

Estudio sobre el DDAVP (1-desamino-8-D-arginina vasopresina) en el tratamiento de la trombopatía urémica

A. Cases, G. Escolar, J. Monteagudo, J. M. Campistol, J. López Pedret, A. Ordinas, R. Castillo
y Ll. Revert

* Servicios de Nefrología y de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

RESUMEN

Se han estudiado los efectos de la infusión endovenosa de desmopresina (DDAVP) (0,4 µg/kg.) en un grupo de 11 pacientes con insuficiencia renal crónica terminal y trombopatía urémica. La administración de DDAVP consiguió acortar significativamente el tiempo de sangría (de $17 \pm 7,4$ a $9,5 \pm 7,6$ minutos, $p < 0,01$) y mejorar la adhesividad plaquetaria durante la primera hora (de $35,6 \pm 22$ al $60,2 \pm 18$ %, $p < 0,05$), aunque este efecto se perdía a las seis horas. También mejoró significativamente en la primera hora la interacción plaqueta-subendotelio «in vitro»: superficie cubierta total (de $12,2 \pm 8$ a $18,7 \pm 9,2$ %, $p < 0,01$) y altura del trombo (de $2,8 \pm 1,8$ µm a $4,3 \pm 2,1$ µm, $p < 0,01$). Asimismo, indujo un aumento de los niveles de factor VIII coagulante, factor Von Willebrand antígeno y cofactor ristocetina. En conclusión, la infusión de DDAVP acorta el tiempo de sangría y mejora el funcionalismo plaquetario en la trombopatía urémica, aunque este efecto es pasajero. Esta mejoría es debida a un factor o factores presentes en el plasma tras la infusión de DDAVP.

Palabras clave: **Trombopatía urémica. DDAVP. Tiempo de sangría. Actividades factor VIII. Interacción plaqueta-subendotelio.**

DESMOPRESSIN (1-Deamino-8-D-Arginine Vasopressin) IN THE TREATMENT OF UREMIC THROMBOPATHY

SUMMARY

We have studied the haemostatic effects of intravenous infusion of desmopressin (DDAVP) (0.4 µg/kg) in 11 uremic patients with clinical thrombopathy. DDAVP administration significantly shortened bleeding time (from 17 ± 7.4 to 9.5 ± 7.6 minutes, $p < 0.01$) and improved platelet retention on glass beads (from 36.5 ± 22 to 60 ± 18 , $p < 0.05$) during the first hour, although these beneficial effects disappeared after six hours. Moreover, it also improved platelet-subendothelium interaction «in vitro»: total covered surface (from 12.2 ± 8 to 18.7 ± 9.2 %, $p < 0.01$) and thrombus height (from 2.8 ± 1.8 to 4.3 ± 2.1 µm, $p < 0.01$) and induced an increase in factor VIII-related activities: Factor VIII coagulant, von Willebrand factor and ristocetin cofactor. In conclusion, DDAVP infusion improves uremic thrombopathy, although these effects are transient. This improvement is mediated through a factor or factors present in plasma after DDAVP infusion.

Key words: **Uremic thrombopathy. Desmopressin. Bleeding time. Factor VIII activities. Platelet-subendothelium interaction.**

Correspondencia: Dr. A. Cases.
Servicio de Nefrología.
Hospital Clínic i Provincial.
C. Villarroel, 170.
08036 Barcelona.

Recibido: 24-VIII-87.
Versión definitiva: 19-XI-87.
Aceptado: 23-XI-87.

Introducción

Es un hecho conocido que los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan una tendencia hemorrágica ¹ y que ésta puede contribuir a la mortalidad y morbilidad de este grupo de pacientes ². Esta diátesis hemorrágica es debida a un trastorno mixto plasmático y del funcionalismo plaquetario ³⁻⁵ y que se refleja en una prolongación del tiempo de sangría ⁶, así como una alteración de la adhesividad ⁷ y agregación ⁸ plaquetarias.

El 1-desamino-8-D-arginina vasopresina (DDVAP) es un análogo sintético de la arginina vasopresina carente de efecto vasoconstrictor ⁹. Su administración por vía endovenosa aumenta temporalmente la actividad del factor VIII coagulante y factor von Willebrand ¹⁰ y es capaz de acortar el tiempo de sangría en diversas alteraciones de la hemostasia, tales como la enfermedad de Von Willebrand y la hemofilia A moderadas ¹¹, diversas anomalías plaquetarias congénitas o adquiridas ¹², la cirrosis hepática ¹³, así como en la uremia ^{14, 15}.

El objetivo de este estudio ha sido valorar los efectos de la infusión de DDAVP en la trombopatía urémica y profundizar en el conocimiento de sus mecanismos de acción.

Pacientes y métodos

A) Pacientes

Se estudiaron 11 pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis, con una edad media de cincuenta y uno \pm dieciséis años (rango entre veinticuatro y setenta y un años), siete varones y cuatro mujeres, con un tiempo medio de estancia en programa de hemodiálisis de $59,4 \pm 51$ meses (rango entre uno y ciento cuarenta y cuatro meses). La causa de la insuficiencia renal era: nefroangiosclerosis, cuatro pacientes; glomerulonefritis crónica, tres; síndrome urémico hemolítico, dos; nefropatía intersticial crónica, uno, y nefropatía diabética, un caso. Todos los pacientes tenían historia clínica previa de diátesis hemorrágica (tabla I) y una alteración

de los parámetros de función plaquetaria: tiempo de sangría, adhesividad plaquetaria y agregación plaquetaria inducida por ristocetina. En todos los pacientes las pruebas habituales de la coagulación eran normales (tiempo de protrombina, tiempo de activación de tromboplastina, tiempo de trombina y fibrinógeno) y el recuento plaquetar era superior a $110 \times 10^9/l$.

B) Métodos

B.1. Estudio clínico

La prueba se efectuó a las veinticuatro horas de la última sesión de hemodiálisis para evitar el efecto de la heparina. Ninguno de los pacientes había recibido transfusión alguna o había recibido fármacos que alteraran la función plaquetaria desde por lo menos un mes antes de realizar la prueba. A todos los pacientes se les efectuó basalmente una determinación del tiempo de sangría y adhesividad plaquetaria. Asimismo se midieron los niveles plasmáticos de factor VIII coagulante (FVIII:C), antígeno del factor Von Willebrand (vWF:Ag), cofactor ristocetina (FVIII:RCo) y fibrinógeno. También se valoró la interacción plaqueta-subendotelio «in vitro» mediante la técnica de Baumgartner. Posteriormente se inició la perfusión endovenosa lenta de DDAVP (Minirin, Ferring Lab. Malmö, Suecia) a dosis de $0,4 \mu g/kg$ diluidos en 100 ml. de suero salino durante veinte minutos con una bomba de infusión continua (Labotrón, Barcelona, España). Al inicio de la perfusión, a los diez y treinta minutos, se controló la tensión arterial y el pulso.

A la hora y a las seis horas de finalizada la perfusión se repitieron de nuevo las determinaciones descritas anteriormente.

B.2. Descripción de las técnicas

El tiempo de sangría se determinó usando el Simplate II (General Diagnostics, Morris Plains, NJ, USA) ¹⁷. El rango considerado normal era entre tres y ocho minutos. La adhesividad plaquetaria se determinó midiendo la retención de plaquetas en microesferas de cristal, siguiendo el método de Hellem modificado ¹⁸, utilizando columnas estándar de microesferas de cristal a una velocidad constante de un mililitro de sangre cada doce segundos (Adeplat «S», Mascia Brunelli, Milano, Italia). Los valores de normalidad están entre 60 y 90 % de retención. El FVIII:C se determinó por el método de la APTT en dos tiempos usando plasma deficitario en factor VIII ¹⁹. El vWF:Ag por inmunoelectroforesis con suero de conejo anti-vWF humano ¹⁹, el FVIII:RCo con plaquetas fijadas en formalina y $1,0 \text{ mg/ml}$. de ristocetina ²⁰ y el fibrinógeno según el método de Clauss ²¹.

Para los experimentos de perfusión la sangre extraída se vertía en un tubo de polipropileno que contenía una solución de citrato-cítrico-dextrosa (CCD)

Tabla I. Clínica hemorrágica que presentaban los pacientes

| | Casos |
|---|-------|
| Hemostasia prolongada del acceso vascular tras la HD .. | 7 |
| Púrpura y epistaxis | 5 |
| Epistaxis de repetición | 3 |
| Gingivorragias | 2 |
| Metrorragias | 2 |
| Hematuria | 1 |
| Sangrado cutáneo por cicatriz quirúrgica | 1 |

como anticoagulante (volumen, 1:9) (citrato, 0,1 M; ácido cítrico, 7 mM; dextrosa, 0,14 M; pH, 6,5). El plasma rico en plaquetas (PRP) se separaba por centrifugación de la sangre a temperatura ambiente durante veinte minutos a $100 \times g$; el plasma pobre en plaquetas (PPP) se obtuvo por centrifugación del PRP durante veinte minutos a $2.000 \times g$ y era congelado inmediatamente en una mezcla de hielo seco y etanol (1:1). Los perfundidos consistían en una combinación de plaquetas lavadas de sujetos normales resuspendidas en el PPP de los pacientes urémicos con un volumen de eritrocitos lavados normales del 25 %. La concentración de plaquetas fue calculada para obtener un conteo final de plaquetas normal (150.000-250.000 plaq/ μ l). Los experimentos de perfusión se realizaron a 37° C en cámaras de plástico, con una amplitud anular de 1,3 mm. y con una longitud de 7,2 cm., desarrollada por Baumgartner²². Segmentos de aorta abdominal de conejo digeridos en quimotripsina, de unos 14 mm. de longitud, se insertaban en su eje. El flujo se obtuvo bombeando la sangre a través de una bomba peristáltica (Renal Systems, Minneapolis, Minn., USA) a 140 ml/min. Tras diez minutos de perfusión a 37° C, los segmentos fueron limpiados con buffer fosfato y fijados con glutaraldehído-formaldehído durante una hora. Los segmentos fijados se extraían del eje, se deshidrataban en etanol y se embebían en JB-4 (Polysciences, Warrington, Pennsylvania, USA) para posteriormente ser cortados para microscopía óptica y teñidos con azul de toluidina.

El depósito de plaquetas sobre el subendotelio fue evaluado en secciones del vaso perfundido de 3 μ m incluidos en JB 4. Se observaron 20 campos microscópicos a través de un ocular micrométrico y se cuantificó la superficie del vaso cubierta por plaquetas (SCT). Este parámetro fue expresado como porcentaje de la superficie (longitud) del vaso explorado. Igualmente se cuantificó la altura de los grupos de plaquetas que aparecen.

Los datos se expresan como media (\bar{X}) \pm desviación estándar (DS). Para el análisis estadístico se utilizó el test de Wilcoxon para datos apareados. Se consideraron como estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados

El intervalo de nitrógeno ureico y de creatinina de estos pacientes en el momento de la prueba oscilaba entre 54-97 y 8-12 mg/dl., respectivamente. Los niveles de calcio iónico estaban dentro de los valores de referencia en todos los casos.

A) Resultados basales

El tiempo de sangría se hallaba elevado en todos

los pacientes con un tiempo medio de $17 \pm 7,4$ minutos (rango entre ocho-treinta minutos). Asimismo la adhesividad plaquetaria $36,5 \pm 20$ % estaba disminuida en la mayoría de ellos (rango entre 10-70 %). Los parámetros que cuantifican la interacción plaqueta-subendotelio estaban también alterados (superficie cubierta total, $12,2 \pm 8$ %, y altura del trombo, $2,8 \pm 1,8$ μ m). Por su parte, la determinación de FVIII:C, FVIII:RCo, FvW:Ag y fibrinógeno eran normales e incluso ligeramente superiores a los valores normales, como puede observarse en la tabla II.

Tabla II. Efecto de la infusión de DDAVP sobre los diversos parámetros estudiados

| | Basal | Postinfusión | |
|---------------------------------|---------------|---------------------|-------------------|
| | | 1 hora | 6 horas |
| T. sangría (min) | $17 \pm 7,4$ | $9,5 \pm 7,6^{**}$ | $15 \pm 7,4$ |
| Adhesividad (%) | $35,6 \pm 22$ | $60,2 \pm 18^*$ | 38 ± 23 |
| FVIII:C (%) | 175 ± 46 | $246 \pm 43^{**}$ | $247 \pm 55^{**}$ |
| FVIII:RCo (%) | 133 ± 30 | $168 \pm 35^{**}$ | $144 \pm 28^*$ |
| vWF:Ag (%) | 408 ± 194 | $543 \pm 240^{**}$ | 420 ± 155 |
| Fibrinógeno (g/l.) | $3,6 \pm 0,8$ | $3,3 \pm 0,6$ | $3,1 \pm 0,9$ |
| SCT (%) | $12,2$ | $18,7 \pm 9,8^{**}$ | $9,3 \pm 4,9$ |
| Altura en μ m (a) | $2,8 \pm 1,7$ | $4,3 \pm 1,8^{**}$ | $3,1 \pm 1,8$ |

FVIII:C = Actividad factor VIII coagulante. FVIII:RCo = Factor Von Willebrand cofactor ristocetina. vWF:Ag = Antígeno del factor Von Willebrand. SCT = Superficie cubierta total. (a) = Altura de los grupos de plaquetas en el subendotelio.

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ respecto al valor basal.

B) Resultados postinfusión de DDAVP

Una hora después de haber finalizado la infusión de DDAVP el tiempo de sangría se había acortado significativamente a $9,5 \pm 7,1$ minutos ($p < 0,01$). Todos los pacientes, salvo uno, presentaron un acortamiento del mismo (fig. 1), aunque este efecto se perdió a las seis horas de la perfusión ($14,9 \pm 7,4$ min., $p = NS$). La adhesividad plaquetaria también mejoró significativamente en la primera hora ($60,2 \pm 18$ %, $p < 0,05$), aunque el efecto también era transitorio, desapareciendo a las seis horas ($38,1 \pm 23$ %, $p = NS$). Los estudios «in vitro» mostraron asimismo una mejoría significativa de los dos parámetros principales que cuantifican la interacción plaqueta subendotelio (tabla II, fig. 1).

Los niveles plasmáticos de FVIII:C, FVIII:RCo y FvW:Ag aumentaron significativamente durante la primera hora y para los dos primeros estos aumentos se mantenían a las seis horas, pero los niveles de fibrinógeno no se modificaron significativamente.

A los diez minutos de finalizar la perfusión la tensión arterial media disminuyó significativamente en todos los pacientes (desde $99,6 \pm 22$ a 85 ± 22 mmHg, $p < 0,01$), aunque se recuperó a los treinta minutos (95 ± 18 mmHg, $p = NS$). Sin embargo, un paciente con disautonomía diabética presentó una

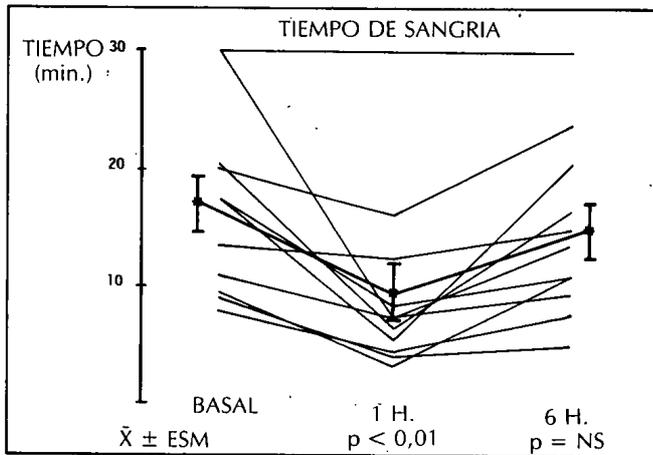


Fig. 1.—Efecto de la infusión de DDAVP sobre el tiempo de sangría en los pacientes urémicos a la una y seis horas de la administración.

hipotensión severa que requirió la administración de un litro de suero salino para normalizarla. La frecuencia cardíaca aumentó ligeramente y de forma significativa en nuestros pacientes (de $79,2 \pm 14$ a $85,1 \pm 15$ ppm, $p < 0,05$).

Discusión

La prolongación del tiempo de sangría asociado con una normalidad de los test de coagulación es el dato más característico de laboratorio de la trombopatía urémica²³. Sin embargo, el tiempo de sangría puede verse afectado por alteraciones cuantitativas o cualitativas de las plaquetas, de factores plasmáticos de la coagulación, contractilidad vascular y algunas funciones de los hematíes²⁴, por lo que un cambio en cualesquiera de estas variables puede modificar sustancialmente al mismo. La administración endovenosa de DDAVP consiguió acortar el tiempo de sangría en los pacientes urémicos, de acuerdo con los hallazgos de la mayoría de autores^{14, 15}, y en contraste con los resultados de Vicente y cols.¹⁶; las diferencias con este último autor probablemente sean atribuibles a los distintos criterios de selección empleados y a la menor dosis recibida por sus pacientes. Asimismo, se observó una mejoría significativa de la adhesividad plaquetaria «in vitro», indicando una mejoría del funcionalismo plaquetario.

El método de Baumgartner²² es una técnica que permite estudiar y cuantificar de forma reproducible en el laboratorio el funcionalismo plaquetario y permite obviar alguna de las variables que pueden modificar el tiempo de sangría, tales como el hematocrito o grado de contracción de los vasos. El porcentaje de superficie cubierta es un índice de la adhesividad plaquetaria al subendotelio, mientras que la altura del trombo refleja la interacción plaqueta-plaqueta.

La infusión de DDAVP mejora ambos parámetros, es decir, que mejora el funcionalismo plaquetario global. Nuestro grupo había demostrado previamente que el plasma del paciente urémico disminuye la adhesividad de las plaquetas normales al subendotelio⁴, lo que sugiere que en la trombopatía urémica la alteración no está sólo a nivel plaquetario, sino que también existe a nivel plasmático. Nuestros resultados actuales utilizando el mismo sistema de perfusión, con sangre reconstituida con plaquetas normales en presencia de PPP de urémico obtenido antes y después de la infusión de DDAVP, indica que este péptido induce la liberación de un factor o factores plasmáticos que mejoran el funcionalismo plaquetario inicialmente alterado por el plasma urémico. También hemos confirmado que la infusión de DDAVP aumenta los niveles plasmáticos de las actividades del factor VIII¹⁵, aunque no modifica los niveles de fibrinógeno.

El DDAVP, a diferencia de la hormona antidiurética, carece de acción vasoconstrictora y se comporta como un vasodilatador ligero⁹, por lo cual se esperaría que prolongara el tiempo de sangría y no que lo acortara. Otra posibilidad sería que este agente tuviera una acción directa sobre la agregación plaquetaria. La vasopresina induce agregación plaquetaria «in vitro» en concentraciones suprafisiológicas²⁵. Sin embargo, en este sentido se ha observado que el DDAVP no induce agregación e incluso produce una inhibición de la agregación plaquetaria inducida por vasopresina⁸. Otros autores han postulado que este efecto se debe al aumento de las actividades plasmáticas de FVIII y a la aparición de multímeros de alto molecular¹⁵. Aunque nuestros resultados están de acuerdo con el de otros autores de que el DDAVP induce un aumento cuantitativo de las diferentes actividades FVIII y que éste es probablemente su mecanismo de acción principal en la enfermedad de Von Willebrand o la hemofilia A moderadas, es dudoso que éste sea su efecto principal en la trombopatía urémica, debido a que en los pacientes con insuficiencia renal crónica las actividades FVIII son normales o incluso aumentadas. Asimismo el hecho de que este efecto desaparezca a las seis horas, a pesar de que los niveles de actividades del factor VIII permanecen elevados, tampoco abona esta hipótesis. Tal vez un efecto sobre otros factores plasmáticos que modulan la hemostasia participe en esta mejoría.

Como efectos secundarios observamos la aparición de flushing facial en seis pacientes y un descenso significativo de la tensión arterial en todos ellos, que si bien no fue importante y subclínico en la mayoría de pacientes, uno de ellos con disautonomía diabética presentó una hipotensión severa. Este efecto secundario ya ha sido descrito en ancianos con hipotensión ortostática²⁵, por lo que este fármaco debe ser administrado con precaución en aquellos pacientes

con afectación de los barorreceptores. Dado el progresivo envejecimiento de la población de enfermos hemodializados y el aumento porcentual de los pacientes diabéticos, creemos que es importante considerar este efecto secundario y monitorizar la tensión arterial durante la administración de DDAVP en estos pacientes.

En conclusión, la administración endovenosa de DDAVP es capaz de acortar el tiempo de sangría y de mejorar el funcionalismo plaquetario en pacientes urémicos, sin producir efectos secundarios serios. Este efecto es debido a un factor o factores presentes en el plasma tras su infusión; sin embargo, es probable que en la trombopatía urémica este efecto no se deba únicamente al aumento cuantitativo de las actividades del factor VIII.

Agradecimientos

Este estudio ha sido sufragado parcialmente con una beca del Hospital Clínic i Provincial y de la Comissió Interdepartamental de Recerca i Innovació Tecnològica (CIRIT) (AR86-64).

Bibliografía

1. Rabiner SF: Bleeding in uremia. *Med Clin N Am* 56:221-233, 1972.
2. Kazathkine M, Sultan Y, Caen JP y Bariety J: Bleeding in renal failure. A possible cause. *Br Med J* 11:612-615, 1976.
3. Kleinknecht D, Jungers P, Chanard J, Barbabel C y Ganeval D: Uraemic and non-uraemic complications in acute renal failure. Evaluation of early and frequent dialysis in prognosis. *Kidney Int* 1:190-196, 1972.
4. Castillo R, Lozano T, Escolar G, Revert L, López J y Ordinas A: Defective platelet adhesion on vessel subendothelium in uremic patients. *Blood* 68:337-342, 1986.
5. Deykin D: Uremic bleeding. *Kidney Int* 24:698-705, 1983.
6. Steiner RW, Coggins C y Carvalho ACA: Bleeding time in uremia. *Am J Haematol* 7:107-117, 1979.
7. Salzman EW y Neri U: Adhesiveness of blood platelets in uremia. *Thromb Diath Haemorrh* 15:84-92, 1966.
8. Castaldi PA, Rosenberg MC y Stewart JH: The bleeding disorder of uremia. A qualitative platelet defect. *Lancet* 11:66-69, 1966.
9. Derkx FH, Man in't Veld AJ, Jones R y Reid JL: Schalekamp. DDAVP (1-Desamino-8-D-arginine vasopressin): An antagonist of the pressor action of endogenous vasopressin? *J Hypertension* 1 (suppl 2):58-61, 1983.
10. Mannucci PM, Canciani MT, Rota L y Donovan BS: Response of factor VIII/von Willebrand factor to DDAVP in healthy volunteers and patients with haemophilia A and von Willebrand's disease. *Br J Haematol* 47:283-293, 1981.
11. Mannucci PM, Ruggieri ZM y Paretto FI: Capitanio A 1-deamino-8-D-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrand's disease. *Lancet* 1:869-872, 1977.
12. Kibronsky NL, Israels ED, Gerrard JM, Ceang MS, Watson CM, Bishop AJ y Schroeder ML: Shortening of bleeding time by 1-deamino-8-D-arginine vasopressin in various bleeding disorders. *Lancet* 1:1145-1147, 1984.
13. Mannucci PM, Vicente V, Vianello L y cols.: Controlled trial of desmopressin in liver cirrhosis and other conditions associated with a prolonged bleeding time. *Blood* 67:1148-1153, 1986.
14. Watson AJS y Keogs JAB: Effect of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin on the prolonged bleeding time in chronic renal failure. *Nephron* 32:49-52, 1982.
15. Mannucci PM, Remuzzi G, Pusineri F y cols.: Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Eng J Med* 308:8-12, 1983.
16. Vicente V, Alberca I, Macías JF y López A: Fallo de la desamino-8-D-arginina vasopresina en acortar el tiempo de hemorragia en sujetos urémicos. *Nefrología* 3:269-272, 1983.
17. Kumar R, Ansell JE, Canoso RT y Deykin D: Clinical trial of a new bleeding time device. *Am J Clin Pathol* 70:642-645, 1978.
18. Hellem MJ: Platelet adhesiveness in von Willebrand's disease. A study with a new modification of the glass bead filter method. *Scand J Haematol* 7:374-387, 1970.
19. Ruggieri ZM, Mannucci PM, Jeffcoate SL e Ingram GIC: Immunoradiometric assay of factor VIII related antigen, with observation in 32 patients with von Willebrand's disease. *Br J Haematol* 33:221-232, 1976.
20. Macfarlane DE, Stibbe J, Kirby EP, Zucker MB, Grant RA y McPherson J: A method for assaying von Willebrand factor (ristocetin cofactor) *Thromb Diath Haemorrh* 34:306-312, 1975.
21. Clauss A: Gerinnungsphysiologische schellmethode zur bestimmung des fibrinogens. *Acta Haemat* 17:237-247, 1957.
22. Baumgartner HR y Muggli R: Adhesion and aggregation. Morphologicval demonstration and quantitation in vivo and in vitro. In Gordon JL Olatelets in Biology and Pathology. Amsterdam. Elsevier/North Holland, p. 26, 1976.
23. Rabiner SF: Uremic bleeding. *Prog Hemost Thromb* 1:233-250, 1972.
24. Livio M, Marchesi D, Ramuzzi G, Giotti E, Mecca G y De Gaetano G: Uremic bleeding: role of anemia and beneficial effect of red cell transfusions. *Lancet* 11:1013-1015, 1982.
25. Grant JA y Scrutton MC: Positive interaction between agonists in the aggregation response of human blood platelets. Interaction between ADP, adrenaline and vasopressin. *Br J Haematol* 44:109-125, 1980.
26. Brommer EJ, Van Brummelen O y Derkx FHM: Desmopressin and hypotension. *Ann Intern M* 103:962, 1985.