



Vasoconstrictores en el tratamiento del síndrome hepatorenal

R. Ortega, B. Calahorra y P. Ginès

Unitat d'Hepatologia. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic. Barcelona.

El tratamiento farmacológico del Síndrome Hepatorrenal (SHR) representa uno de los avances más importantes ocurridos en los últimos años en el manejo de las complicaciones de la cirrosis hepática¹. Aunque el trasplante hepático es el tratamiento definitivo de esta entidad en los pacientes sin contraindicaciones para el mismo, la corta supervivencia de estos pacientes y la escasa disponibilidad de órganos hacen que muy pocos candidatos puedan beneficiarse de este procedimiento^{2,3}. Desde hace algunos años, en base a la hipótesis de la vasodilatación arterial, se han utilizado diversos vasoconstrictores en un intento por revertir la disfunción circulatoria presente en los pacientes con SHR y mejorar así la función renal^{1,4}.

En esta revisión se discute brevemente la patogenia, la clasificación clínica y el empleo de vasoconstrictores en el tratamiento del SHR.

PATOGENIA DEL SÍNDROME HEPATORRENAL

La teoría que mejor explica la relación entre los cambios de la circulación renal, la activación de mecanismos vasoconstrictores y la presencia de intensas alteraciones en la hemodinámica esplácnica y sistémica, es la teoría de la vasodilatación arterial⁵. Esta teoría propone, que el SHR representa la manifestación más extrema de un llenado insuficiente de la circulación arterial secundaria a una intensa vasodilatación del lecho vascular esplácnico. Este llenado arterial insuficiente origina una activación progresiva, mediada por baroreceptores, de los sistemas vasoconstrictores (p.ej. el sistema renina-angiotensina y el sistema nervioso simpático) que eventualmente son responsables de la vasoconstricción presente no sólo en la circulación renal sino también en otros lechos vasculares (extremidades superiores e inferiores y circulación cerebral)⁶⁻⁸. El área esplácnica escapa al efecto de los sistemas vasoconstrictores endógenos y la intensa vasodilatación persistiría debido a un notable aumento en la producción local de factores vasodilatadores en esta área. La

mayoría de los datos disponibles sugiere que el factor más importante responsable de la vasodilatación esplácnica en la cirrosis es el Oxido Nítrico (ON) aun cuando otros factores tales como las prostaglandinas y algunos péptidos vasodilatadores también pueden jugar un papel relevante⁹. La demostración reciente de que la administración de fármacos que causan vasoconstricción de la circulación esplácnica produce una supresión de la actividad de los sistemas vasoconstrictores endógenos y una notable mejoría del filtrado glomerular (FG) es un fuerte argumento en favor de la secuencia de hechos que conducen al SHR propuestos en la teoría de la vasodilatación arterial. Asociado a lo anterior, probablemente existe también una activación de factores vasoconstrictores intrarrenales, como la angiotensina II, la adenosina y la endotelina y una disminución de sustancias vasodilatadoras como las prostaglandinas y el oxido nítrico, lo que acentúa aún más la vasoconstricción renal¹⁰ (fig. 1).

CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME HEPATORRENAL

El SHR puede presentarse con dos patrones clínicos diferentes, de acuerdo con su intensidad y forma de inicio (tabla I). La característica clínica dominante del SHR tipo 1 es la de una insuficiencia renal severa con oliguria o anuria y aumento en los niveles séricos de creatinina y BUN. A pesar de una importante reducción del FG en estos pacientes, los niveles de creatinina sérica son comúnmente menores que los valores observados en pacientes con insuficiencia renal aguda sin enfermedad hepática y con una reducción similar del FG. Esto es probablemente debido a la menor producción endógena de creatinina secundaria a la disminución de la masa muscular en pacientes con cirrosis en comparación con pacientes sin enfermedad hepática. Este tipo de SHR se observa con frecuencia en pacientes con cirrosis alcohólica, especialmente asociada con hepatitis alcohólica, pero también ocurre en pacientes con cirrosis no alcohólica. El SHR tipo 1 comporta un pronóstico ominoso con una mediana

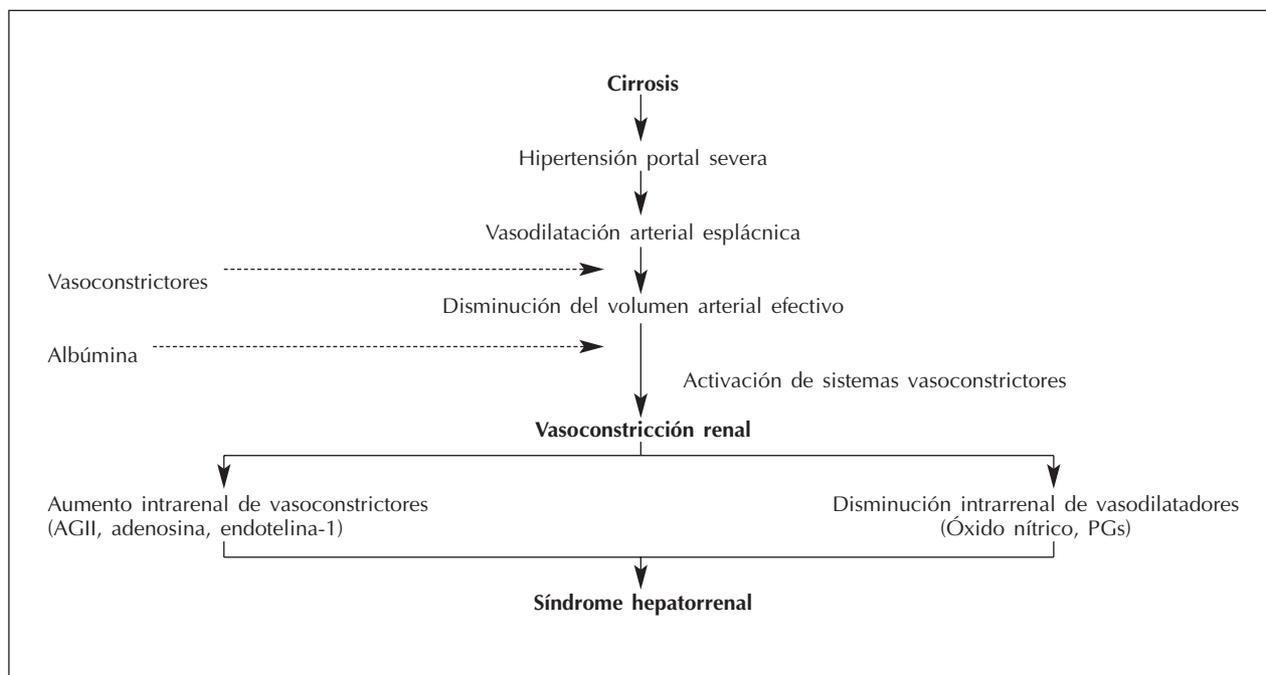


Fig. 1.—Patogenia del Síndrome Hepatorrenal y posibles mecanismos beneficiosos de la administración de vasoconstrictores y albúmina. AG II, angiotensina II; PGs, prostaglandinas.

Tabla I. Tipos clínicos de Síndrome hepatorrenal (SHR)

SHR tipo 1

- Insuficiencia renal rápidamente progresiva definida como un aumento del 100% de la creatinina sérica inicial hasta alcanzar una cifra superior a 2,5 mg/dL (220 μmol/L) o una reducción del 50% del aclaramiento de creatinina inicial hasta un nivel inferior a 20 mL/min.
- Período de tiempo inferior a 2 semanas.

SHR tipo 2

- Creatinina sérica superior a 1,5 mg/dL (130 μmol/L) que se mantiene estable en un período mínimo de 2 semanas.

de supervivencia inferior a un mes. El SHR tipo 2 se caracteriza por una disminución estable y menos intensa del FG que no cumple los criterios propuestos para el tipo 1. Los pacientes usualmente están en mejor condición clínica que aquellos con SHR tipo 1 y su expectativa de vida es más prolongada (mediana de supervivencia 3-6 meses). La característica clínica dominante en estos pacientes es una ascitis refractaria con escasa o nula respuesta a los diuréticos debido a la combinación de una intensa retención de sodio, disminución del FG e intensa activación de los sistemas antinatriuréticos¹¹. Los criterios diagnósticos del SHR se resumen en la tabla II.

VASOCONSTRICTORES EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME HEPATORRENAL

Desde las primeras descripciones del deterioro de la función circulatoria y renal en los pacientes con cirrosis hepática avanzada, se han ensayado diferentes vasoconstrictores en un intento por revertir estas alteraciones hemodinámicas¹². El vasoconstrictor ideal debe tener algunas características especiales como son: a) un potente efecto selectivo sobre la circulación esplácnica que es el territorio vascular donde se localiza la vasodilatación arterial; b) una vida media plasmática prolongada, y c) carecer de efectos secundarios. Los diferentes grupos de vasoconstrictores utilizados en el tratamiento del SHR se describen en la tabla III y serán discutidos brevemente a continuación.

Agonistas alfa adrenérgicos: A este grupo pertenecen la noradrenalina y el midrodine. Los primeros estudios con noradrenalina evidenciaban una mejoría transitoria de la presión arterial, pero no la reversión del trastorno circulatorio y de la insuficiencia renal presente en estos pacientes¹². Recientemente, la noradrenalina ha sido utilizada en infusión continua asociada a la administración de albúmina durante 10 días en 12 pacientes con SHR tipo 1¹³. La dosis promedio de noradrenalina utilizada fue 0,8 mg/h. La mejoría de la función renal se hizo evidente durante las primeras 72 horas de tratamiento, observándose una disminución

Tabla II. Criterios diagnósticos del Síndrome hepatorenal de acuerdo con el Club Internacional de Ascitis*

Criterios Mayores

1. Hepatopatía aguda o crónica con insuficiencia hepática avanzada e hipertensión portal.
2. Filtrado Glomerular bajo, estimado por una creatinina sérica $> 1,5$ mg/dL (130 μ mol/L) o aclaramiento de creatinina de 24 hs < 40 ml/min.
3. Ausencia de Shock, infección bacteriana activa y tratamiento actual o reciente con fármacos nefrotóxicos. Ausencia de pérdidas de líquidos por vía gastrointestinal (vómitos repetidos o diarrea intensa) o renal (pérdida de peso superior a 500 g/día durante varios días en pacientes con ascitis sin edemas periféricos o superior a 1.000 g/día en pacientes con edemas periféricos).
4. Ausencia de mejoría de la función renal (disminución de la creatinina sérica hasta un valor $\leq 1,5$ mg/dl (130 μ mol/L) o aumento del aclaramiento de creatinina hasta un valor ≥ 40 ml/min después de la retirada del tratamiento diurético y expansión del volumen plasmático con 1,5 litros de solución salina isotónica.
5. Proteinuria < 500 mg/ día.
6. Ausencia de signos ecográficos sugestivos de enfermedad renal crónica o uropatía obstructiva.

Criterios Menores

1. Diuresis < 500 ml/min.
2. Sodio urinario < 10 mEq/L.
3. Osmolaridad urinaria $>$ Osmolaridad plasmática.
4. Hematíes < 50 / campo.
5. Concentración sérica de sodio < 130 mEq/L.

* Todos los criterios mayores son necesarios para el diagnóstico de Síndrome Hepatorrenal. Los criterios menores no son imprescindibles pero suelen estar presentes en la mayoría de los pacientes.

Tabla III. Agentes vasoconstrictores utilizados en el tratamiento del síndrome hepatorenal

1. *Agonistas Alfa-Adrenérgicos*
Noradrenalina.
Midrodine.
2. *Análogos de la Somatostatina*
Octreótide.
3. *Análogos de la Vasopresina*
Ornipresina.
Terlipresina.

de la creatinina sérica, aumento del aclaramiento de creatinina y del volumen urinario. Asimismo, se apreció una mejoría de la hemodinámica sistémica, con aumento de la presión arterial media y las resistencias vasculares sistémicas y disminución de la actividad de renina plasmática. Un paciente presentó una isquemia miocárdica transitoria que mejoró al suspender la infusión de noradrenalina y no reapareció al reintrodu-

cir el fármaco. Si los resultados de este estudio, que únicamente se halla publicado en forma de resumen en el momento de la redacción de este manuscrito, son confirmados por otros autores, la noradrenalina asociada a albúmina puede constituir un tratamiento eficaz y económico de los pacientes con SHR.

El midrodine, un agonista alfa adrenérgico de uso oral, fue ensayado en cinco pacientes con SHR tipo 1¹⁴. Se administró en dosis entre 7,5-12,5 mg/día (hasta obtener un aumento de la presión arterial media de 15 mmHg), asociado a octreotide, 100 μ g/8 h por vía subcutánea y a la administración de albúmina. En todos los pacientes tratados se observó la reversión del SHR, con mejoría notable del filtrado glomerular, del flujo plasmático renal y de la excreción urinaria de sodio. Además, se produjo una mejoría en los parámetros de la hemodinámica sistémica. El tiempo de tratamiento osciló entre 29 y 60 días y dos pacientes alcanzaron a ser trasplantados. No hubo efectos secundarios de tipo isquémico asociados al tratamiento.

Análogos de la Somatostatina: El octreotide, un octapéptido análogo de la somatostatina con potente acción vasoconstrictora sobre la circulación esplácnica, ha sido utilizado en el tratamiento de pacientes con SHR. Al igual que en el caso de los agonistas alfa adrenérgicos la información existente sobre la utilización de octreótido en el tratamiento del SHR es muy limitada, restringida sólo a tres series con escaso número de pacientes¹⁴⁻¹⁶. En el mismo estudio ya comentado anteriormente¹⁴, el octreotide se utilizó en combinación con midrodine y albúmina. Debido al uso de esta combinación no es posible saber si la mejoría observada en la función renal fue debida al octreotide, al midrodine o a la combinación de ambos con albúmina. En un segundo estudio, dentro de un grupo de 10 pacientes con cirrosis y ascitis, dos de ellos cumplían los criterios de SHR y fueron tratados durante 5 días con octreotide sólo a dosis de 250 μ g/12 h sc¹⁵. En ninguno de los dos casos se observó mejoría de los parámetros de función renal, a pesar de la disminución de la actividad de renina plasmática y de la concentración plasmática de aldosterona. Finalmente, cinco pacientes con cirrosis alcohólica y SHR, fueron tratados con una infusión de octreotide de 25 μ g/h durante 5 días¹⁶. En cuatro de ellos se observó mejoría de la creatinina sérica, aumento del aclaramiento de creatinina y del volumen urinario. Tres pacientes fallecieron tras la suspensión de la infusión y otro en quien el medicamento fue administrado en forma continua durante 3 meses por vía s.c, permaneció vivo durante 5 meses de seguimiento. Es de destacar que ninguno de estos pacientes cumplía criterios de SHR tipo 1.

Análogos de la vasopresina: La ornipresina y la terlipresina son los análogos de la vasopresina que se han utilizado hasta el momento en el tratamiento de los pacientes con SHR. La ornipresina, a pesar del beneficio demostrado en la reversión de la disfunción circulatoria y de la insuficiencia renal, ha sido abandonada por sus efectos isquémicos asociados^{17,19}. En un primer estudio realizado¹⁷ se administró ornipresina a un total de 11 pacientes con cirrosis hepática descompensada y síndrome hepatorenal a dosis de 6UI/ H durante 4 horas, observándose un aumento muy discreto del filtrado glomerular, del flujo plasmático y de la diuresis, así como de la excreción urinaria de sodio. También se observó un aumento de las resistencias vasculares sistémicas y una reducción de las resistencias vasculares intrarrenales, con un aumento del flujo plasmático renal. Dichos efectos solo se observaron en una pequeña parte de los pacientes tratados, por lo que no tuvo aplicación terapéutica hasta que no han aparecido nuevos estudios que demostraban que la mejoría de la función renal era superior si se administraba la ornipresina de forma prolongada durante varios días y asociada a albúmina. En un estudio posterior¹⁸ se comprobaron los efectos hemodinámicos, neurohormonales y sobre la función renal del uso de albúmina asociado a la infusión continua de ornipresina en 16 pacientes, observando que aquellos pacientes que recibieron tratamiento prolongado con ornipresina y albúmina durante 15 días presentaban una elevación significativa de

la presión arterial junto a una normalización de la actividad de la renina plasmática y una marcada disminución de la norepinefrina plasmática. Asimismo se observó en dichos pacientes un aumento del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular con un importante descenso de los niveles de creatinina sérica.

La terlipresina o triglicyl-lysina-vasopresina, es un derivado sintético de la vasopresina que posee una acción preferencial sobre receptores V₁, lo que explica su potente efecto vasoconstrictor en relación con su actividad débil antidiurética mediada por receptores V₂²⁰. La terlipresina posee una actividad vasoconstrictora intrínseca leve pero su metabolito la lysina-vasopresina, producida por la acción de clivaje de endopeptidasas a nivel tisular, tiene una actividad vasoconstrictora muy intensa. La vida media plasmática de la terlipresina es más prolongada (2-10 horas) que la de otros análogos de vasopresina, por lo que puede ser administrada en bolos endovenosos en lugar de administración ev continua²¹. La terlipresina, al igual que el resto de análogos de la vasopresina, ejerce una potente acción vasoconstrictora sobre la circulación esplácica^{22,23}, aunque también posee intenso efecto vasoconstrictor en otros territorios, en especial cutáneo, muscular y cardíaco.

Aparte de algunos casos aislados^{24,25} hasta el momento actual se han publicado tres estudios piloto sobre la eficacia de la terlipresina en el tratamiento del SHR²⁶⁻²⁸ (tabla IV). La mayoría de pacientes in-

Tabla IV. Efecto de la terlipresina sobre la función renal, presión arterial y actividad de sistemas vasoconstrictores endógenos en los tres estudios piloto publicados

Tratamiento	Hadengue y cols. ²⁶	Uriz y cols. ²⁷	Mulkay y cols. ²⁸
	Terlipresina	Terlipresina y albúmina ⁺	Terlipresina y albúmina ⁺
Pacientes	4	9	12
Terlipresina (mg/día) ^b	2	6	4-6
Duración (días)	2	9 ^{&}	26 ^{&}
Creatinina basal	2,6 ± 0,7	3,9 ± 0,7	3,4
Creatinina final	2,6 ± 0,7	1,5 ± 0,2 ^a	1,6 ^a
F.G. basal	15 ± 2	8 ± 2,4	11
F.G. final	27 ± 4 ^a	24 ± 3,4 ^a	33 ^a
Diuresis basal	628 ± 67	710 ± 101	500
Diuresis final	811 ± 76 ^a	1.115 ± 135 ^a	1.160 ^a
PAM basal	83 ± 3	68 ± 2	76
PAM final	76 ± 5	80 ± 4 ^a	87 ^a
ARP basal	231 ± 66 [*]	23 ± 12 ^{**}	-
ARP final	112 ± 38 ^a	3,5 ± 2 ^a	-
NORE basal	-	1.549 ± 373	-
NORE final	-	373 ± 98 ^a	-

F.G.: Filtrado Glomerular, PAM: Presión arterial media, ARP: Actividad de renina plasmática, NORE: Norepinefrina plasmática.

[&] Media de duración de tratamiento.

^{*} pg/ml, ^{**} ng/ml.h.

^a p < 0,05 respecto al valor basal.

⁺ Albúmina 1 g/kg inicial, seguido por 20 a 60 g/día.

^b Dosis promedio de Terlipresina.

cluidos en dichos estudios tenían un SHR tipo 1 y la duración del tratamiento osciló entre 2 y 68 días. Las dosis de terlipresina utilizadas y el intervalo de administración fueron muy variables (entre 2 y 6 mg/día y cada 4 a 12 horas, respectivamente). La mejoría de la función renal, expresada por una disminución de la creatinina sérica, un aumento del filtrado glomerular y del volumen urinario, fue superior en los pacientes que recibieron tratamiento prolongado^{29,30}.

Asimismo, se produjo un incremento significativo de la presión arterial media, una disminución en la actividad de renina plasmática y en la concentración de aldosterona y norepinefrina, indicando la normalización de la disfunción circulatoria existente. En dos de estos estudios, la terlipresina fue administrada junto a la expansión de volumen plasmático con albúmina, obteniéndose una reversión completa del SHR en una elevada proporción de pacientes con cifras finales de creatinina cercanas a 1,5 mg/dl^{29,30}. Este hallazgo abre el debate sobre la necesidad de la expansión de volumen asociada a la vasoconstricción esplácnica, para conseguir una reversión completa del SHR (fig. 1). La recidiva del SHR fue poco frecuente, respondiendo estos casos a una segundo tratamiento con el mismo fármaco³⁰. Algunos pacientes en lista de espera alcanzaron el trasplante hepático.

Los efectos secundarios asociados con el uso de la terlipresina son menos frecuentes que con la ornipresina o la vasopresina y están relacionados con fenómenos isquémicos en el sitio de administración del medicamento²³, isquemia cardíaca o periférica²⁴.

El uso de agentes vasoconstrictores como la terlipresina, en el tratamiento de pacientes con SHR, constituye una nueva opción terapéutica dirigida a corregir la disfunción circulatoria que conduce a la vasoconstricción renal en los pacientes con cirrosis hepática avanzada. A pesar de los resultados obtenidos en los primeros estudios realizados, y con la finalidad de evaluar los efectos en la supervivencia, son necesarios más estudios aleatorizados y controlados, antes de recomendar de forma definitiva el uso de la terlipresina en el tratamiento del SHR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ginès P, Arroyo V: Hepatorenal Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 10: 1833-1839, 1999.
2. Gonwa TA, Wilkinson AH: Liver transplantation and renal function: results in patients with and without hepatorenal syndrome. En: Epstein M (ed.) *The kidney in liver disease*, Fourth ed, Philadelphia; Hanley & Belfus: 529-542, 1996.
3. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, Navasa M, Clària J, Rimola A, Arroyo V, Rodés J: Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology* 105: 229-236, 1993.
4. Wong F, Blendis L: New Challenge of Hepatorenal Syndrome: prevention and Treatment. *Hepatology* 34: 1242-12251, 2001.
5. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J: Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 8: 1151-1157, 1988.
6. Cárdenas A, Ortega R, Ginès P: The hepatocirculatory syndrome in cirrhosis. Arroyo V, Bosch J, Bruix J, Ginès P, Navasa M, Rodés J Eds. *Therapy in Hepatology*. Barcelona: *Ars Medica* 33-42, 2001.
7. Maroto A, Ginès P, Arroyo V, Ginès A, Saló J, Clària J, Jiménez W, Bru C, Rivera F, Rodés J: Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction. *Hepatology* 17: 788-793, 1993.
8. Guevara M, Bru C, Ginès P, Fernández-Esparrach G, Sort P, Bataller R, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J: Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 28: 39-44, 1998.
9. Martin PY, Ginès P, Schrier R: Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 339: 533-541, 1998.
10. Arroyo V, Jiménez W: Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. *J Hepatol* 32 (Supl. 1): 157-170, 1998.
11. Arroyo V, Ginès P, Gerbes A, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J: Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 23: 164-176, 1996.
12. Hecker R, Sherlock S: Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *The Lancet* 1121-1125, 1956.
13. Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C, Chauvat A, Métreau J, Dhumeaux D. Noradrenalin for treatment of type 1 hepatorenal syndrome (HRS) Abstract. *J Hepatol* 34 (Supl. 1): 18, 2001.
14. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R, Amodio P, Sticca A, Caregaro L, Maffei-Faccioli A, Gatta A: Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with administration of midrodine and octreotide. *Hepatology* 29, 1690-1697, 1999.
15. Sàbat M, Guarner C, Soriano G, Bulbena O, Novella M, Ortiz J, Ricart E, Villanueva C, Rosello J, Rodríguez J, Balanzó J: Effect of subcutaneous administration of octreotide on endogenous vasoactive systems and renal function in cirrhotic patient with ascites. *Dig Dis Sci* 43: 2184-2189, 1998.
16. Kaffi f, Borderie C, Chagneau C, Ripault MP, Larzillière I, Silvain C, Beauchant M: Octreotide in the treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhotic patients. *J Hepatol* 30: 174, 1999.
17. Lenz K, Hörtnagl H, Druml W, Reither H, Schmidt R, Schneeweisz B, Laggner A, Grimm G, Gerbes AL: Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. *Gastroenterology* 101: 1060-1067, 1991.
18. Guevara M, Ginès P, Fernández-Esparrach G, Sort P, Salmerrón JM, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J: Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 27: 35-41, 1998.
19. Gülberg V, Bilzer M, Gerbes AL: Long-term therapy and re-treatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999; 30: 870-875.
20. Thibonnier M, Coles P, Thibonnier A, Shoham M: The basic and clinical pharmacology of nonpeptide vasopressin receptor antagonist. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41: 175-202, 2001.
21. Forsling ML, Aziz LA, Miller M, Davis R: Conversion of triglycyl-vasopressin to lysine-vasopressin in man. *J Endocrinol* 85: 237-244, 1980.

VASOCONSTRICTORES EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME HEPATORRENAL

22. Merkel C, Gatta A, Bolognesi M, Finucci G, Battaglia G, Angeli P: Haemodynamic changes of systemic, hepatic and splenic circulation following triglycyl-lysine-vasopressin administration in alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 33: 1103-1109, 1988.
23. Escorsell A, Bandi JC, Moitinho E, Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, Rodés J: Time profile of the haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertension. *J Hepatol* 26: 621-627, 1997.
24. Ganne-Carrie N, Hadengue A, Mathurin P, Durand F, Erlinger S, Benhamou JP: Hepatorenal syndrome. Long-term treatment with terlipressin as a bridge to liver transplantation. *Dig Dis Sci* 41: 1054-1056, 1996.
25. Cervoni JP, Lecomte T, Cellier C, Auroux J, Simon C, Landi B, Gadano A, Barbier JP: Terlipressin may influence the outcome of hepatorenal syndrome complicating alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 92: 2113-2114, 1997.
26. Hadengue A, Gadano A, Moreau R, Guioustra E, Durand F, Valla D, Erlinger S, Lebrec D: Beneficial effects of 2-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 29: 565-570, 1998.
27. Uriz J, Ginès P, Cárdenas A, Sort P, Jiménez W, Salmerón JM, y cols.: Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 33: 43-48, 2000.
28. Mulkay JP, Louis H, Donckier V, Bourgeois N, Adler M, Deviere J, y cols.: Long-term terlipressin administration improves renal function in cirrhotic patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Acta Gastroenterol Belg* 64: 15-19, 2001.