

Papel de la albúmina en el tratamiento del síndrome hepatorenal en la cirrosis

P. Ginès, C. Terra, A. Torre y M. Guevara

Unidad de Hepatología. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic. Barcelona. España.

El curso de los pacientes con cirrosis frecuentemente se complica con una alteración de la regulación de la homeostasis del líquido extracelular, lo cual resulta en un aumento del volumen de líquido en el espacio extracelular, en especial en la cavidad peritoneal y en el tejido intersticial, que determina la formación de ascitis y edemas, respectivamente¹. Estudios realizados en la década de 1940 proponían que la formación de la ascitis se debía a una alteración del equilibrio de Starling en los capilares espláncicos causado, por una parte, por un incremento en la presión hidrostática secundario a la hipertensión portal y, por otra, por una reducción de la presión oncótica debida a la hipoalbuminemia secundaria a la disminución de la síntesis hepática de albúmina característica de la cirrosis. Estos 2 factores, presión hidrostática elevada y baja presión oncótica, favorecerían el paso de líquido desde el espacio intravascular a la cavidad peritoneal²⁻⁴. Estudios posteriores demostraron que los pacientes con cirrosis y ascitis tenían alteraciones importantes de la circulación sistémica, caracterizadas principalmente por una disminución de las resistencias vasculares totales y la presión arterial, una distribución anormal del volumen sanguíneo circulante con reducción del volumen central y aumento del volumen espláncico, una reducción de la distensibilidad vascular y una marcada activación de los sistemas vasoconstrictores y antinatriuréticos (p. ej., sistema renina-angiotensina-aldosterona y sistema nervioso simpático)^{5,6}. En algunos pacientes, la disfunción circulatoria es tan intensa que provoca hipoperfusión renal, lo que comporta una disminución intensa de la función renal, condición

conocida como síndrome hepatorenal⁷. Con estos antecedentes, no resulta sorprendente que la albúmina intravenosa haya sido utilizada durante muchos años en el tratamiento de los pacientes con cirrosis y ascitis en un intento de disminuir la formación de ascitis y/o mejorar la función circulatoria y renal⁸. Varios estudios han demostrado que, a pesar de que la administración de albúmina a pacientes con cirrosis produce un marcado aumento de sus valores séricos y normaliza la presión oncótica, la formación de la ascitis no disminuye de forma evidente, aun cuando la albúmina se administre durante períodos prolongados⁸⁻¹¹. Por tanto, sobre la base de los datos disponibles no parece razonable utilizar la administración de albúmina con el fin de conseguir un mejor control de la ascitis. Por otra parte, la albúmina y algunos expansores sintéticos del plasma se han utilizado también en la práctica clínica con el objetivo de mejorar la función renal en pacientes con cirrosis y ascitis. Para este propósito, la albúmina se ha administrado sola o en combinación con diuréticos (p. ej., furosemida) o dopamina. Los efectos de la albúmina sobre la función renal en esta situación son modestos y limitados sólo a pacientes con función renal normal o ligeramente reducida, mientras que no se ha demostrado ningún efecto beneficioso en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave¹⁰⁻¹⁴. Por tanto, las evidencias disponibles tampoco apoyan la utilización de albúmina de forma aislada (como se expone más adelante) con la finalidad de mejorar la función renal en los pacientes con cirrosis y ascitis.

En años recientes, el uso de la albúmina en la cirrosis ha recuperado interés debido a que se ha demostrado que su administración es útil en 3 situaciones clínicas distintas: *a*) prevención de la disfunción circulatoria y renal que ocurre tras la realización de paracentesis terapéuticas de gran volumen¹⁵; *b*) prevención del síndrome hepatorenal en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea¹⁶, y *c*) el tratamiento del síndrome hepatorenal (SHR) en combinación con vasoconstrictores¹⁷. Este artículo tiene por objetivo revisar el uso de la albúmina en la última de estas 3 situaciones clínicas.

Parte de los estudios descritos en esta revisión y realizados en la unidad de los autores han sido financiados con las siguientes ayudas: Marató Fundació TV3 (U-2000-TV2710), Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FISS 00/0618 y 02/0701), Dirección General de Investigación Científica y Técnica (SAF 2001/0300), Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica e Instituto de Salud Carlos III (CO3/2).

Correspondencia: Dr. P. Ginès.
Unidad de Hepatología. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: gines@medicina.ub.es

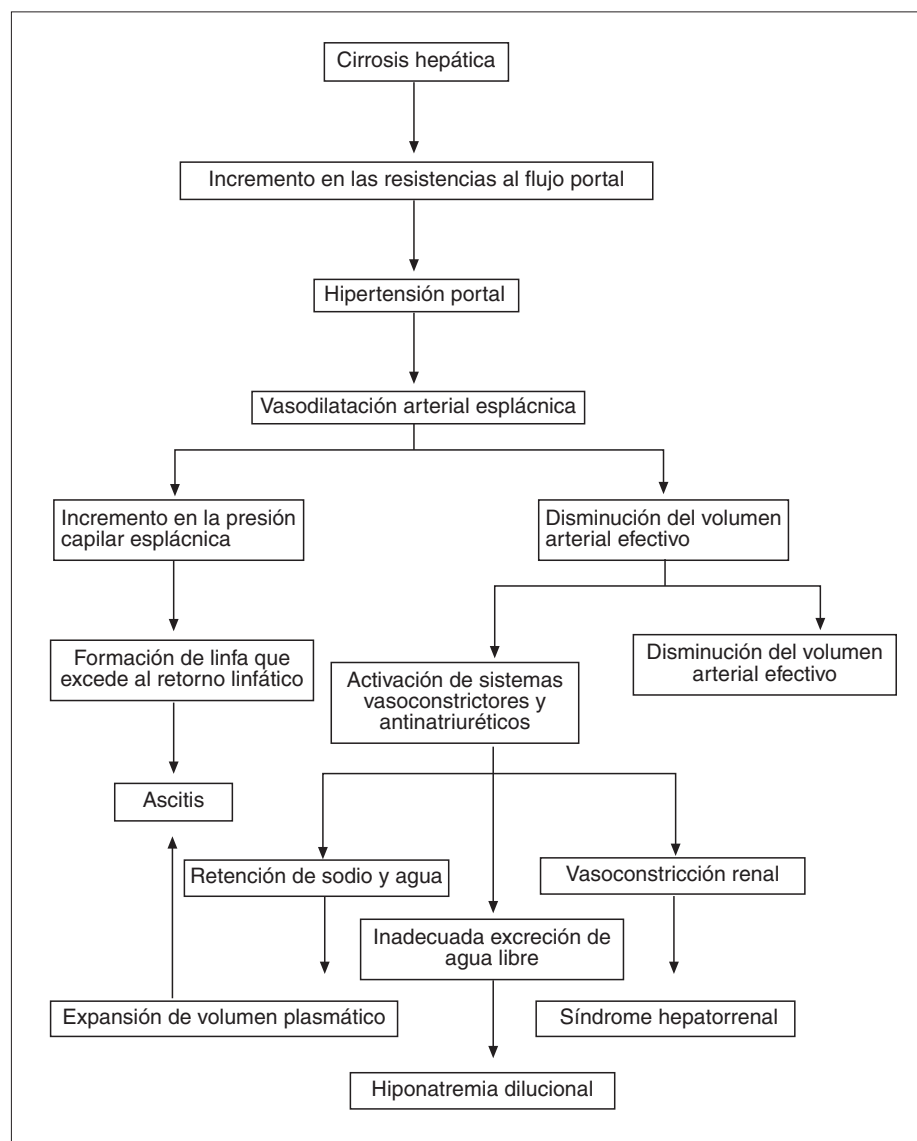


Fig. 1. Patogenia de las alteraciones de la función circulatoria y la formación de ascitis en la cirrosis hepática de acuerdo con la teoría de la vasodilatación arterial.

PATOGENIA DEL SÍNDROME HEPATORRENAL EN LA CIRROSIS

Además de la retención renal de sodio, que es el principal factor causante de la formación de ascitis y edemas, los pacientes con cirrosis muestran una disminución de la capacidad renal de eliminar agua libre, y vasoconstricción de las arterias renales, que son las causantes del desarrollo de hiponatremia dilucional y síndrome hepatorenal, respectivamente^{1,7,18}. Los resultados de las investigaciones realizadas en las 2 últimas décadas han establecido de forma convincente que estas anomalías de la función renal y la formación de ascitis en la cirrosis están relacionadas patogénicamente con las marcadas alteraciones en la función del sistema circulatorio (fig. 1)¹⁹⁻²¹. Las principales anomalías en la función del sistema circulatorio son un aumento del volumen sanguíneo total, un incremento en la distensibilidad vascular, una reducción de las resistencias vasculares sistémicas y un incremento del

gasto cardíaco. El volumen sanguíneo total en los pacientes con cirrosis no está reducido, tal como proponía la teoría clásica de la formación de ascitis, sino que está aumentado en comparación con la de los sujetos sanos¹⁹. El incremento en el volumen sanguíneo total es una manifestación temprana de la cirrosis que ocurre antes de la formación de la ascitis y que es la primera consecuencia de la retención renal de sodio. La distensibilidad vascular total está incrementada en pacientes con cirrosis comparada con la de los sujetos sanos^{22,23}. Este aumento de la distensibilidad ocurre no sólo en la circulación arterial, sino probablemente también en la circulación venosa. Los mecanismos que contribuyen a este incremento de la distensibilidad vascular son la vasodilatación, tanto de arterias como venas, la disminución en la respuesta de vasoconstrictores endógenos, y los cambios estructurales en la pared vascular. La reducción en las resistencias vasculares sistémicas totales es debida a una marcada vasodilatación en la circulación esplácnica, ya que la resistencia al

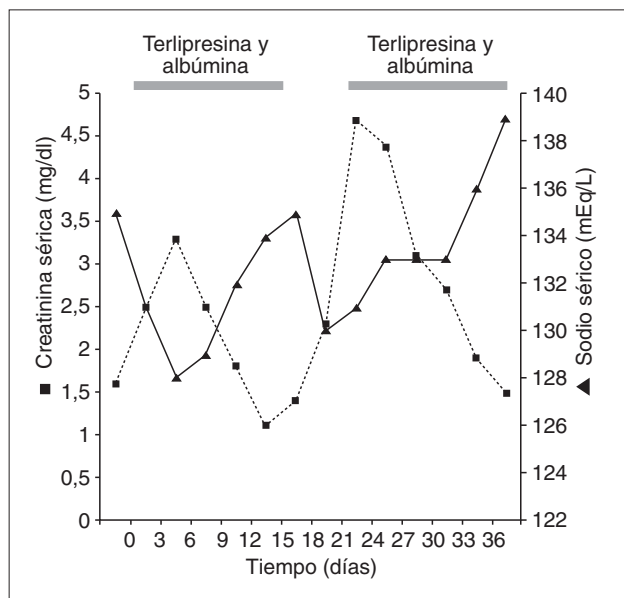


Fig. 2. Efectos de la administración de terlipresina y albúmina sobre la función renal y sodio sérico en un paciente con síndrome hepatorenal. Un paciente con cirrosis debida a infección por virus de la hepatitis C desarrolló un síndrome hepatorenal tipo 1 sin causa desencadenante aparente. Se inició tratamiento con terlipresina (1 mg/4 h i.v.) y albúmina (1 g/kg en dosis inicial seguido de 40 g/día), observándose una progresiva reducción de la creatinina sérica y un aumento del sodio sérico hasta alcanzar valores normales. Tras la supresión del tratamiento, el síndrome hepatorenal recidivó. La administración de terlipresina y albúmina obtuvo de nuevo una nueva respuesta positiva.

flujo en los lechos vasculares no espláncicos (p. ej., miembros superiores e inferiores, riñones y cerebro) es normal o incluso elevada¹⁹⁻²¹. Esta vasodilatación esplácnica es consecuencia de la hipertensión portal, la cual no sólo causa un incremento de presión en el lado venoso de la circulación esplácnica, sino también vasodilatación de las arterias espláncicas. El mecanismo exacto que lleva a la vasodilatación esplácnica no se conoce, pero probablemente se deba a un aumento de la síntesis/actividad de factores vasodilatadores, entre los que se incluyen el óxido nítrico, los péptidos vasodilatadores y/o el monóxido de carbono²⁴⁻²⁶. La marcada vasodilatación arterial puede ser la causa no sólo de la reducción en las resistencias vasculares sistémicas, sino también de una distribución anormal del volumen sanguíneo con una reducción en el volumen arterial efectivo (p. ej., volumen sanguíneo en el corazón, pulmones y lecho arterial central que es percibido por los receptores arteriales) y una subsiguiente activación de factores vasoconstrictores y antinatriuréticos mediada a través de barorreceptores¹⁹⁻²¹. En la actualidad se cree que esta reducción en el volumen arterial efectivo es fundamental en el desarrollo de la retención de sodio y la formación de ascitis en la cirrosis. La acumulación predominante de líquido en la cavidad peritoneal a modo de ascitis es consecuencia de una elevada filtración en los capilares espláncicos, resultado de un incremento anterógrado y retrógrado en la presión hidrostática secundario a la hipertensión portal y la vasodilatación arterial esplácnica,

respectivamente, y a un incremento en el coeficiente de filtración^{27,28}. La hiponatremia dilucional espontánea y el SHR están también patogénicamente relacionados con la disfunción circulatoria y son debidos, al menos en parte, a la hipersecreción no osmótica de vasopresina (hormona antidiurética) y a la acción de factores vasoconstrictores en la circulación renal, respectivamente (fig. 1)¹. La disfunción renal en la cirrosis es de gran importancia clínica porque el desarrollo de insuficiencia renal reduce la supervivencia de los pacientes¹.

EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE ALBÚMINA EN EL SÍNDROME HEPATORRENAL

El SHR es la expresión extrema de la disfunción circulatoria característica de la cirrosis^{1,7,21}. Esta condición se caracteriza por una marcada hipotensión arterial y resistencias vasculares sistémicas muy reducidas, hiperactividad de factores vasoconstrictores (sistema renina-angiotensina, sistema nervioso simpático, vasopresina, y endotelina), y vasoconstricción arterial en el lecho extraesplácnico, incluyendo no sólo el riñón, sino otros territorios vasculares, como músculo, piel y cerebro.

La administración de expansores de plasma de forma aislada, incluyendo albúmina, así como otros procedimientos que causan expansión del volumen sanguíneo total (infusión de líquido de ascitis o derivación peritoneovenosa), han sido usados tradicionalmente en el manejo de los pacientes con SHR con escaso o nulo éxito^{1,29}.

No obstante, varios estudios recientes han demostrado que la administración de vasoconstrictores conjuntamente con albúmina mejora de forma importante la función renal en pacientes con SHR³⁰⁻³⁶. La base racional de este tratamiento consiste en mejorar la función circulatoria causando vasoconstricción de la circulación esplácnica con fármacos vasoconstrictores e incrementar el volumen sanguíneo central con el uso de albúmina. Se han utilizado 2 tipos distintos de fármacos vasoconstrictores: los agonistas no selectivos de los receptores V1 de la vasopresina (ornipresina y terlipresina) y los agonistas de los receptores alfaadrenérgicos (noradrenalina y midodrina). La ornipresina es efectiva, pero su uso no se recomienda debido a una elevada incidencia de efectos adversos de tipo isquémico^{30,31}. La terlipresina es otro análogo de la vasopresina con una marcada actividad vasoconstrictora en la circulación esplácnica; en varios países está registrada para el tratamiento de la hemorragia aguda por varices esofágicas en la cirrosis. La incidencia de efectos adversos en pacientes con SHR tratados con terlipresina es menor que con la ornipresina, oscilando entre el 5 y el 10%^{17,32-34}. Finalmente, los agonistas alfaadrenérgicos también parece que son efectivos, pero la experiencia publicada es escasa^{35,36}.

La administración de vasoconstrictores más albúmina induce una mejoría notable de la función circulatoria, con un aumento de la presión arterial y de las resistencias vasculares sistémicas, una reducción en el gasto cardíaco y una marcada supresión en los sistemas vasoconstricto-

TABLA I. Efectos del tratamiento con terlipresina y albúmina o terlipresina sola sobre la función renal, hemodinámica sistémica, y actividad de sistemas neurohumorales en pacientes con cirrosis y síndrome hepatorenal

	Terlipresina + albúmina (n = 13)		Terlipresina (n = 8)	
	Basal	Fin de tratamiento	Basal	Fin de tratamiento
Creatinina sérica (mg/dl)	3,6 ± 0,5	1,5 ± 0,2*	3,4 ± 0,3	3,4 ± 0,7
Volumen urinario (ml/día)	571 ± 54	1.057 ± 27*	719 ± 113	739 ± 108
Sodio sérico (mEq/l)	123 ± 1	131 ± 1*	120 ± 2	121 ± 3
Sodio urinario (mEq/día)	3 ± 0,6	9 ± 3*	3 ± 1	6 ± 3
Presión arterial media (mmHg)	70 ± 2	79 ± 2*	64 ± 4	60 ± 4
Actividad de renina plasmática (ng/ml/h)	20 ± 8	4 ± 1*	25 ± 8	14 ± 3
Aldosterona plasmática (ng/dl)	289 ± 55	72 ± 19*	263 ± 80	157 ± 38
Noradrenalina plasmática (pg/ml)	1.359 ± 274	448 ± 161*	1.030 ± 171	449 ± 46*
Péptido natriurético atrial (fmol/ml)	156 ± 34	189 ± 31*	112 ± 39	80 ± 17

Los valores expresan la media ± desviación estándar (DE).

*p < 0,05 con respecto a los valores basales en cada grupo de tratamiento.

res^{17,30,34-36}. Estos efectos beneficiosos en la función circulatoria se acompañan de una lenta pero marcada mejoría de la función renal, con un incremento del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular, y una importante reducción de la creatinina sérica, así como una mejoría de la hiponatremia dilucional en aproximadamente dos tercias partes de los pacientes tras 7-14 días de tratamiento. En algunos pacientes, el SHR recidiva tras la supresión del tratamiento (fig. 2); no obstante, este hecho no es universal y se ha descrito en cerca del 50% de los casos. Dos estudios han demostrado que la mejoría en la función renal después del tratamiento con vasoconstrictores y albúmina se asocia a un aumento de la supervivencia (de una mediana de supervivencia de 2 semanas en pacientes sin mejoría en la función renal a 6 semanas en pacientes con mejoría en la función renal)^{33,36}. Esta mejora en la supervivencia, aunque en valores absolutos es pequeña, quizá sea suficiente para algunos pacientes candidatos a trasplante a recibir el órgano de un donante cadáver o para llevar a cabo todos los estudios prequirúrgicos requeridos para un trasplante de donante vivo³⁷. Esta observación de mejoría de la supervivencia secundaria al tratamiento vasoconstrictor debería idealmente ser confirmada en investigaciones aleatorizadas y comparativas que incluyeran un grupo control. Sin embargo, este tipo de estudios es difícil de realizar debido a la poca frecuencia del SHR en comparación con otras complicaciones de la cirrosis.

En el momento actual no se conoce con exactitud hasta qué punto la albúmina mejora el efecto beneficioso del tratamiento vasoconstrictor en el SHR. Sin embargo, hay 2 líneas de evidencia que sugieren que la albúmina mejora la eficacia terapéutica de los vasoconstrictores. En primer lugar, la mejoría en la función circulatoria es más marcada en pacientes tratados con terlipresina y albúmina que en los tratados con terlipresina sin albúmina³⁴. En segundo lugar, la mejoría en la función renal también es más acentuada en los pacientes que reciben terlipresina asociada a albúmina en comparación con la de los que reciben terlipresina sola³⁴ (tabla I). Hay varias explicaciones posibles para justificar la eficacia de la albúmina en combinación con terlipresina. Como se ha descrito con anterioridad, en la cirrosis avanzada la distensibilidad vascular está aumentada, lo que quizá explique la falta de efectos sobre la función renal de la albúmina cuando se

administra de forma aislada³⁸. Dado que la terlipresina disminuye la distensibilidad vascular en pacientes con cirrosis³⁹, ello quizá contribuya a mejorar los efectos renales de la administración de albúmina. En un estudio reciente se ha demostrado que la administración de albúmina a pacientes con cirrosis mejora el volumen arterial efectivo, en especial en los pacientes con enfermedad más avanzada⁴⁰. Por otra parte, es posible que la albúmina incremente el efecto vascular de la terlipresina y ello contribuya a una mayor acción vasoconstrictora. Finalmente, también existe la posibilidad de que la albúmina pueda fijar sustancias con actividad vasodilatadora de la circulación sistémica y, por tanto, revertir el balance de las sustancias vasoactivas que actúan en las células del músculo liso vascular en el sentido de vasoconstricción. Sería deseable que en un futuro próximo se realizaran más estudios para investigar el papel de la albúmina en el tratamiento del SHR, así como para determinar sus posibles mecanismos de acción.

CONCLUSIONES

Hay gran número de evidencias que indican que las anomalías en la función renal y la formación de ascitis en la cirrosis son la consecuencia final de una disfunción circulatoria grave caracterizada por una intensa vasodilatación arterial esplácnica, que produce una reducción del volumen arterial efectivo y una activación compensadora de mecanismos vasoconstrictores y antinatriuréticos. Por el contrario, no hay evidencias suficientes a favor de un papel de la disminución de la presión oncótica vascular secundaria a la hipoalbuminemia en la patogenia de la ascitis.

La administración de albúmina ha mostrado ser muy efectiva en la prevención de la insuficiencia circulatoria y renal asociadas a la realización de paracentesis de gran volumen o peritonitis bacteriana espontánea, condiciones que se sabe causan un compromiso importante de la función circulatoria en pacientes con cirrosis y ascitis. En pacientes con síndrome hepatorenal, la administración de fármacos vasoconstrictores en combinación con albúmina mejora de forma importante la función circulatoria y renal. Aunque no hay datos definitivos, la información dis-

ponible sugiere que la administración de albúmina mejora la eficacia obtenida con la administración aislada de vasoconstrictores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ginès P, Schrier RW. Hepatorenal syndrome and renal dysfunction associated with liver disease. En: Schrier RW, editor. *Diseases of the Kidney* (7th ed). Boston: Little Brown and Company, 2001; p. 2099-127.
2. Post J, Patek AJ Jr. Serum proteins in cirrhosis of the liver. Relation to prognosis and formation of ascites. *Arch Intern Med* 1942;69:67-82.
3. Mankin H, Lowell A. Osmotic factors influencing the formation of ascites in patients with cirrhosis of the liver. *J Clin Invest* 1948;27:145-55.
4. Witte MH, Witte CL, Dumont AE. Progress in liver disease: physiological factors involved in the causation of cirrhotic ascites. *Gastroenterology* 1971;61:740-2.
5. Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet* 1956;2:1121-5.
6. Abelman WH. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a historical perspective. *Hepatology* 1994;20:1356-8.
7. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164-76.
8. Runyon BA. Historical aspects of treatment of patients with cirrhosis and ascites. *Semin Liver Dis* 1997;17:163-75.
9. Patek AJ Jr, Mankin H, Colcher H, Lowell A, Earle DP. The effects of intravenous injection of concentrated human serum albumin upon blood plasma, ascites and renal function in three patients with cirrhosis of the liver. *J Clin Invest* 1948;27:135-44.
10. Faloon WW, Eckhardt RD, Cooper AM, Davidson CS. The effect of human serum albumin, mercurial diuretics, and a low sodium excretion in patients with cirrhosis of the liver. *J Clin Invest* 1949;28:583-94.
11. Wilkinson P, Sherlock S. The effect of repeated albumin infusions in patients with cirrhosis. *Lancet* 1962;ii:1125-9.
12. McCloy RM, Baldus WP, Maher FT, Summerskill WHJ. Effects of changing plasma volume, serum albumin concentration, and plasma osmolality on renal function in cirrhosis. *Gastroenterology* 1967;53:229-39.
13. Wong PY, Carroll RE, Lipinsky TL, Capone RR. Studies on the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with cirrhosis and ascites: effect of saline and albumin infusion. *Gastroenterology* 1979;77:1171-6.
14. Angeli P, Albino G, Carraro P, Dalla Pria M, Merkel C, Caregaro L, et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996;23:264-73.
15. Arroyo V, Sort P, Ginès P, Planas R. Treatment of ascites by paracentesis. En: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden: Blackwell Science 1999; p. 463-79.
16. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz del Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin infusion prevents on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-9.
17. Uriz J, Ginès P, Cárdenas A, Sort P, Jiménez W, Salmeron JM, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2001;33:43-8.
18. Ginès P, Berl T, Bernardi M, Bichet DA, Hamon G, Jiménez W, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998;28:851-64.
19. 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* 1988;8:1151-7.
20. Schrier RW, Neiderbeger M, Weigert A, Ginès P. Peripheral arterial vasodilation: determinant of functional spectrum of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1994;14:14-22.
21. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362:1819-27.
22. Henriksen JH, Moller S, Schifter S, Bendtsen F. Increased arterial compliance in decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 1999;31:712-8.
23. Andreu V, Perello A, Moitinho E, Escorsell A, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Total effective vascular compliance in patients with cirrhosis. Effects of propranolol. *J Hepatol* 2002;36:356-61.
24. Martin PY, Ginès P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998;339:533-41.
25. Bosch J, García-Pagán JC. The splanchnic circulation in cirrhosis. En: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden: Blackwell Science, 1999; p. 330-50.
26. Fernández M, Lambrecht RW, Bonkovsky HL. Increased heme oxygenase activity in splanchnic organs from portal hypertensive rats: role in modulating mesenteric vascular reactivity. *J Hepatol* 2001;34:812-7.
27. Harris NR, Granger N. Alterations of hepatic and splanchnic microvascular exchange in cirrhosis: local factors in the formation of ascites. En: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden: Blackwell Science, 1999; p. 351-64.
28. Arroyo V, Ginès P, Planas R, Rodés J. Pathogenesis, diagnosis and treatment of ascites in cirrhosis. En: McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizetto M, Rodés J, editors. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Oxford: Oxford University Press, 1999; p. 733-64.
29. Arroyo V, Bataller R, Guevara M. Treatment of hepatorenal syndrome. En: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden: Blackwell Science, 1999; p. 492-510.
30. Guevara M, Ginès P, Fernández-Esparrach G, Sort P, Jiménez W, Arroyo V, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998;27:35-41.
31. Güllberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type I with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999;30:870-5.
32. Mulkay JP, Louis H, Donckier V, Bourgeois N, Adler M, Deviere J. Long-term terlipressin administration improves renal function in cirrhotic patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Acta Gastroenterol Belg* 2001;64:15-9.
33. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Ceroni JP, Ichai P, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective study. *Gastroenterology* 2002;122:923-30.
34. Ortega R, Ginès P, Uriz J, Cárdenas A, Calahorra B, De las Heras D, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome. Efficacy and outcome. *Hepatology* 2002;36:941-8.
35. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999;29:1690-7.
36. Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C, Chauvat A, Monin JL, Thoural F, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002;36:374-80.
37. Pomfret EA, Pomposelli JJ, Jenkins RL. Live donor liver transplantation. *J Hepatol* 2001;34:613-24.
38. Moller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Effects of volume expansion on systemic hemodynamics and central and arterial blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology* 1995;109:1917-25.
39. Moller S, Hansen EF, Becker U, Brinch K, Henriksen JH, Bendtsen F. Central and systemic haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertensive patients. *Liver* 2000;20:51-9.
40. Brinch K, Moller S, Flemming B, Becker U, Henriksen JH. Plasma volume expansion by albumin in cirrhosis. Relation to blood volume distribution, arterial compliance and severity of disease. *J Hepatol* 2003;39:24-31.