

La uroquinasa aplicada de forma precoz, “clave” para la desobstrucción de los catéteres permanentes

Amelia Martín Lorenzo*
M^a Cristina Bartolomé Rapado*
Arsenio Tamerón Nieto**

**Unidad de Hemodiálisis del Hospital Virgen
de la Concha (Zamora)*
***Centro periférico SETER (Zamora)*

RESUMEN

La obstrucción por depósitos de fibrina es la complicación mas frecuente de los catéteres permanentes para la práctica de hemodiálisis. En nuestra unidad la utilización de Uroquinasa (UK) para desobstruir los catéteres no daba buenos resultados, por lo que decidimos modificar el protocolo de utilización basándonos en una de las propiedades de la UK: su eficacia terapéutica es tanto mayor cuanto mas reciente es el trombo; aplicamos la misma dosis 7500 ui, pero de forma precoz.

En marzo del 2003 implantamos el nuevo protocolo y estudiamos retrospectivamente los 8 meses anteriores al nuevo protocolo en tres catéteres, y prospectivamente otros 8 meses con el actual protocolo.

Los resultados obtenidos fueron satisfactorios, ya que conseguimos permeabilizar un catéter totalmente obstruido y mejoraron todos los flujos de los catéteres estudiados. En la actualidad tenemos otros tres catéteres nuevos en los que no se ha producido ningún bloqueo completo, lo que nos ha llevado a pensar que podríamos estar realizando una labor preventiva, ya que si mantenemos la luz del catéter perfectamente limpia y los flujos son buenos, la obstrucción es mucho más difícil.

El coste en que se incrementa la diálisis, cada vez que se utiliza la UK, es de 9,65€.

PALABRAS CLAVE: CATÉTERES PERMANENTES
UROQUINASA
ADMINISTRACIÓN PRECOZ
COAGULACIÓN

EARLY APPLICATION OF UROKINASE, THE “KEY” TO UNBLOCKING PERMANENT CATHETERS

ABSTRACT

Obstruction by fibrin deposits is the most frequent complication in permanent catheters for haemodialysis. In our unit, the use of Urokinase (UK) to unblock catheters did not give good results, so we decided to alter the protocol of use on the basis of one of the properties of UK: its therapeutic effectiveness increases with more recent thrombosis; we applied the same dose 7500 ui, but at an early stage.

We introduced the new protocol in March 2003 and retrospectively studied the 8 months previous to the new protocol in three catheters and another 8 months prospectively with the current protocol.

The results were satisfactory, as we managed to permeabilise a totally obstructed catheter and improve all the flows of the catheters under study. We currently have a further three new catheters in which no complete blockage has occurred, which has led us to believe that we could be performing a preventive job, for if we keep the span of the catheter entirely clean and the flows are good, it will be more difficult for them to be obstructed.

Dirección correspondencia:

Amelia Martín Lorenzo
Unidad de Diálisis
Hospital Virgen de la Concha
Avda. de Requejo, 35
49022 Zamora

The increased cost of the dialysis each time UK is used is 9.65€.

KEYWORDS: PERMANENT CATHETERS
UROKINASE
EARLY ADMINISTRATION
COAGULATION

INTRODUCCIÓN

La obstrucción de los catéteres permanentes por depósitos de fibrina es un problema con el que la enfermería nefrológica se enfrenta muy frecuentemente. La ilusión de obtener resultados que nos permitieran solucionar este problema nos animó a realizar este estudio. Cada vez es más frecuente el uso de estos catéteres para la HD y por esta razón, también son más frecuentes los problemas derivados de su obstrucción o mal funcionamiento. Esto se convierte en un auténtico calvario para el enfermo y para la enfermera, y se tienen que sortear día a día grandes dificultades: flujos bajos, presiones venosas elevadas y alarmas que suenan frecuentemente. El paciente pierde calidad de diálisis (flujos bajos), tiempo de diálisis (retornos anticipados), pérdidas hemáticas (coagulación del sistema extracorpóreo), etc. Al final, tanto el paciente como la enfermera pierden la paciencia, manifestándose en el paciente miedo y rechazo a la técnica.

La solución a todos estos problemas es la desobstrucción de la luz del catéter; en nuestra unidad utilizamos un fibrinolítico, la uroquinasa (UK), que es un activador directo de la transformación del plasminógeno en plasmina. Esta enzima específica degrada la fibrina y el fibrinógeno, rompiendo el coágulo (figura 1). Los resultados que obteníamos no eran los esperados, por lo que decidimos diseñar un protocolo de enfermería para aplicar la UK de forma precoz, esto es, cuando detectábamos por una o ambas ramas del catéter, la más mínima resistencia a la entrada o salida del líquido.



Figura 1. Esquema de actuación de la UK.

Para diseñar este nuevo protocolo nos basamos en las propiedades de la UK, que tiene una actividad fibrinolítica que aparece algunos minutos después de la inyección IV y desaparece rápidamente, ya que la vida media plasmática es inferior a 20 min. Su eficacia terapéutica es mayor cuanto más reciente es el trombo, y los mejores resultados se obtienen en trombos de menos de 24 h de evolución. Inyectada "in situ" (catéter) la dosis necesaria es mínima, por tanto no afecta a la coagulación del paciente.

Por otra parte al ser una proteína de origen humano (se obtiene de orina fresca de varón sano) carece de actividad antigénica aunque su uso sea prolongado. Siendo muy raras las reacciones alérgicas.

OBJETIVO

- Demostrar que aplicando precozmente la UK de forma local y a dosis mínimas, se puede desobstruir el catéter, consiguiendo flujos óptimos para la hemodiálisis.
- Evaluar el coste en que se incrementa la técnica.

MATERIAL Y MÉTODO

La UK es reconstituida asépticamente con suero fisiológico a una concentración de 5000 u/ml, en jeringas de plástico, por el servicio de farmacia de nuestro hospital. En la Unidad de HD la conservamos congelada (-20°- 76° C), de esta forma permanece activa y libre de crecimiento bacteriano durante al menos seis meses; antes de aplicarla en los catéteres tiene que ser descongelada a temperatura ambiente.

Diseñamos el siguiente protocolo para la administración de la UK en los catéteres permanentes para HD, buscando un criterio (no permeabilidad de la rama arterial o venosa, salvo contraindicación médica) para aplicarla lo más pronto posible. Entendemos por permeabilidad que haya buen flujo al aspirar con jeringa y no haya resistencia a la entrada del líquido.

Protocolo

Aspirar en la rama arterial y venosa del catéter; si una de ellas o las dos no son permeables, aplicar uroquinasa en las dos ramas de la siguiente forma:

- Inyectar lentamente la uroquinasa de las jeringas precargadas con 1,5 ml (7500 ui) por las ramas arterial y venosa del catéter.
- A los diez minutos inyectar 0,3 ml de suero salino en ambas ramas, y esperar otros diez minutos.
- Volver a inyectar 0,3 ml de suero salino y esperar otros diez minutos.

- Aspirar y comprobar permeabilidad.
- Repetir el mismo procedimiento si fuera necesario hasta un máximo de tres dosis de uroquinasa.

Antes de iniciar el protocolo comprobar que las jeringas precargadas estén en estado líquido, ya que su conservación es a -20°C .

La primera dosis de UK se pondrá siempre que no se cumpla el criterio de permeabilidad del catéter. La segunda y tercera dosis se pondrá según protocolo, cuando la enfermera juzgue que no se puede iniciar la hemodiálisis. Antes de la implantación de este protocolo, la UK se aplicaba en la misma dosis pero tarde, cuando la diálisis era imposible ya que el único criterio era el bloqueo completo del catéter.

Se diseñó una hoja de recogida de datos (figura 2) donde la enfermera anotaba diariamente: permeabilidad de ramas, dosis de UK, flujo conseguido, tiempo de diálisis, presión venosa, etc.

| SEGUIMIENTO DEL PROTOCOLO DE UROQUINASA EN PERMCATH -- 2003 | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|------|------|------|--------------------|-------------------|---------------------|
| Paciente: | | | CENTRO DE DIÁLISIS | | | | | Mes: | | | | | |
| Fecha | AL INICIO HD Permeabilidad Ramas | UK 1ª Dosis | Permeabilidad catéter | UK 2ª Dosis | Permeabilidad catéter | UK 3ª Dosis | Permeabilidad catéter | P.A. | F.S. | P.V. | Ramas cambiadas | Horas de HD | Dializador Saco? |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |
| | VEN | | VEN | | VEN | | VEN | | | | | | |
| | ART | | ART | | ART | | ART | | | | | | |

Reseñamos que en este mes hubo días que se tuvo que suspender la diálisis del enfermo debido al bloqueo total del catéter; lo que hizo que el médico cursara la petición para un cambio de catéter. La enfermera continúa aplicando el protocolo y consigue desbloquear el catéter mientras se espera que el paciente sea citado para quirófano. Al tercer mes el catéter sigue funcionando con flujos aceptables, manteniéndose esta situación durante el resto del periodo estudiado.

Podemos concluir diciendo que la UK en este paciente ha sido eficaz para desbloquear el catéter y mejorar los flujos sanguíneos, evitando una intervención quirúrgica para implantar un nuevo catéter.

PACIENTE 2. Mujer de 84 años, portadora de un catéter Permcath® en yugular interna izquierda (fecha de implantación: 20/12/01), que al comenzar el estudio tiene una antigüedad de 7 meses.

En la figura 5 observamos que solamente durante un mes (el segundo), se observa un flujo aceptable en la mayor parte de las diálisis. En los otros meses las diálisis son con flujos bastante bajos, pero a pesar de ello se administran pocas dosis de UK.

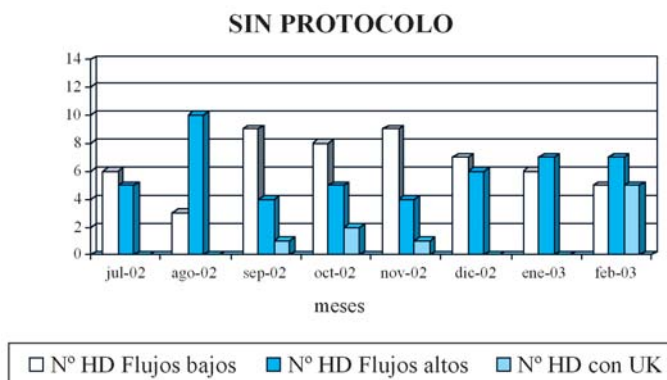


Figura 5. Características de los flujos de sangre, previos al protocolo del paciente 2.

Con el nuevo protocolo (figura 6) observamos que son necesarias dosis de UK todos los días, porque nunca conseguimos hacer permeable una de las ramas del catéter. En este caso se podría considerar un fracaso de la UK, aunque los flujos son superiores a los de antes de aplicar el nuevo protocolo (figura 5). Además, subjetivamente, la hemodiálisis mejora notablemente, sobre todo en cuanto al confort de la paciente.

PACIENTE 3. Varón de 78 años, portador de un catéter Permcath® en yugular interna derecha (fecha de implantación 30/10/00), que al comenzar el estudio tiene una antigüedad de 20 meses.

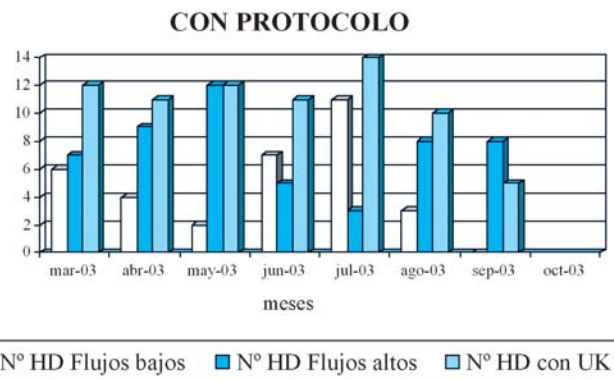


Figura 6. Características de los flujos de sangre del paciente 2, aplicando el nuevo protocolo.

Como vemos en la figura que corresponde al estudio retrospectivo (figura 7), es un catéter normofuncionante los 2 primeros meses, hasta llegar al tercer mes en que se bloquea, y a pesar de utilizar varias dosis de UK no mejora su funcionamiento; los flujos van disminuyendo, y durante cuatro meses se mantiene al paciente con flujos bajos. En el último mes se ponen más dosis de UK, esto se debe a que a finales de ese mes iniciamos el protocolo y comenzamos a ver resultados positivos, aumentando el número de días en que el flujo es adecuado.

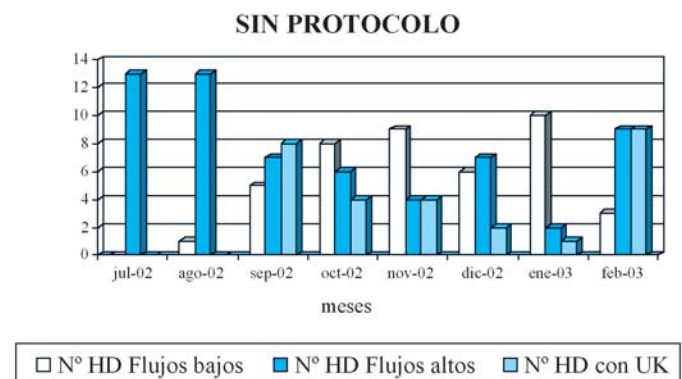


Figura 7. Características de los flujos de sangre, previos al protocolo del paciente 3.

Observando la figura 8, vemos en los tres primeros meses del estudio prospectivo, que aplicando las dosis de UK según el protocolo, logramos mantener la mayor parte del tiempo flujos óptimos. A partir del cuarto mes los flujos son mejores y las necesidades de UK disminuyen. En la actualidad sé esta dializando a flujos superiores a 250 ml/m sin requerir en los últimos 5 meses ninguna dosis de UK.

Como conclusión, hemos mejorado los flujos, reduciéndose notablemente los bloqueos y las dosis de UK, por tanto la uroquinasa en este paciente ha sido eficaz.

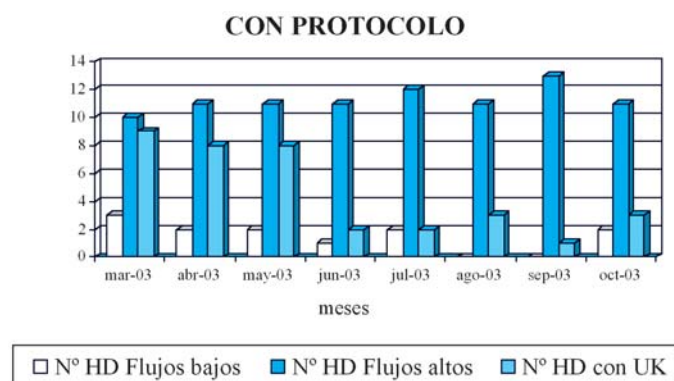


Figura 8 Características de los flujos de sangre del paciente 3, aplicando el nuevo protocolo

Evolución de otros catéteres. En la actualidad tenemos en la unidad otros 3 catéteres permanentes con un seguimiento de 5 meses, en los que no se ha producido ningún bloqueo completo y los flujos de sangre en las HD oscilan entre 240 - 275 ml/m.

El conseguir flujos más elevados repercute en una mejor calidad de la hemodiálisis, ya que un flujo de entre 150-200 ml/m durante 4 horas, depura 36-48 litros de sangre, una cantidad bastante inferior a los 57-66 litros, que se depuran alcanzando flujos de 240-275 ml/m.

Coste del tratamiento. El coste en que se incrementa la diálisis, cada vez que se utiliza UK, es de 9,65€ (4,82€ por jeringa), ya que de un vial de 100.000 ui de UK (62,78€) se obtienen 13 jeringas precargadas con 7500 ui cada una.

CONCLUSIONES

- La uroquinasa puede desobstruir, y de hecho lo hace, un catéter bloqueado por depósitos de fibrina, sobre todo cuando se aplica de forma precoz.

- Al aplicar el fármaco de forma temprana, podríamos incluso estar realizando una labor preventiva, ya que al mantener la luz del catéter limpia al 100%, conseguimos flujos adecuados, siendo más difícil su obstrucción.

Agradecimientos

- A los compañeros por su meticuloso seguimiento del protocolo, su ayuda en la recogida de datos y por facilitarnos los cambios de turnos para poder realizar este trabajo.
- A los pacientes por su apoyo, ayuda y paciencia.
- A los servicios de Farmacia y a la Biblioteca del Hospital, por su documentación.

BIBLIOGRAFIA

1. Lechat P. Manual de farmacología y terapéutica. Toray-Masson; 1980.
2. Maynar M, Pulido-Duque JM, Reyes R. Tratamiento trombolítico in situ en la enfermedad vascular periférica. Actualización y revisión del tratamiento fibrinolítico con uroquinasa. 1990.
3. Rhoney DH, Coplin WM, Zaran FK, Brish LK, Weingarten CM. Urokinase activity after freezing: implications for thrombolysis in intraventricular hemorrhage. Am J Health Syst Pharm 1999; 56(20):2047-51.
4. National Kidney Foundation. K/DOQUI Clinical Practice Guidelines for choice a Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratificación. Am J Kidney Dis 2002; 39:51.