

# MOUD y Cesación Tabáquica en Enfermedad Hepática



**Kevin Sevarino, MD, PhD, DFAAAP, FAPA, FASAM**

Director Médico, Academia Americana de Psiquiatría de Adicciones  
Profesor Clínico Asociado de Psiquiatría, Escuela de Medicina de Yale



Psychopharmacology  
Institute

En la siguiente sección, hablaremos sobre cómo ajustar los medicamentos para el trastorno por uso de opioides en pacientes con enfermedad hepática, y luego abordaremos la farmacoterapia para dejar de fumar.

# Metabolismo de la Buprenorfina



La insuficiencia hepática aumenta las concentraciones y las vidas medias



Sin efectos adversos, no representa un riesgo de seguridad

• Kumar, R., Viswanath, O., & Saadabadi, A. (2024, June 8). Buprenorphine. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459126/>  
• Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (n.d.). Medications for opioid use disorder: Quick start guide. U.S. Department of Health and Human Services. <https://tinyurl.com/25h5dczt>



Psychopharmacology  
Institute

La buprenorfina se metaboliza en el hígado, y las concentraciones plasmáticas tanto de la buprenorfina transmucosa como de la combinación buprenorfina-naloxona aumentan y sus vidas medias se prolongan en casos de insuficiencia hepática moderada a grave. Sin embargo, a menos que se observen efectos adversos, el aumento de los niveles de buprenorfina no representa un riesgo de seguridad real.

## \*References\*

- Kumar, R., Viswanath, O., & Saadabadi, A. (2024, June 8). Buprenorphine. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459126/>
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (n.d.). Medications for opioid use disorder: Quick start guide. U.S. Department of Health and Human Services. <https://tinyurl.com/25h5dczt>

# Naloxona en la enfermedad hepática



Los niveles de naloxona en sangre se ven más afectados



Se recomienda el monocomponente en casos graves

• Kumar, R., Viswanath, O., & Saadabadi, A. (2024, June 8). Buprenorphine. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459126/>  
• Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (n.d.). Medications for opioid use disorder: Quick start guide. U.S. Department of Health and Human Services. <https://tinyurl.com/25h5dczt>



Psychopharmacology  
Institute

Es interesante destacar que la naloxona en sangre se ve afectada en mayor medida que la buprenorfina, y esta diferencia se acentúa conforme aumenta el grado de insuficiencia hepática. Por lo tanto, en pacientes con insuficiencia hepática grave, el riesgo de precipitar un síndrome de abstinencia al iniciar buprenorfina-naloxona, así como el riesgo de efectos adversos, favorece el uso del monocomponente, especialmente durante la inducción.

## \*References\*

- Kumar, R., Viswanath, O., & Saadabadi, A. (2024, June 8). Buprenorphine. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459126/>
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (n.d.). Medications for opioid use disorder: Quick start guide. U.S. Department of Health and Human Services. <https://tinyurl.com/25h5dczt>

# Insuficiencia Hepática Grave



Reducir la dosis a la mitad



Duplicar los incrementos de titulación

• Kumar, R., Viswanath, O., & Saadabadi, A. (2024, June 8). Buprenorphine. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459126/>  
• Fareed, A., Vayalapalli, S., Casarella, J., & Drexler, K. (2012). Effect of buprenorphine dose on treatment outcome. *Journal of Addictive Diseases*, 31(1), 8–18.  
<https://doi.org/10.1080/10550887.2011.642758>



En casos de insuficiencia hepática grave, se recomienda reducir la dosis de buprenorfina o buprenorfina-naloxona a la mitad de lo habitual, duplicar los incrementos de titulación y monitorizar de cerca la posible aparición de sobredosis y toxicidad.

## \*References\*

- Kumar, R., Viswanath, O., & Saadabadi, A. (2024, June 8). Buprenorphine. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459126/>
- Fareed, A., Vayalapalli, S., Casarella, J., & Drexler, K. (2012). Effect of buprenorphine dose on treatment outcome. *Journal of Addictive Diseases*, 31(1), 8–18. <https://doi.org/10.1080/10550887.2011.642758>

# Consideraciones sobre la buprenorfina transdérmica



No estudiada en insuficiencia hepática grave



Las inyecciones de liberación prolongada no están recomendadas

Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (n.d.). Medications for opioid use disorder: Quick start guide. U.S. Department of Health and Human Services. <https://tinyurl.com/25h5dczt>



Psychopharmacology  
Institute

¿Qué ocurre con la buprenorfina transdérmica? No ha sido estudiada en insuficiencia hepática grave. En ese caso, conviene considerar un analgésico alternativo, ya que no es posible ajustar la dosis con rapidez. Cabe recordar que la vía transdérmica se utiliza principalmente para el manejo del dolor. En cuanto a las inyecciones de liberación prolongada, no se recomiendan en insuficiencia hepática moderada o grave, precisamente porque la formulación no permite ajustes rápidos de dosis. Si se excede la dosis y el paciente presenta sedación intensa, estreñimiento grave u otros efectos, será muy difícil revertir esa situación.

## \*References\*

- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (n.d.). Medications for opioid use disorder: Quick start guide. U.S. Department of Health and Human Services. <https://tinyurl.com/25h5dczt>

# Insuficiencia Hepática Moderada-Grave



Monitorizar de cerca los síntomas de sobredosis



Retirar el depósito si aparecen síntomas

Fareed, A., Vayalapalli, S., Casarella, J., & Drexler, K. (2012). Effect of buprenorphine dose on treatment outcome. *Journal of Addictive Diseases*, 31(1), 8–18. <https://doi.org/10.1080/10550887.2011.642758>



Psychopharmacology  
Institute

Ante el desarrollo de insuficiencia hepática moderada a grave, es fundamental monitorizar de cerca cualquier signo o síntoma de sobredosis. Si estos aparecen dentro de las dos semanas posteriores a la administración, podría ser necesario retirar el depósito. Personalmente, nunca he tenido que hacerlo, pero en ese caso habría que derivar al paciente a un cirujano.

## \*References\*

- Fareed, A., Vayalapalli, S., Casarella, J., & Drexler, K. (2012). Effect of buprenorphine dose on treatment outcome. *Journal of Addictive Diseases*, 31(1), 8–18. <https://doi.org/10.1080/10550887.2011.642758>

# Efectos Hepáticos de la Buprenorfina



Las elevaciones en las pruebas de función hepática son poco frecuentes



El fabricante reporta casos de hepatitis con ictericia

Fareed, A., Vayalapalli, S., Casarella, J., & Drexler, K. (2012). Effect of buprenorphine dose on treatment outcome. *Journal of Addictive Diseases*, 31(1), 8–18. <https://doi.org/10.1080/10550887.2011.642758>



Psychopharmacology  
Institute

Con el uso de buprenorfina, las elevaciones en las pruebas de función hepática son poco frecuentes y no suelen tener relevancia clínica. Pueden ser más comunes en pacientes que reciben buprenorfina y tienen una infección concomitante por el virus de la hepatitis C. La información de prescripción del fabricante señala que se han reportado casos de hepatitis con ictericia en pacientes que reciben buprenorfina, incluyendo casos que progresaron hasta la insuficiencia hepática. Sin embargo, estos estudios no controlaron adecuadamente la presencia de uso intravenoso de drogas ni de hepatitis B y C como comorbilidades. Por eso, en la práctica clínica, no suelo observar problemas hepáticos atribuibles a la buprenorfina.

## \*References\*

- Fareed, A., Vayalapalli, S., Casarella, J., & Drexler, K. (2012). Effect of buprenorphine dose on treatment outcome. *Journal of Addictive Diseases*, 31(1), 8–18. <https://doi.org/10.1080/10550887.2011.642758>

# Monitorización de la Función Hepática



Evaluar la función hepática antes de iniciar el tratamiento



Monitorizar cada seis meses durante el tratamiento

• Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (n.d.). Medications for opioid use disorder: Quick start guide. U.S. Department of Health and Human Services. <https://tinyurl.com/25h5dczt>

• Fareed, A., Vayalapalli, S., Casarella, J., & Drexler, K. (2012). Effect of buprenorphine dose on treatment outcome. *Journal of Addictive Diseases*, 31(1), 8–18. <https://doi.org/10.1080/10550887.2011.642758>



Psychopharmacology  
Institute

Se recomienda evaluar la función hepática antes de iniciar la buprenorfina para el trastorno por uso de opioides y de forma periódica durante el tratamiento. En mi práctica, lo hago cada seis meses en pacientes que están en tratamiento con buprenorfina. Para la buprenorfina inyectable de liberación prolongada, el fabricante recomienda monitorizar la función hepática mensualmente.

## \*References\*

- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (n.d.). Medications for opioid use disorder: Quick start guide. U.S. Department of Health and Human Services. <https://tinyurl.com/25h5dczt>
- Fareed, A., Vayalapalli, S., Casarella, J., & Drexler, K. (2012). Effect of buprenorphine dose on treatment outcome. *Journal of Addictive Diseases*, 31(1), 8–18. <https://doi.org/10.1080/10550887.2011.642758>

# Visión General de la Metadona



Farmacocinética poco estudiada



Iniciar con dosis bajas y titular lentamente

• Laks, J., & Alford, D. P. (2024). Treatment of opioid use disorder in patients with liver disease. *Clinical Liver Disease*, 23(1), e0207. <https://doi.org/10.1097/CLD.000000000000207>

• U.S. Food and Drug Administration. (2016). Methadone hydrochloride tablets: Prescribing information. <https://tinyurl.com/y2pktaae>



Psychopharmacology  
Institute

En cuanto a la metadona, aunque se metaboliza en el hígado, sorprendentemente su farmacocinética no ha sido evaluada de forma exhaustiva en pacientes con insuficiencia hepática. Una buena regla general, dado que en la disfunción hepática grave el aclaramiento de metadona disminuye, es iniciar con dosis bajas y aumentar lentamente, monitorizando signos de sedación y depresión respiratoria.

## \*References\*

- Laks, J., & Alford, D. P. (2024). Treatment of opioid use disorder in patients with liver disease. *Clinical Liver Disease*, 23(1), e0207. <https://doi.org/10.1097/CLD.000000000000207>
- U.S. Food and Drug Administration. (2016). Methadone hydrochloride tablets: Prescribing information. <https://tinyurl.com/y2pktaae>

# Consideraciones Hepáticas



Usar la mitad de la dosis en Child-Pugh C



Considerar a los pacientes trasplantados para el tratamiento

Laks, J., & Alford, D. P. (2024). Treatment of opioid use disorder in patients with liver disease. *Clinical Liver Disease*, 23(1), e0207. <https://doi.org/10.1097/CLD.0000000000000207>



Psychopharmacology  
Institute

En pacientes con Child-Pugh C, se debe iniciar con mucha cautela, comenzando con la mitad de la dosis estándar. En cuanto a los pacientes con trasplante hepático, no debemos negarles esta valiosa opción terapéutica.

## \*References\*

- Laks, J., & Alford, D. P. (2024). Treatment of opioid use disorder in patients with liver disease. *Clinical Liver Disease*, 23(1), e0207. <https://doi.org/10.1097/CLD.0000000000000207>

# Hallazgos de la Encuesta a Programas



El 38% de los programas consideró el trasplante hepático como una contraindicación relativa

• Fleming, J. N., Lai, J. C., Te, H. S., Said, A., Spengler, E. K., & Rogal, S. S. (2017). Opioid and opioid substitution therapy in liver transplant candidates: A survey of center policies and practices. *Clinical Transplantation*, 31(12), e13119. <https://doi.org/10.1111/ctr.13119>

• Kanchana, T. P., Kaul, V., Manzarbeitia, C., Reich, D. J., Hails, K. C., Munoz, S. J., & Rothstein, K. D. (2002). Liver transplantation for patients on methadone maintenance. *Liver Transplantation*, 8(9), 778-782. <https://doi.org/10.1053/jlts.2002.33976>



Psychopharmacology  
Institute

Una encuesta de 2017, Fleming et al., mostró que el 38% de los programas consideraba el trasplante hepático previo como una contraindicación relativa para iniciar metadona, y uno de ellos lo consideraba una contraindicación absoluta, lo cual no tiene respaldo en la evidencia clínica disponible.

## \*References\*

- Fleming, J. N., Lai, J. C., Te, H. S., Said, A., Spengler, E. K., & Rogal, S. S. (2017). Opioid and opioid substitution therapy in liver transplant candidates: A survey of center policies and practices. *Clinical Transplantation*, 31(12), e13119. <https://doi.org/10.1111/ctr.13119>
- Kanchana, T. P., Kaul, V., Manzarbeitia, C., Reich, D. J., Hails, K. C., Munoz, S. J., & Rothstein, K. D. (2002). Liver transplantation for patients on methadone maintenance. *Liver Transplantation*, 8(9), 778-782. <https://doi.org/10.1053/jlts.2002.33976>

# MOUD Después del Trasplante



Estudio pequeño mostró resultados positivos



Los ajustes de dosis dependen de la función hepática

Laks, J., & Alford, D. P. (2024). Treatment of opioid use disorder in patients with liver disease. *Clinical Liver Disease*, 23(1), e0207.  
<https://doi.org/10.1097/CLD.0000000000000207>



Psychopharmacology  
Institute

Si revisamos estudios muy pequeños, uno con 38 pacientes en metadona y solo 2 en buprenorfina, se observó una buena función del injerto a los 18 meses del trasplante en pacientes que continuaban con estos medicamentos. Sin embargo, dependiendo del grado de insuficiencia hepática, puede ser necesario reducir las dosis de los medicamentos para el trastorno por uso de opioides. Pero si el trasplante restaura la función hepática, estas opciones terapéuticas vuelven a estar disponibles.

## \*References\*

- Laks, J., & Alford, D. P. (2024). Treatment of opioid use disorder in patients with liver disease. *Clinical Liver Disease*, 23(1), e0207.  
<https://doi.org/10.1097/CLD.0000000000000207>

# Farmacoterapia para Dejar de Fumar



La vareniclina y los tratamientos de reemplazo de nicotina no requieren ajuste de dosis



El bupropión requiere reducción de dosis en insuficiencia hepática

- Huecker, M. R., Smiley, A., & Saadabadi, A. (2024, September 2). Bupropion. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470212/>
- Sprague, D., & Bambha, K. (2012). Drug-induced liver injury due to varenicline: A case report. *BMC Gastroenterology*, 12, Article 65. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-65>
- Voican, C. S., Corruble, E., Naveau, S., & Perlemuter, G. (2014). Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *The American Journal of Psychiatry*, 171(4), 404-415. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13050709>



Psychopharmacology  
Institute

Por último, no quiero dejar de mencionar la farmacoterapia para dejar de fumar. En presencia de enfermedad hepática, no existe recomendación de ajustar las dosis de vareniclina ni de los tratamientos de reemplazo de nicotina, como el parche, el chicle o el comprimido para chupar. Sin embargo, con bupropión en Child-Pugh B o C, se debe reducir la dosis aproximadamente a la mitad, y en insuficiencia hepática leve, conviene considerar también una reducción. No se recomienda utilizar la dosis más alta de bupropión XL, que es el comprimido de 450 mg.

## \*References\*

- Huecker, M. R., Smiley, A., & Saadabadi, A. (2024, September 2). Bupropion. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470212/>
- Sprague, D., & Bambha, K. (2012). Drug-induced liver injury due to varenicline: A case report. *BMC Gastroenterology*, 12, Article 65. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-65>
- Voican, C. S., Corruble, E., Naveau, S., & Perlemuter, G. (2014). Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *The American Journal of Psychiatry*, 171(4), 404-415. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13050709>

# Factores de Riesgo de Mortalidad



El tabaquismo encabeza la mortalidad en los trastornos por uso de sustancias

Peacock, A., Leung, J., Larney, S., Colledge, S., Hickman, M., Rehm, J., Giovino, G. A., West, R., Hall, W., Griffiths, P., Ali, R., Gowing, L., Marsden, J., Ferrari, A. J., Grebely, J., Farrell, M., & Degenhardt, L. (2018). Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addiction*, 113(10), 1905-1926. <https://doi.org/10.1111/add.14234>



Psychopharmacology  
Institute

Recordemos que fumar, más que el consumo de alcohol, es la principal causa de mortalidad física en personas con trastornos por uso de sustancias en todo el mundo. De hecho, incluso en la población general sin trastornos por uso de sustancias, el tabaquismo es la segunda causa de muerte. Muchos lo consideran la primera, pero olvidan que la obesidad y el sedentarismo ocupan ese lugar, debido a su impacto en las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.

## \*References\*

- Peacock, A., Leung, J., Larney, S., Colledge, S., Hickman, M., Rehm, J., Giovino, G. A., West, R., Hall, W., Griffiths, P., Ali, R., Gowing, L., Marsden, J., Ferrari, A. J., Grebely, J., Farrell, M., & Degenhardt, L. (2018). Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addiction*, 113(10), 1905-1926. <https://doi.org/10.1111/add.14234>

## Puntos Clave

- La enfermedad hepática grave puede requerir reducciones de dosis de metadona y buprenorfina



Como puntos clave de esta sección: en casos de enfermedad hepática grave, puede ser necesario reducir las dosis de metadona y buprenorfina, aunque no siempre es así.