

11237

196

29



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO
"LA RAZA" I.M.S.S.**

**"EFECTO DEL ACETATO DE DESMOPRESINA
SOBRE EL TIEMPO DE SANGRADO Y LA
ADHESIVIDAD PLAQUETARIA"**

TESIS DE POSTGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA**

PRESENTA:

DR. CARLOS TERAN ARTEAGA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. MARIO MATOS MARTINEZ



MEXICO, D.F. 1991

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

OBJETIVOS	5
ANTECEDENTES	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
HIPOTESIS	8
IDENTIFICACION DE VARIABLES	9
MATERIAL Y METODO	10
RESULTADOS	13
DISCUSION	20
CONCLUSION	21
BIBLIOGRAFIA	23

OBJETIVO GENERAL

- Conocer el efecto de la aplicación del Acetato de Desmopresina sobre el tiempo de sangrado y adhesividad plaquetaria en pacientes urémicos.

OBJETIVO ESPECIFICO

- Determinar el efecto de Acetato de Desmopresina en la agregación y adhesividad plaquetarias.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La hemorragia en pacientes urémicos es una causa de mortalidad y morbilidad elevada. La frecuencia real de hemorragia en insuficientes renales, es variable, en unas series registraron cifras de 40 a 63% (1,6) y en otras de 12 a 14%. (7, 8).

La etiología del defecto en la hemostasia primaria en la uremia no es bien conocida. Se han informado alteraciones en los factores de la coagulación y trombocitopenia, debido a las toxinas urémicas (1, 3, 9). Es probable que el evento primario sea lesión en los vasos, con alteraciones en la agregación y adhesividad plaquetaria, que se presentan independientes de las cifras de creatinina. Esto se demuestra ya que las pruebas que más se alteran son el tiempo - de sangrado y la adhesividad plaquetaria. (2, 3, 10-12).

La disminución en la formación de tromboxano en las plaquetas de pacientes urémicos, e incremento vascular de los niveles de prostaciclina, pueden ser factores importantes, ya que la prostaciclina es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria. (13, 14, 15)

También se ha especulado sobre la presencia de una molécula de factor VIII anormal, con incremento en la movilidad electroforética.

Una de las anormalidades frecuentemente observadas en los pacientes urémicos es la disminución de la liberación del factor III - plaquetario lo cual se correlaciona con la incidencia de manifestaciones hemorrágicas. Los pacientes urémicos tienen niveles incrementados de ácido guanidinosuccínico en el suero y orina. Se ha demostrado que esta sustancia inhibe la adhesividad plaquetaria "in vitro" y prolonga el tiempo de sangrado cuando se administra por vía intravenosa en animales de experimentación. También se ha informado que daña la liberación del factor III plaquetario. Esta sustancia a títulos altos en el plasma de los pacientes urémicos y que puede estar involucrada en la inhibición de las reacciones de liberación plaquetaria es el AMP cíclico, que "in vitro" deprime la agregación plaquetaria e incrementa los niveles de magnesio en la plasma, lo cual también afecta adversamente la función plaquetaria. (15)

Para el manejo de urgencias de la hemorragia se han usado las siguientes medidas terapéuticas: diálisis, estrógenos, crioprecipitados y acetatos de desmopresina (DDAVP). La diálisis es el procedimiento de elección para corregir este defecto de la hemostasia primaria, con la desventaja de que el tiempo en que ejerce su efecto varía de 6 a 12 horas. Los estrógenos presentan el inconveniente de que inhiben la antitrombina III, produciendo efecto contrario al esperado; los crioprecipitados corrigen esta alteración - sin embargo tienen la desventaja de producir sobrecarga hídrica, transmisión de enfermedades como hepatitis B, inmunodeficiencia - adquirida, reacciones alérgicas, etc. Por último el uso de DDAVP corrige la hemorragia y permite el mejor funcionamiento de la diálisis sin presentar el inconveniente de los crioprecipitados y estrógenos. (16)

El DDAVP es un análogo de la hormona antidiurética, a la cual se le realizó una deaminación en el carbono 1 de la hemicisteína, de la hormona natural, resultando su efecto antidiurético más potente y prolongado. También en la posición del carbono 8 se sustituye la D-arginina por la forma L-arginina, con importante disminu-

ción de su actividad presora, con vida media de 55 minutos. (17, 18). Este análogo es fundamentalmente utilizado en el tratamiento de la Diabetes Insípida Central.

En 1977 se publicó el primer uso de DDAVP en pacientes con trastornos hemostáticos Ej.: pacientes con hemofilia leve a moderada y pacientes con enfermedad de Von Willebrand (VW) sometidos a cirugía. (18)

En pacientes urémicos en los cuales hay trastornos en la hemostasia primaria debido al defecto en la interacción entre el funcionamiento de las plaquetas y la pared de los vasos, no ocurre una agregación y una adhesividad plaquetaria normal, a pesar de que la cuenta plaquetaria suele ser normal en muchos pacientes urémicos. En pacientes adultos con trastornos hemorrágicos secundarios a uremia cuando se administró DDAVP por vía intravenosa, subcutánea e intranasal se encontró aumento de la actividad del factor VIII/vW, con acortamiento del tiempo de sangrado con consiguiente control de la hemorragia durante la primera hora e incluso hasta 4 horas después de su aplicación, sin existir diferencias significativas con el tiempo de acción de las diferentes vías de administración (12, 18, 20) realizándose posteriormente procedimientos quirúrgicos como colocación de cateter de Maxwell, biopsia renal, etc.

La acción de DDAVP no es bien conocida, pero "in vitro" produce adhesividad plaquetaria, por estimulación en la actividad del factor VIII/vW, que se encuentra en concentraciones normales, pero con actividad disminuída en pacientes urémicos, (12, 18, 20).

La dosis usada de desmopresina por las vías intravenosa y subcutánea en pacientes urémicos son 0.2 a 0.5 mc g/kg siendo las mismas que se usan para la diabetes insípida de origen central. (12, 18, 20) por vía nasal 300 mcg, estimulan la actividad del factor VIII/vW, resultando tan efectiva como cuando se da 0.2 mcg/kg por vía intravenosa. (21)

Son pocos los efectos colaterales que se han observado tales como rubicundez facial, cefalea, incremento en la frecuencia del pulso en 10 a 20%, no se ha informado incremento de la tensión arterial y ninguna sobrecarga hídrica (20). Existen informes de trombosis después de administrar DDAVP en un paciente de 90 años con arteriosclerosis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Servicio de nefrología pediátrica del Centro Médico "la Raza", se ha observado que los niños con insuficiencia renal crónica cursan frecuentemente con eventos hemorrágicos que incluso pueden ocasionar la muerte.

Siendo el tratamiento de elección la diálisis peritoneal, además de otras medidas terapéuticas tales como los estrógenos y fracciones sanguíneas. Dado los efectos colaterales mencionados previamente surge la necesidad de evaluar la utilidad del DDAVP como terapia de primera intención para tratar de corregir las alteraciones en la hemostasia en los pacientes con insuficiencia renal crónica.

HIPOTESIS NULA (H₀)

El acetato de desmopresina no modifica el tiempo de sangrado, el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial, ni la adhesividad plaquetaria en pacientes urémicos.

HIPOTESIS ALTERNA (H₁)

El acetato de desmopresina modifica el tiempo de sangrado, el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial, y la adhesividad plaquetaria en pacientes urémicos.

VARIABLES

- INDEPENDIENTE: Acetato de desmopresina
- DEPENDIENTE: Tiempo de sangrado, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial y adhesividad plaquetaria.

TIPO DE ESTUDIO

Prospectivo, longitudinal, observacional, farmacológico III, abierto tomando al paciente como su propio control.

MATERIAL Y METODO

UNIVERSO DE TRABAJO

El presente trabajo se realizará en diez pacientes con diagnóstico de insuficiencia Renal Crónica con o sin sangrado activo, internados en el Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social durante dos meses.

El número de pacientes es tomando en consideración que el medicamento a utilizar se trata de una donación y la cantidad es limitada.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes de 1 a 16 años de edad, de ambos sexos, con diagnóstico de Insuficiencia Renal Crónica independientemente de las cifras de creatinina. Que no hayan recibido transfusiones como mínimo 4 semanas previas, medicamentos que alteren la coagulación como heparina, warfarina, etc., y que su tiempo de sangrado sea mayor de 6 minutos.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

Pacientes con Insuficiencia Renal con tiempo de sangrado normal o que hayan recibido transfusiones cuatro semanas previas a medicamentos que alteren la coagulación. Pacientes en los que no se pueda realizar correctamente el tiempo de sangrado.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes que rechacen la administración del fármaco; o a quienes se les realizó diálisis peritoneal durante el estudio.

A todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y con la autorización escrita de los familiares previa explicación de las ventajas e inconvenientes del fármaco, se les determinará tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial y adhesividad plaquetaria, así como el tiempo de sangrado por el método de Ivy. Se efectuará registro clínico de la presión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria antes y después de la administración del medicamento.

De acuerdo con el método de Ivy y para estandarizar la consecución de la presión sanguínea constante en los pequeños vasos, se insuflará con el mango del esfigmomanómetro a una presión constante de 40 mm Hg y se elegirá una zona uniforme de piel con grosor homogéneo, tal como es el antebrazo, en donde se practicará una incisión longitudinal de 1 mm de profundidad.

A los pacientes con el tiempo de sangrado mayor de 6 minutos, se les administrará DDAVP a razón de 0.4 mcg por kilogramo de peso en dosis única intranasal.

REQUISITOS ETICOS

En el presente trabajo se solicitará la autorización de los padres del paciente, y se realizará una medida terapéutica que no está incluida en el manejo rutinario del paciente urémico, explicando las ventajas y riesgos de la medida terapéutica.

ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados se agruparán por medidas de tendencia central, para comparar la variable dependiente antes y después del tratamiento, se utilizará estadística paramétrica del tipo de la T de Student - para grupos pareados.

CRONOGRAMA DE ESTUDIO

- ELABORACION DE PROTOCOLO	2 Meses
- RECOLECCION PARCIAL Y REALIZACION DE PARACLINICOS	3 meses
- ANALISIS DE RESULTADOS	1 mes
- PUBLICACION	1 mes

RESULTADOS

Se estudiaron 10 pacientes de los cuales 6 fueron femeninos y 4 varones, con edad promedio de 12.7 años, con intervalo de 6 a 15 años. A todos se les diagnóstico insuficiencia renal crónica, en dos de ellos secundaria a lupus eritematoso sistémico, en otro secundaria a enfermedad quística renal y en el resto de etiología no conocida.

Su cifra promedio de creatinina fue de 15.03. Ninguno de los pacientes tenía diálisis peritoneal, ni se les transfundió plasma u otras fracciones sanguíneas. (Tabla 1)

Todos los pacientes incluidos en el estudio mostraron acortamiento del tiempo de sangrado y todos, menos uno, mostraron mejoría de la adhesividad plaquetaria a los 60 minutos después de la aplicación del DDAVP.

Los valores promedio del tiempo de sangrado fueron de 11.6 minutos, con desviación estandar de 3.226 antes de la administración del acetato de desmopresina y de 4.5 minutos, con desviación estandar de 2.8722 a los 60 minutos después de la aplicación del medicamento. De acuerdo con el método de la "T" de Student, se obtuvo un valor de "T" de 11.088, encontrándose diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) (figura 1 tabla 2).

En cuanto a la adhesividad plaquetaria los valores promedio fueron de 3.18 % con una desviación estandar de 3.1047 antes de la aplicación del acetato de desmopresina y de 19.8% con desviación estandar de 9.4677 a los 60 minutos después de la aplicación del medicamento. De acuerdo con el método de la "T" de Student se obtuvo un valor de "T" de 5.3873, encontrándose diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) (figura 2 tabla 3).

No hubo modificación importante de los signos vitales: presión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria; ni se encon

traron efectos colaterales en ninguno de los pacientes. (Tabla 4)

El tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial no se alteraron en forma significativa (Tabla 5).

fuieron excluidos 3 pacientes, el primero de ellos por administración inadecuada del medicamento y los otros dos por haber sido sometidos a diálisis peritoneal antes de la administración del DDAV P.

TABLA 1

RELACION DE LOS DIEZ CASOS ESTUDIADOS Y VALORES DE CREATININA

No.	NOMBRE	EDAD	SEXO	I.D.	CREATININA
1	MIG	14	F	IRC'	12.5
2	MCF	14	M	IRC	24.8
3	GAL	14	F	IRC	6
4	SMB	15	M	IRC	23
5	HSJ	15	M	IRC	18
6	GLJ	11	M	IRC	10.1
7	CMR	10	F	IRC	8
8	ZMD	14	F	IRC	28
9	POE	6	F	IRC	11.7
10	AMC	14	F	IRC	14.2

'IRC: INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

TABLA 2

RELACION DEL TIEMPO DE SANGRADO ANTES Y DESPUES DEL MEDICAMENTO

No.	SIN	DDAVP	CON
1	12 Mins		5 Mins
2	12 Mins		6 Mins
3	9 Mins		2 Mins
4	9 Mins		2 Mins
5	10 Mins		6 Mins
6	10 Mins		3 Mins
7	15 Mins		3 Mins
8	9 Mins		3 Mins
9	20 Mins		12 Mins
10	10 Mins		3 Mins

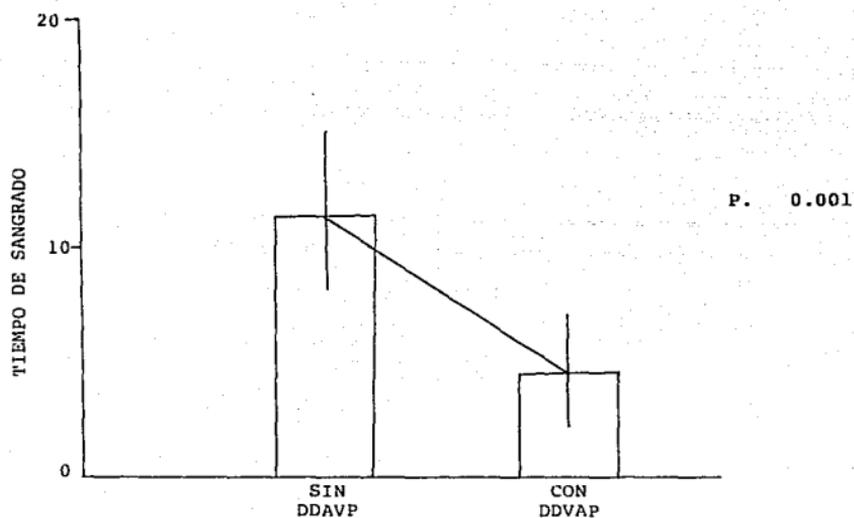


FIG. 1 TIEMPO DE SANGRADO POR METODO DE IVY ANTES Y
DESPUES DE LA APLICACION DEL MEDICAMENTO

TABLA 3
PORCENTAJE DE LA ADHESIVIDAD PLAQUETARIA PREVIA ADMINISTRACION
DE DDAVP Y POSTERIOR A ESTA

No.	SIN	DDAVP	CON
1	0.0		21.0
2	3.8		9.8
3	1.8		31.4
4	8.5		34.5
5	0.0		25.7
6	8.3		24.1
7	5.3		15.4
8	1.0		21.9
9	0.0		12.7
10	3.1		2.0

TABLA 4
RELACION DE LOS DIEZ CASOS ESTUDIADOS: EDAD, SEXO Y SIGNOS
VITALES CON Y SIN DDAVP

No.	NOMBRE	EDAD	SEXO	SIN	DDAVP		CON	DDAVP	
				T.A.	F.C.	F.R.	T.A.	F.C.	F.R.
1	MIC	14	F	130/90	90	21	110/60	96	20
2	JCF	14	M	170/90	100	24	110/90	100	24
3	GLA	14	F	110/70	110	20	100/70	100	20
4	SMB	15	M	130/80	90	20	130/90	90	20
5	HSJ	15	M	120/70	90	22	120/80	64	22
6	GLJ	11	M	160/95	83	28	160/95	83	28
7	CMR	10	F	110/70	100	24	110/70	100	24
8	ZMD	1	F	120/70	120	32	140/90	120	32
9	POE	6	F	140/90	89	23	110/70	89	23
10	AMC	14	F	110/70	100	24	125/78	100	24
X				130/79		23		94	23

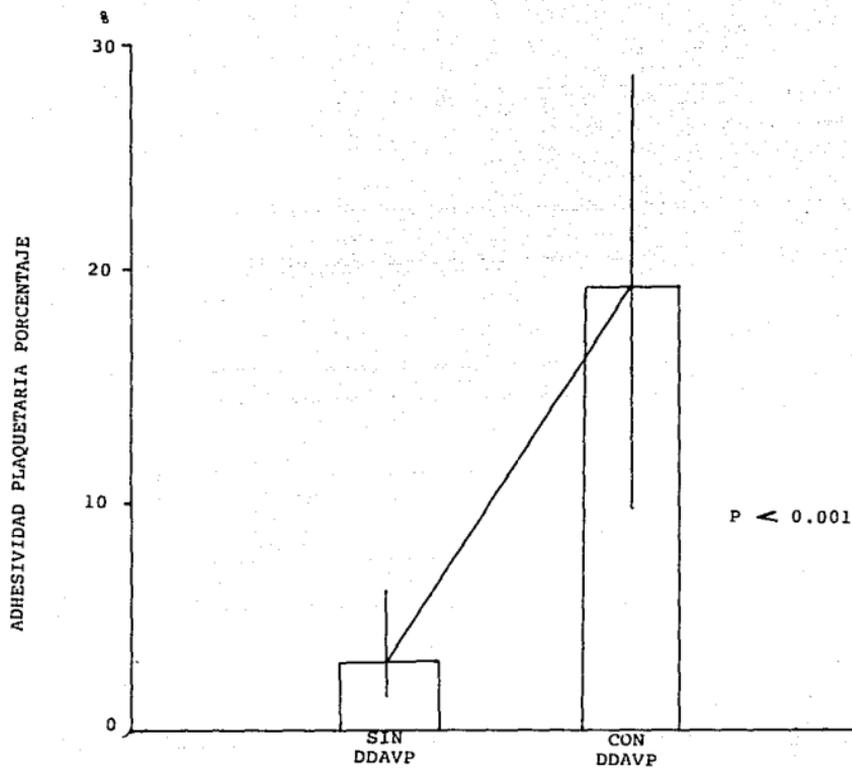


FIGURA 2 ADHESIVIDAD PLAQUETARIA CON Y SIN DDAVP

TABLA 5
RELACION DEL TIEMPO DE PROTROMBINA Y TIEMPO DE TROMBOPLASTINA
PARCIAL PRE Y POST ADMINISTRACION
DEL ACETATO DE DESMOPRESINA

No.	PREVIA ADMINISTRACION			POSTERIOR A ADMINISTRACION		
	TP/SEG	%	TTP/SEG	TP/SEG	%	TTP/SEG
1	13.2	80	39.3	12.4	89	43.3
2	14.1	72	48.7	13.6	76	49
3	14.4	70	57.6	13.1	80	47
4	15.1	64	46.6	14.5	68	38.8
5	13.6	76	40	12.7	85	37.9
6	11.2	100	29.2	12.4	89	40
7	14.3	71	51	13.7	77	49.8
8	13.6	76	41.7	13.7	76	36.5
9	13.6	76	43	12	94	70.5
10	14.2	72	57	13.7	78	60
X	13.7	68	45.4	13.1	81	47.2

DISCUSION

La insuficiencia renal crónica es una entidad clínica secundaria a la pérdida progresiva de la masa renal funcionante que evita la homeostasis en estos pacientes. Conlleva a un cortejo sintomático múltiple, en las cuales están los trastornos en la hemostasia que anteriormente se trataba con componentes sanguíneos, sobre todo plasma o crioprecipitados, con el objeto de mejorar esta condición para que el paciente pudiera recibir un tratamiento dialítico. Sin embargo, como ya se mencionó, esto acarrea problemas de sobrecarga hídrica, reacciones alérgicas y riesgo de transmisión de enfermedades, o bien, existía demora para conseguir las fracciones mencionadas. Para evitar esto, desde 1977 se vio la utilidad de emplear DDAVP en pacientes urémicos ya que se había descubierto una inactividad del factor VIII/vW por las toxinas urémicas (18, 20).

Los resultados reportados anteriormente, han sido buenos, en forma similar a los observados en nuestro estudio. Cabe recalcar -- que no se observó ningún efecto colateral, por otro lado, se observó buena respuesta a la administración intranasal incluyendo dosis pequeñas, contrario a lo observado por Lethagen y colaboradores (21), en la cual la dosis fue de 300 mcg. Nosotros utilizamos la dosis de 0.4 mcg por kilogramo de peso, sin alcanzar la cifra de 300 mcg en los pacientes.

El tratamiento del paciente con insuficiencia renal crónica debe ser integral, incluyendo tratamiento médico, tratamiento dialítico y trasplante renal. En el tratamiento médico se buscan procedimientos químico farmacológicos para mejorar las condiciones generales del paciente, y las alteraciones específicas que ponen en peligro la vida de estos pacientes.

El acetato de desmopresina es un medicamento útil, seguro, de fácil utilización para controlar un problema específico del paciente con insuficiencia renal crónica como lo es el tiempo de sangra

do alargado y la disminución de la adhesividad plaquetaria. Le permite al paciente estar en condiciones para recibir procedimientos quirúrgicos para su diagnóstico y rehabilitación. A todos estos pacientes se les colocó cateter tanto de Maxwell como de Tenckhoff, sin presentar problemas de sangrado durante el acto quirúrgico.

Otra ventaja es que iniciamos los lineamientos para su uso en pacientes pediátricos, ya que hubo necesidad de reajustar la dosis intranasal, obteniendo buenos resultados. Los estudios previos han sido sólo en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica.

Es necesario efectuar estudios más prolongados, con mayor número de pacientes y de ser posible medir la actividad del factor VIII/vw, aunque el tiempo de sangrado y la adhesividad plaquetaria nos traducen una actividad aceptable de dicho factor.

CONCLUSION

Por lo anterior se concluye que el acetato de desmopresina administrado por vía intranasal es una alternativa útil y segura en el tratamiento de las alteraciones en la hemostasia en los pacientes con insuficiencia renal crónica sin diálisis.

La dosis utilizada es efectiva y no hubo efectos colaterales.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE: _____ AFILIACION: _____

SEXO: _____ EDAD: _____

DIAGNOSTICO: _____ MEDICAMENTO DOSIS: _____

EXAMEN FISICO

PRE ADMINISTRACION

TA FC FR T

1 HORA POST ADMINISTRACION

TA FC FR T

EXAMENES DE LABORATORIO

PRE ADMINISTRACION DEL DDAVP

1 HORA POST ADMINISTRACION

TIEMPO DE SANGRADO

TIEMPO DE PROTROMBINA

TIEMPO DE TROMBOPLASTINA

ADHESIVIDAD PLAQUETARIA

BIBLIOGRAFIA

1. Rubiner Sf. Hemorragia en uremia. Med. Clin. North Am 1972; t6: 221-233.
2. Remuzzi G. Bleeding in renal failure. Lancet 1988; 1:1205-1208.
3. Horowitz Hl. uremic toxins and plaquetelet funtion. Arch Intern "ed 1970; 126: 823-826.
4. Costalid PA. Rosenberg MC. Stewart MJ. The bleeding disorder of uremia. Lancet 1966; 2:66-70.
- 4 Hutton RA. O'Shea MJ. Haemsotatic mechanism in uremia. J Clin Path 1968; 21:406-411.
6. Rabiner SF. HJrdodek O. Platelet Factor 3 in normal subjctcs and patiencs with renal failure. J. Clin. Invest 1968; 47: 901-910.
7. Horowitz Hl. Cohen BD. Martinez P. Papayoaou MF. Defective ADP induced platelet factor 3 activation in uremia. Blood 1967; 30: 331-340.
8. HKuhlback B. Bleeding tendency in chronic renal failure. Acta Med Scand 1957; 15: 173-180.
9. Lewis HJ. Zucker BM. Ferguson HJ. Bleeding tendency in uremia. Blood 1956; 11: 1073-1076.
10. Castaldi PA. Rozenberg MC. Stewart JH. The bleeding disorder of uremia. Lancet 1966; 2:66-69.
11. Remuzzi G. Livio M. Roncaglioni MC. Mecca G. Donati MB. Gaetano G. Bleeding in renal failure: is von willerbrand factor implicated? Br Med J. 1977; 2: 359-361.
12. Waton AJS, keogh JAB. Effect of l-deamino-8d-arginine vasopressin on the prolonged bleeding time in chronic renal failure. Nephron 1982; 37: 49-52.
13. Remuzzi G. Mecca B. Caveneghi AE. Donati MB. Gaetano G. Prostacyclinlike activity and bleeding in renal failure. Lancet 1977; 2:1195-1197.
14. Remuzzi G. Marchesi D. Cavenaghi AE. Livio M. Donati MB, Gaetano G. Mecca C. Bleeding in renal failure: A possible role of vascular prostacyclin (PGI2). Clin. Nephrol 1979; 12: 127-131.
15. Anagnostou A. Kurtzman NA. Hematological consequences of renal failure. Brenner BM. Rector FC: The kidney. 3a. Ed. Phyladelphia: WB Saunders Co, 1986: 1631-1656.
16. Janson AP. Jubelirer JS. Weinstein JM. Delkon D. Teatment of the bleeding tendency in uremia with cryoprecipitate. New Engl J. Med. 1980; 303:1318-1322.

17. Bichet GC. Razi M. Lourghm M. Arthus MF. papukna V. Kortas C. Barjon JN. Hemodynamic and coagulation responses to l-desamino (8-d-arginine) vasopressin in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. N. Engl J. Med. 1988; 318: 881-887.
18. Mannucci: Desmopressin: A nontransfucional form of treatment for congenital and acquired bleeding disorders. Blood 1988; 1449-1455.
19. Mannucci M. Remuzzi G. Puineri P. Lombardi R. Valeco C. mecca C. Zimmerman T. Deamino 8-d-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. N. Engl. J. Med. 1983; 308: 8-12.
20. Vigano LG. Mannucci M. Lattuada A. Harris A. Remuzzi G. Subcutaneous desmopressin (DDAVP) shortens the bleeding time in uremia. Blod 1989; 31: 32-35-
21. Lethagen S. Harris AS. Sjorin E. Nilsson N. Intranasal and antravenous administration of desmopressin: Effect on FVIII/VWF pharmacokinetics and reproducibility. Thromb Haemostas 1987; 58: 103-1036.
22. Byrnes JJ. Larcada A. Moake: Thrombosis following desmopresin for uremic bleeding Blood 1988; 28: 63-65.