

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

► HEBERKINASA®, UNA MIRADA A UN TROMBOLÍTICO REGISTRADO EN CUBA

AUTORES:

DR. MANUEL BAZÁN MILIÁN*

Recibido: *Noviembre 2008*

Aceptado: *Diciembre 2008*

RESUMEN

Objetivo: Evaluar costo-beneficio de la SK, Heberkinasa, como agente trombolítico, la cual es una proteína aislada de la bacteria *Streptococo* que no se encuentra en forma natural en la circulación humana.

Materiales y Método: Se tomaron 2923 pacientes entre 1992 -1995 en 52 hospitales con IMA (multicéntrico), con una dosis de ataque de 250.000 UI y una dosis de mantenimiento de 100.000 Uhora por 72 Hs.

Resultados: Produjo una disminución de la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con IMA del 28%, mostrando la misma actividad neutralizante y nivel de anticuerpos que el Streptase.

Conclusiones: La SK, Heberkinasa, demostró ser tan efectiva como el Alteplase u otros. Es uno de los trombolíticos mejor evaluados clínicamente, con una buena respuesta terapéutica, con total conocimiento de sus reacciones adversas, sus tratamientos y un bajo costo de producción, que lo hace muy atractivo.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a relação custo-benefício da SK, Heberkinasa, como agente trombolítico, a qual é uma proteína isolada da bactéria *Streptococo*, não encontrada em forma natural na circulação humana.

Materiais e Método: Foram avaliados 2923 pacientes entre 1992 -1995 em 52 hospitais com IMA (multicêntrico), com uma dose de ataque de 250.000 UI e uma dose de manutenção de 100.000 Uhora por 72 h.

Resultados: Apresentou uma diminuição da mortalidade intra-hospitalar de 28% em pacientes com IMA, mostrando a mesma atividade neutralizante e nível de anticorpos do que com o uso de Streptase.

Conclusões: A SK, Heberkinasa (estreptoquinasa recombinante), demonstrou ser tão efetiva quanto o Alteplase ou outros. É um dos trombolíticos melhor avaliados clinicamente, com uma

* Especialista en Cardiología, Profesor Asistente

boa resposta terapêutica, com total conhecimento de suas reações adversas e seus tratamentos e um baixo custo de produção, o que o torna ainda mais atrativo.

SUMMARY

Objective: To carry out a cost-benefit assessment of the SK Heberkinasa as a thrombolytic agent. The SK Heberkinasa is an isolated protein of the *Streptococcus* bacterium that is not found naturally in human circulation.

Materials and Method: 2923 patients with acute myocardial infarction were tested between 1992 and 1995 in 52 hospitals (multicentric), with an attack dose of 250.000 IU and a maintenance dose of 100.000 IU per hour for 72 hours.

Results: It brought about a 28% decrease in intrahospitalary mortality in patients with acute myocardial infarction, showing the same neutralizing activity and level of antibodies as the Streptase.

Conclusions: The SK Heberkinasa proved to be as effective as the Alteplase or others. The SK Heberkinasa is one of the best clinically evaluated thrombolytics. It shows a good therapeutic response; all its side effects and treatments are well known; and it presents a low-cost production. These features make the SK Heberkinasa an attractive thrombolytic.

La formación de coágulos de sangre puede provocar el bloqueo de arterias o venas, con consecuencias graves que pueden llevar a la muerte. La hemostasis de un individuo desarrolla coágulos para prevenir la pérdida de sangre del organismo, pero las fallas del equilibrio hemostático pueden ocasionar eventos como el infarto cerebral, el embolismo pulmonar, la trombosis venosa profunda y el infarto agudo del miocardio (IMA). Las afecciones que provocan estas fallas y el desarrollo de coágulos, necesitan la administración de agentes trombolíticos (1-3). En Cuba, según datos del Ministerio de Salud, se producen alrededor de 12.000 IMA por año de los cuales se espera, que entre el 30 y 35% sean tributarios de tratamiento trombolítico y como beneficio esperado disminuir la mortalidad a un 20 % lo que representa 200 fallecidos menos.

Se conoce que la reducción de la mortalidad de pacientes con IMA, ha estado directamente relacionada con la aparición de las unidades de cuidados intensivos, de cuidados coronarios y la reanimación cardiopulmonar con su sistema de atención de urgencias; no obstante, aunque la vigilancia electrocardiográfica con-

tinúa y el tratamiento de las arritmias y disfunción ventriculares ha conducido a una mayor supervivencia, también ha traído aparejado una mayor morbilidad.

A finales de la década del '70 del pasado siglo, se incorpora la terapéutica trombolítica como tratamiento del IMA, cuando mediante la arteriografía se comprobó que la trombosis coronaria era el sustrato orgánico de la oclusión coronaria aguda, cuya magnitud y la restauración del flujo coronario guardaban relación con la mortalidad. En breve se observó una mejoría en la expectativa y calidad de vida de los pacientes, con alivio del dolor y mejoría de la función miocárdica, así como disminución en 23 % de la mortalidad temprana (4).

La lisis del trombo con la estreptoquinasa por vía intracoronaria fue suplantada por su administración endovenosa, que si bien eliminaba los riesgos del cateterismo cardíaco, resultaba menos efectiva y producía un estado lítico general, con tendencia a episodios hemorrágicos.

Se sucedieron fármacos (uroquinasa, t-PA, APSAC, etc.) más costosos, seguros y eficaces que, con una fibrinogenólisis mínima, por su

importante actividad en el sitio del trombo recién formado aventajaban a las generaciones de trombolíticos precedentes.

Dando de esta forma lugar a múltiples investigaciones para evaluar cuál trombolítico utilizar, (5-9) pero lo importante que se concluyó es que el tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas influye negativamente en la decisión para su empleo y en los resultados de sus prodigios y beneficiosos efectos; o sea lo importante es acortar al máximo el tiempo puerta-aguja.

El por qué de estos beneficiosos efectos, se explican por la propia fisiología de la formación de los coágulos de fibrina (10,11). Un trombo se forma cuando células de la sangre quedan encerradas en una matriz de la proteína fibrina, una enzima que puede actuar en la disolución de los coágulos. Este proceso se conoce como trombólisis o fibrinólisis. En la circulación sanguínea de los mamíferos, la enzima responsable de este proceso es la plasmina, una proteasa sérica similar a la tripsina (12).

La plasmina es la forma fibrinolíticamente activa que se produce a partir del zimógeno inactivo, denominado plasminógeno, el cual está presente en la circulación de la sangre. La conversión del plasminógeno en plasmina es mediado por varios activadores del plasminógeno (13). Los activadores del plasminógeno presentes en la sangre son el tPA y la uPA. La actividad fibrinolítica en la circulación es modulada por los inhibidores de los activadores del plasminógeno (entre ellos, PAI-1) y de la plasmina (α 1-antiplasmina, α 2-macroglobulina). La plasmina actúa sobre la red de fibrina y la convierte en productos de degradación (PDF).

En el tratamiento clínico aparecen las formas recombinantes de los activadores humanos del plasminógeno (tPA y uPA) y también la Sk, una proteína aislada de la bacteria estreptococos, que no se encuentra de forma natural en la circulación humana. La Sk, el tPA y la uPA no tienen una actividad fibrinolítica directa, su acción terapéutica se ejerce mediante la activación del plasminógeno presente en la sangre y su conversión a plasmina.

La Sk, no posee actividad enzimática propia (12). Esta proteína adquiere su capacidad activadora por medio de la formación de un

complejo con el plasminógeno o la plasmina presentes en la circulación sanguínea. Este es un complejo estequiométrico (1:1) altamente afín, que asume una función de proteasa sumamente específica, al activar otras moléculas de plasminógeno en su conversión a plasmina (10-15).

¿QUÉ ES LA ESTREPTOQUINASA?

Es una proteína extracelular no enzimática, formada por una cadena polipeptídica compuesta por 414 aminoácidos sin puentes disulfuro (16). Esta proteína tiene su actividad máxima a pH 7.5 y su punto isoeléctrico es 4.7 (17-19). En su estructura no contiene cistina, cisteína, fósforo, carbohidratos conjugados ni lípidos. Las estreptoquinasas producidas por diferentes grupos de estreptococos difieren en la estructura (20,21) y la activación del plasminógeno por la Sk es especie específica (22).

La Sk, considerada un fibrinolítico no específico al no solo activar el plasminógeno unido a la fibrina sino también el plasmático, lo que puede provocar hiperplasminemia, depleción de fibrinógeno circulante (hasta el 20%) y de los factores V y VIII de la coagulación, con el aumento concomitante de los productos de la degradación del plasminógeno en plasma. No obstante del estado lítico sistémico que puede inducir una dosis de 1 500 000 UI, se ha observado casi la misma incidencia de complicaciones hemorrágicas que con otros agentes trombolíticos que presentan mayor afinidad por la fibrina (23).

Por otra parte, la plasmina estimula la conversión de kalikreinógeno en kalikreína, por lo que la infusión de Sk produce la liberación de quininas; lo cual explica en parte, el efecto hipotensor que se advierte en la mayoría de los pacientes que reciben Sk.

La cinética de este fármaco no es bien conocida, su concentración en el plasma y su vida media depende de su afinidad por el sustrato y de las concentraciones plasmáticas de anticuerpos anti-Sk. Su diferencia con los activadores fibrinoespecíficos es que su efecto fibrinolítico no es directamente proporcional a la dosis administrada, lo cual puede variar de un paciente a otro.

La Sk se elimina de la circulación sanguínea

de forma bifásica: la fase más rápida es la inactivación de la Sk por los anticuerpos específicos (4 minutos aproximadamente); en la segunda fase y una vez formado el complejo, la Sk se elimina con una vida media de 30 minutos (24). Los títulos de anticuerpos anti-Sk aumentan después de los 5 a 6 días de su administración, y alcanzan concentraciones máximas varias semanas después. Se normalizan entre 4 y 6 meses después, por lo que es muy controvertida su administración en este periodo (23).

Al igual que otros medicamentos trombolíticos, la principal complicación del tratamiento con Sk es la hemorragia, la cual se relaciona con la dosis y la duración de la infusión intravenosa.

Por su origen bacteriano, la Sk es antigénica y, por tanto, puede producir reacciones alérgicas. Así vemos que el 4% de los pacientes del ISIS-2 (25) que recibieron Sk tuvieron reacciones alérgicas además de fiebre, escalofríos, urticaria o rash. El choque anafiláctico, es muy infrecuente (entre 0.1 y 0.5%); sin embargo, la hipotensión arterial precisó resucitación con fluidoterapia entre el 7 y el 10% de los pacientes.

¿CÓMO SE PRODUCE LA ESTREPTOQUINASA?

La producción de la Sk por estreptococos fue descubierta en 1874, por Billroth, en exudados de heridas infectadas. Posteriormente, en la sangre de individuos con escarlatina se mostraron bacterias similares. En 1919, se clasificaron en las variantes a, b y g basados en las reacciones hemolíticas de estos sobre placas de agar sangre.

En 1933, Lancefield logró una diferenciación de las cepas b hemolíticas en grupos del A al O a partir de análisis serológicos (26). La Sk se aisló de los grupos A, C y G, y la produce preferentemente el grupo C, el cual carece de algunas toxinas que son excretadas por los otros dos grupos.

ESTREPTOQUINASA RECOMBINANTE

Existiendo bastante información sobre el gen, su control transcripcional y su promotor, permitió la clonación y la expresión segura de la

estreptoquinasa recombinante en bacterias no patogénicas al hombre.

El aislamiento del gen y los estudios al respecto sugieren que sea un gen polimórfico (27). El gen aislado de la cepa H46A se ha clonado en varias cepas de bacterias Gram negativas, entre las cuales se incluye el *Bacillus subtilis* (28) y la *Escherichia coli* (29-34).

La inserción de una construcción genética con el gen de la Sk y la eritromicina como marcador de selección se introdujo en la cepa de *S. equisimilis* H46A, con el objetivo de seleccionar clones sobreproductores de la proteína (35).

El aislamiento de *S. equisimilis* de la secuencia nucleotídica del gen que codifica la Sk y su expresión en *Escherichia coli* y *Pichia pastoris* se patentó en 1992 y se señaló que la proteína obtenida se podía utilizar para el tratamiento de diferentes tipos de trombosis (36).

ESTREPTOQUINASA:

POSICIÓN ACTUAL EN EL MERCADO.

La Sk natural como producto para uso clínico apareció en el mercado hace varios años; a las preparaciones naturales de Sk, se incorpora la recombinante: Heberkinasa®, producida en el Centro de Investigaciones de Genética y Biotecnología (CIGB), en Cuba y comercializada por HEBER BIOTEC. (primera Sk recombinante que apareció en el mercado).

Esta fue evaluada clínicamente por los estudios TERIMA (37) que incluyó 224 pacientes y comparó una preparación natural con la recombinante demostrando que no existen diferencias entre ambos productos y que los beneficios que se obtienen con la preparación natural pueden ser equiparados por la Sk recombinante. TERIMA-2 (38) fue la extensión del uso de Heberkinasa®; fue un estudio multicéntrico, realizado entre noviembre del 1992 y mayo del 1995, en 52 hospitales y 2 923 pacientes. De esta forma se amplió el empleo del producto y probó su potencialidad para disminuir la mortalidad (28% de reducción de la mortalidad intrahospitalaria) en pacientes con IMA. El nivel de anticuerpos y la actividad neutralizante en pacientes tratados con Heberkinasa® y Streptase® se evaluó en el estudio TERIMA, en el que se indicó que para ambas preparaciones el nivel de anticuerpos, un año

después de la infusión del producto, fue baja, lo cual puede permitir la readministración del medicamento (39).

Heberkinasa® se ha utilizado también en pacientes con trombosis de válvulas cardíacas y en la trombosis venosa profunda. En el primer caso se realizó un ensayo clínico en 15 pacientes con trombosis en prótesis de válvulas cardíacas. Entre el 30 y el 50% de estos casos, la obstrucción se presenta independiente de la anticoagulación a que se mantienen estos pacientes (Warfarina). La administración se realizó con una dosis de ataque de 250 000 UI durante 30 minutos y una dosis de mantenimiento de 100 000 UI por hora durante 72 horas o menos. Los resultados se monitorearon por la evaluación mediante ecocardiograma de la lisis del trombo. Otra conclusión de este trabajo fue que la terapia trombolítica en estos pacientes es una alternativa segura para las trombosis de las prótesis; aun cuando sea incompletamente, puede dar tiempo adicional para preparar al paciente para la cirugía y protegerlo de embolias dístales durante la intervención quirúrgica. En la trombosis venosa profunda, también fue utilizada la Sk cubana; en este caso los pacientes que recibieron una dosis inicial de 250 000 UI, aplicada por vía intravenosa en un plazo de 30 minutos, seguido de una dosis de mantenimiento de 100 000 UI por hora en infusión continua durante 24 a 72 horas, en dependencia del momento de disolución del trombo. Con una efectividad en disolución del trombo en el 100% de los pacientes. Esta respuesta se clasificó como total o parcial. La incidencia de sospecha de reacciones adversas en la población estudiada fue elevada, pero estas fueron controlables y no pusieron en riesgo la vida de los pacientes.

Estos resultados acrecientan el soporte científico del uso de este producto producido por el CIGB; por el bajo grado de severidad de las reacciones adversas y por la tolerancia del medicamento.

Dentro del mercado de los medicamentos trombolíticos, la Sk ocupa un segmento importante, sobre todo en el mercado de los países menos desarrollados. El costo de una dosis de un medicamento trombolítico de segunda o tercera generación puede superar los \$2 196.00, el costo de la Sk puede ser 10 veces menor.

Un elemento que apoya lo antes expuesto es el meta-análisis sobre la trombólisis temprana en el IMA y su estimación económica realizado por Boland et al. (2003). En este se incluyó los análisis realizados desde 1980 hasta el año 2001 y el criterio principal para su inclusión fue la comparación entre las drogas (Alteplase, Reteplase, Sk y Tecneteplase) en el tratamiento temprano del IMA. Finalmente, se consideraron los resultados de 20 trabajos reportados en 50 artículos, 14 de estos correspondían a estudios comparativos y la suma de los pacientes que recibieron algún tratamiento trombolítico fue de 142 907. Los resultados pretendían llegar a conclusiones que esclarecieran la incógnita de: ¿Cuál es el trombolítico más adecuado para el tratamiento del IMA?

Las conclusiones de este trabajo se basaron en la eficacia del tratamiento trombolítico (mortalidad entre los 30 y 35 días). La Sk es tan efectiva como la infusión de Alteplase. El Tecneteplase es tan efectivo como la aplicación de un bolo de Alteplase y Reteplase es tan efectivo como la Sk. Nuevas preguntas pudieran generar estos resultados, pero sí queda claro del análisis realizado es que luego del tratamiento trombolítico con cualquiera de las drogas analizadas, la mortalidad es baja.

Las complicaciones por enfermedades cerebrovasculares fueron significativas tras el empleo de estas drogas, con una incidencia menor para la Sk, que sin embargo ocasionó el mayor porcentaje de reacciones alérgicas.

La evaluación económica de la terapia trombolítica y la similitud de los resultados clínicos, evidencia que la relación costo-beneficio puede estar determinada por el costo de adquisición de la droga, lo cual, sin duda, desplaza ampliamente la balanza de costoefectividad hacia la Sk.

CONCLUSIONES

La Sk es el medicamento trombolítico viejo y conocido; también es uno de los mejores caracterizados y evaluados clínicamente. El más prescripto aun para el tratamiento del IMA, con un costo de producción atractivo si se compara con sus homólogos. Sus reacciones adversas están muy bien precisadas y pueden ser clínicamente tratadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Collen D, Stump DC, Gold HK. Thrombolytic therapy. *Annu Rev Med* 1988; 39:405-23.
2. Collen D. Coronary Thrombolysis: streptokinase or recombinant tissue plasminogen activator? *Ann Intern Med* 1990;112:529-38.
3. Francis CW, Marder VJ. Fibrinolytic therapy for venous thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1991;34(3):193-204.
4. Grupo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto miocardico (GISSI). Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: Final report of GISSI study. *Lancet* 1987;2:871-4.
5. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329: 673/82.
6. ISAM Study Group. A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J*. 1999;314:1465-71.
7. The TIMI study group; The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI I) trial Phase finding I. *N Engl. J Med*. 1989;312-932.
8. Gosage JR. Acute myocardial infarction: Reperfusion strategies. *Chest* 1999; 106:1851-66.
9. Weaver WD. For the National Registry of myocardial infarction investigator. Factors influencing the time to hospital administration of thrombolytic therapy: Result from a large national registry (Abstract) *Circulation* 2002; 86(Suppl I): 60.
10. Paoletti R, Sherry S, editors. Proceedings of the serono symposia. Thrombosis and Urokinase, vol. 9. London: Academic Publisher, 1977. p. 257.
11. Wu KK, Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu Rev Med* 1996;47:315-31.
12. Castellino FJ. Recent advances in the chemistry of the fibrinolytic system. *Chem Rev* 1981;81:431-46.
13. Castellino FJ. Biochemistry of human plasminogen. *Semin Thromb Hemost* 1984;10:18-23.
14. Francis CW, Marder VJ. Fibrinolytic therapy for venous thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1991;34(3):193-204.
15. Bajaj AP, Castellino FJ. Activation of human plasminogen by equimolar levels of streptokinase. *J Biol Chem* 1977;252: 492-8.
16. Malke H, Ferretti JJ. Streptokinase: cloning, expression and excretion by *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1984;81:3557-61.
17. De Renzo EC, Siiteri PK, Hutchings BL, Bell PH. Preparation and certain properties of highly purified streptokinase. *J Biol Chem* 1967;242:533-42.
18. Taylor FB, Botts J. Purification and characterization of streptokinase with studies of streptokinase activation of plasminogen. *Biochemistry* 1968;7:232-42.
19. Brockway WJ, Castellino FJ. A characterization of native streptokinase and altered streptokinase isolated from a human plasminogen activator complex. *Biochemistry* 1974;13:2063-70.
20. Huang TT, Malke H, Ferretti JJ. Heterogeneity of the streptokinase gene in group A *Streptococci*. *Infect Immun* 1989;57: 502-6.
21. Malke H. Polymorphism of the streptokinase gene-implications for the pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis. *Zentralbl Bakteriol* 1993; 278:246-57.
22. McCoy HE, Broder CC, Lottenberg R. Streptokinases produced by pathogenic group C *Streptococci* demonstrate species-specific plasminogen activation. *J Infect Dis* 1991;164:515-21.
23. Marder VJ, Sherry S. Thrombolytic therapy. Current status. *N Engl J Med*, 1988;318:1512-20, 1585-95.
24. Wu XC, Ye RQ, Duan YJ, Wong SL. Engineering of plasmin-resistant forms of streptokinase and their production in *Bacillus subtilis*: streptokinase with longer functional half-life. *Appl Environ Microbiol* 1998;64:824-9.
25. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction; ISIS-2. *Lancet* 1988;ii:349-60.
26. Lancefield RC. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic *Streptococci*. *J Exp Med* 1933;57:571-95.
27. Malke H. Polymorphism of the streptokinase gene-implications for the pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis. *Zentralbl Bakteriol* 1993;278:246-57.
28. Wong SL, Ye RQ, Nathoo S. Engineering and production of streptokinase in *Bacillus subtilis* expression-secretion system. *Appl Environ Microbiol* 1994;60:517-23.

29. Estrada MP, Hernández L, Pérez A, Rodríguez P, Serrano R, Rubiera R et al. High-level expression of streptokinase in *Escherichia coli*. *Biotechnology* 1992;10:1138-42.

30. Ko JH, Park DK, Kim IC, Lee SH, Byun SM. High-level expression and secretion of streptokinase in *Escherichia coli*. *Biotechnol Lett* 1995;17:1019-24.

31. Lee Sh, Kim IC, Bae KH, Byun SM. Enhanced production and secretion of streptokinase into extracellular medium in *Escherichia coli* by removal of 13 N-terminal amino acids. *Biotechnol Lett* 1997;19:151-4.

32. Yazdani SS, Mukherjee KJ. Overexpression of streptokinase using a fed-batch strategy. *Biotechnol Lett* 1998;20:923-7.

33. Zhang XW, Sun T, Huang XN, Liu X, Gu DX, Tang ZQ. Recombinant streptokinase production by fed-batch cultivation of *Escherichia coli*. *Enzyme Microb Technol* 1999;24:647-50.

34. Yazdani SS, Mukherjee KJ. Continuous culture studies on the stability and expression of recombinant streptokinase in *Escherichia coli*. *Bioprocess Biosyst Eng* 2002;24:341-6.

35. Muller J, Malke H. Duplication of the streptokinase gene in the chromosome of *Streptococcus equisimilis* H46A. *FEMS Microbiol Lett* 1990;72:75-8.

36. Estrada MP, Felipe AP, Chaple RR, Serrano R, Hernández L, Rodríguez P, et al., inventors; Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Cuba, assignee. Method for the isolation of a gene which codes for streptokinase, nucleotide sequence obtained, recombinant DNA and transformed microorganisms. US patent 5,296,366. 1994 Mar 22.

37. The TERIMA Group Investigators. Multi-center, Randomized, Comparative Study of Recombinant vs Natural Streptokinases in Acute Myocardial Infarct (TERIMA). *Thromb Haemost* 1999;82:1605-9.

38. The TERIMA Group Investigators. TERIMA-2: National Extension of Thrombolytic Treatment with Recombinant Streptokinase in Acute Myocardial Infarct in Cuba. *Thrombosis and Haemostasis* 2000;84: 949-54.

39. Mainet D, del Rosario M, Toruncha A, Prats P, Valenzuela C, López Saura P. Similar more than 6 months persisted, antibody and neutralizing with acute myocardial infarction treated with recombinant or natural streptokinase. *Fibrinolysis and Proteolysis* 1998;12(5):301-9.