

**ARTICULO ORIGINAL**

**Consideraciones sobre la estrategia de desarrollo clínico de un producto farmacéutico**

**Considerations about the clinical development strategy of a pharmaceutical product.**

María Acelia Marrero Miragaya<sup>I</sup>, Pedro López Saura<sup>II</sup>, Ana Julia García Milian<sup>III</sup>, Liuba Alonso Carbonell<sup>IV</sup>, Pedro López Puig<sup>V</sup>, Marianne Tirado Marrero<sup>VI</sup>.

- (I) Dra C. Médico. Esp I Grado en Cirugía General. Profesor e investigador auxiliar
- (II) Dr.C Médico. Esp II Grado en Bioquímica Clínica, Profesor e investigador titular.
- (III) Dra C. Médico. Esp II Grado en Farmacología, Máster en economía de la salud. Profesor e investigador auxiliar.
- (IV) Médico. Esp II Grado en Farmacología, Máster en Promoción de Salud. Profesor e investigador auxiliar.
- (V) Médico. Esp II Grado en Medicina General Integral, Máster en Atención Primaria de Salud. Profesor e investigador auxiliar.
- (VI) Médico. Residente 1er año Medicina Interna de la Facultad de Medicina "Cmte. Manuel Piti Fajardo"

## RESUMEN

**Introducción.** El desarrollo de un nuevo medicamento es un proceso largo y complejo, que necesita recursos. **Objetivo.** Realizar una propuesta de estrategia de desarrollo clínico a seguir por la industria para la comercialización de medicamentos. **Método.** Investigación descriptiva, estructurada en dos etapas. La primera, de tipo documental consistió en la revisión sobre metodología de la investigación, ensayo clínico y farmacoepidemiología, sobre estrategias, regulaciones y comercialización de medicamentos. Se revisaron los sitios PUBMED y Google utilizando diferentes descriptores. También se analizaron las páginas WEB de centros productores de medicamentos. Con posterioridad a la lectura crítica de la búsqueda se realizó una selección de los documentos según autores relevantes y sitios publicados. En un segundo momento se realizó entrevistas a tres expertos en el tema que de manera cualitativa permitieron arribar a los resultados que se muestran. Los especialistas considerados como expertos tienen más de diez años de trabajo en la investigación y desarrollo de productos farmacéuticos. **Resultados.** Se propone una estrategia para el desarrollo de productos farmacéuticos que incluye cinco pasos: Status mundial de una enfermedad o problema de salud; Tendencia de la enfermedad en el futuro; Estado actual del mercado farmacéutico para esa enfermedad; Factibilidad para realizarse dentro del centro productor y Decisión ejecutiva. **Conclusiones.** La propuesta realizada para el desarrollo clínico de un medicamento, constituye una guía o patrón de referencia para la investigación en este campo y estandariza el proceso metodológico para la ejecución de investigaciones de este tipo.

**Palabras clave:** estrategia de desarrollo clínico, Infarto Agudo del Miocardio, Estreptoquinasa recombinante

## ABSTRACT

**Introduction:** The development of a new drug is a long and complex process which requires a lot of resources. **Objective:** To carry out a strategy proposal for the industrial clinical development for drugs trading purposes. **Method:** It is a descriptive two stages structured investigation. The first stage consisted on the revision of the research methodology, clinical trials and pharmacoepidemiology, strategies, regulations and drug trading. The PUBMED and Google were revised using different descriptors. Websites of drug producing centers were also analyzed. After a careful

reading of every search, documents selection according to the quality of authors and publishing sites was performed. Interviews to three experts on the topic were made which qualitatively allowed to arrive to the results shown. Those considered as experts have more than ten years of work in the investigation and development of pharmaceutical products. **Results:** A strategy for the development of pharmaceutical products that includes five steps was proposed: World Status of a disease or health problem, Tendency of the disease in the future; Current state of the pharmaceutical market for that disease; Feasibility to be carried out inside the producing center and executive decision. **Conclusions:** La propuesta realizada para el desarrollo clínico de un medicamento, constituye una guía o patrón de referencia para la investigación en este campo y estandariza el proceso metodológico para la ejecución de investigaciones de este tipo. The proposal carried out for the clinical development of a drug is a guide and a reference pattern for the research in this field and standardizes the methodological process for the development of investigations of this type.

**Keywords:** Clinical Development Strategy, Acute Myocardial Infarction, Recombinant Streptokinase

## **INTRODUCCIÓN**

El sector de la salud forma parte esencial de la economía productiva y social de los países avanzados, y es generador continuado de riqueza, prosperidad y empleabilidad cualificada. Su alta interdependencia con otros mercados estratégicos y globales, convierten a su cadena de diseño y de valor en un cluster de innovación disruptiva de primer orden. En los últimos 40 años esta economía del bienestar ha sido el sector con más rápido crecimiento en Europa y Estados Unidos, representando hoy un volumen de negocio superior a los 3,5 billones de euros. <sup>1</sup>

La industria de la salud está presente en todas las formas y procesos de globalización, y sus mercados de bienes, manufacturas y servicios, así como sus factores de producción se han mundializado en las últimas décadas de manera vertiginosa. La inversión en I+D (Investigación y Desarrollo) en productos farmacéuticos y biotecnología no se ha resentido de forma significativa a pesar de la crisis económica,

en parte debido a los procesos de crecimiento orgánico de las grandes compañías a través de adquisiciones y fusiones. <sup>2</sup>

Las aplicaciones de la biología molecular llevan hoy en día al desarrollo de un nuevo enfoque sobre el diagnóstico y la terapéutica que se conoce bajo el nombre de medicina molecular. Numerosas técnicas y disciplinas de investigaciones modernas están agrupadas alrededor de este término, dentro de las cuales se encuentra la farmacogenómica, la búsqueda de nuevas dianas para los medicamentos, la investigación sobre las proteínas, la búsqueda de diferencias genéticas, pequeñas pero importantes, que se conocen bajo el nombre de PSN (polimorfismo de un solo nucleótido) así como de nuevas técnicas tales como la RCP (o la reacción en cadena de la polimerasa) o un chip de ADN.

Todos estos esfuerzos y descubrimientos tienen un único objetivo obtener tratamientos más precisos. En efecto, sus objetivos consisten en identificar las causas de una enfermedad, estudiar las posibilidades de intervención y en proponer tratamientos eficaces. Estos objetivos son más importantes hoy que nunca, la genética, la genómica y la proteómica abren de este modo perspectivas totalmente nuevas en los campos del diagnóstico y de la terapéutica.

La industria farmacéutica mundial aporta enormes ventajas al tratamiento de las enfermedades. Gracias a los resultados de su desarrollo e investigaciones en los medicamentos, se puede curar algunas enfermedades, mantener controladas otras y aliviar y mejorar la calidad de vida de los seres humanos. Actuando solos, ni las compañías farmacéuticas, ni la academia, ni los estados podrán aportar soluciones a los problemas médicos a los cuales se enfrentan los enfermos en todo el mundo. Todos los actores que intervienen en el proceso de desarrollo de medicamentos deben trabajar juntos para traspasar las fronteras de la ciencia y así, todos juntos, llegaremos a marcar la diferencia en interés de los pacientes y de nuestra sociedad.

El tejido empresarial de base tecnológica de la biomedicina y de la salud humana, es hoy uno de los enfoques más visibles del desarrollo económico y social de las economías modernas. <sup>3</sup> Sin duda, este sector de la economía social precisa de regulación tanto nacional como internacional, de políticas de precios transparentes y socialmente responsables, de garantías públicas para blindar la propiedad industrial y de un sistema de innovación como política de los gobiernos para impulsar las funciones más estratégicas y de mayor valor añadido de esta industria. <sup>4</sup>

Pero de la ciencia y la técnica dependen buena parte de las soluciones a las necesidades de salud de las personas y poblaciones, y de cómo se promueva y gestione la innovación disruptiva dependerá la creación de nuevos mercados farmacéuticos emergentes competitivos. Todos estos cambios que buscan una mayor competitividad y valor añadido en los procesos de innovación biomédica, están generando un nuevo modelo de negocio adaptando estructuras, competencias y dinámicas de colaboración con todos los agentes que están integrados en la cadena de valor del sector sanitario. <sup>5</sup>

La predictibilidad de los estudios pre- clínicos que permiten anticipar la seguridad clínica y la eficacia clínica, así como la evaluación global de los beneficios y de los riesgos para los pacientes, tal como está regulada por las autoridades pertinentes, constituyen los obstáculos que se encuentran hoy en el proceso de investigación y de desarrollo biomédico. Los procesos reglamentarios deben ser el reflejo de los nuevos conocimientos, incorporar estas dentro de un cuadro reglamentario mejorado, susceptible de acelerar el descubrimiento y el desarrollo de mejores medicamentos. Esto permitirá incrementar el acceso de los pacientes a los nuevos tratamientos y aumentar la productividad de la I+D farmacéutica. <sup>6</sup>

El desarrollo de un nuevo medicamento es un proceso largo y complejo, que necesita un gran número de recursos. Según varias estimaciones, costaba entre 300 y 800 millones de € entre 1994 y 2004. <sup>7</sup> Además, la probabilidad que una molécula nueva nunca pueda llegar hasta el mercado, por varias razones durante las diferentes etapas del proceso global, es elevada. Durante estos diez últimos años, los gastos aumentaron regularmente en el sector del medicamento y de las biotecnologías, sin que se observara un aumento proporcional de la producción de nuevos medicamentos.

Estas cifras demuestran que iniciativas radicalmente originales son urgentemente necesarias para reducir el número de errores durante las fases posteriores del proceso de investigación y desarrollo. Tales iniciativas tendrían que favorecer la aceleración de la I+D de mejores medicamentos.

Uno de los objetivos básicos de una política de medicamentos es asegurar que están disponibles medicamentos seguros, eficaces y de calidad, para cubrir las necesidades sanitarias de un país. Una política del medicamento socialmente eficiente, es un determinante fundamental para la viabilidad y consolidación de los servicios sanitarios públicos. Con estos antecedentes, es urgente la necesidad de trazar estrategias para

poner a disposición de la comunidad médica nuevas opciones terapéutica con calidad. La racionalización del gasto farmacéutico exige estrategias para una adecuada utilización de los recursos terapéuticos disponibles; sin embargo, son muchos los factores de influencia que debilitan las políticas públicas tanto para el uso racional de medicamentos como para la gestión y control de los procesos de investigación biomédica.<sup>8</sup>

El presente trabajo pretende ofrecer una propuesta de estrategia de desarrollo clínico a seguir por la industria para la comercialización de medicamentos.

## **MÉTODO**

Se trata de una investigación descriptiva. La realización de la misma estuvo estructurada en dos etapas. La primera, de tipo documental consistió en la revisión de artículos, libros, resoluciones, normas y procedimientos sobre metodología de la investigación en general y de ensayo clínico y farmacoepidemiología en particular. Además se investigó sobre estrategias, regulaciones y comercialización de medicamentos. Se revisaron los sitios PUBMED y Google utilizando los descriptores: ensayo clínico, farmacoepidemiología, investigación, comercialización de medicamentos, estrategias de desarrollo. También fueron sujetos de análisis las páginas WEB de centros productores de medicamentos. Con posterioridad a la lectura crítica de la búsqueda se realizó una selección de los documentos según autores relevantes y sitios publicados.

En un segundo momento se realizó entrevistas a cinco expertos en el tema que de manera cualitativa permitieron arribar a los resultados que se muestran. Los especialistas considerados como expertos tienen más de diez años de trabajo en la investigación y desarrollo de productos farmacéuticos.

## **RESULTADOS**

**Estrategia clínica de desarrollo de un producto farmacéutico.** Se presenta una estrategia estructurada por cinco pasos.

- *Status mundial de una enfermedad o problema de salud: se realizó una investigación del estado del arte de la enfermedad*

- *Tendencia de la enfermedad en el futuro: Se refiere a la incidencia, prevalencia, mortalidad de la enfermedad en cuestión*
- *Estado actual del mercado farmacéutico para esa enfermedad: situación mercadológico del producto*
- *Factibilidad para realizarse dentro del centro productor: Grado de desarrollo de la industria para ejecutar la estrategia.*
- *Decisión ejecutiva: conjunto de acciones que toma la empresa productora para el inicio de la estrategia de desarrollo clínico.*

## **DISCUSIÓN**

Después del análisis de la información disponible los autores identificaron un vacío en lo referente a estrategias. En general en la literatura aparecen muy bien definidos los diseños para la conducción de investigaciones en el área de medicamentos. Se ofrecen diferentes metodologías para la realización de estos estudios y se establecen las pautas a seguir para la aprobación y registro de comercialización de un producto farmacéutico. Sin embargo, se carece de información que establezca pautas que permitan al investigador desarrollar un producto de manera integral y no por etapas.

Con estos elementos al analizar las entrevistas realizadas a los expertos se identificó que tampoco hay una visión de desarrollo integral del producto. Se piensa por fases de investigación, no se incorpora la posibilidad de diseño holístico, escalonado que incluya desde los momentos tempranos de la investigación hasta su seguimiento en el mercado posterior a su comercialización con la incorporación de otras indicaciones médicas para la cual no fue aprobado.

En tal sentido los autores para dar respuesta a la interrogante ¿Cómo se determina la estrategia clínica de desarrollo de un producto farmacéutico? proponen una estrategia para el desarrollo de productos farmacéuticos que incluye pasos. Para una mejor comprensión de dicha propuesta, los autores ponen a consideración de los lectores la "Estrategia de desarrollo clínico para la evaluación de eficacia y seguridad de la estreptoquinasa recombinante en Cuba". Esta investigación se diseñó y ejecutó teniendo en cuenta la propuesta ante dicha.

Para el primer paso -Status mundial de una enfermedad o problema de salud- se realizó una investigación del estado del arte de la enfermedad, en este caso sobre el uso de trombolíticos en el mundo. Se identificó que el tratamiento de reperfusión en la fase inicial del IMA con elevación del segmento ST produjo un enorme impacto en su evolución clínica, comparable a la introducción de las unidades coronarias en la década de los sesenta. Este tratamiento permitió una reducción de la mortalidad por infarto del miocardio y otras afecciones,<sup>9</sup> con la consecuente mejora en la calidad de vida de las poblaciones.

Se reporta que la mortalidad en estos pacientes a los que se les ha administrado tempranamente medicamentos trombolíticos es del 10 al 12%, este dato es menos de la tercera parte de la mortalidad entre enfermos que no lo recibieron. Los niveles de evidencia y grado de recomendación según el método de David L. Sackett (Medicina Basada en la Evidencia) son elevados referentes a la terapéutica trombolítica.<sup>10</sup> Además de la situación de Cuba donde se encontró una alta incidencia, prevalencia y mortalidad por enfermedades del corazón. El IMA era la entidad nosológica de mayor mortalidad entre las enfermedades del corazón. Se constató la existencia de diferentes estilos de práctica clínica y conductas frente al IMA, además de las limitaciones de recursos financieros que como consecuencia impedía la disponibilidad de trombolítico de importación por el precio elevado del mismo.

Por otra parte, no existía experiencia de Práctica Clínica Habitual para el uso de los trombolíticos a pesar de la política de gobierno que facilitaría la implementación nacional de un producto cubano.

Este paso resulta de vital importancia si se tiene en cuenta que los recursos financieros necesarios para producir una molécula terapéutica son muy altos y no debe emplearse recursos ni tiempo en producir nuevas cuando ya existan en el mercado otras alternativas eficaces y seguras para tratar el problema de salud.

Un segundo peldaño de la estrategia propuesta es -La tendencia de la enfermedad en el futuro-. Antes de la era trombolítica en nuestro país existía una alta incidencia y se realizó una investigación del estado del arte de la enfermedad y mortalidad por enfermedades del corazón. En el año 1991 el número de defunciones por enfermedades del corazón alcanzó la cifra de 22 128<sup>11</sup> siendo la primera causa de muerte. En el caso del Infarto Miocárdico Agudo, en el momento de desarrollada la

estrategia y en la actualidad sigue siendo, la entidad nosológica de mayor mortalidad entre las enfermedades del corazón (1991 = 12 056 fallecidos)

Una vez caracterizada la tendencia de la enfermedad, es necesario conocer -El estado actual del mercado farmacéutico para esa enfermedad-, de tal modo que la Estreptoquinasa natural (SKn) es tan efectiva como el Activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA) en el tratamiento del infarto agudo del miocardio,<sup>12</sup> y tiene una mejor relación costo-efectividad,<sup>13</sup> sin embargo, su uso no está exento de riesgos. Las investigaciones con la SK continúan y se mantiene con fuerza el propósito de mejorar las limitaciones de este producto como agente trombolítico. Es el más ampliamente prescrito en los casos de infarto agudo del miocardio y mantiene su permanencia en el mercado de los sistemas de salud de los países más pobres. **¡Error! Marcador no definido.,**<sup>14</sup>

La SKn como producto para uso clínico apareció en el mercado hace varios años. Las compañías líderes de este producto fueron la Hoescht Marion Roussel y la Kabivitrum (Pharmacia and Upjohn) que registraron el producto como Kabikinase® y Streptase®, actualmente cubren una parte significativa del mercado. Otros fabricantes farmacéuticos han obtenido la licencia para su producción, el producto genérico puede encontrarse bajo los nombres de Propinase® (Emcure Pharmaceuticals Ltd), Ekinase® (dabur Pharmaceuticals Ltd), Stapase® (Cadila Pharmaceuticals Ltd), Iकिनase® (ICI India Limited), Thrombosolv® (VHB Life Sciences), Fibrokinase® (Otsira Genetica), Solustrep® (DONG KOOK PHARM Co. Ltd), Zikinase® (Indon). Dentro del mercado de los trombolíticos la SKn ocupa un segmento importante sobre todo en los pacientes de los países menos desarrollados. El costo de una dosis de un trombolítico de segunda o tercera generación puede superar los \$ 2196.00\* para Alteplase o Reteplase y los \$2750.00\* en el caso de Tecnetepase, el costo de la Sk puede ser 10 veces menor.<sup>15</sup>

Otro paso de la propuesta que se pone a consideración es el análisis de -La factibilidad para realizarse dentro del centro productor-, para todo es bien conocido el desarrollo alcanzado por la biotecnología cubana. A esto se le suma el otorgamiento de la patente de SRr, producto novedoso con igual función que el existente en el mercado. Era necesario entonces demostrar la equivalencia terapéutica, eficacia y seguridad del mismo con un nuevo enfoque terapéutico en la práctica médica en el tratamiento del IMA.

Por último los autores recomiendan que una vez realizado los pasos anteriores se está en condiciones de tomar una -Decisión ejecutiva. Este término hace referencia al conjunto de acciones que toma la empresa productora para el inicio de la estrategia de desarrollo clínico para la SK teniendo en cuenta que es una molécula de las llamadas "me too" (producto con igual estructura y posibilidades terapéuticas que uno conocido, pero con un desarrollo productivo, químico-farmacéutico y pre-clínico independiente). En el caso particular de este producto, se adoptó una estrategia basada en demostrar la similitud terapéutica del producto en cuestión (estreptoquinasa recombinante) con uno de los líderes del mercado mundial, de igual perfil terapéutico. Consistió en:

- Ensayo de cinética de los efectos farmacodinámicos (permeabilidad coronaria, efectos sobre la hemostasia e inmunogenicidad) y estudios de seguridad, comparado con una estreptoquinasa natural establecida.
- Extensión nacional del uso de la estreptoquinasa recombinante en un número elevado de pacientes que permitiera conocer los efectos sobre la letalidad y de esta forma enriquecer la información sobre el perfil de seguridad.
- Farmacovigilancia del producto en la práctica médica para dejar establecido su impacto y seguridad.

A continuación resumimos los efectos obtenidos en cada estrategia desarrollada. La primera, una farmacodinamia comparada, "Trombolisis con Estreptoquinasa Recombinante en Infarto Agudo del Miocardio (TERIMA1)", un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, en el que se comparó la estreptoquinasa recombinante con la natural en 224 pacientes.<sup>16</sup> Este trabajo tuvo como objetivo evaluar los efectos de ambos fármacos sobre la permeabilidad coronaria, la hemostasia y la generación de anticuerpos anti-Sk.

Después de los resultados obtenidos en ese estudio se decidió extender la aplicación de la Skr a todos los hospitales de Cuba, en el tratamiento de los pacientes con IMA sin contraindicaciones para el tratamiento trombolítico. El efecto en la mortalidad hospitalaria se evaluó en un ensayo clínico multicéntrico, abierto, fase IV, en el cual se incluyeron 2923 pacientes (estudio TERIMA-2).<sup>17</sup>

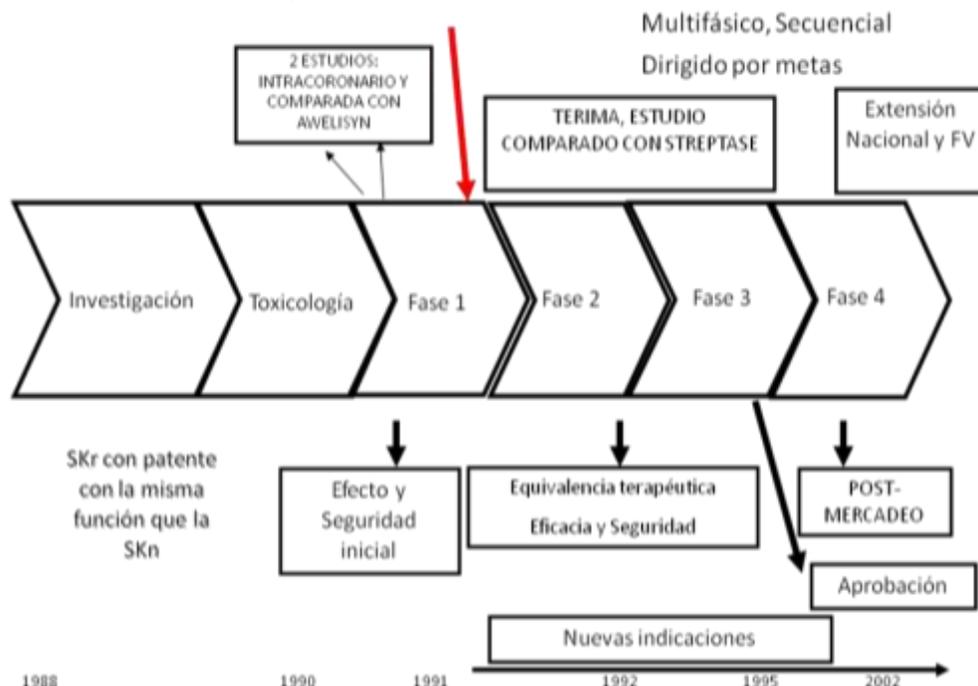
Aún en la actualidad es el estudio clínico con propósitos terapéuticos de mayor tamaño muestral, casi 3000 pacientes en toda Cuba. Gracias a este estudio la autora realizó un importante papel en el control de la calidad de los datos obtenidos así como, en garantizar la credibilidad de un importante volumen de información a través de la

recolección de los cuadernos y la revisión minuciosa de estos en relación con los datos de la historia clínica de los pacientes incluidos. La extensión del tratamiento en el país fue una recomendación del estudio TERIMA-2. Esta se sigue a través de un programa de farmacovigilancia nacional, que incluye además la estrategia de llevar a la atención primaria de salud, en atención pre-hospitalaria, la aplicación del trombolítico con disminución de la ventana terapéutica (tiempo que demora desde que el paciente comienza con los síntomas hasta el inicio del tratamiento) <sup>18</sup> y de la mortalidad.

Esta propuesta de intervención no se había desarrollado en Cuba con anterioridad y no existía evidencia hasta ese momento de su uso a nivel internacional.

La figura 1 muestra de manera esquemática la estrategia integral propuesta para el desarrollo clínico de este producto.

**Figura 1. Esquema utilizado para el desarrollo de la estrategia clínica de la SKr (Me-too)**



Los autores concluyen que la propuesta realizada para el desarrollo clínico de un medicamento además de ser la primera que se realiza en el país, constituye una guía o

patrón de referencia para la investigación en este campo y estandariza el proceso metodológico para la ejecución de investigaciones de este tipo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bloomberg on Health Care [Internet]. New York: BLP; c2013 [updated 2013 May 10; cited 2013 May 31]. Available from: <http://www.bloomberg.com>
2. European Commission. The 2008 EU Industrial R&D Investment Scoreboard [Internet]. 2009 [cited 2013 May 31]. Available from: [http://iri.jrc.ec.europa.eu/research/docs/2008/pr\\_es.pdf](http://iri.jrc.ec.europa.eu/research/docs/2008/pr_es.pdf)
3. IMS Health [Internet]. Connecticut: IMS Health Incorporated; c2010 [updated 2010 May 10; cited 2010 Jun 2010]. Available from: <http://www.imshealth.com/>
4. Maynard A, Cookson R. Money or your life? The health-wealth trade-off in pharmaceutical regulation. *J Health Serv Res Policy* 2001; 6(3):186-9.
5. National Center for Pharmacoeconomics. Guidelines for inclusion of drug costs in pharmacoeconomic evaluations [Internet]. [cited 2013 May 31]. Available from: [http://www.ncpe.ie/u\\_docs/doc\\_190.pdf](http://www.ncpe.ie/u_docs/doc_190.pdf)
6. Kola I, Landis J. A Survey of Pharmaceutical Comparing Reasons for Attrition. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2004; 3: 711-5.
7. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs. *Journal of Health Economics*. 2003; 22: 151-8.
8. Luiza VL, Osorio de Castro C, Marin N, editores. Vigilancia y evaluación de políticas farmacéuticas nacionales. Rio de Janeiro: Organização Pan-Americana da Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca; 2006.
9. Kiernan TJ, Gersh BJ. Trombólisis en el infarto agudo de miocardio: estado actual. *Med Clin N Am*. 2007; 91: 617 – 37.
10. Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*. 2006; 89:125-8.
11. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud. 1991. La Habana: DNE; 1992.

12. Sherry S, Marder VJ. Streptokinase and recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) are equally effective in treating acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1991; 114:417-23.
13. Boland A, Dunder Y, Bagust A, Haycox A, Hill R, Mujica Mota R, et al. Early thrombolysis for the treatment of acute myocardial infarction: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2003; 7(15).
14. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. *Lancet* 1995; 346:329-36.
15. Hernandez, L, Marrero, MA. Estreptoquinasa: a propósito de un agente trombolítico. *Biotecnología Aplicada* 2005;22:182-90.
16. The TERIMA Group Investigators. Multicenter, randomised, comparative study of recombinant vs. natural streptokinases in acute myocardial infarct. 1999; 82(6):1605-09.
17. The TERIMA Group Investigators. TERIMA-2: National extension of thrombolytic treatment with recombinant streptokinase in acute myocardial infarct in Cuba.. *Thrombosis & Haemostasis* 2000;83(6):949-54.
18. Vera Muyor CR, Morales Pérez C. Enfermedad cerebrovascular. Seguimiento y rehabilitación en la comunidad. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2001;17(1):27-34.