



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), marzo-abril 2024,
Volumen 8, Número 2.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i2

FARMACOCINÉTICA DE LAS BENZODIACEPINAS EN PACIENTES CON FALLA HEPÁTICA EN UCI

PHARMACOKINETICS OF BENZODIAZEPINES IN PATIENTS WITH LIVER FAILURE IN ICU

Martín Martínez Peredo
Universidad Central de Venezuela

Andrea Gisette Soler Sierra
Fundación Universitaria Juan Corpas

Valentina Rivas García
Universidad del Sinú Elías Bechara Zainum, Colombia

Ingrid Lozano Castillo
Médico general de la Universidad Rafael Núñez, Colombia

Natalia Mejía Serrano
Universidad Pontificia Bolivariana, Colombia

Mario Andrés Beltrán Lugo
Universidad del Sinú Elías Bechara Zainum, Colombia

Juan Felipe Baquero Álvarez
Corporación Universitaria Remington, Colombia

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i2.10441

Farmacocinética de las Benzodiacepinas en Pacientes con Falla Hepática en UCI

Martín Martínez Peredo¹

martinfernanda2021@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-3199-6859>

Médico Internista

Universidad Central de Venezuela

Andrea Gissette Soler Sierra

andreasoler1215@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-7557-8204>

Médico General

Fundación Universitaria Juan Corpas

Valentina Rivas García

v-1010@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-3282-2428>

Médico General

Universidad del Sinú Elías Bechara Zainum
sede Montería, Colombia

Ingrid Lozano Castillo

lozaca-15@hotmail.com

Médico general de la Universidad Rafael Núñez
Colombia

Natalia Mejía Serrano

nataliamejia242@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-5257-1472>

Médico general

Universidad Pontificia Bolivariana
Colombia

Mario Andrés Beltrán Lugo

mariobetran97@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-0395-3642>

Médico general

Universidad del Sinú Elías Bechara Zainum
seccional Cartagena Colombia

Juan Felipe Baquero Álvarez

pipebaquero@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-1553-5667>

Médico General

Corporación Universitaria Remington
Colombia

¹ Autor principal

Correspondencia: martinfernanda2021@gmail.com

RESUMEN

Las benzodiazepinas son fármacos ampliamente usados para el tratamiento de los trastornos de insomnio y ansiedad, como también en el uso de anticonvulsivos, relajantes musculares, entre otros. A su vez hay que tener en cuenta que la mayoría de los fármacos por vía oral son liposolubles y su absorción va a depender de su velocidad e intensidad de la absorción gastrointestinal. Por lo tanto, las benzodiazepinas se caracterizan por una distribución rápida y un volumen de distribución amplio en equilibrio que se metabolizan en gran medida por efectos de diversos sistemas enzimáticos microsómicos en el hígado, lo que da como consecuencia la formación de metabolitos activos que se biotransforman con mayor lentitud que el compuesto original. Por ende hay que tener en cuenta su clasificación en la que va a depender de la duración de sus efectos de vida media, y la capacidad que tiene de provocar manifestaciones notorias como mareo, fatiga, aumento del tiempo de reacción, incoordinación motora, confusión y amnesia anterógrada. Por consiguiente, es de vital importancia saber que al momento de elegir un fármaco hay que considerar las posibles implicaciones para cada una de las dosificaciones de este y los resultados de cada paciente, ya que se tienen en cuenta cuatro fases importante en los factores clínicos como la aparición y la duración de los efectos del fármaco.

Palabras clave: benzodiazepina, insuficiencia hepática, farmacocinética, metabolismo hepático

Artículo recibido 15 febrero 2024

Aceptado para publicación: 18 marzo 2024



Pharmacokinetics of Benzodiazepines in Patients with Liver Failure in ICU

ABSTRACT

Benzodiazepines are drugs widely used for the treatment of insomnia and anxiety disorders, as well as in the use of anticonvulsants, muscle relaxants, among others. At the same time, it must be taken into account that most oral drugs are fat-soluble and their absorption will depend on their speed and intensity of gastrointestinal absorption. Therefore, benzodiazepines are characterized by rapid distribution and a large equilibrium volume of distribution that are largely metabolized by the effects of various microsomal enzyme systems in the liver, resulting in the formation of active metabolites that are biotransformed. more slowly than the original compound. Therefore, its classification must be taken into account, which will depend on the duration of its half-life effects, and the capacity it has to cause notable manifestations such as dizziness, fatigue, increased reaction time, motor incoordination, confusion and anterograde amnesia. Therefore, it is vitally important to know that when choosing a drug, the possible implications for each of its dosages and the results of each patient must be considered, since four important phases are taken into account in clinical factors such as the onset and duration of drug effects.

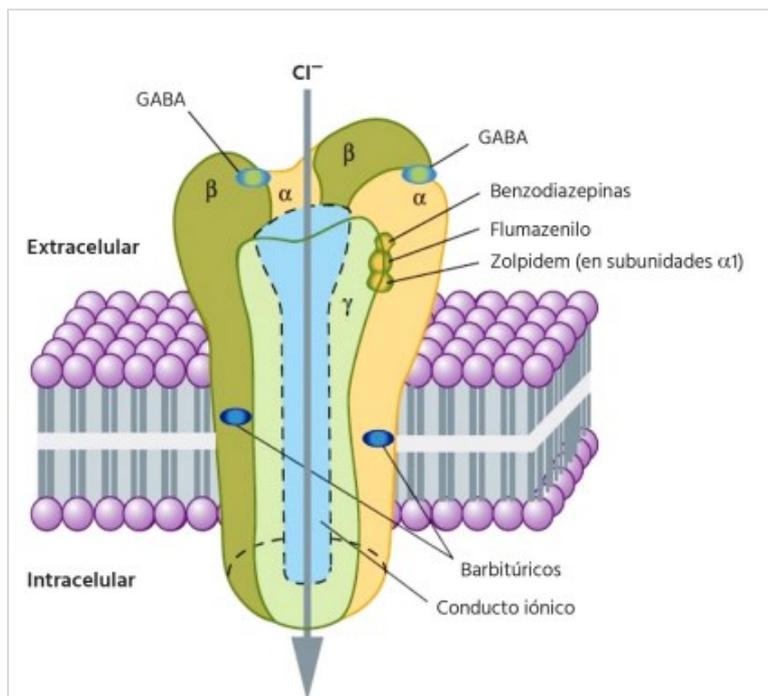
Keywords: benzodiazepine, liver failure, pharmacokinetics, hepatic metabolism



INTRODUCCIÓN

Las benzodiazepinas son fármacos caracterizados por ser usados principalmente para el tratamiento de los trastornos de ansiedad e insomnio, como agentes ansiolíticos e hipnóticos, pero también tiene otras indicaciones ya sea como anticonvulsivos, relajantes musculares, en la premedicación anestésica y en la desintoxicación alcohólica (). Las benzodiazepinas actúan promoviendo la unión del neurotransmisor ácido gamma aminobutírico (GABA) con el receptor $GABA_A$, un canal de cloro pentamérico activado por ligandos. El GABA se caracteriza por ser el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central (SNC), por lo que la acción de las benzodiazepinas ocasiona un aumento del efecto inhibitorio. El receptor $GABA_A$ presenta un sitio de unión único para las benzodiazepinas, sin embargo también posee sitios de unión para un gran variedad de agentes depresores del sistema nervioso central como los barbitúricos y los anestésicos (1). Como se observa en la **figura 1**. Por ello, es probable que diferentes benzodiazepinas actúen sobre diferentes sitios de unión específicos del receptor $GABA_A$ confiriéndoles diferentes efectos como ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, relajantes musculares y anticonvulsivante.

Figura 1. Sitio de unión de los ligandos del receptor $GABA_A$



Tomado de: CAÑÁS, M.; URTASUN, M. Benzodiazepinas: Uso crónico y deprescripción. *Folia Doc*, 2020.

Desde un punto de vista clínico, las benzodiazepinas se clasifican dependiendo la duración de sus efectos: de vida corta, intermedia y larga como se observa en la **tabla 1**. El tiempo de vida media es una característica importante ya que nos ayuda a la selección de la benzodiazepina que mejor se adapte para su uso clínico, asimismo como su relación con los efectos adversos (2). Los cuales los más frecuentes son: mareo, fatiga, aumento del tiempo de reacción, incoordinación motora, confusión y amnesia anterógrada (3).

Tabla 1. Propiedades de las benzodiazepinas: duración de los efectos y uso clínico.

Fármaco	Vida Media	Uso Clínico
Midazolam	Corta	Hipnótico
Alprazolam	Intermedia	Ansiolítico
Lorazepam	Intermedia	Ansiolítico
Diazepam	Larga	Anticonvulsivante
Oxazepam	Intermedia	Ansiolítico
Clobazam	Larga	Ansiolítico
Flunitrazepam	Larga	Hipnótico
Bromazepam	Intermedia	Ansiolítico

En cuanto a la farmacocinética, todas las benzodiazepinas se absorben por completo por vía oral, excepto el cloracepato. Debido a su liposolubilidad a pH fisiológico, las benzodiazepinas se caracterizan por una distribución rápida y un volumen de distribución amplio en equilibrio (4). En el líquido cefalorraquídeo la concentración es similar a la del fármaco libre en el plasma, capaces de atravesar la placenta y se excretan por leche materna. Las benzodiazepinas se metabolizan en gran medida por efectos de diversos sistemas enzimáticos microsómicos en el hígado, lo que da como consecuencia la formación de metabolitos activos que se biotransforman con mayor lentitud que el compuesto original. El metabolito activo resultado de estas reacciones se conjuga con ácido glucurónico y es eliminado a través de la orina (5). Las benzodiazepinas se metabolizan en los microsomas hepáticos. La alteración de la función hepática (flujo o actividad enzimática) ocasiona un incremento de su semivida de eliminación por descenso del aclaramiento hepático (6).

Como sabemos, el hígado es el principal órgano implicado en la biotransformación de cualquier sustancia ajena al organismo, incluidos los agentes químicos, los nutrientes, los fármacos y otros xenobióticos. Este hecho lo hace especialmente endeble a los fenómenos de toxicidad química (7). El aumento bioquímico aislado de la enzima hepática gamma-glutamil transpeptidasa es la reacción hepática a fármacos más frecuente que da como resultado un fenómeno de “inducción enzimática microsomal” sin repercusión patológica, pero muchos otros fármacos como la rifampicina y las benzodiazepinas también pueden causarla, como el alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, diazepam, flurazepam y triazolam (8). El patrón clínico de lesión hepática aguda por benzodiazepina se caracteriza por ser colestásico, esta lesión hepática de las benzodiazepinas se debe probablemente a un metabolito intermedio producido rara vez (9).

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica de información publicada más relevante en las bases de Pubmed, Scielo, bibliotecas nacionales e internacionales especializadas en temas tratados en el presente artículo. Posteriormente se utilizaron descriptores como: Benzodiazepina, insuficiencia hepática, farmacocinética, metabolismo hepático. Así mismo la búsqueda de artículos en español e inglés, se limitó por año de publicación y se utilizaron estudios clínicos y farmacológicos, para evaluar la variación de la farmacocinética de diferentes benzodiazepinas.

RESULTADOS

La farmacocinética de las benzodiazepinas en pacientes con insuficiencia hepática en la unidad de cuidados intensivos (UCI) es un aspecto crítico de la atención médica, considerando las posibles implicaciones para la dosificación del fármaco y los resultados de los pacientes. En personas con insuficiencia hepática, la capacidad del hígado para metabolizar fármacos se ve comprometida, lo que provoca alteraciones en el perfil farmacocinético de las benzodiazepinas. En la actualidad existe una variedad de benzodiazepinas disponibles para uso clínico. Los estudios farmacológicos y clínicos no han logrado mostrar diferencias cualitativas entre ellas, al unirse de forma más o menos idéntica a un receptor GABA_A con una subunidad $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, $\alpha 3$ - o $\alpha 5$. Sin embargo, las benzodiazepinas difieren en el potencial de unión al receptor, lo que significa que las dosis recomendadas varían. Aparte de las

diferencias en su mecanismo, las principales variaciones entre las benzodiazepinas individuales se encuentran en su farmacocinética y metabolismo (10) (11).

Cuando un medicamento se ingiere por vía oral, pasa por cuatro fases farmacocinéticas: absorción, distribución, metabolismo y eliminación. Estas fases afectan factores clínicos importantes como la aparición y la duración de los efectos del fármaco. Las variaciones en la farmacocinética juegan un papel importante en la selección de un agonista de benzodiazepina en particular. (12). Por ejemplo, la vida media de eliminación no es una medida de la duración de la acción del uso a corto plazo de benzodiazepinas. A su vez, la lipofilidad de un agonista de las benzodiazepinas determina en gran medida la velocidad de acción. Si se desea un efecto rápido, por ejemplo en caso de ansiedad o agitación aguda, entonces una benzodiazepina lipófila como el diazepam es una elección racional en el caso de la medicación oral. Adicionalmente, el factor de acumulación se puede utilizar para estimar el grado de acumulación de benzodiazepinas durante el uso crónico. En principio, la acumulación no se produce con la administración una vez al día de benzodiazepinas con una vida media de eliminación significativamente inferior a 24 horas, como oxazepam, temazepam o lorazepam (13).

Por lo anterior, la integridad de los órganos implicados en la farmacocinética de estos medicamentos es clave para el efecto deseado. El hígado tiene capacidad para metabolizar fármacos dependiendo del flujo sanguíneo hepático y de la actividad de las enzimas hepáticas, los cuales pueden verse afectados por la enfermedad hepática. La insuficiencia hepática puede influir en la unión de un fármaco a las proteínas plasmáticas. Estos cambios pueden ocurrir solos o en combinación; cuando coexisten, su efecto sobre la cinética de los fármacos es sinérgico, no simplemente aditivo. La cinética de los fármacos con baja extracción hepática es sensible a la insuficiencia hepática más que a los cambios en el flujo sanguíneo hepático, pero los fármacos que tienen un efecto de primer paso significativo son sensibles a las alteraciones del flujo sanguíneo hepático (14).

Todas las fases farmacocinéticas pueden verse afectadas. Es importante destacar que las benzodiazepinas se administran comúnmente por vía oral y su absorción puede verse afectada en pacientes con insuficiencia hepática debido a cambios en la función gastrointestinal. Sin embargo, en la UCI, la administración intravenosa puede ser más frecuente para garantizar una administración rápida y confiable del medicamento (). Al tiempo que se sufren cambios en la unión a proteínas y ocurren



alteraciones de los volúmenes de distribución pueden afectar la disponibilidad del fármaco en los sitios diana. Los pacientes en la UCI a menudo experimentan cambios fisiológicos que pueden influir aún más en la distribución de los medicamentos (15). Además, los cambios en el metabolismo en los pacientes con falla hepática pueden provocar una vida media prolongada de las benzodiazepinas, lo que aumenta el riesgo de acumulación del fármaco y una posible toxicidad (16). Así mismo, la función hepática deteriorada puede comprometer la eliminación de las benzodiazepinas del cuerpo. Las tasas de eliminación reducidas pueden contribuir a una exposición prolongada al fármaco, lo que requiere ajustes en la dosis y los intervalos de dosificación para prevenir efectos adversos (17).

En el caso del alprazolam tiene una biodisponibilidad oral de aproximadamente el 80 al 100 % con una unión a proteínas de entre el 79 y el 83 % (principalmente a la albúmina). Es ampliamente metabolizado por el CYP3A hepático. Un estudio realizado en 17 pacientes con cirrosis alcohólica sin ascitis, a quienes se le aplicaron pruebas de laboratorio de rutina anormales, retención de verde de indocianina (ICG) $t_{1/2}$ 10,5 frente a 2 a 4 min en individuos sanos), a los que se les administró una dosis oral única de 1 mg de alprazolam, el deterioro de la función hepática resultó en un 54% disminución del aclaramiento oral de alprazolam con un aumento correspondiente en la prolongación de la vida media ($t_{1/2}$) del fármaco y en el área bajo la curva de concentración plasmática/suero versus tiempo (AUC) en comparación con individuos sanos emparejados (18) (19). Por su parte, el midazolam es biotransformado casi por completo por CYP3A. Cuando los pacientes tienen insuficiencia hepática moderada, los cambios en la cinética del midazolam son modestos (20) (21). Después de una dosis intravenosa única de midazolam de 0,2 mg/kg en 10 pacientes con cirrosis alcohólica y un grado moderado de disfunción hepática (pruebas de laboratorio de rutina), el aclaramiento plasmático total (CLp) disminuyó un 37% en comparación con el grupo de control, el AUC aumentó un 57% y $t_{1/2}$ se prolongó en un 25% (CLp 24,12 vs 38,22 L/h, AUC 649 vs 414 $\mu\text{g/L} \cdot \text{h}$ y $t_{1/2}$ 2,8 vs 2,25 h) (22). En los casos de pacientes con cirrosis grave, después de una dosis intravenosa única de midazolam de 0,075 mg/kg, 7 pacientes con cirrosis alcohólica grave tuvieron una prolongación del doble del $t_{1/2}$ como resultado de una disminución significativa del CL (23). El triazolam tiene una biodisponibilidad oral de entre 44 y 53 % y aproximadamente un 89 % se une a las proteínas plasmáticas. Es ampliamente metabolizado por el CYP3A hepático. En pacientes con cirrosis, se observó sedación excesiva y se

atribuyó no sólo a una eliminación deficiente del fármaco sino también a una hipersensibilidad cerebral (24). Un estudio farmacocinético de zolpidem mostró que los niveles plasmáticos máximos se duplicaban en pacientes con cirrosis. Más importante aún, la vida media de eliminación aumentó de aproximadamente 2 h en individuos sin cirrosis a 10 h en aquellos con cirrosis, y la exposición total fue cinco veces mayor en el grupo de pacientes con cirrosis. La alteración del aclaramiento y la vida media más prolongada aumentan la duración de la acción, el riesgo de somnolencia por la mañana y, en consecuencia, el riesgo de caídas y fracturas (25).

El manejo de la farmacocinética de las benzodiazepinas en pacientes con insuficiencia hepática en la UCI requiere un enfoque multidisciplinario. La estrecha colaboración entre intensivistas, hepatólogos y farmacéuticos es esencial para adaptar la terapia farmacológica según la condición clínica específica del paciente y la gravedad de la disfunción hepática. La dosificación individualizada y la monitorización continua son componentes clave del tratamiento de estos pacientes para optimizar los beneficios terapéuticos y minimizar el riesgo de eventos adversos.

DISCUSIÓN

Se necesita una farmacoterapia personalizada para garantizar el uso seguro y adecuado de los medicamentos en pacientes con cirrosis. La presencia de cirrosis y sus complicaciones puede provocar cambios clínicamente importantes en la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos. Esto puede tener implicaciones para la seguridad de los medicamentos, ya que existe un mayor riesgo de reacciones adversas a los medicamentos y daño al paciente.

En la insuficiencia hepática, la capacidad del hígado para metabolizar medicamentos se ve comprometida, lo que lleva a una reducción del aclaramiento del fármaco (26). Las benzodiazepinas y sus metabolitos activos pueden acumularse en el torrente sanguíneo debido a una alteración del aclaramiento hepático. Esto puede provocar efectos prolongados del fármaco, aumentando el riesgo de sedación, depresión respiratoria y depresión del sistema nervioso central (27). En los niveles plasmáticos comparables (libres) de benzodiazepinas, se observó una sedación excesiva en los cirróticos en comparación con los controles (28) (29) Otro estudio demostró una mayor densidad de un tipo de receptor de benzodiazepinas ('tipo periférico') en el cerebro de pacientes fallecidos con Encefalopatía hepática. La activación conduce a la síntesis de neuroesteroides que pueden modular el sistema receptor

del ácido gamma-aminobutírico (GABA) y se ha relacionado con la patogénesis (30) (31). El diazepam se metaboliza principalmente por la vía del citocromo P450, que está alterada en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que se prolonga su duración de acción en estos pacientes. El diazepam produce varios metabolitos activos, a saber, oxazepam, desmetildiazepam y temazepam, que pueden provocar una sedación excesiva prolongada en pacientes con enfermedad hepática grave. El uso de oxazepam es seguro en la disfunción hepática, aunque no debe administrarse si los pacientes están obnubilados, como en el caso de la encefalopatía hepática (32). Teniendo en cuenta los riesgos asociados con las benzodiazepinas en la insuficiencia hepática, se pueden considerar agentes sedantes alternativos con diferentes vías metabólicas, como el propofol o la dexmedetomidina. Estos agentes se metabolizan y eliminan a través de vías que dependen menos de la función hepática (33). Para los pacientes de la UCI que requieren ventilación mecánica a largo plazo, la dexmedetomidina puede reducir significativamente la incidencia de delirio y la aparición de AGI, especialmente para los pacientes obesos, el uso de la sedación con dexmedetomidina tiene poco impacto en su función hepática y el metabolismo de los lípidos en sangre, y puede mejorar significativamente el pronóstico (34). Incluso, la sedación con dexmedetomidina se asoció con una tasa de mortalidad hospitalaria más baja que la sedación con midazolam y propofol o la sedación sin dexmedetomidina ($p < 0,001$) (35).

CONCLUSIÓN

Las benzodiazepinas comúnmente son utilizadas en el ámbito médico por su capacidad de producir diferentes efectos colaterales y cubrir diferentes tratamientos, sin embargo en diferentes estudios se ha encontrado múltiple variedad de benzodiazepinas, lo cual se ha logrado mostrar diferencias cualitativas entre ellas, como el mecanismo, farmacocinética y metabolismo. Por lo tanto, es importante destacar que las benzodiazepinas se administran comúnmente por vía oral, dado que su absorción puede verse afectada en pacientes con insuficiencia hepática debido a diversos cambios en la función gastrointestinal, al presentar diversos riesgos asociados a las benzodiazepinas en cuanto a la insuficiencia hepática se pueden considerar agentes sedantes alternativos con diferentes vías metabólicas, distinto a las funciones hepáticas, ya que la capacidad del hígado para metabolizar medicamentos se ve comprometida, lo que lleva a una reducción del aclaramiento del fármaco, provocando efectos prolongados del mismo, aumentando el riesgo de sedación, depresión respiratoria

y depresión del sistema nervioso central. Por ello al personal de la salud se le recomienda que en pacientes con insuficiencia hepática en UCI se le realice un enfoque multidisciplinario para poder adaptar una adecuada terapia farmacológica según las consecuencias clínica de cada uno de los pacientes y así prevenir cualquier tipo de eventos de riesgos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mihic SJ, Mayfield J, Harris RA. Hypnotics and Sedatives. En: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editores. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Thirteenth Edition. 13e ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2018. p. 339-53
2. O'Brien CP. Benzodiazepine use, abuse and dependence. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (2): 28-33
3. Markota M, Rummans TA, Bostwick JM, Lapid MI. Benzodiazepine Use in Older Adults: Dangers, Management, and Alternative Thera
4. Spina SP, Ensom MH. Clinical pharmacokinetic monitoring of midazolam in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2007;27:389–98
5. Fernández García Ariana, González Viña Abraham, Peña Machado María de los Ángeles. Bases científicas para el uso de las benzodiazepinas. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2003 ; 19(1).
6. Vuyk J, Sitsen E, Reekers M. Intravenous anesthetics. En: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, editores. *Miller's anesthesia*. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 821–63.
7. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis*, 22 (2002), pp. 145-55
8. Tejada Cifuentes Francisco. Hepatotoxicidad por Fármacos. *Rev Clin Med Fam.* 2010 Oct; 3(3): 177-191.
9. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. *Gastroenterology.* 2015;148:1340-52.e7
10. Duka T, Hollt V, Herz A. In vivo receptor occupation by benzodiazepines and correlation with the pharmacological effect. *Brain Res.* 1979;179:147-56 Medline . doi:10.1016/0006-8993(79)90498-0



11. Möhler H, Okada T. Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system. *Science*. 1977;198:849-51 Medline . doi:10.1126/science.918669
12. Greenblatt DJ, Miller LG, Shader RI. Neurochemical and pharmacokinetic correlates of the clinical action of benzodiazepine hypnotic drugs. *Am J Med*. 1990;88:18S-24S Medline . doi:10.1016/0002-9343(90)90281-H
13. Vinkers CH, Tijdink JK, Luykx JJ, Vis R. Kiezen voor de juiste benzodiazepine: werkingsmechanisme en farmacokinetiek [Choosing the correct benzodiazepine: mechanism of action and pharmacokinetics]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2012;155(35):A4900. Dutch. PMID: 22929751.
14. Rodighiero V. Effects of liver disease on pharmacokinetics. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1999 Nov;37(5):399-431. doi: 10.2165/00003088-199937050-00004. Erratum in: *Clin Pharmacokinet* 2000 Jun;38(6):491. PMID: 10589374.
15. Park GR, Miller E. What changes drug metabolism in critically ill patients--III? Effect of pre-existing disease on the metabolism of midazolam. *Anaesthesia*. 1996 May;51(5):431-4. doi: 10.1111/j.1365-2044.1996.tb07785.x. PMID: 8694153.
16. Dresser, L., J. Granton, and E. Fan. "Pharmacokinetic Alterations Associated with Critical Illness." *Clinical Pharmacokinetics* (2023).
17. Weersink, Rianne A., et al. "Safe use of medication in patients with cirrhosis: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations." *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 16.1 (2020): 45-57.
18. Greenblatt DJ, Wright CE. Clinical pharmacokinetics of alprazolam: therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24: 453–71.
19. Juhl RP, Van Thiel DH, Dittert LW, et al. Alprazolam pharmacokinetics in alcoholic liver disease. *J Clin Pharmacol* 1984; 24: 113–9.
20. Spina SP, Ensom MH. Clinical pharmacokinetic monitoring of midazolam in critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 2007 Mar;27(3):389-98. doi: 10.1592/phco.27.3.389. PMID: 17316150.
21. Shimizu R, Sonoyama T, Fukuhara T, Kuwata A, Matsuo Y, Kubota R. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the Novel Antiviral Agent Ensitrelvir Fumaric Acid, a SARS-CoV-2 3CL



- Protease Inhibitor, in Healthy Adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022 Oct 18;66(10):e0063222. doi: 10.1128/aac.00632-22. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36094202; PMCID: PMC9578392.
22. Pentikäinen PJ, Välisalm L, Himberg JJ, et al. Pharmacokinetics of midazolam following intravenous and oral administration in patients with chronic liver disease and in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 1989; 29: 272–7.
 23. MacGilchrist AJ, Birnie GG, Cook A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous midazolam in patients with severe alcoholic cirrhosis. *Gut* 1986; 27: 190–5.
 24. Bakti G, Fisch HU, Karlaganis G, et al. Mechanism of the excessive sedative response of cirrhotics to benzodiazepines: model experiments with triazolam. *Hepatology* 1987; 7: 629–38.
 25. Weersink RA, Drenth JP, Borgsteede SD. Why zolpidem increases the risk of falls and fractures in patients with cirrhosis. *JHEP reports.* 2022 Dec 1;4(12).
 26. Vaja, Rakesh, and Meenal Rana. "Drugs and the liver." *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 21.10 (2020): 517-523.
 27. Cotter, Thomas G., and Thomas Beresford. "Treatment of Mental Health in Patients With Chronic Liver Disease." *Clinical Liver Disease* 20.2 (2022): 57.
 28. ochemsen R, Joeres RP, Wesselman JG, et al. Pharmacokinetics of oral brotizolam in patients with liver cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;16(Suppl 2):322S.[Google Scholar]
 29. Bakti G, Fisch HU, Karlaganis G, et al. Mechanism of the excessive sedative response of cirrhotics to benzodiazepines: model experiments with triazolam. *Hepatology.* 1987;7(4):629–638.[PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 30. Lavoie J, Layrargues GP, Butterworth RF. Increased densities of peripheral-type benzodiazepine receptors in brain autopsy samples from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 1990;11(5):874–878. [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 31. Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 Sep;7(9):515–525.
 32. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J.* 2013;13(2):214–23.



33. Soleimanpour, Hassan, et al. "Use of dexmedetomidine in liver disease: A systematic review and meta-analysis." *Hepatitis Monthly* 19.10 (2019).
34. Hughes, Christopher G., et al. "Dexmedetomidine or propofol for sedation in mechanically ventilated adults with sepsis." *New England Journal of Medicine* 384.15 (2021): 1424-1436.
35. Hu, An-Min, et al. "Comparative effectiveness of midazolam, propofol, and Dexmedetomidine in patients With or at risk for acute respiratory distress syndrome: a propensity score-matched cohort study." *Frontiers in Pharmacology* 12 (2021): 614465.

