicamentos líquidos, alimentos o bebidas que pueden contener alcohol y que tiene que evitar tomar mientras se encuentre en tratamiento con disulfiram o cianamida. Asimismo, sería deseable también que, tanto el paciente como un familiar responsable, firmen el consentimiento informado, una vez recibida una minuciosa información sobre dichos fármacos y también tras entregarle al paciente una tarjeta identificativa en la que conste que está siendo tratado con disulfiram o cianamida. Esta tarjeta debe describir los síntomas más frecuentes como resultado de la reacción disulfiram-alcohol (1) o síndrome del acetaldehído.

El Disulfiram está contraindicado en pacientes con alteraciones cardiovasculares, en el embarazo y en las psicosis agudas. Se debe tener especial precaución en pacientes con cirrosis hepática, bronquitis crónica, diabetes mellitus, hipotiroidismo, epilepsia e insuficiencia hepática. Respecto a sus interacciones, el disulfiram prolonga la vida media de diversos fármacos como fenitoína (toxicidad hepática), warfarina (aumenta concentraciones plasmáticas), isoniacida y rifampicina (neurotoxicidad), diacepam y clordiacepóxido, de los cuales convendrá disminuir sus dosis en caso de que el paciente los tuviera que tomar. A su vez, los antagonistas alfa y betadrenérgicos y las fenotiazinas potencian los efectos del disulfiram (9).

### **Disulfiram en el tratamiento del alcoholismo.**

El disulfiram fue el primer fármaco disponible aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento del alcoholismo. A pesar de su dilatada historia (1948), el número de ensayos clínicos controlados es escaso.

En 1986, Fuller et al (10) publicaron un riguroso estudio controlado a doble ciego sobre tratamiento con disulfiram en el que 605 varones alcohólicos fueron tratados con 250 mg/día de disulfiram, 1 mg/día de disulfiram (dosis ineficaz) o 50 mg de riboflavina durante un año. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de abstinencia o la duración del tiempo transcurrido hasta el primer consumo entre los tres grupos.

Los pacientes del grupo que tomaron 250 mg de disulfiram consumieron menor cantidad de alcohol tras recaer que los otros dos grupos. La conclusión de los autores fue que el disulfiram no mejora la tasa de abstinencia ni retrasa la reanudación del consumo de alcohol, pero puede reducir la severidad del consumo después de la recaída. También se demostró en este estudio la falta de adherencia en la toma de medicación, lo que limita su uso clínico.

Revisiones posteriores (11) (12) concluyen que el disulfiram disminuye el número de días de consumo y la cantidad de alcohol consumida, pero no aumenta la tasa de abstinencia. Fuller & Gordis (13) demostraron que la efectividad del disulfiram está relacionada con la adherencia al régimen de tratamiento. Chick et al (14) demuestran del mismo modo que la supervisión de la administración de disulfiram por personal clínico o por un miembro de la familia aumenta la eficacia de esta medicación.

Para intentar asegurar el cumplimiento se han utilizado implantes subcutáneos (800-1000 mg), pero las concentraciones plasmáticas son menores que las alcanzadas por vía oral y no se ha establecido la eficacia ni la seguridad. No hay evidencias que sustenten el uso de estos implantes de disulfiram (11) (15).

Por otra parte, Laaksonen et al (16), en un estudio abierto, multicéntrico y comparativo entre disulfiram, naltrexona y acamprosato, señalan que la administración supervisada de disulfiram consigue una mayor reducción del número de días de consumo excesivo de alcohol, del consumo semanal de alcohol, un mayor número de días sin beber y también mayor número de días hasta el primer consumo de alcohol, en comparación a los pacientes que tomaron naltrexona o acamprosato.

El primer estudio comparativo de disulfiram con naltrexona lo realizan De Sousa & De Sousa en 2004 (17), encontrando que los pacientes que tomaron disulfiram presentaron un mayor número de días de abstinencia hasta la primera recaída y un mayor porcentaje de pacientes que permanecieron sin beber durante los 12 meses de tratamiento. De este modo, disulfiram sería superior a naltrexona en los pacientes que contaban con apoyo familiar, aunque los pacientes con naltrexona reportaron unos niveles más bajos de deseo de consumir. En otro estudio, realizado en el año siguiente por los mismos autores, disulfiram resultó superior al acamprosato para la prevención de recaídas, ya que el 88% de los pacientes que tomaron disulfiram se mantuvieron en remisión, en comparación al 46% de los que tomaron acamprosato (18).

Diehl et al (19), en un estudio retrospectivo (2002-2007) de una muestra de 353 sujetos con dependencia a alcohol realizado en Alemania, concluyen apoyando la tesis de que disulfiram es una herramienta importante dentro del tratamiento del alcoholismo, encontrándolo además más efectivo que el acamprosato, especialmente en aquellos pacientes con dependencia de larga duración.

#### **Uso de interdictores en pacientes psiquiátricos.**

El uso del disulfiram se ha relacionado con la aparición de síntomas psiquiátricos y el empeoramiento de trastornos psiquiátricos previos, pudiendo producir ansiedad, depresión, delirium, manía y psicosis con una estimación de prevalencia que varía del 2 al 20 % (20). Por este motivo se ha postulado su no idoneidad o incluso su contraindicación en este grupo poblacional. Sin embargo, en la revisión realizada por Larson et al. (21) se señala que, en general, estos trabajos han sido realizados antes de 1970, con definiciones de los síntomas psiquiátricos no estandarizadas y con series de casos aisladas y dosis elevadas de disulfiram (no era infrecuente el uso de 1 a 2 g/día).

Se ha especulado que la psicosis por disulfiram se debe al bloqueo de la dopamina-beta-hidroxilasa. Un metabolito del disulfiram, el dietilditiocarbamato, inhibe la enzima dopamina-beta-hidroxilasa, lo que generaría un incremento de la dopamina y una disminución de la síntesis de noradrenalina. El aumento de la dopamina se ha relacionado con trastornos psicóticos y confusionales, y la disminución de la noradrenalina con la depresión. También se ha postulado que los productos de la descomposición del disulfiram podrían, por sus efectos tóxicos, causar psicosis.

Branchey et al (22) en un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo, estudiaron a 202 varones alcohólicos sin historia psiquiátrica que recibieron durante más de un año 250 mg/día de disulfiram. Se encontró una incidencia del 2,4% de trastornos psiquiátricos, sin diferencias significativas respecto a los grupos tratados con 1 mg/día de disulfiram (204 varones) o placebo (199 varones).

Los trastornos detectados en el grupo tratado con disulfiram fueron depresión mayor en cuatro pacientes y trastorno esquizoafectivo en uno. En esta línea argumental, algunos autores opinan que el disulfiram no debe utilizarse en la esquizofrenia porque puede inducir recaídas psicóticas. Otros, sin embargo, manifiestan que aunque el disulfiram puede empeorar transitoriamente los síntomas esquizofrénicos, debe recomendarse su uso para ayudar a mantener la abstinencia y conseguir la remisión global de los síntomas (21) (23). Realmente existen pocos estudios sobre el uso de disulfiram en pacientes psiquiátricos.

En 1986, en un estudio naturalístico, Kofoed et al (24) analizan a 32 pacientes con trastornos psiquiátricos (esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno de personalidad, trastorno de ansiedad) y abuso o dependencia del alcohol tratados con disulfiram dentro de un programa ambulatorio, sin que encontraran complicaciones ni empeoramiento de los síntomas psiquiátricos con su administración a dosis bajas (250 mg/día). Las tasas de cumplimiento fueron casi similares a las encontradas en pacientes alcohólicos sin otros trastornos psiquiátricos.

Comparando la eficacia de los interdictores respecto a otras modalidades de tratamiento, algunos trabajos (25) han encontrado magnitudes más elevadas a favor de éstos: Acamprosato: 0.26, Naltrexona: 0.28, Tratamiento psicossocial: 0.37, Disulfiram / cianamida: 0.53.

En otro estudio multicéntrico relativamente reciente (26), 254 pacientes con un trastorno psiquiátrico del eje I y dependencia concomitante del alcohol fueron tratados durante 12 semanas a nivel ambulatorio con disulfiram (250 mg/día) y/o naltrexona (50 mg/día). Los pacientes fueron aleatorizados en cuatro grupos: naltrexona sola, placebo solo, disulfiram y naltrexona, o disulfiram y placebo. Se obtuvo una tasa alta de abstinencia en todos los grupos (casi el 70 % de todos los pacientes logró la abstinencia completa durante las 12 semanas del ensayo). Los pacientes tratados con fármacos conseguían, de forma significativa, más semanas consecutivas de abstinencia y tenían menor craving que los tratados con

placebo, pero no se hallaron diferencias significativas en otras medidas del consumo de alcohol entre los diferentes grupos.

La combinación de naltrexona y disulfiram no aportó ventajas sobre el uso de cualquiera de estos fármacos solo. Sorprende que el cumplimiento global del tratamiento con disulfiram fue muy bueno y que los niveles de craving en estos pacientes resultaron menores que en los tratados con naltrexona. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la aparición de efectos secundarios graves. Aunque la tasa de efectos secundarios con el uso de estos fármacos para el alcoholismo se incrementó, no fue diferente de las encontradas en ensayos previos en pacientes alcohólicos no duales. Los pacientes tratados con disulfiram referían menos síntomas de ansiedad y más quejas somáticas, como náuseas y dolor abdominal, mientras que la inquietud y el nerviosismo se asociaron al tratamiento con naltrexona.

Resulta interesante destacar que los pacientes que tomaron cualquier medicación, comparados con los del grupo placebo, presentaron menor tasa de ideación paranoide. Esto contradice directamente los primeros trabajos que afirmaban que el disulfiram podía precipitar psicosis, si bien en aquéllos, como ya se ha mencionado, se utilizaron dosis muy elevadas.

En cuanto a las interacciones de los interdictotes con los psicofármacos, no se han descrito interacciones clínicamente significativas del disulfiram con la mayoría de los antipsicóticos disponibles, y sólo se ha señalado de forma aislada con alguna fenotiazina como la perfenazina (27). En cuanto a los antidepresivos, se han descrito cuadros de delirium en asociación a IMAOS ( tranilcipromina ) (28).

Recapitulando finalmente sobre la cuestión que nos ocupa, algunos autores apuntan la posible utilidad de disulfiram en pacientes esquizofrénicos con dependencia de alcohol (junto al acamprosato y naltrexona) (29), mientras que otros, en una revisión sistemática reciente (30), no encuentran, dentro del abordaje farmacológico de los pacientes esquizofrénicos con patología dual, evidencia clínica para el uso del disulfiram.

En este metanálisis aparecerían sólo ligeras ventajas para los agentes antipsicóticos de segunda generación sobre los antipsicóticos convencionales en lo que respecta a la mejora de los distintos síntomas psicopatológicos, ansiedad reducida, y una mayor reducción del consumo de sustancias, así como para el uso de fármacos anticraving (naltrexona), derivando la evidencia principalmente de estudios abiertos o series de casos (evidencia pobre) (30).

Nuestro criterio es que el disulfiram no debería estar contraindicado de forma absoluta en pacientes psicóticos con dependencia del alcohol. No hay datos que avalen su uso en esta población clínica si bien pueden aportar algún beneficio en casos concretos sin provocar exacerbaciones psicopatológicas o secundarismos graves. Su utilización se descartaría en los pacientes con episodios psicóticos agudos, depresión, deterioro cognitivo, conducta impulsiva o riesgo de suicidio.

Por supuesto, el paciente debe estar capacitado para comprender los posibles efectos secundarios si consume alcohol y dar su consentimiento. Se aconseja que el paciente debe encontrarse estabilizado en un programa terapéutico y haber demostrado un buen cumplimiento de los tratamientos farmacológicos previos. No se recomiendan dosis mayores de 250 mg/día, y es muy aconsejable que la toma de la medicación sea supervisada.

### **Bibliografía.**

- 1 Guardia J.: Avances en el tratamiento farmacológico del alcoholismo. En Aizpiri, J, Marcos, J.F. (Eds.) Actualización del tratamiento del alcoholismo. Barcelona: Masson; 1996. p. 65-96
- 2 Soyka M, Rösner S. Emerging drugs to treat alcoholism. *Expert Opin Emerg Drugs* 2010 ; 15: 695-711.
- 3 Peachey JE, Annis HM, Bornstein ER, Sykora K, Maglana SM, Shamaï S. Calcium carbimide in alcoholism treatment. A placebo-controlled, double-blind clinical trial of short-term efficacy. *Br J Addict* 1989; 84: 877-87
- 4 Annis HM, Peachey JE. The use of calcium carbamide in relapse prevention counselling: results of a randomized controlled trial. *Br J Addict* 1992;87: 63-72.
- 5 Niederhofer H, Staffen W, Alois M. Comparison of cyanamide and placebo in the treatment of alcohol dependence of adolescents. *Alcohol Alcoholism* 2003; 38: 50-3.
- 6 Vázquez JJ, Díaz de Otazu R, Guillen FJ, Zozaya J, Pardo FJ. Hepatitis induced by drugs used as alcohol aversion therapy. *Diagn Histopathol* 1983; 6: 29-37.
- 7 Brewer C, Hardt F. Preventing disulfiram hepatitis in alcohol abusers: inappropriate guidelines and the significance of nickel allergy. *Addiction Biology* 1999; 4: 303–308.
- 8 Tamai H, Yokoyama A, Okuyama K, Takahashi H, Maruyama K, Suzuki Y. Comparison of cyanamide and disulfiram in effects on liver function *Alcohol Clin Exp Res* 2000 ;24: 97S-99S.
- 9 Szerman N, Álvarez C, Casas M (Eds) *Patología dual en esquizofrenia. Opciones terapéuticas. Interdictores en esquizofrenia.* Barcelona: Masson; 2007. p. 63-72.
- 10 Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR, Derman RM, Emrick CD, Iber FL, et al. Disulfiram treatment of alcoholism. *J Am Med Assoc* 1986; 256:1449-55
- 11 Hughes JC, Cook U. The efficiency of disulfiram: a review of outcome studies. *Addiction* 1997; 92 : 381-395.
- 12 Garbutt JC, West SL, Carey TS, Lohr KN, Crews FT. Pharmacological. treatment of alcohol dependence: a review of the evidence. *JAMA* 1999 ;281: 1318-25
- 13 Fuller R, Gordis E. Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today? *Addiction* 2004; 99: 21-24.
- 14 Chick J. Disulfiram: cautions on liver function; how to supervise. *Addiction* 2004; 99: 25-28.
- 15 Fuller R, Branchey L, Brightwell DR, Derman RM, Emrick CD, Iber FL, et al. Disulfiram treatment of alcoholism. *JAMA* 1986; 256: 1449-55
- 16 Laaksonen E, Koski-Jännes 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. *Alcohol Alcohol* 2008; 43:53–61.



17 De Sousa A , de Sousa A. Naltrexona vs disulfiram: A one year follow up of alcohol dependence treatment. *Alcohol Alcohol* 2004; 39: 528-31.

18 De Sousa A , de Sousa A. An open randomized study comparing disulfiram and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Alcohol* 2005;40:545-8.

19 Diehl A, Ulmer L, Mutschler J, Herre H, Krumm B, Croissant B. Why is Disulfiram Superior to Acamprosate in the Routine Clinical Setting? A Retrospective Long-term Study in 353 Alcohol-dependent Patients. *Alcohol and Alcoholism* 2010;45:271-277.

20 Quail M, Karelse RH. Disulfiram psychosis. A case report. *South Afr Med J.* 1980;57:551-2.

21 Larson EW, Olincy A, Rummans TA, Morse RM. Disulfiram Treatment of Patients with Both Alcohol Dependence and Other Psychiatric Disorders: A Review. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1992; 16 :125-130

22 Branchey L, Davis W, Lee KK, Fuller RK. Psychiatric complications of disulfiram treatment. *Am J Psychiatry* 1987;144: 1310-2.

23 Mueser KT, Noordsy DL, Fox L, Wolfe R. Disulfiram treatment for alcoholism in severe mental illness. *Am J Addict* 2003 ;12: 242-52.

24 Kofoed L, Kania J, Walsh T, Atkinson RM. Outpatient treatment of patients with substance abuse and coexisting psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 867-72.

25 Berglund M (ed.) *Treating alcohol and drug abuse. An evidence-based review.* Londres: Wiley; 2003. p. 1449-55.

26 Petrakis IL, O'Malley S, Rounsaville B, Poling J, McHugh-Strong C, Krystal JH. Naltrexone Study Collaboration Group. Naltrexone augmentation of neuroleptic treatment in alcohol abusing with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 172:291-297.

27 Hansen LB, Larsen NE. Metabolic interaction between perphenazine and disulfiram. *Lancet* 1982 ;25:1472.

28 Blansjaar BA, Egberts TC. Delirium in a patient treated with disulfiram and tranlylcipromine. *Am J Psychiatry* 1995 ;152: 296.

29 Green AI. Substance abuse and schizophrenia: pharmacotherapeutic intervention. *J Subst Abuse* 2008 ;34: 61-71.

30 Wobrock T, Soyka M. Pharmacotherapy of patients with schizophrenia and substance abuse. *Expert Opin Pharmacother* 2009 ;10: 353-67.