

## Editorial

# ¿Tendremos nuevos antibióticos?

J.L. Baquero Úbeda<sup>1</sup> y J. Barberán López<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Wyeth Farma, S.A.; <sup>2</sup>Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid

El proceso de investigación y desarrollo (I+D) de nuevos antibióticos no está pasando por su mejor momento. Las presiones (sobre todo la económica) y las peores expectativas en esta área que en otras, hacen que las instituciones privadas se orienten hacia otras direcciones. El mercado de antiinfecciosos en el mundo presenta un crecimiento moderado, del 4%, con un volumen aproximado de 21.552 millones de dólares, ocupando el cuarto lugar tras los productos cardiovasculares, nutricionales/metabolismo y neurológicos (1).

Paralelamente, es una realidad que los patógenos multirresistentes conviven con nosotros, ya no sólo en instituciones sanitarias sino también en la misma comunidad. El tránsito cada vez más frecuente de pacientes entre la comunidad y el ámbito hospitalario favorece su diseminación, por lo que algunos autores dicen que es preferible hablar de infecciones “relacionadas con la atención sanitaria” (2, 3).

En España, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) pasó de tener una prevalencia del 1,5% en 1986 al 31,2% en 2002 (4). La resistencia a la meticilina conlleva la pérdida de sensibilidad de *S. aureus* a otros muchos antibióticos de forma variable, además de a los betalactámicos. En el último estudio de corte transversal realizado en España en el año 2002, el patrón más frecuente de resistencia (73%) incluía eritromicina, clindamicina, tobramicina y ciprofloxacino, seguido de otro (20%) que confería

resistencia a eritromicina, clindamicina, tobramicina, gentamicina y ciprofloxacino (4)

Pero el problema de las resistencias es general y también se encuentra en los bacilos gramnegativos. Dentro de éstos destaca la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), que hacen que estas bacterias sean resistentes a los betalactámicos, con excepción de las cefamicinas y los carbapenémicos, y con frecuencia también a otras clases de antibióticos como los aminoglucósidos, las tetraciclinas, el cotrimoxazol e incluso las quinolonas, debido fundamentalmente a que los plásmidos que las codifican llevan otros genes de resistencia. Las enterobacterias más afectadas son *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. En un estudio realizado en España, hasta el 16,7% de las cepas de *K. pneumoniae* y el 2,4% de las de *E. coli* (el 51% de ellas procedentes de la comunidad) eran productoras de estas enzimas (5). A este problema de las enterobacterias hay que añadir la multirresistencia de algunos bacilos gramnegativos no fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp., que acontece sobre todo en las unidades de cuidados intensivos (6, 7).

Por otro lado, aunque la multirresistencia no se relaciona necesariamente con una mayor virulencia de estos microorganismos, sí puede asociarse a un peor desenlace, más bien por la situación clínica de los pacientes que infectan (8). Además, la inadecuación de la antibioticoterapia suele llevar un aumento de la mortalidad (9). En cualquier caso,

los cada vez más frecuentes patógenos multirresistentes son difíciles de tratar y en algunas ocasiones no se encuentra el antibiótico apropiado.

Por tanto, la disponibilidad de nuevos antibióticos eficaces frente a los patógenos multirresistentes constituye una necesidad a corto plazo. Desde el desarrollo industrial de las primeras sulfamidas hemos ido disponiendo de una importante producción antibiótica que, sin duda, ha contribuido definitivamente a una mayor esperanza y calidad de vida. No obstante, a partir de la década de 1980 se viene percibiendo un importante descenso en la aparición de novedades farmacéuticas en este campo. Así, en los últimos 20 años hemos pasado de disponer de 16 nuevas moléculas de 1983 a 1987 a tan sólo tres de 2003 a 2004, lo que supone un descenso del 81% (10). Además, desde el año 1998, de los diez nuevos antibióticos aprobados por la FDA (*Federal Drug Administration*), sólo dos han sido representantes de una nueva clase, lo que precisamente no contribuye a la deseada diversificación antibiótica (11).

¿A qué se debe esto? Aproximadamente el 90% de la investigación en antibioterapia procede de entidades privadas, pero la rentabilidad económica es menor que la de otras áreas por diferentes razones: requerimientos legales y de registro cada vez más exigentes, alto coste de investigación y promoción, corta duración de los procesos infecciosos, ciclo de vida media corta de los antibióticos, comercialización de alto riesgo, precio generalmente bajo, etc. (12).

Estas circunstancias han propiciado un verdadero abandono de este campo de investigación en pro de otros de mayor interés empresarial, como los de neurología, cardiovascular, reumatología, etc. (13, 14). No obstante, los recursos para inversión en I+D de las compañías investigadoras del sector farmacéutico están muy por encima de los que dedican el resto de la industria, representando el 17% aproximadamente de sus ventas (sector informático 10,5%, telefonía 5,3%, automóvil 3,9%, defensa 3,8%, etc.) (15). En este sentido y de una forma simplista, tendríamos que diferenciar dos tipos de laboratorios: los que a la par que comercializan dedican recursos a la investigación y los que centran su actividad exclusivamente en la venta. A finales de la pasada década, los cinco laboratorios de mayor inversión en I+D eran Johnson & Johnson, Novartis, Pfizer, Glaxo-Wellcome y Wyeth (16).

El proceso de investigación, desarrollo y comercialización de un antibiótico es muy largo en comparación con su tiempo de explotación. En la fase inicial de descubrimiento y desarrollo se invierte un promedio de 6,5 años, en la fase I de voluntarios sanos 1,5 años, otros 2 años aproximadamente en la fase II para averiguar su eficacia y toxicidad, y

3,5 años más de media en la fase III o de estudios piloto que avalan el registro del producto. La fase de registro sigue un proceso independiente en Estados Unidos, a través de la FDA, y en Europa por la EMEA (*European Agency for the Evaluation of Medical Products*), que si bien puede iniciarse simultáneamente suele durar uno a dos años de media (generalmente más lento y restrictivo en la EMEA). En resumen, desde un punto de partida de 5000 a 6000 moléculas hasta el registro de un antibiótico transcurre un tiempo aproximado de 15 años y supone una inversión de más de 600 millones de euros (12). Además, en países como España, el fármaco, tras su aprobación por la EMEA, ha de ser presentado en la Agencia del Medicamento (Ministerio de Sanidad y Consumo) para negociar el precio, el reembolso y el ámbito de uso, lo que lleva una media de seis a ocho meses. Posteriormente, según la Comunidad Autónoma puede ser necesaria una tercera aprobación, que a su vez marcará o no limitaciones. Por último, en el hospital el antibiótico será evaluado independientemente por los comités de infecciones/antibióticos/farmacia, lo que supone un tiempo añadido de gran variabilidad difícil de generalizar.

La patente del producto a favor del laboratorio investigador, desde su registro en la fase inicial de descubrimiento, es de 20 años. Consecuentemente, su comercialización en exclusividad no supera los 7 a 10 años de media, tiempo que además puede ser preestablecido en algunos países como España, donde se determina que tras diez años de comercialización pueden aparecer productos genéricos del original. Aun más, pueden establecerse diferentes acciones sobre el precio a partir de ese plazo.

A las dificultades antes señaladas hay que añadir el grado de exigencia, cada vez más alto, como los propios estándares de I+D. Nos encontramos ya en la "era de la biotecnología", que pretende aportar al producto un importante valor añadido, y por tanto muy lejos de la "era del descubrimiento", cuando se aplicaban los principios activos naturales o sintetizados por procesos simples. Huelga decir que esto supone costes más altos, que se traducen en un mayor precio final en la comercialización.

En la actualidad existen una serie de factores que influyen negativamente sobre la productividad en I+D y que, por tanto, frenan estos dos procedimientos. Entre ellos destacan (9, 14-18):

- El tiempo empleado en las diferentes fases: en la década de 1960 rondaba los 8,1 años, en los años 1970 los 11,6 años, en los 1980 era de 14,2 años y en los 1990 llegaba a 14,8 años (17).
- El número de ensayos clínicos necesarios por indicación: en 1994-1995 eran 68 estudios de media, mientras en 1977-1980 eran tan sólo 30 (18, 19).

- El número de pacientes requeridos: en los años 1981-1984 se requerían 1321 pacientes de media y en 1994-1995 era precisos 4237 (18, 19).
- Los costes por descubrimiento y desarrollo: lo que tenía un coste aproximado de 138 millones de dólares en la década de 1970 pasó a 318 en la de 1980, y a 802 millones en la década de 1990, con un importante incremento en la fase clínica (cuatro veces superior en la última década frente a la previa) (20).
- Las dificultades en el registro y el tiempo de aprobación, al aumentar las medidas de seguridad y existir grandes diferencias entre los requerimientos de las diferentes administraciones (americana, europea y japonesa), que se traduce en un alargamiento y encarecimiento.
- La inversión y el riesgo industrial (sólo siete de cada diez moléculas registradas resultan rentables) (12).
- La responsabilidad del producto.
- Las expectativas de ganancias por parte de los inversores.
- El índice de éxito de las diferentes fases.
- El periodo de exclusividad de la comercialización.
- El precio, debido a la comercialización de genéricos, precio de referencia, etc.
- Las posibilidades de promoción, mediante diferentes restricciones.
- La capacidad del médico para prescribir, mediante medidas de control (receta electrónica, etc.) (21).

El futuro, para que podamos disponer de nuevos antibióticos, pasa por un imprescindible proceso de adaptación, tanto de la industria farmacéutica como de la administración. La primera suele orientar su I+D hacia áreas de máxima rentabilidad, especializándose para generar un mayor rendimiento con estrategias empresariales que permitan complementar la cartera de productos mediante fusiones y adquisiciones, o acuerdos entre diferentes laboratorios para reducir costes fijos, por ejemplo la realización por las grandes compañías de las fases III y IV de productos desarrollados previamente por pequeñas empresas (21).

Por su parte, la administración debería apoyar la actividad de I+D del sector privado, y en esto, la diferencia a favor de Estados Unidos frente a Europa es notable (21). En Estados Unidos se está revisando el proceso de I+D en pro de aceptar nuevos modelos estadísticos que requieran menor número de pacientes, a la vez que se da apoyo decidido a los estudios de poscomercialización (fase IV); se co-

participa a través de instituciones como las universidades en la fase de investigación y preclínica, ofreciendo una “librería pública” con nuevas fórmulas; además, se puede garantizar la posesión intelectual y establecer diferentes periodos de patente; se tienen en cuenta situaciones especiales en que puede considerarse necesario y urgente el producto, y así se acelera su evaluación y registro (*Fast Tract Registration* o *Prioritary Review*); se apoyan áreas de escaso interés comercial, por ejemplo por afectar sólo a un pequeño número de pacientes (*Orphan Drug Legislation*); e incentivan y dan soporte financiero a determinadas áreas de investigación (no obstante, hasta ahora ha sido más por intereses políticos: VIH, defensa frente a la guerra biológica, etc.).

En conclusión, es obvio y legítimo el interés de las empresas privadas por recuperar las inversiones hechas, obtener beneficios y satisfacer a los accionistas que asumen el riesgo. La propia demanda del mercado originará la aparición de nuevas ofertas de antibióticos, si bien posiblemente a mayor precio y no con tanta frecuencia como sería deseable por la población. El papel que tomen las administraciones públicas será determinante para que no se produzcan abandonos de ciertas áreas terapéuticas y facilitar la imprescindible I+D del sector.

#### NOTA

La información y las opiniones expresadas en el presente trabajo por el autor J.L. Baquero son de carácter personal, y no reflejan en modo alguno, en ningún caso, las del Laboratorio donde trabaja, actuando por consiguiente de una forma personal e independiente.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Health, I., *Mercado mundial por grupos terapéuticos*. 2000.
2. Friedman, N.D., Kaye, K.S., Scout, J.E., McGarry, S.A. y cols. *Health care-associated bloodstream infections in adults: A reason to change the accepted definition of community-acquired infections*. *Ann Intern Med* 2002; 137: 791-797.
3. Rodríguez Baño, J., Pascual, A. *Microorganismos multirresistentes, ¿adquisición nosocomial o comunitaria?* *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 505-506.
4. Cuevas, O., Cercenado, E., Vindel, A. y cols. *Evolution of the antimicrobial resistance of Staphylococcus spp. in Spain: Five nationwide prevalence studies, 1986 to 2002*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4240-4245.
5. Hernández, J., Pascual, A., Cantón, R. y cols. *Proyecto GEIH-BLEE 2000*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 77-82.
6. Bouza, E., García-Garrote, F., Cercenado, E., Marín, M., Díaz, M.S. *Pseudomonas aeruginosa: A survey of resistance in 136 hospitals in Spain*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 981-982.
7. Fernández-Cuenca, F., Pascual, A., Ribera, A., Vila, J. y cols. *Diversidad clonal y sensibilidad a los antimicrobianos de Acinetobacter baumannii aislados en hospitales españoles. Estudio multicéntrico nacional: Proyecto GEIH-Ab 2000*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 267-271.

8. Cosgrove, S.E., Sakoulas, G., Perencevich, E.N., Schwaber, M.J., Karchmer, A.W., Carmeli, Y. *Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia. A meta-analysis.* Clin Infect Dis 2003; 36: 53-59.
9. Palomar, M., Álvarez-Lerma, F., Martínez Pellús, A. y cols., Grupo de Estudio de la NAV. *Impacto de las características del tratamiento antibiótico en la neumonía asociada a ventilación.* Med Intensiva 2004; 28 (S1): 59.
10. Alexandria, V. *Bad drugs, no drugs.* Infectious Diseases Society of America 2004.
11. Spellberg, B., Powers, J.H., Brass, E.P., Miller, L.G., Edwards, J.E. Jr. *Trends in antimicrobial drug development: Implications for the future.* Clin Infect Dis 2004; 38: 1279-1286.
12. Villanueva, J. *La investigación científica y la problemática de la industria farmacéutica.* Ars Pharmaceutica 2003; 44: 281-301.
13. America, I.I.D.S.O. *Infectious diseases society of America. Bud bugs.* Report Nov 2005; p. www.idsociety.org.
14. Research, C.F.C.f.D.E.a. *Report to the nation.* Website FDA, Nov 2005; www.fda.gov.
15. Graw-Hill, M. *Annual survey and Standard & Poor's Compustat.* PhRMA 2001.
16. Pharmabusiness, PharmaLive.com 2001.
17. Joseph, A. *New drugs development. Cost, risk and complexity.* Drug Inform J 1995.
18. Group, B.C. *Report.* 1993.
19. Peck, C. *Drug development: Improving the process.* Food & Drug Law Journal 1997; 52.
20. Djimasi. *R&D cost study.* Tufts CSDD 2002.
21. Tickell, S. *The antibiotic innovation study: Expert voices on a critical need.* React Action on Antibiotic Resistance, Nov. 2005; p. 1-34.