

Terlipresina en el tratamiento del síndrome hepatorrenal

Puntos clave

- El SHR es la complicación más grave de la cirrosis hepática y es consecuencia de la disfunción circulatoria que ocurre en pacientes con cirrosis avanzada.
- El trasplante hepático es el tratamiento definitivo del SHR, pero la elevada mortalidad de estos pacientes a corto plazo a menudo impide su realización.
- La terlipresina es un potente vasoconstrictor esplácnico, capaz de revertir la disfunción circulatoria y la insuficiencia renal que caracterizan al SHR.
- La asociación de albúmina al tratamiento con terlipresina parece aumentar su eficacia para revertir la disfunción circulatoria y la insuficiencia renal.
- La terlipresina es un fármaco con un buen perfil de seguridad, pero se necesitan más estudios controlados antes de recomendar su uso a gran escala en la práctica clínica.
- En la actualidad se desconoce si la reversión del SHR mejora la supervivencia de estos pacientes.

ROLANDO ORTEGA Y PERE GINÈS

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

El síndrome hepatorrenal (SHR) es una complicación que se presenta en pacientes con cirrosis hepática avanzada e hipertensión portal grave, y se caracteriza por una insuficiencia renal de tipo funcional secundaria a una intensa vasoconstricción de la circulación renal^{1,2}. El trasplante hepático es el único tratamiento disponible en la actualidad que modifica la historia natural del SHR³, pero no todos los pacientes que lo presentan son candidatos a trasplante. Además, sólo una pequeña proporción de pacientes con SHR candidatos a trasplante pueden beneficiarse de éste debido a que su supervivencia es muy corta y la mayoría fallecen mientras se hallan en lista de espera⁴. En los últimos años se han producido importantes avances en el conocimiento de la patogenia de la disfunción circulatoria que acompaña al SHR, lo que ha permitido aplicar nuevas intervenciones terapéuticas⁵. Se han ensayado distintos tipos de fármacos con el objetivo de mejorar la disfunción circulatoria y la subsiguiente hipoperfusión renal⁶. Dentro de éstos, los análogos de la vasopresina, como la ornipresina y la terlipresina, han sido los más utilizados. La ornipresina ha sido prácticamente abandonada por sus efectos isquémicos asociados, y actualmente es la terlipresina el fármaco más utilizado en el tratamiento del SHR y que será el objeto de esta revisión.

Patogenia

El evento central en la patogenia del SHR es el trastorno circulatorio sistémico debido a la vasodilatación arterial esplácnica, secundaria a la presencia de hipertensión portal⁷. En las fases iniciales de la cirrosis hepática, la vasodilatación arterial esplácnica es moderada y la presión arterial se mantiene por el aumento del volumen plasmático y del gasto cardíaco. A medida que la enfermedad progresa y aumenta la presión portal, la vasodilatación arterial esplácnica se intensifica, lo que determina una disminución progresiva del volumen arterial efectivo. Esto último ocasiona una hipotensión arterial que conduce a la estimulación de mecanismos barorreceptores y a la activación de los sistemas vasoconstrictores endógenos, como el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso simpático y la liberación no osmótica de arginina-vasopresina (u hormona antidiurética)⁸. La consecuencia final

es la vasoconstricción de la circulación renal y de otros territorios vasculares como el cutáneo, muscular y del sistema nervioso central^{9,10}. Además, es probable que exista un aumento de producción de factores vasoconstrictores intrarrenales, como la angiotensina II, la adenosina y la endotelina, y una disminución de la producción de sustancias vasodilatadoras, como las prostaglandinas y el óxido nítrico, que acentúan aún más la vasoconstricción renal^{11,12} (fig. 1).

Clasificación y diagnóstico

Se distinguen dos tipos de SHR según la evolución clínica de la insuficiencia renal¹³. El SHR tipo 1 se caracteriza por un deterioro rápidamente progresivo de la función renal con un aumento de la creatinina sérica a un nivel superior a 2,5 mg/dl y/o una disminución del 50% en el aclaramiento de creatinina a un nivel inferior a 20 ml/min en un plazo inferior a 2 semanas. El SHR tipo 2 se caracteriza por un aumento de la creatinina sérica a un nivel superior a 1,5 mg/dl y/o una disminución del aclaramiento de creatinina por debajo de 40 ml/min que permanece estable durante varias semanas o meses. Un porcentaje importante de pacientes con SHR tipo 2 acaban desarrollando un SHR tipo 1. Los criterios diagnósticos de SHR se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Criterios diagnósticos del SHR

- Disminución del filtrado glomerular, indicado por una creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl o un aclaramiento de creatinina de 24 h inferior a 40 ml/min.
- Ausencia de shock, infección bacteriana, pérdidas de líquidos o tratamiento actual con medicamentos nefrotóxicos.
- Ausencia de mejora sostenida de la función renal (disminución de la creatinina sérica por debajo de 1,5 mg/dl o aumento del aclaramiento de creatinina de 24 h por encima de 40 ml/min) tras la suspensión de los diuréticos y la expansión del volumen plasmático con 1,5 l de un expansor de plasma.
- Proteinuria inferior a 500 mg/día y ausencia de alteraciones ecográficas sugestivas de uropatía obstructiva o enfermedad renal parenquimatosa.

Criterios adicionales

- Volumen urinario inferior a 500 ml/día.
- Sodio urinario inferior a 10 mEq/l.
- Osmolalidad urinaria mayor que la osmolalidad plasmática.
- Sedimento de orina: menos de 50 hematíes por campo.
- Concentración de sodio sérico inferior a 130 mEq/l.

Los criterios adicionales no son necesarios para el diagnóstico, pero suelen estar presentes en la mayoría de los casos.

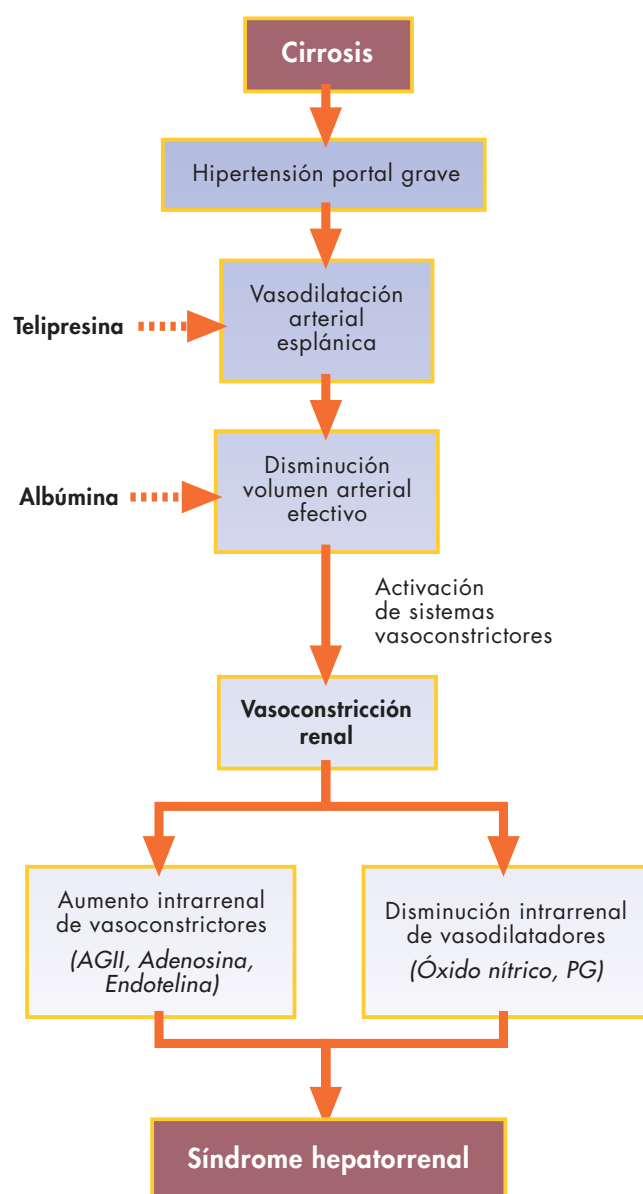


Figura 1. Patogenia del SHR e intervención terapéutica con terlipresina y expansión de volumen con albúmina.

Análogos de la vasopresina en el tratamiento del SHR

El agente vasoconstrictor ideal para el tratamiento de los pacientes con SHR debería poseer las siguientes características: a) potente efecto selectivo sobre la circulación esplácnica, el territorio vascular donde se localiza la vasodilatación arterial; b) vida media plasmática prolongada, y c) ausencia de efectos secundarios debidos a vasoconstricción de otros territorios vasculares. Desde hace algunos años se ha ensayado el uso de los análogos de la vasopresina, como la ornipresina y la terlipresina en el tratamiento de pacientes con SHR¹⁴⁻¹⁹. La ornipresina, aunque es un vasoconstrictor esplácnico muy potente, no cumple ninguno de los tres requisitos anteriores puesto que no es selectivo, tiene una vida media muy corta (pocos minutos), lo que obliga a administrarlo en forma de infusión intravenosa continua, y produce efectos secundarios graves de tipo isquémico en un porcentaje elevado de pacientes. A pesar de que se han obtenido buenos resultados con la ornipresina en pacientes con SHR, su uso se ha abandonado prácticamente debido a la alta incidencia de efectos isquémicos asociados^{15,18}. Por el contrario, la terlipresina aunque no tiene efecto selectivo sobre la circulación esplácnica, tiene una vida media más prolongada, lo que hace posible su administración en forma de bolos intravenosos y, lo que es más importante, tiene una seguridad muy superior a la de la ornipresina. Por tanto, la terlipresina es en la actualidad el fármaco que más se aproxima a las características del vasoconstrictor ideal para el tratamiento del SHR.

Terlipresina

Farmacocinética. La terlipresina, o triglicyl-lysina-vasopresina, es un derivado sintético que resulta de la modificación de la estructura de la vasopresina, al adicionarle aminoácidos en la región N-terminal (fig. 2). Este cambio prolonga la actividad biológica de la vasopresina, conservándose la actividad presora de la molécula original. La terlipresina tiene una vida media plasmática más prolongada que la de otros análogos de la vasopresina (2-10 h). Su metabolito, la lysina-vasopresina, que se produce por la acción de clivaje de endopeptidasas a nivel tisular, tiene una actividad vasoconstrictora intensa. La excreción renal representa menos del 2% de la dosis administrada por vía intravenosa y la vida media de eliminación es de 51-66 min, en comparación con la vida media de eliminación de la vasopresina que es de sólo 6 min²⁰.

Mecanismo de acción. Se han identificado 3 tipos de receptores para la vasopresina: el receptor V1, que media el efecto vasoconstrictor, se localiza en las células musculares lisas de la pared arterial; el receptor V2, responsable de la acción anti-diurética, está ubicado en las células principales del túbulo colector renal; y el receptor V3 (conocido también como V1b) está localizado en la hipófisis, donde participa en la liberación de ACTH²¹. La terlipresina posee una acción preferencial sobre los receptores V1, lo que explica su mayor efecto vasoconstrictor que anti-diurético²². La acción de la terlipresina se ejerce principalmente sobre la circulación esplácnica, donde existe un número muy abundante de receptores de tipo V1²³.

Efectos en pacientes con cirrosis. Estudios realizados para evaluar los efectos de la terlipresina sobre la hemodinámica portal y la hemodinámica sistémica en pacientes con cirrosis demuestran que la administración de 1 y 2 mg, en bolo intravenoso, consigue una reducción de 15-20% del gradiente de presión venosa hepática (GPVH), una medida indirecta de la presión portal. Estas mismas dosis producen un aumento de la presión arterial media del 20-25%, un aumento de las resistencias vasculares sistémicas del 60% y una disminución del gasto cardíaco del 18%. Estos efectos hemodinámicos de la terlipresina se mantienen hasta 4 h después de su administración^{24,25}. Debido a su potente efecto sobre la presión portal, la terlipresina es eficaz en el tratamiento agudo de la hemorragia digestiva por varices esofágicas, situación clínica en la que existe una amplia experiencia clínica^{26,27}.

Eficacia en el SHR. Hasta el momento presente se han publicado cuatro estudios piloto investigando la eficacia y seguridad de la terlipresina en el tratamiento de pacientes con SHR²⁸⁻³¹ (tabla 2). La mayoría de pacientes incluidos 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 h, respectivamente). La mejoría de la insuficiencia renal, expresada por la disminución de la creatinina sérica, el aumento del filtrado glomerular y el aumento del volumen urinario, fue más significativa cuanto más prolongado fue el tratamiento^{29,30}. La reversión del SHR, definido como una disminución de la creatinina sérica por debajo de 1,5 mg/dl, se obtuvo en el 60% de los casos. Además de la mejora en la función renal, la administración de terlipresina produjo una mejora muy importante de la función circulatoria, con aumento de la presión arterial y supresión muy marcada de la actividad de los sistemas vasoconstrictores, como el sistema renina-angiotensina y el sistema nervioso simpático. Estos resultados indican que la adminis-

Figura 2.
Estructura química de la arginina vasopresina y de su derivado sintético la terlipresina.



Tabla 2. Efecto de la terlipresina sobre la hemodinámica sistémica y la función renal en pacientes con SHR en las distintas series publicadas

Tratamiento	Hadengue et al ²⁸	Uriz et al ²⁹	Mulkay et al ³⁰	Ginès et al ³¹	
	Terlipresina	Terlipresina y albúmina ⁺	Terlipresina y albúmina ⁺	Terlipresina y albúmina ⁺	Terlipresina
Pacientes	9	9	12	13	8
Dosis (mg/día)	2	6 (3-12)	4-6	6 (3-12)	6 (3-12)
Duración (días)	2	9 (5-15)	26 (8-68)	9 (4-15)	9 (5-15)
Tipo de SHR 1/2	9/0	6/3	12/0	10/3	6/2
Creatinina basal	2,6 ± 0,7	3,9 ± 0,7	3,4 (2,5-4)	3,6 ± 0,5	3,4 ± 0,3
Creatinina final	ND	1,5 ± 0,2 ^a	1,6 (1,2-2) ^a	1,5 ± 0,2 ^a	3,4 ± 0,7
F.G. basal	15 ± 2	8 ± 2,4	11 (7-24)	10 ± 2	4 ± 3
F.G. final	27 ± 4 ^a	24 ± 3,4 ^a	33 (15-43) ^a	30 ± 8 ^a	7 ± 4
PAM basal	83 ± 3	68 ± 2	76 (68-83)	70 ± 2	64 ± 4
PAM final	76 ± 5	80 ± 4 ^a	87 (77-95) ^a	79 ± 2 ^a	56 ± 6
ARP basal	231 ± 66*	23 ± 12**		19 ± 8	25 ± 8
ARP final	112 ± 38 ^a	3,5 ± 2 ^a		4 ± 1 ^a	14 ± 3
Respuesta completa	6 (66%)	7 (77%)	6 (50%)	10 (77%)	2 (25%)
Recidiva	ND	0/7	0/6	1/10	1/2
Efectos adversos	0	1 (11%)	3 (25%)	1 (8%)	1 (12%)

ND: no disponible; F.G.: filtrado glomerular; PAM: presión arterial media; ARP: actividad de renina plasmática; NORE: norepinefrina plasmática.
*pg/ml, **ng/ml/h.
^ap < 0,05 respecto al valor basal. ⁺Albúmina 1g/kg inicial, seguido por 20 a 60 g/día.

tración de terlipresina mejora de forma notable las alteraciones circulatorias que caracterizan al SHR.

En tres de los estudios publicados, la terlipresina fue administrada junto a la expansión de volumen plasmático con albúmina²⁹⁻³¹. En uno de ellos se comparó la respuesta obtenida en los pacientes tratados con terlipresina y albúmina con la obtenida en los pacientes tratados con terlipresina sola, siendo la reversión del SHR más frecuente en los pacientes que recibieron albúmina (77 frente a 25%)³¹. Estos resultados, aunque se deben tomar con cautela puesto que se obtuvieron en una serie relativamente corta de pacientes, sugieren que la administración concomitante de albúmina mejora la eficacia de la terlipresina. Se requieren estudios realizados en series más amplias de pacientes para confirmar esta suposición.

Un hallazgo inesperado y de gran trascendencia clínica de estos estudios fue que, al igual que se había observado en las series de pacientes tratados con ornipresina, la recidiva del SHR después de parar el tratamiento con terlipresina en los pacientes en los que el SHR había reverti-

do fue muy poco frecuente, únicamente el 8%. Además, en los pacientes que presentaron recidiva, la administración de terlipresina produjo de nuevo una reversión del SHR.

Los resultados obtenidos en estos estudios piloto indican, por tanto, que la administración de terlipresina, preferiblemente asociada a albúmina, es muy eficaz en el tratamiento del SHR. No obstante, se desconoce si la mejora observada en la función renal se acompaña de una mejora de la supervivencia y/o de la evolución tras el trasplante hepático en aquellos pacientes que alcanzan el trasplante.

Efectos secundarios. Los efectos secundarios reportados con el uso de la terlipresina son menos frecuentes que con la ornipresina o la vasopresina, y ocurren en menos del 10% de los pacientes. Se han descrito fenómenos isquémicos en el sitio de administración del medicamento¹⁶, isquemia subepicárdica¹⁷, un posible caso de pancreatitis isquémica²⁹, hipernatremia en tres pacientes³⁰ y un caso de necrosis digital que mejoró al suspender el fármaco³¹.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado

1. Bataller R, Ginès P, Guevara M, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 1997;17:233-48.
2. Ginès P, Arroyo V. Hepatorenal Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1833-9.
3. Gonwa TA, Wilkinson AH. Liver transplantation and renal function in patients with and without hepatorenal syndrome. En: Epstein M, editor. *The kidney in liver disease*. 4th ed. Philadelphia: Hanley&Belfus, 1996: p. 529-42.
4. ● Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;105:229-36.
5. Cárdenas A, Ortega R, Ginès P. The hepatocirculatory syndrome in cirrhosis. En: Arroyo V, Bosch J, Bruix J, Ginès P, Navasa M, Rodés J, editors. *Therapy in Hepatology*. Barcelona: Ars Medica, 2001: p. 33-42.
6. Dagher L, Patch D, Marley R, Moore K, Burroughs A. Pharmacological treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:515-21.
7. 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.
8. Ginès P, Schrier R. The arterial vasodilation hypothesis of ascites formation in cirrhosis. En: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Philadelphia: Blackwell Science, 1999: p. 411-30.
9. Maroto A, Ginès P, Arroyo V, Ginès A, Saló J, Clària J, et al. Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction. *Hepatology* 1993;17:788-93.
10. Guevara M, Bru C, Ginès P, Fernández-Esparrach G, Sort P, Bataller R, et al. Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998;28:39-44.
11. Arroyo V, Jiménez W. Complications of cirrhosis.II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. *J Hepatol* 2000;32(Suppl 1):157-70.
12. Jiménez W, Poo JL, Leivas A. Endothelin and systemic, renal, and hepatic hemodynamic disturbances in cirrhosis. En: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Philadelphia: Blackwell Science, 1999:291-306.
13. Arroyo V, Ginès P, Gerbes A, 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.
14. Rabol A, Juhl E, Schmidt A, Winkler K. The effect of vasopressin and triglycyl-lysine-vasopressin (Glypressin) on the splanchnic circulation in cirrhotic patients with portal hypertension. *Digestion* 1976;14:285-9.
15. Lenz K, Hörtnagl H, Druml W, Reither H, Schmidt R, Schneeweiss B, et al. Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1991;101:1060-7.
16. 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* 1996;41:1054-6.
17. Cervoni JP, Lecomte T, Cellier C, Auroux J, Simon C, Landi B, et al. Terlipressin may influence the outcome of hepatorenal syndrome complicating alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2113-4.
18. Guevara M, Ginès P, Fernández-Esparrach G, Sort P, Salmerón JM, Jiménez W, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998;27:35-41.
19. Gülberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999;30:870-5.
20. Forsling ML, Aziz LA, Miller M, Davis R. Conversion of triglycyl-vasopressin to lysine-vasopressin in man. *J Endocrinol* 1980;85:237-44.
21. Thibonnier M, Coles P, Thibonnier A, Shoham M. The basic and clinical pharmacology of nonpeptide vasopressin receptor antagonists. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:175-202.
22. Lebrech D. Pharmacological treatment of portal hypertension: Hemodynamics effects and prevention of bleeding. *Pharmacol Ther* 1994;61:65-107.
23. Merckel C, Gatta A, Bolognesi M, Finucci G, Battaglia G, Angeli P, et al. Haemodynamic changes of systemic, hepatic and splenic circulation following triglycyl-lysine-vasopressin administration in alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1988;33:1103-9.
24. ● Escorsell A, Bandi JC, Moitinho E, Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Time profile of the haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertension. *J Hepatol* 1997;26:621-7.
25. 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.
26. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22:332-54.
27. Escorsell A, Ruiz del Arbol L, Planas R, Albillos A, Bañares R, Calés P, et al. Multicenter randomized controlled trial of terlipressin versus sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding: the Test study. *Hepatology* 2000;3:471-6.
28. Hadengue A, Gadano A, Moreau R, Guiostra E, Durand F, Valla D, et al. Beneficial effects of 2-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 1998;29:565-70.
29. ●● Uriz J, Ginès P, Cárdenas A, Sort P, Jiménez W, Salmerón JM, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000;33:43-8.
30. Mulkay JP, Louis H, Donckier V, Bourgeois N, Adler M, Deviere J, et al. 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.
31. Ginès P, Ortega R, Uriz J, Calahorra B, Cárdenas A, de las Heras D, et al. Effects of terlipressin administration with and without albumin in hepatorenal syndrome (HRS). A phase-II Study. *Hepatology* 2001;34:186A.

Bibliografía recomendada

Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;105:229-36.

En este estudio se investigan la incidencia, factores predictivos y pronóstico de los pacientes con SHR. La probabilidad de aparición del SHR fue de 18 y 39% a uno y 5 años, respectivamente. En un análisis multivariado, los factores predictivos independientes de aparición de SHR fueron la hiponatremia, el aumento de la actividad de renina plasmática y la ausencia de hepatomegalia.

Arroyo V, Ginès P, Gerbes A, 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.

En este artículo se presentan los criterios del Club Internacional de Ascitis para el diagnóstico de ascitis refractaria y SHR. Asimismo, se definen los criterios de respuesta a la terapia diurética y las complicaciones relacionadas con su uso.

Escorsell A, Bandi JC, Moitinho E, Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Time profile of the haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertension. *J Hepatol* 1997;26:621-7.

En este estudio se evalúa en 23 pacientes los efectos de la terlipresina sobre la hemodinámica esplácnica y sistémica cuando es administrada en dosis única de 1 y 2 mg. Pudo observarse una reducción significativa de la presión portal y del flujo sanguíneo de la vena azigos con ambas dosis, manteniéndose el efecto hasta 4 h después de la administración del fármaco.

Uriz J, Ginès P, Cárdenas A, Sort P, Jiménez W, Salmerón JM, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000;33:43-8.

En este estudio piloto se evalúa el efecto que tiene la administración de terlipresina asociada a la expansión de volumen con albúmina en la reversión del SHR. En 7 de 8 pacientes tratados, con una dosis promedio de 1 mg, se observó la reversión de la insuficiencia renal y la mejora de la hemodinámica sistémica valorada por la presión arterial media y la actividad del sistema renina-angiotensina.

Thibonnier M, Coles P, Thibonnier A, Shoham M. The basic and clinical pharmacology of nonpeptide vasopressin receptor antagonist. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:175-202.

Esta revisión actualiza los tipos de receptores existentes para la vasopresina y sus análogos. Los receptores V1 están implicados en la vasoconstricción esplácnica y son miembros de la superfamilia de receptores de la proteína G. Su efecto es mediado por la activación de fosfolipasas, proteinasa C y cinasa-II dependiente de Ca²⁺/calmodulina.