

Diátesis hemorrágica en la uremia

A. Cases y G. Escolar

Servei de Nefrologia. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

INTRODUCCION

Los enfermos urémicos presentan con frecuencia complicaciones hemorrágicas que condicionan una importante morbi-mortalidad en estos pacientes. La primera descripción que se conoce de una complicación hemorrágica severa en la uremia fue realizada en 1764 por Giovanni Battista Morgagni en su Epístola Anatómico-Médica XLI de la «Opera Omnia». En 1827, Richard Bright destacó que los pacientes con insuficiencia renal presentaban frecuentemente púrpuras cutáneas. Esta asociación fue confirmada por Riesmann en 1907, quien concluyó que las complicaciones hemorrágicas en pacientes urémicos eran probablemente debidas a la acción de una toxina que «además de actuar sobre las paredes vasculares, también podía afectar la integridad de la sangre». Sin embargo, no fue hasta la década de los 50 y, especialmente durante los últimos 20 años, en que se ha investigado la fisiopatología de esta diátesis hemorrágica y se han desarrollado diversas alternativas terapéuticas.

FISIOPATOLOGIA

Aunque no se ha conseguido dilucidar completamente la patogenia de la diátesis hemorrágica en la uremia, los estudios realizados apuntan hacia la existencia de una alteración del funcionalismo plaquetario y de su interacción con el subendotelio vascular¹, ya que no se han descrito alteraciones importantes de la coagulación o la fibrinólisis en estos pacientes.

El estudio de los mecanismos específicos de la coagulación no ha demostrado alteraciones que expliquen el sangrado urémico. La prolongación del tiempo de protrombina descrita en los primeros estudios no era constante y de escasa magnitud^{2,3}, y era probablemente debida a insuficiencia hepática y/o a déficit de vitamina K. De hecho, en los últimos años se ha descrito la existencia de un esta-

do de hipercoagulabilidad subyacente en estos pacientes⁴. Por otro lado, la fibrinólisis no sólo no está aumentada, sino que frecuentemente se halla disminuida en la uremia⁵. El recuento plaquetario se halla dentro del rango de la normalidad en la uremia, aunque se han descrito trombocitopenias leves^{6,7}. De todas formas, la trombopenia no es constante ni de magnitud suficiente para adquirir repercusión clínica.

Con el desarrollo de nuevos ensayos biológicos para el estudio de la hemostasia primaria fueron describiéndose nuevas alteraciones en los pacientes urémicos. Así, se pudo comprobar que el tiempo de sangría, un marcador global de la hemostasia primaria, estaba prolongado en estos pacientes^{6,8}. La retención plaquetaria sobre superficies extrañas estaba asimismo disminuida⁶. Los estudios sobre la agregación plaquetaria *in vitro* arrojan resultados discrepantes. Mientras la mayoría de autores han descrito que la agregación plaquetaria en respuesta a los agentes agregantes ADP, colágeno, epinefrina y trombina está disminuida^{7,9,10}, otros han observado una agregación normal¹¹ o incluso aumentada en la uremia^{12,13}. Además, la trombopenia relativa frecuente en estos pacientes complica la interpretación de los resultados de esta prueba. La sensibilidad *in vitro* de las plaquetas urémicas a diversos agentes agregantes (ADP, epinefrina, trombina o colágeno), así como la respuesta al efecto sinérgico de diversas combinaciones de dos de estos agentes a bajas concentraciones están disminuidas, sugiriendo una hiporeactividad frente a agentes agregantes¹⁴. Más recientemente se ha descrito que la agregación plaquetaria inducida por cizallamiento (*shear stress*)¹⁵ y la interacción plaqueta-subendotelio y plaqueta-plaqueta¹⁶ en estudios de perfusión *ex vivo*, técnicas ambas que simulan las condiciones reológicas *in vivo* (es decir, más cercanas a las condiciones fisiológicas), están disminuidas en la uremia, confirmando la disfunción plaquetaria en la uremia.

Cuando las plaquetas urémicas son incubadas con plasma normal se observa una mejoría en la agregación, aunque ésta no se normaliza, sugiriendo la existencia de un defecto plaquetario intrínseco¹⁵⁻¹⁸. Cuando las plaquetas de controles sanos son incubadas en presencia de plasma urémico, la agregación disminuye^{15,16}, sugiriendo que factores plas-

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

máticos presentes en pacientes con insuficiencia renal alteran el funcionalismo plaquetario.

Sin embargo, la naturaleza precisa de la alteración hemostática en la uremia es actualmente desconocida y su patogenia sea probablemente multifactorial. A continuación se describen los principales factores hipotéticamente implicados en la misma (tabla I).

Tabla I. Principales mecanismos implicados en la fisiopatología del sangrado urémico.

-
- Hematocrito disminuido.
 - Alteraciones intrínsecas del funcionalismo plaquetario.
 - Efecto tóxico de factores plasmáticos (toxinas urémicas).
 - Disminución de la generación de tromboxano A₂ plaquetario.
 - Aumento de la síntesis de prostaciclina vascular.
 - Alteraciones cuantitativas y/o cualitativas del factor von Willebrand.
 - Aumento de la síntesis de óxido nítrico.
 - Hiperparatiroidismo.
 - Efecto deletéreo de la hemodiálisis sobre el funcionamiento plaquetario.
-

Papel de la anemia en el sangrado urémico

Los hematíes juegan un papel importante en la hemostasia primaria y la formación del trombo a través de mecanismos químicos, como la liberación de ADP o la fijación e inactivación de prostaciclina y óxido nítrico (dos potentes agentes antiagregantes liberados por el endotelio vascular), y por mecanismos reológicos: el flujo de los hematíes centralmente a lo largo del vaso desplaza a las plaquetas radialmente, de manera que éstas contactan con mayor frecuencia con el vaso, favoreciendo su interacción con el subendotelio. Por ello, la anemia presente en la insuficiencia renal podría ser un factor determinante del sangrado urémico. Hellem y cols. observaron que el tiempo de sangría estaba prolongado en pacientes anémicos y que éste se normalizaba tras la transfusión de hematíes lavados¹⁹. Estudios posteriores demostraron que en los pacientes urémicos existía una correlación inversa entre el tiempo de sangría y el hematocrito^{14,20,21}, y que la administración de hematíes lavados, hasta alcanzar valores de hematocrito superiores al 30%, acortaban el tiempo de sangría y mejoraban la adhesión plaquetaria^{20,21}.

La introducción de la eritropoyetina recombinante humana en el tratamiento de la anemia de origen renal ha demostrado que el aumento del hematocrito con esta hormona acortaba el tiempo de sangría y mejoraba la interacción plaqueta-subendotelio²².

Sin embargo, el tratamiento con eritropoyetina parece mejorar de forma precoz el funcionalismo plaquetario^{23,24} por mecanismos todavía no totalmente conocidos e independientes del aumento del hematocrito^{24,25}. Por otro lado, el aumento de la viscosidad sanguínea y los posibles efectos del tratamiento con eritropoyetina sobre la coagulación²⁶ y la fibrinólisis²⁷ complican aún más la interpretación de la mejora de la hemostasia primaria durante el tratamiento con este fármaco.

A pesar de que la anemia parece jugar un papel importante en el trastorno hemostático urémico, otros factores contribuyen al mismo. Así, en pacientes anémicos sin insuficiencia renal, aunque los tiempos de sangría también se correlacionan negativamente con el hematocrito, estos eran más cortos que los registrados en pacientes urémicos con niveles de hematocrito similares²¹. Asimismo, en estudios de perfusión *ex vivo* la adhesión plaquetaria al subendotelio utilizando sangre normal con hematocrito reducido artificialmente era significativamente superior a la observada en sangre de pacientes urémicos con niveles de hematocrito similares¹⁶. Finalmente, en algunos pacientes urémicos el tiempo de sangría no se corrige completamente después de la elevación terapéutica del hematocrito²⁴.

Anomalías plaquetarias en la uremia

Aunque las evidencias apuntan a la existencia de un defecto plaquetario intrínseco en la uremia, no existe unanimidad respecto a la localización de este defecto. Existen discrepancias en la literatura respecto a la presencia y distribución de los receptores de adhesión (glicoproteína Ib, GPIb) y de agregación (glicoproteína IIb-IIIa, GPIIb-IIIa) en plaquetas urémicas en reposo. Mientras algunos autores han descrito una distribución normal de GPIb^{15,28-30} y de GPIIb-IIIa^{25,28,30-32}, otros autores han descrito reducciones del contenido total de GPIb en lisados de plaquetas^{32,33,46} y aumentos³² o disminuciones en la expresión de GPIIb-IIIa^{15,34,35} en plaquetas urémicas. Se ha sugerido que la disminución de GPIIb-IIIa sería debida a una accesibilidad disminuida del receptor debido a la ocupación del mismo por fragmentos de fibrinógeno y posiblemente de factor von Willebrand (FVW) que se acumulan en la uremia¹⁵. La unión del FVW a la GPIb, su ligando específico³⁶, y la función de la GPIb parecen estar conservadas en la uremia^{29,30,37,38}. Sin embargo, se ha descrito un defecto en la activación del complejo GPIIb-IIIa^{25,30} y una alteración funcional en la interacción de la GPIIb-IIIa con el FVW^{37,38}. Dado que la GPIIb-IIIa activada media las interacciones transmembrana

entre los elementos del citoesqueleto y la fibrina polimerizada³⁹, una alteración en los cambios conformacionales de este receptor podría condicionar no solamente una alteración de la agregación plaquetaria, sino también la generación normal de trombina y la retracción del coágulo.

El ensamblaje de la actina y otras proteínas estructurales al citoesqueleto tiene un papel esencial en los cambios conformacionales y la contracción que ocurren en la plaqueta activada. Se ha observado una alteración de la extensión (*spreading*) de las plaquetas activadas sobre una superficie, así como una alteración de la organización del citoesqueleto plaquetario y de la incorporación de actina al mismo en la uremia⁴⁰, lo que podría explicar las alteraciones de la adhesión, agregación y secreción plaquetarias descritas en los pacientes con insuficiencia renal crónica. También se han descrito alteraciones en el contenido y la liberación del contenido de los gránulos densos y gránulos α plaquetarios⁴¹⁻⁴³. Así, se ha observado una disminución del contenido en ADP, factor plaquetario 4 y serotonina en los gránulos densos plaquetarios⁴¹, sin cambios en su número⁴⁴, así como un contenido reducido de tromboespondina en los gránulos α ⁴². Además, la prolongación del tiempo de sangría en los pacientes urémicos se correlaciona con los defectos de agregación plaquetaria y el déficit del contenido de ATP y ADP plaquetarios⁴⁶. Asimismo, la liberación de ATP en respuesta a la trombina también está disminuida, lo que llevó a sugerir que esta trombopatía se debería a un defecto de almacenamiento (*storage-pool deficiency*) adquirida^{42,43}. Recientemente se ha demostrado también una alteración de la liberación de β -tromboglobulina y trombospondina²⁵ (proteínas de los gránulos α plaquetarios) en plaquetas urémicas. La trombospondina estabiliza el complejo fibrinógeno-GPIIb-IIIa y es imprescindible para la estabilización irreversible de los macroagregados plaquetarios⁴⁷, por lo que un déficit en su liberación resulta en una alteración de la agregación plaquetaria.

Papel de los factores plasmáticos (toxinas urémicas)

La demostración de que el plasma urémico era capaz de alterar el funcionalismo de plaquetas normales^{10,15,16} y la observación de que algunas de estas alteraciones se corrigen parcialmente con la diálisis^{14,48} llevaron a considerar la posibilidad de que este trastorno hemostático se debería a la acumulación de determinadas toxinas en el plasma urémico. Clásicamente se habían implicado diversos metabolitos como la urea, creatinina, ácido guanidino-succínico, fenoles, ácidos fenólicos o las polia-

minas. Es conocido que concentraciones elevadas de urea pueden inducir una alteración de la agregación plaquetaria. El ácido guanidinosuccínico inhibe la segunda onda de la agregación al ADP, la agregación inducida por colágeno y la liberación de factor plaquetario 3 (FP3) inducida por el ADP. El ácido fenólico, a concentraciones similares a las observadas en plasma urémico, puede inhibir la liberación de FP3 y la agregación primaria inducida por el ADP.

Las moléculas medias son un conjunto heterogéneo de sustancias con un peso molecular entre 350 y 2.000 daltons que se eliminan normalmente por la orina, pero que se acumulan en presencia de insuficiencia renal. Estas sustancias han demostrado su carácter tóxico a diferentes niveles y se ha demostrado su capacidad de inhibir la agregación plaquetaria *in vitro* frente a diversos agonistas⁴⁹. Sin embargo, la ausencia de correlación entre el tiempo de sangría o retención plaquetaria y los niveles sanguíneos de los principales metabolitos acumulados en la uremia^{7,48}, así como el hecho de que la diálisis no sea capaz de prevenir o curar totalmente los episodios de sangrado ni de normalizar el tiempo de sangría prolongado en los pacientes urémicos^{14,48}, sugieren que el «medio urémico» probablemente contribuye a la trombopatía urémica^{15,16}, aunque otros factores deben jugar un papel más relevante en la disfunción plaquetaria asociada a la insuficiencia renal. Además, estudios realizados por nuestro grupo han permitido observar que el tampón utilizado en la técnica de separación de fracciones de moléculas medias interfieren el funcionalismo plaquetario, por lo que el posible efecto deletéreo de estas moléculas medias sobre el funcionalismo plaquetario podría ser, al menos en parte, un artefacto de laboratorio (datos no publicados). Más recientemente, Sreedhara y cols. han sugerido que fragmentos de fibrinógeno o de FVW presentes en el plasma urémico se ligarían a la GPIIb-IIIa impidiendo el ligado del fibrinógeno a este receptor¹⁵, sugiriendo que podrían ser la putativa «toxina urémica». El aislamiento de péptidos derivados de la degradación del fibrinógeno a partir del dializado¹⁵ y que estos productos de degradación del fibrinógeno y FVW alteran la agregación plaquetaria⁵⁰ apoyarían esta hipótesis.

Recientemente se ha demostrado que el medio urémico también afecta el funcionalismo de la célula endotelial, ya que las células endoteliales cultivadas en presencia de suero urémico generaban una matriz subendotelial más pobre, menos trombogénica y con una menor capacidad adhesiva para las propias células endoteliales que células endoteliales incubadas en presencia de suero normal. Estos defectos se manifestaban bajo condiciones de flujo

y podrían contribuir a su vez en la disfunción hemostática presente en la uremia⁵⁷.

Alteraciones del metabolismo del ácido araquidónico (AA) plaquetario

Estudios iniciales describieron una agregación plaquetaria disminuida frente al AA y una producción de malondialdehído disminuida en respuesta a la trombina, colágeno y al AA, sugiriendo una alteración del metabolismo del AA en la uremia⁵². Asimismo, se describió que las plaquetas urémicas generan menos tromboxano A₂ (TXA₂) (medido como TXB₂) que las plaquetas normales frente a estímulos exógenos o endógenos y que esta anomalía no se corregía con la adición de trombina *in vitro*^{14,53,54}. Sin embargo, estudios posteriores utilizando métodos más precisos han demostrado que la generación de TXA₂ es normal^{15,55} o incluso aumentada^{56,57}, cuestionando los resultados preliminares.

Alteraciones de la prostaciclina vascular en la uremia

También se han observado alteraciones en el metabolismo del AA a nivel de la pared vascular en la uremia. Se ha demostrado que segmentos venosos obtenidos de pacientes con insuficiencia renal severa o de ratas nefrectomizadas generaban mayor cantidad de prostaciclina que los especímenes obtenidos de controles sanos¹. Esta producción aumentada de prostaciclina no era corregible mediante la hemodiálisis, pero sí tras la recuperación de la función renal. También se ha demostrado una síntesis aumentada de prostaciclina (medida como su metabolito estable 6-keto-PGF1 α) en sangre urémica obtenida durante la determinación del tiempo de sangría⁵⁵ y que el plasma urémico muestra una mayor capacidad de aumentar la síntesis y liberación de prostaciclina en cultivos de célula endotelial que el plasma de controles sanos¹, indicando que esta alteración estaría mediada por un factor plasmático que estimularía la producción de prostaciclina. La estabilidad de la prostaciclina en el plasma urémico es normal. Aunque los niveles elevados de prostaciclina resultantes podrían contribuir a la tendencia hemorrágica de la uremia, la ausencia de correlación entre el tiempo de sangría y la prostaciclina vascular, y la observación que los estrógenos conjugados acortan el tiempo de sangría en ratas urémicas sin disminuir la producción vascular de prostaciclina⁵⁸, sugieren que la producción aumentada de prostaciclina por el endotelio no sería uno de los mecanismos principales responsables del sangrado urémico.

Papel del factor von Willebrand en el sangrado urémico

Kazatchkine y cols.⁵⁹ encontraron que los niveles de antígeno del FVW estaban elevados en la uremia; sin embargo, la actividad del FVW era inferior a la normal, sugiriendo que la diátesis hemorrágica podría deberse, al menos en parte, a una anomalía funcional del FVW. Aunque estudios posteriores han arrojado resultados dispares, no parece que existan alteraciones cuantitativas ni funcionales del FVW en la uremia⁶⁰⁻⁶². Estos resultados, junto con la presencia de niveles normales de antígeno del FVW en la íntima vascular en la uremia, irían en contra de la existencia de un déficit cuantitativo de este factor como causa del sangrado urémico. Además la prolongación del tiempo de sangría es independiente de los cambios en los niveles plasmáticos del complejo FVW/FVIII⁴⁶. Incluso, recientemente se ha propuesto que los niveles plasmáticos elevados de FVW representarían un mecanismo de compensación frente a la disminución de la adhesión plaquetaria soportado por el plasma urémico⁶³. La estructura multimérica del FVW, especialmente los multímeros de alto peso molecular que son hemostáticamente más eficaces, es un factor importante en su actividad funcional. Algún autor ha observado una disminución de multímeros de alto peso molecular del FVW^{29,64}. Sin embargo, la estructura multimérica no difería entre pacientes urémicos con tiempo de sangría prolongado y pacientes con tiempos de sangría normales, cuestionando la importancia clínica de este hallazgo^{60,64}. Además, la mayoría de estudios posteriores coinciden en que la estructura multimérica del FVW en el plasma de los pacientes urémicos medida tanto por inmunoelectroforesis cruzada^{62,65} como por electroforesis en gel de agarosa^{40,60,64} es normal. También se ha descrito un defecto cuantitativo del FVW intraplaquetario con conservación de la estructura multimérica en plaquetas urémicas²⁹, aunque otros autores no han podido confirmar estas alteraciones⁶⁰. Aunque en la uremia no se ha demostrado una alteración concreta del FVW, no pueden descartarse alteraciones en la estructura, funcionalismo o metabolismo que jueguen un papel en la trombopatía urémica. En este sentido, existen evidencias de que la interacción de las plaquetas urémicas con el FVW, medida a través de la agregación plaquetaria inducida por ristocetina^{16,29,33,60} o mediante estudios de perfusión *ex vivo*³⁸, está disminuida; o que la unión del FVW al colágeno del subendotelio está disminuida en la uremia⁶⁷, lo que explicaría las alteraciones de la adhesión plaquetaria al subendotelio.

Papel del óxido nítrico

El óxido nítrico (NO) es un potente inhibidor de la función plaquetaria. Por ello numerosos investigadores han centrado su atención en el posible papel del NO en la trombopatía urémica, aunque sigue siendo un tema de debate. Estudios en animales de experimentación y en el hombre han demostrado que la síntesis de NO está aumentada en la uremia^{68,69}. Además, la administración de un inhibidor de la síntesis de NO normalizaba el tiempo de sangría prolongado en ratas urémicas⁶⁸, sugiriendo que el aumento de la síntesis de NO estaría implicado en la trombopatía urémica. Además, el contenido plaquetario de GMP cíclico, segundo mensajero del NO, está aumentando en pacientes urémicos (tanto en hemodiálisis como en diálisis peritoneal)⁷⁰. En contraposición con estos datos, Vallance y cols. observaron la acumulación de dimetil-arginina asimétrica, un inhibidor endógeno de la NO sintetasa (NOS), y sugirieron que ello, junto a una disminución de los niveles de L-arginina, induciría una disminución de la actividad de la NOS en la uremia^{71,72}. Posteriormente se ha descrito que otros compuestos guanidínicos que inhiben la NOS pueden acumularse en la insuficiencia renal⁷³. Por otro lado, las plaquetas de los pacientes muestran una sensibilidad disminuida al NO⁷⁰. Por ello, el posible papel del NO en la fisiopatología urémica está todavía por aclarar. Muy recientemente se ha descrito que la hemodiálisis con filtro de cuprofán, pero no con polimetilmetacrilato, inducía la expresión de NOS inducible en células endoteliales, probablemente por la liberación de IL-1 β y TNF- α por los linfomonocitos⁷⁴, sugiriendo que el tipo de tratamiento sustitutivo podría estar implicado en la modulación de la síntesis de NO en la uremia.

Papel de la parathormona en el sangrado urémico

La parathormona (PTH) es un polipéptido que estimula el transporte de calcio hacia las células, mediado a través del aumento de la concentración de AMPc. El hallazgo de un aumento del contenido de AMPc y Ca²⁺ plaquetarios y la presencia de niveles plasmáticos de PTH elevados en la uremia centraron la atención sobre el posible papel que podría jugar esta hormona en la alteración del funcionalismo plaquetario. Algunos estudios demostraron que la PTH inhibía la agregación plaquetaria inducida por el ADP, AA, factor activador de las plaquetas (PAF) y el ionóforo A23187⁷⁵, aunque este extremo no ha sido confirmado en estudios más recientes. Dado que los agentes agregantes anteriormente descritos actúan

modificando los niveles intracelulares de AMPc y/o Ca²⁺, podría pensarse que el efecto inhibitor de la PTH se debería al aumento del AMPc. Sin embargo, se ha comprobado que las plaquetas incubadas *in vitro* en presencia de PTH no presentan aumentos de AMPc¹. Tampoco se ha observado una correlación entre la alteración de la agregación plaquetaria o el tiempo de sangría y el grado de hiperparatiroidismo secundario en pacientes urémicos⁷⁶. Además, la agregación plaquetaria estaba más alterada en pacientes urémicos en tratamiento conservador, que en pacientes en hemodiálisis crónica, a pesar de que los niveles de PTH eran superiores en este último grupo. Por último, el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario con calcitriol o la paratiroidectomía, a pesar de reducir los niveles de PTH, no mejoran la agregación plaquetaria¹. Alternativamente se ha postulado que los efectos del hiperparatiroidismo podrían ser debidos a una interferencia directa de la PTH en el transporte del calcio a través de la membrana o en el interior de la célula, aunque recientemente se ha descrito que el flujo de calcio en las plaquetas de pacientes urémicos es normal¹⁵. En este sentido se ha descrito que los niveles de PAF son superiores antes de la paratiroidectomía en pacientes hemodializados y que la agregación plaquetaria inducida por PAF mejora tras la paratiroidectomía, sugiriendo que los niveles elevados de PAF durante el hiperparatiroidismo desensibilizaría las plaquetas⁷⁷. Aunque algunos de estos estudios son sugestivos, no parece que el hiperparatiroidismo juegue un papel relevante en la trombopatía urémica.

Efecto del tratamiento sustitutivo sobre la trombopatía urémica

Respecto al posible efecto del tratamiento sustitutivo sobre la trombopatía urémica los resultados en la literatura son discordantes. Mientras los primeros estudios parecían demostrar que la disfunción plaquetaria mejoraba con la diálisis, estudios posteriores demostraron que mientras el trasplante renal o la diálisis peritoneal mejoraban la agregación plaquetaria, en los pacientes hemodializados o bajo tratamiento conservador se mantenía la disfunción plaquetaria^{78,79}. Lindsay postuló que la mayor eficacia de la diálisis peritoneal sobre la hemodiálisis podría deberse al mayor aclaramiento de moléculas medias con la primera técnica⁷⁸. Parece bien establecido que el contacto de las plaquetas con superficies artificiales durante la hemodiálisis causa activación plaquetaria y altera el funcionalismo plaquetario⁸⁰. Así, se ha observado que el tiempo de sangría se alarga⁸¹ y el funcionalismo plaquetario empeora des-

pués de la hemodiálisis, y que ello no era debido a la heparina^{79,82,83}. Entre los mecanismos implicados estarían: 1) *la repetida activación plaquetaria durante la hemodiálisis* inducida por la exposición de la sangre a superficies extrañas y el estrés mecánico de las bombas de hemodiálisis conllevaría un consumo predominante de aquellas plaquetas metabólicamente más activas. En este sentido⁸², se ha descrito que las plaquetas de los pacientes hemodializados presentaban un menor contenido de RNA (un índice de la edad y actividad de las plaquetas) que los sujetos controles, mientras que las plaquetas de los pacientes urémicos en tratamiento conservador o en diálisis peritoneal presentaban un contenido de RNA plaquetario indistinguible de los controles. Además, durante la hemodiálisis se observaba una disminución progresiva del contenido de RNA plaquetario; lo que apoyaría la hipótesis de un consumo plaquetario aumentado durante la hemodiálisis. Sin embargo, estos hallazgos no han sido confirmados en un estudio reciente utilizando una técnica similar⁸⁴. 2) *Pérdida de receptores específicos de superficie durante la hemodiálisis*: se ha descrito que el deterioro de la función plaquetaria durante la hemodiálisis se asociaba con una disminución de la expresión de los receptores de adhesión y agregación GPIIb y GPIIb-IIIa^{81,83}, lo cual se corregía a las 24 horas de la HD⁸¹, sugiriendo que esta alteración podría deberse a la pérdida de receptores específicos. Por el contrario, en pacientes en diálisis peritoneal algunos autores han llegado a describir una hiperreactividad plaquetaria que se ha relacionado con la hipoalbuminemia que presentan estos pacientes^{13,85}.

CLINICA Y DIAGNOSTICO

El sangrado urémico se manifiesta frecuentemente en forma de púrpura, equimosis, sangrado en zonas de punción o de mucosas (epistaxis, gingivorragias, etc.). Más raramente puede manifestarse en forma de hemorragias graves o, incluso potencialmente letales, como sangrado gastrointestinal, hemopericardio, hemotórax, hematoma subdural o sangrado retroperitoneal¹. Además, las hemorragias graves raramente ocurren de forma espontánea. Así el sangrado gastrointestinal, especialmente frecuente en pacientes con insuficiencia renal aguda, es debido a ulceraciones en la mucosa o a la presencia de angiodisplasia a nivel digestivo. El hematoma subdural o la hemorragia subaracnoidea, que aparece en el 5-15% de los pacientes hemodializados, se asocia generalmente con traumatismo craneal, hipertensión arterial, así como al efecto deletéreo de la hemo-

diálisis sobre las plaquetas o la necesidad de anti-coagulación durante el procedimiento^{86,87}. Por otro lado, en los pacientes urémicos sometidos a cirugía mayor o a procedimientos invasivos (p. ej. biopsia renal o hepática) el sangrado puede ser una complicación grave e incluso potencialmente letal¹.

El diagnóstico del sangrado urémico es eminentemente clínico. Sin embargo, un test de laboratorio sencillo y útil, considerado un marcado discriminante de disfunción hemostática en estos pacientes puede ser el tiempo de sangría, aunque su valor como predictor clínico de hemorragia es cuestionado⁸⁸. Este test se ha utilizado clásicamente como marcador y para la monitorización de la trombopatia urémica⁸. Aunque también se han descrito alteraciones de la agregación plaquetaria *in vitro* frente a diversos agonistas en la uremia, éstas son inconstantes y no se ha podido demostrar que guarden una correlación con la clínica hemorrágica de estos pacientes, por lo que su utilidad diagnóstica es limitada. Otros tests que miden el funcionalismo plaquetario como la agregación plaquetaria inducida por cizallamiento o los estudios de perfusión *ex vivo*, que son técnicas más sensibles, han confirmado la disfunción plaquetaria, aunque no hay estudios que confirmen su utilidad en el diagnóstico de la gravedad de la disfunción hemostática en la uremia. Las pruebas de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, fibrinógeno) están generalmente dentro de la normalidad en estos pacientes.

PREVENCION Y TRATAMIENTO DEL SANGRADO UREMICO

Aunque la diálisis ha reducido la incidencia de hemorragias severas en los pacientes urémicos, no ha eliminado el riesgo de sangrado. Incluso, como ya se ha comentado anteriormente, la hemodiálisis podría favorecer el sangrado debido a la activación plaquetaria inducida por el contacto con superficies artificiales, así como por el uso de heparina para evitar la coagulación del circuito. En pacientes con sangrado gastrointestinal, hematoma subdural u otra hemorragia grave puede minimizarse el riesgo de sangrado realizando hemodiálisis sin heparina o diálisis peritoneal. El uso de concentrados de plaquetas en el sangrado urémico se ha revelado poco eficaz, ya que las plaquetas normales se vuelven rápidamente disfuncionantes en un medio urémico. A continuación se exponen las principales medidas utilizadas en el sangrado urémico:

Corrección de la anemia: Es conocido que la anemia juega un papel importante en la alteración de

la hemostasia primaria en la uremia. Además, se ha descrito que las transfusiones sanguíneas para conseguir un hematocrito > 30% acortan el tiempo de sangría^{20,21}. La reciente introducción de la eritropoyetina recombinante humana en el tratamiento de la anemia en la insuficiencia renal ha demostrado de forma fehaciente el papel importante del hematocrito bajo en la diátesis hemorrágica del paciente urémico²². Por lo tanto, la prevención o la corrección de la anemia severa en los pacientes con insuficiencia renal constituye una aproximación racional en el tratamiento y profilaxis del sangrado urémico.

Desmopresina: La desmopresina (1-desamino-8-D-arginina vasopresina) o DDAVP es un análogo sintético de la arginina vasopresina que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas de los pacientes urémicos⁶⁶. Su efecto hemostático es rápido, apareciendo a los pocos minutos de su administración, pero la duración de su acción es corta (4-6 horas), y presenta un agotamiento de la respuesta (taquifilaxia) cuando se administra de forma repetida, de forma que su eficacia hemostática se va reduciendo después de la 2ª dosis⁸⁹. Los efectos secundarios más frecuentes después de su administración endovenosa son debidas a su efecto vasodilatador: hipotensión arterial, rubor facial o cefalea. Su mecanismo de acción no está claramente establecido, aunque se ha relacionado con la liberación de múltiples de alto peso molecular de FVW por la célula endotelial^{56,90} y con el aumento de los niveles plasmáticos de catecolaminas⁹⁰.

Crioprecipitados: El crioprecipitado es un derivado rico en factor VIII, factor von Willebrand, fibrinógeno y fibronectina. Su administración en pacientes urémicos acorta el tiempo de sangría y mejora las complicaciones hemorrágicas en estos pacientes⁶⁵. Su efecto hemostático máximo se consigue a las cuatro horas y su duración es de 24 horas, y no presenta fenómeno de taquifilaxia. Aunque su mecanismo de acción es desconocido, se ha postulado que estaría mediado por el aporte de múltiples de alto peso molecular del FVW, aunque otros componentes del crioprecipitado podrían contribuir también a la mejora, ya que la adición de anticuerpos frente al FVW no bloquea totalmente el efecto hemostático del crioprecipitado⁶⁵. Probablemente otras proteínas adhesivas presentes en el crioprecipitado, como la fibronectina⁹¹ contribuyan a su efecto hemostático. A pesar de su eficacia, su uso no se ha extendido en el tratamiento del sangrado urémico por el riesgo latente de transmisión de enfermedades infecciosas (hepatitis víricas, SIDA, etc.) que entraña la administración de derivados sanguíneos. Por ello, sólo se utiliza en el tratamiento de sangrados rebeldes al tratamiento con desmopresina.

Estrógenos conjugados: Se ha descrito que la administración de estrógenos conjugados, tanto por vía oral como endovenosa, a dosis elevadas (superiores a las utilizadas en anticoncepción, tratamiento sustitutivo postmenopáusico o tratamiento del carcinoma de próstata metastático), o de zeronal (un compuesto con una estructura similar a los estrógenos, pero con una menor actividad estrogénica) acorta el tiempo de sangría y reducen el sangrado urémico^{58,92,93}. Sin embargo, esta mejoría de la hemostasia primaria no parece asociarse con una mejora del funcionalismo plaquetario⁹². Aunque su mecanismo de acción es todavía desconocido, se ha postulado que podría ser debido a una inhibición de la síntesis de óxido nítrico, un potente inhibidor de la agregación plaquetaria⁹⁴. Su efecto hemostático no empieza a observarse hasta las 24 horas, alcanzando su máximo efecto a partir del 7º día de administración y su duración es de dos semanas cuando se administran por vía endovenosa, aunque su efecto parece menor cuando se administran por vía oral⁹⁴. Por ello son de utilidad cuando se requiere un efecto hemostático prolongado o en la profilaxis de intervenciones quirúrgicas mayores programadas. Más recientemente, se ha descrito que el componente activo de los estrógenos conjugados en el sangrado urémico es el 17β-estradiol⁹⁶. Un reciente estudio con seis pacientes ha demostrado que la aplicación de parches transdérmicos de 17β-estradiol a dosis de 50-100 µg/24 horas fue capaz de acortar el tiempo de sangría en seis pacientes urémicos⁹⁶. Aunque este estudio debe ser considerado como preliminar, sus resultados son esperanzadores para poder utilizar estrógenos a dosis bajas y reducir los posibles efectos secundarios de este tratamiento.

A. Profilaxis del sangrado urémico

En la prevención del sangrado urémico existen varias estrategias. En casos de cirugía menor, extracciones dentarias, biopsias, etc. o cirugía de urgencia se administrará *desmopresina* (Minirin®, Ferring Laboratories, Suecia) a dosis de 0,3-0,4 µg/kg por vía e.v. a pasar en 20 minutos disueltos en suero salino. Cuando se realiza cirugía mayor programada es aconsejable administrar *estrógenos conjugados* (Premarin®, Wieth, France) 0,6 mg/kg/día por vía e.v. durante cinco días en la semana previa a la intervención quirúrgica o 50 mg por vía oral. Además es importante que el paciente presente unas cifras de hematocrito iguales o superiores al 30%, por lo que estaría indicado el tratamiento previo con *eritropoyetina recombinante humana* si el paciente está anémico. La administración de concentrados de hema-

tés debe reducirse a los casos indispensables por los riesgos inherentes a la administración de derivados hemáticos. Finalmente, dado el efecto deletéreo de la hemodiálisis sobre la hemostasia es aconsejable realizar la sesión de hemodiálisis 24 horas antes de la realización de una intervención quirúrgica⁹⁷ (tabla II).

Tabla II. Esquema de profilaxis y tratamiento del sangrado urémico.

A. Profilaxis del sangrado urémico

1. Intervenciones quirúrgicas leves, procedimientos diagnósticos invasivos o intervenciones quirúrgicas de urgencia.
 - *Desmopresina.*
2. Intervenciones quirúrgicas mayores programadas.
 - *Hemodiálisis 24 horas antes de la intervención.*
 - *Mantener hematocritos > 30% (eritropoyetina).*
 - *Estrógenos conjugados.*

B. Tratamiento del sangrado urémico

1. Sangrado leve.
 - *Desmopresina.*
2. Sangrado grave.
 - *Mantener hematocrito > 30% (transfusiones de concentrados de hemáties).*
 - *Desmopresina.*
 - *Crioprecipitados (si no responde a desmopresina).*
 - *Estrógenos conjugados (si se prevé prolongado, duración superior a 24 horas).*

B. Tratamiento del sangrado urémico

En caso de sangrados poco importantes (de la zona de punción, equimosis, epistaxis, etc.) se administrará *desmopresina* a las dosis antes señaladas. En caso de sangrados moderado-severos se intentará mantener el hematocrito por encima del 30%, se administrará *desmopresina* y, en caso de no ser suficiente, se administrarán *crioprecipitados*. En caso de preverse que el sangrado sea prolongado se iniciará la administración de *estrógenos conjugados*. Además mientras persista el riesgo de sangrado se realizarán hemodiálisis sin heparina o diálisis peritoneal (tabla II).

Por todo lo expuesto hasta el momento podemos concluir que el defecto hemostático presente en los pacientes urémicos es debido a una alteración del funcionamiento plaquetario y de su interacción con el subendotelio vascular, cuyo origen es multifactorial y no totalmente esclarecido. La anemia probablemente contribuya de forma importante en este defecto hemostático, ya que los valores bajos de hematocrito tienen un efecto adverso sobre el componente reológico

de la interacción plaqueta-subendotelio. La diálisis sólo corrige parcialmente la alteración hemostática, por lo que no se puede establecer un vínculo directo entre las llamadas «toxinas urémicas» y la trombopatía urémica. Finalmente, numerosas evidencias sugieren que la propia técnica de hemodiálisis podría tener un efecto deletéreo sobre la hemostasia primaria. El test que mejor se correlaciona con la clínica de sangrado en la uremia sigue siendo el tiempo de sangría, aunque sería interesante evaluar el valor diagnóstico de los nuevos tests diagnósticos que se han desarrollado en los últimos años (agregación plaquetaria inducida por cizallamiento o estudios de perfusión *ex vivo*). Finalmente, en el aspecto terapéutico se ha establecido el efecto beneficioso aunque corto de la desmopresina, así como el efecto hemostático prolongado de los estrógenos conjugados, y la importancia de mantener unos niveles correctos de hematocrito.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente subvencionado gracias a la beca del FISS 98/321.

BIBLIOGRAFIA

1. Remuzzi G: Bleeding in renal failure. *Lancet* 1: 1205-1208, 1988.
2. Lewis J, Zucker M, Ferguson J: Bleeding tendency in uremia. *Blood* 11: 1073-1076, 1956.
3. Rath CE, Maillard JA, Schereiner GE: Bleeding tendency in uremia. *New Engl J Med* 257: 808-810, 1957.
4. Sagrispanti A, Cupisti A, Baicchi U, Ferdeghini M, Morelli E, Barsotti G: Plasma parameters of the prothrombotic state in chronic uremia. *Nephron* 63: 273-278, 1993.
5. Hong SY, Yang DH: Fibrinolytic activity in end-stage renal disease. *Nephron* 63: 188-192, 1993.
6. Eknayan G, Wacksman SJ, Glueck HI, Will JJ: Platelet function in renal failure. *N Engl J Med* 280: 677-681, 1969.
7. Lindsay RM, Moorthy AV, Koens F, Lipton AL: Platelet function in dialyzed and non-dialyzed patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 4: 52-57, 1975.
8. Steiner RW, Coggins C, Carvalho ACA: Bleeding time in uremia: a useful test to assess clinical bleeding. *Am J Haematol* 7: 107-117, 1979.
9. Castaldi PA, Rozemberg MC, Stewart JH: The bleeding disorder of uremia. *Lancet* II: 66-69, 1966.
10. Evans EP, Branch RA, Bloom AL: A clinical and experimental study of platelet function in chronic renal failure. *J Clin Pathol* 25: 745-753, 1987.
11. Ballard HS, Marcus AJ: Primary and secondary platelet aggregation in uremia. *Scand J Haematol* 9: 198-203, 1972.
12. Viener A, Aviram M, Better OS, Brook GJ: Enhanced in vitro platelet aggregation in hemodialysis patients. *Nephron* 43: 139-143, 1986.
13. Sabo RS, Bartoli F, Apitz-Castro: In vivo platelet hyperreactivity, another risk factor for patients under continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 49: 228-230, 1988.

A. CASES y G. ESCOLAR

14. Di Minno G, Martínez J, McKean ML, De la Rosa J, Burke JF, Murphy S: Platelet dysfunction in uremia. Multifaceted defect partially corrected by dialysis. *Am J Med* 79: 552-559, 1985.
15. Sreedhara R, Itagaki I, Hakim RD: Uremic patients have decreased shear-induced platelet aggregation mediated by decreased availability of glycoprotein IIb-IIIa receptors. *Am J Kidney Dis* 27: 355-364, 1996.
16. Castillo R, Lozano T, Escolar G, Revert L, López J, Ordinas A: Defective platelet adhesion on vessel subendothelium in uremic patients. *Blood* 68: 337-342, 1986.
17. Turney JH, Woods HF, Fewell MR, Weston MJ: Factor VIII complex in uremia and effects of hemodialysis. *Br Med J* 282: 1653-1656, 1981.
18. Zwaginga JJ, Ijsseldijk MJ, De Groot PG, Vos J, De Bos Kuil RL, Sixma JJ: Defects in platelet adhesion and aggregate formation in uremic bleeding can be attributed to factors in plasma. *Arterioscler Thromb* 11: 733-744, 1991.
19. Hellem AJ, Borchgrevink CF, Ames SB: The role of red cells in hemostasis: the relation between hematocrit, bleeding time and platelet adhesiveness. *Br J Haematol* 7: 42-50, 1961.
20. Livio M, Gotti E, Marchessi D, Mecca G, Remuzzi G, De Gaetano G: Uraemic bleeding: role of anemia and beneficial effect of red cell transfusions. *Lancet* II: 1013-1015, 1982.
21. Fernández F, Goudable C, Sie P, Ton-That H, Durand D, Suc JM, Boneu M: Low hematocrit and prolonged bleeding time in uraemic patients: effect of red cell transfusions. *Br J Haematol* 59: 139-145, 1985.
22. Moia M, Mannucci PM, Vizzotto L, Casati S, Cattaneo M, Ponticelli C: Improvement in the hemostatic defect of uraemia after treatment with recombinant human erythropoietin. *Lancet* II: 1227-1229, 1987.
23. Van Geet C, Hauglustaine D, Verresen L, Vanrusselt M, Vermynen J: Hemostatic effects of recombinant human erythropoietin in chronic hemodialysis patients. *Thromb Haemost* 61: 117-121, 1989.
24. Cases A, Escolar G, Reverter JC y cols.: Recombinant human erythropoietin treatment improves platelet function in uremic patients. *Kidney Int* 42: 668-672, 1992.
25. Gawaz MP, Dobos G, Spath M, Schollmeyer P, Gurland HJ, Mujais SK: Impaired function of platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 5: 36-46, 1994.
26. Taylor JE, Jill JF, McLaren M, Henderson IS, Stewart WK: Effect of erythropoietin therapy and withdrawal on blood coagulation and fibrinolysis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 44: 182-190, 1993.
27. Aunsholt NA, Ahlbom G, Steffensen G, Glud T: Fibrinolytic capacity in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Nephron* 62: 284-288, 1992.
28. Escolar G, Monteagudo J, Castillo R, Cases A, Garrido M, Ordinas A: Ultrastructural immunolocalization and morphometric quantification of platelet membrane GPIIb and GPIIb-IIIa in uremic patients. En: Jamieson GA (ed.). *Platelet membrane receptors: molecular biology, immunology, biochemistry and pathology*. Alan R. Liss, Inc. New York, pp: 197-201, 1988.
29. Gralnick HR, McKeown LP, Williams SB, Shafer BC, Pierce L: Plasma and platelet von Willebrand factor defects in uremia. *Am J Med* 85: 806-810, 1988.
30. Benigni A, Boccardo P, Galbusera M, Monteagudo J, De Marco L, Remuzzi G, Ruggeri ZM: Reversible activation of the platelet glycoprotein IIb-IIIa complex in patients with uremia. *Am J Kidney Dis* 22: 668-676, 1993.
31. Nomura S, Hamamoto K, Kawakatsu T, Kido H, Yamaguchi K, Fujuroi T, Suzuki M, Yanabu M, Shouzu A, Nishikawa M, Kokawa T, Fukuhara S: Analysis of platelet abnormalities in uremia with and without Glanzmann's thrombasthenia. *Nephron* 68: 442-448, 1994.
32. Liani M, Salvati F, Golatto M, Tresca E: Platelet glycoproteins GPIIb and GPIIb/IIIa abnormalities in uremia. *Nephron* 72: 716, 1996.
33. Sloand EM, Sloand JA, Prodouz K, Klein HG, Yu MW, Harvath L, Fircke W: Reduction of platelet glycoprotein Ib in uremia. *Br J Haematol* 77: 375-381, 1991.
34. Gawaz MP, Mujais SK, Schmidt B, Gurland HJ: Platelet-leukocyte aggregation during hemodialysis. *Kidney Int* 46: 489-495, 1994.
35. Lindahl TL, Lundahl J, Nette C, Egberg N: Studies of the platelet fibrinogen receptor in Glanzmann patients and uremic patients. *Thromb Res* 67: 457-466, 1992.
36. Rabelink TJ, Zwaginga JJ, Koomans HA, Sixma JJ: Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int* 46: 287-296, 1994.
37. Zwaginga JJ, Ijsseldijk MJ, Beeser-Visser N, De Groot P, Vos J, Sixma JJ: High von Willebrand factor concentration compensates a relative adhesion defect in uremic blood. *Blood* 75: 1498-1508, 1990.
38. Escolar G, Cases A, Bastida E y cols.: Uremic platelets have a functional defect affecting the interaction of von Willebrand factor with glycoprotein IIb-IIIa. *Blood* 76: 1336-1340, 1990.
39. Zamarron C, Ginsberg MH, Plow EF: Monoclonal antibodies specific for a conformationally altered state of fibrinogen. *Thromb Haemost* 64: 41-46, 1990.
40. Escolar G, Díaz-Ricart M, Cases A, Castillo R, Ordinas A, White JG: Abnormal cytoskeletal assembly in platelets from uremic patients. *Am J Pathol* 143: 823-831, 1993.
41. Eknayan G, Brown CH: Biochemical abnormalities of platelets in renal failure. Evidence for decreased platelet serotonin, adenosine diphosphate, and Mg-dependent adenosine triphosphatase. *Am J Nephrol* 1: 17-23, 1981.
42. Soslau G, Brodsky I, Putatunda B, Parker J, Schwartz AB: Selective reduction of serotonin storage and ATP release in chronic renal failure patient platelets. *Am J Haematol* 35: 171-178, 1990.
43. Gawz M, Bogner C, Gurland HJ: Flow-cytometric analysis of mepacrine-labelled platelets in patients with end-stage renal failure. *Hemostasis* 23: 284-292, 1993.
44. Komarnicki M, Pietrzak I, Zozulinska M: Mepacrine-labeled platelet dense body number in patients with chronic uremia. *Nephron* 50: 306-307, 1988.
45. Gawz MP, Ward RA: Effects of hemodialysis on platelet-derived thrombospondin. *Kidney Int* 40: 257-265, 1991.
46. Mezzano D, Tagle R, Panes O y cols.: Hemostatic disorder of uremia. The platelet defect, main determinant of the prolonged bleeding time, is correlated with indices of activation of coagulation and fibrinolysis. *Thromb Haemost* 76: 312-321, 1996.
47. Lawler J: The structural and functional properties of thrombospondin. *Blood* 67: 1197-1209, 1986.
48. Remuzzi G, Livio M, Marchiaro G, De Gaetano G: Bleeding in renal failure: altered platelet function in chronic uremia only partially corrected by hemodialysis. *Nephron* 22: 347-353, 1978.
49. Palés JL, López A, Asensio A y cols.: Inhibitory effects of peak 2-4 uremic middle molecules on platelet aggregation. *Eur J Haematol* 39: 197-202, 1987.
50. Pasqua JJ, Pizzo SV: The role of ligand-ligand interactions in competition by fibrinogen and fibrin degradation products for fibrinogen binding to normal platelets. *Biochem Biophys Acta* 757: 282-287, 1983.
51. Aznar-Salatti J, Escolar G, Cases A, Gómez-Ortiz G, Antón P, Castillo R, Revert L, Ordinas A: Uraemic medium causes en-

- dothelial cell dysfunction characterized by an alteration of the properties of its subendothelial matrix. *Nephrol Dial Transplant* 10: 2199-2204, 1995.
52. Remuzzi G, Marchesi D, Livio A, Schieppati E, Gotti M, Livio G, Mecca M, Donati B, De Gaetano G: Altered platelet and vascular prostaglandin-generation in patients with renal failure and prolonged bleeding times. *Thromb Res* 13: 1007-1015, 1978.
 53. Remuzzi G, Benigni A, Dodesini P y cols.: Reduced platelet thromboxane formation in uremia. Evidence for a functional cyclooxygenase defect. *J Clin Invest* 71: 762-768, 1983.
 54. Smith MC, Dunn MJ: Impaired platelet thromboxane production in renal failure. *Nephron* 29: 133-137, 1981.
 55. Slazus W: Increased production of prostacyclin after injury to the microvasculature in uremic patients. *S Afr Med J* 81: 315-317, 1992.
 56. Barradas MA, Fonseca VA, Gill DS, Jeremy JY, Varghese Z, Balliod R, Moorhead J, Dandona P: Intraplatelet serotonin, β -thromboglobulin and histamine concentrations and thromboxane A_2 synthesis in renal disease. *Am J Clin Pathol* 96: 504-511, 1991.
 57. Nakano M, Hidaka T, Ogura R y cols.: Increased thromboxane synthesis in renal glomerular diseases. *Prostagl Leukot Essent Fatty Acids* 31: 113-116, 1988.
 58. Zoja C, Viganò G, Corna D, Salmona M, Remuzzi G, Garratini S: Oral zeronal shortens the prolonged bleeding time of uremic rats. *Kidney Int* 38: 96-100, 1990.
 59. Kazatchkine M, Sultan Y, Caen JP, Bariety J: Bleeding in renal failure: a possible cause. *Br Med J* 2: 612-615, 1976.
 60. Castaman G, Rodeghiero F, Lattuada A, LaGreca G, Mannucci PM: Multimeric pattern of plasma and platelet von Willebrand factor is normal in uremic patients. *Am J Haematol* 44: 266-269, 1993.
 61. Remuzzi G, Livio M, Roncaglioni MC, Mecca G, Donati MB, De Gaetano G: Bleeding in renal failure: a possible cause: is von Willebrand factor implicated? *Br Med J* 2: 359, 1977.
 62. Warrell RP, Hultin MB, Collier BS: Increased factor VIII/von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor activity in renal failure. *Am J Med* 66: 226, 1979.
 63. Zwaginga JJ, Ijsseldijk MJ, Beeser-Visser N, De Groot P, Vos J, Sixma JJ: High von Willebrand factor concentration compensates a relative adhesion defect in uremic blood. *Blood* 75: 1498-1508, 1990.
 64. Vosburgh E, Bernard DB, Weinstein MJ: Absence of high molecular weight von Willebrand factor (HMWvWF) before and after hemodialysis despite a decrease in bleeding time. *Blood* 74: 294, 1989.
 65. Janson PA, Jubelirer SJ, Weinstein MJ, Deykin D: Treatment of bleeding tendency in uremia with cryoprecipitate. *N Engl J Med* 303: 1318-1322, 1980.
 66. Mannucci P, Remuzzi G, Puserini F y cols.: Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Engl J Med* 308: 8-12, 1983.
 67. Niesvizky R, Calandri C, Patel ND, Zhou SL, Potter BJ, Rand JH: Von Willebrand factor binding to collagen in patients with end-stage renal disease. *J Lab Clin Med* 123: 137-142, 1994.
 68. Remuzzi R, Pericco N, Zoja C, Corna D, Macconi D, Viganò GL: Role of endothelium-derived nitric oxide in the bleeding tendency in uremia. *J Clin Invest* 86: 1768-1771, 1990.
 69. Noris M, Benigni A, Boccardo P, Aiello S, Gaspari F, Todeschini M, Figliuzzi M, Remuzzi G: Enhanced nitric oxide synthesis in uremia: implications for platelet dysfunction and dialysis hypotension. *Kidney Int* 44: 445-450, 1993.
 70. Gordge MP, Neild GH: Platelets from patients on hemodialysis show impaired responses to nitric oxide. *Clin Sci* 83: 313-318, 1992.
 71. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S: Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 339: 572-575, 1992.
 72. MacAllister RJ, Rambašek MH, Vallance P, Williams D, Hoffmann KH, Ritz E: Concentration of dimethyl-L-arginine in the plasma of patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 11: 2449-2452, 1996.
 73. MacAllister RJ, Whitley GSJ, Vallance P: Effect of guanidino and uremic toxins on nitric oxide pathways. *Kidney Int* 45: 737-742, 1994.
 74. Amore A, Bonaudo R, Ghigo D, Aresè M, Costamagna C, Cirina P, Gianoglio B, Perugini L, Coppo R: Enhanced production of nitric oxide by blood-dialysis membrane interaction. *J Am Soc Nephrol* 6: 1278-1283, 1995.
 75. Remuzzi G, Benigni A, Dodesini P y cols.: Parathyroid hormone inhibits human platelet function. *Lancet* II: 1321-1323, 1981.
 76. Docci D, Turci F, Delvecchio C, Baldrati L, Pistoichi E: Lack of evidence for the role of secondary hyperparathyroidism in the pathogenesis of uremic thrombopathy. *Nephron* 43: 28-32, 1986.
 77. Iatrou C, Antonopoulou S, Andrikopoulos NK y cols.: The influence of parathyroid hormone on platelet-activating factor (PAF) blood levels in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 43: 60-63, 1995.
 78. Lindsay RM, Friesen M, Koens F, Linton AL, Oreopoulos D, DeVeber G: Platelet function in patients on long term peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 6: 335-339, 1976.
 79. Nenci GG, Berretini M, Agnelli G, Parise P, Buoncristiani U, Ballatori E: Effect of peritoneal dialysis, haemodialysis and kidney transplantation on blood platelet function. *Nephron* 23: 287-292, 1979.
 80. Reverter JC, Escolar G, Sanz C, Cases A, Villamor N, Nieuwenhuis HK, López J, Ordinas A: Platelet activation during hemodialysis measured through exposure of P-selectin: analysis by flow cytometric and ultrastructural techniques. *J Lab Clin Med* 124: 79-85, 1994.
 81. Sloand JA, Sloand EM: Studies on platelet membrane glycoproteins and platelet function during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 8: 799-803, 1997.
 82. Tassies D, Reverter JC, Cases A y cols.: Platelet RNA contents in uremic patients. Effect of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Thromb Haemost* 69: 1143, 1993.
 83. Sreedhara R, Itagaki I, Lynn B, Hakim RM: Defective platelet aggregation in uremia is transiently worsened by hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 25: 555-563, 1995.
 84. Himmelfarb J, Holbrook D, McMonagle E, Ault K: Increased reticulated platelets in dialysis patients. *Kidney Int* 51: 834-839, 1997.
 85. Sloand EM, Bern MM, Kaldany A: Effect on platelet function of hypoalbuminemia in peritoneal dialysis. *Thromb Res* 44: 419-425, 1986.
 86. Lohr JW, Schwab SJ: Minimizing hemorrhagic complications in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2: 961-975, 1991.
 87. Iseki K, Kinjo K, Kimura Y, Osowa A, Fukiyama K: Evidence for high risk of cerebral hemorrhage in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 44: 1086-1090, 1993.
 88. Shattil SJ, Bennet JS: Acquired qualitative platelet disorders due to diseases, drugs and foods. En: *Williams hematology*. Beutler E, Lichtman Ma, Collier BS, Kipps TJ (eds.). McGraw-Hill, New York, pp: 1386-1400, 1995.
 89. Mannucci PM: Desmopressin: a nontransfusional form of treatment for congenital and acquired bleeding disorders. *Blood* 72: 1449-1455, 1988.
 90. Escolar G, Cases A, Monteagudo J y cols.: Uremic plasma after infusion of desmopressin (DDAVP) improves the inte-

A. CASES y G. ESCOLAR

- reaction of normal platelets with vessel subendothelium. *J Lab Clin Med* 114: 36-42, 1989.
91. Cases A, Escolar G, Garrido M, Feliz T, Monteagudo J, López-Pedret J, Castillo R, Revert LL: Efecto del crioprecipitado sobre la hemostasia primaria en la trombopatía urémica. *Nefrología* 10: 165-170, 1990.
 92. Livio M, Mannucci PM, Vigano G y cols.: Conjugated estrogens for the management of bleeding associated with renal failure. *N Engl J Med* 315: 731-735, 1986.
 93. Liu YK, Kosfield RE, Marcum SG: Treatment of uremic bleeding with conjugated oestrogen. *Lancet* 2: 887-890, 1984.
 94. Shemin D, Elnour M, Amarantes B, Abuelo JG, Chazan JA: Oral estrogens decrease bleeding time and improve clinical bleeding in patients with renal failure. *Am J Med* 89: 436-440, 1990.
 95. Zoja C, Noris M, Corna D, Vigano G, Perico N, De Gaetano G, Remuzzi G: L-arginine, the precursor of nitric oxide, abolishes the effect of estrogens on bleeding time in experimental uremia. *Lab Invest* 65: 479-483, 1991.
 96. Vigano C, Zoja C, Corna D, Rossini M, Pusineri F, Garrattini S, Remuzzi G: 17-beta-estradiol is the most active component of the conjugated estrogen mixture active on uremic bleeding by a receptor mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 252: 344-348, 1990.
 97. Sloan JA, Schiff MJ: Beneficial effect of low-dose transdermal estrogen on bleeding time and clinical bleeding in uremia. *Am J Kidney Dis* 26: 22-26, 1995.