



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



El papel de la industria farmacéutica. ¿Por qué no se comercializan nuevos antibióticos?

César García-Rey

Consultor Independiente de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, SEIMC, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Industria farmacéutica
Investigación y desarrollo (I+D)
Antibióticos
Rentabilidad

El escaso o nulo interés social y político en el problema de las resistencias a antibióticos, la dificultad en la identificación de moléculas activas frente a nuevas dianas, pero, sobre todo, su baja rentabilidad relativa frente a otras clases de fármacos, así como la incertidumbre y arbitrariedad por parte de las autoridades regulatorias a la hora de evaluar su eficacia, están en la base de la enorme reducción en el ritmo de comercialización de nuevos antibióticos. Las condiciones actuales no favorecen la inversión en nuevos antibióticos por parte de la industria farmacéutica, que tiene a su disposición áreas terapéuticas con mucha mayor rentabilidad potencial y otros problemas propios de los que ocuparse. Ya que no se puede forzar a la industria a desarrollar antibióticos habrá que implementar lo antes posible políticas que estimulen su interés en ellos, o bien encontrar la manera de que los diferentes estados y autoridades sustituyan a la industria farmacéutica en esta tarea.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Keywords:

Pharmaceutical industry
Research and development (R&D)
Antibiotics
Profitability

The role of the pharmaceutical industry. Why aren't new antibiotics being marketed?

ABSTRACT

The lack or absence of social and political interest in the problem of antibiotic resistance, the difficulty in identifying active molecules against new targets, and above all, low profitability in comparison to other types of drugs, as well as uncertainty and the arbitrary nature of regulatory authorities in terms of assessing effectiveness, all contribute to a significant slowdown in the marketing of new antibiotics. Current conditions do not favor investment in new antibiotics by the pharmaceutical industry, which has available therapeutic areas with far greater profit potential, and other problems of its own to handle. Since we cannot force the industry to develop antibiotics, it is necessary to implement policies as soon as possible that stimulate interest in developing them, or find a way for the states and regulatory authorities to replace the pharmaceutical industry in this task.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

A lo largo de las últimas décadas, y acelerándose en los últimos años, han convergido una serie de diferentes condiciones que en nada favorecen la comercialización de nuevos antibióticos, en claro contraste con lo que ocurre en otras áreas dentro del campo de las enfermedades infecciosas, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las hepatitis virales, las infecciones fúngicas y las vacunas, en las que la aparición de nuevas

moléculas es poco menos que frenética. La aprobación de nuevos antibióticos ha disminuido drásticamente a lo largo de las últimas 3 décadas. Entre 1983 y 1987 se aprobaron en Estados Unidos 16 nuevos antibióticos, lo que contrasta con los 5 aprobados entre 2003 y 2007. La situación no sólo no tiene perspectivas de mejorar, sino que, por el contrario, tiende incluso a empeorar, con un solo antibacteriano, doripenem, aprobado entre 2008 y 2009 (<http://www.idsociety.org/10x20.htm>). Paradójicamente, esto ocurre en un entorno epidemiológico de incremento generalizado y continuado de la resistencia a los antibióticos disponibles, y para el que hay muy pocas opciones terapéuticas (y en ocasiones, ninguna) en el caso de infección por ciertos microorganismos causantes de una elevada morbilidad y mortalidad.

Correo electrónico: cesar@cgarciarey.jazztel.es

Escasa percepción social y política del problema

Hay una notable falta de concienciación social y política del problema de la resistencia a antibióticos, entre otras razones, por el hecho de que las enfermedades infecciosas han sido desplazadas de su papel de enemigos de la humanidad, por las enfermedades cardiovasculares, las neoplásicas y las del aparato respiratorio¹. Se atribuye al Dr. William H. Stewart, cuando era máximo responsable del servicio público de salud estadounidense (del que dependen organismos como la Food and Drug Administration [FDA], los Centers for Disease Control and Prevention y los National Institutes of Health), haber dicho hacia finales de la década de los sesenta que había que “cerrar el libro de las enfermedades infecciosas”. Esta cita, de la que realmente no hay constancia clara, refleja en todo caso la complacencia de la sociedad en la victoria de los antibióticos sobre las terribles enfermedades infecciosas que hasta el momento tanto sufrimiento y miedo habían causado.

Hoy en día, la importancia del problema de la resistencia antibiótica, a pesar de que la Organización Mundial de la Salud la haya identificado como una de las 3 mayores amenazas a la salud mundial en su informe de 2004², sólo es tema de interés en el medio científico especializado, donde aún persisten focos de discusión acerca de su impacto económico y clínico³⁻⁵.

En nuestro mundo globalizado y mediático, las preocupaciones sanitarias de la sociedad pasan por otras epidemias, cuya importancia relativa en ocasiones puede parecer sobrevalorada. Interesa más lo epidémico que lo endémico, las situaciones puntuales que las que se prolongan en el tiempo, a las que rápidamente nos acostumbramos. Sin embargo, las muertes por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina en Estados Unidos ya superan las de infección por VIH y por tuberculosis juntas⁶, y el número estimado de casos de infecciones nosocomiales por bacterias resistentes en Estados Unidos en 2002 superó los 360.000⁷. Es loable el esfuerzo de la Infectious Diseases Society of America en su informe original “Bad Bugs, No Drugs” de 2004⁷, en sus actualizaciones posteriores⁸⁻¹¹, así como la reciente iniciativa 10 × 20¹², en la que urge al compromiso político de la administración estadounidense y de la Unión Europea en un esfuerzo de desarrollar 10 nuevos antibióticos para el año 2020.

Dificultades objetivas en la identificación de nuevos antibióticos

Entre la introducción del ácido nalidíxico en 1962 y la del linezolid en el año 2000, no se había producido la comercialización de una nueva clase de antibióticos, lo que pone de manifiesto la dificultad que entraña el descubrimiento y desarrollo de nuevas clases de antimicrobianos¹³.

La investigación básica en nuevos antibióticos es especialmente compleja. Un antibiótico ha de ser activo frente a varios tipos diferentes de bacterias, en distintos tipos de infección, y los nuevos además frente a aislados resistentes. Las bacterias están presentes en nuestro planeta casi desde el inicio de la vida; en él han coevolucionado y se han adaptado desde nuestros primeros ancestros a una mayor velocidad desde el reciente uso de antibióticos por la enorme presión selectiva ejercida, apareciendo y diseminándose la resistencia con el tiempo, y este impacto social es algo exclusivo de los antimicrobianos.

Afortunadamente, se continúan identificando nuevas dianas, como la inhibición de las bombas de eflujo; de sistemas de sensado de quórum; de sistemas de transducción de señal; del sistema de división bacteriana; de la vía del ácido shikímico y de otros aminoácidos aromáticos; de la síntesis de isoprenoides; de la síntesis de ácidos grasos, e incluso aplicaciones biotecnológicas como el desarrollo de fragmentos de anticuerpos frente a *Pseudomonas aeruginosa*^{14,15}. Sin embargo, la genómica ha revolucionado el descubrimiento de dianas, pero no así el de fármacos. El cribado de alto rendimiento (HTS, *high-throughput screening*) y la química combinatoria no han dado los resultados esperados. De hecho, el rendimiento del HTS es

de 4 a 5 veces menor para antibióticos que para moléculas de cualquier otra clase terapéutica¹⁶.

Adicionalmente, seguimos sin conocer bien cómo se desarrolla y disemina la resistencia¹⁷, y falta un conocimiento integrador de la dinámica de especies y genes de resistencia¹⁸, así como la determinación de la capacidad de selección de resistencia de diferentes antibióticos¹⁹. E incluso, cuando se identifican factores modificantes de esta dinámica, no se actúa adecuadamente, como ocurre con la higiene de manos²⁰, la vacunación como herramienta para disminuir indirectamente la resistencia, como ha ocurrido con *Streptococcus pneumoniae*^{21,22}, el consumo inadecuado y excesivo de antibióticos²³, o considerar la posibilidad de tratamiento antimicrobiano combinado sistemático que tan buenos resultados ha dado en el tratamiento de la tuberculosis y de la infección por VIH.

Aspectos económicos en el desarrollo de antibióticos

Posiblemente, el motivo más importante (y el menos tratado) que explica la disminución en la comercialización de nuevos antibióticos sea simple y llanamente su baja rentabilidad relativa respecto a otros grupos terapéuticos para la industria farmacéutica.

Casi nunca se tiene en cuenta el papel de la industria farmacéutica en la lucha contra la resistencia bacteriana, cuando es uno de los agentes más importantes en esta dinámica, ya que de su esfuerzo ha dependido hasta ahora poder disponer de un arsenal renovado de moléculas con las que enfrentar la ineludible evolución de las nuevas resistencias bajo la presión antibiótica que se ejerce diariamente. La industria farmacéutica es un importante elemento de los sistemas de asistencia sanitaria de todo el mundo, que está dedicada al descubrimiento, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos para la salud humana y animal, y, a pesar de ello, su reputación social está seriamente dañada²⁴.

La mayor parte de la investigación sobre nuevos medicamentos y la práctica totalidad de su desarrollo se llevan a cabo por la industria farmacéutica, que es un sector industrial privado con muy legítima necesidad de obtener beneficios. Desde el primer esfuerzo conjunto público-privado para la producción de penicilina de cara al desembarco aliado de Normandía²⁵, sólo se ha producido algo parecido en el campo de las enfermedades infecciosas con iniciativas recientes del tipo TB Alliance y Medicines for Malaria Venture.

La comercialización de cualquier nuevo medicamento es la meta final de un prolongado y muy duro proceso de selección, en el que es preciso invertir a muy largo plazo una gran cantidad de recursos para la investigación, el desarrollo, la fabricación, la aprobación por las autoridades regulatorias y la venta, que sólo podrán recuperarse durante el período limitado de alrededor de 10 años de comercialización hasta que expire la correspondiente patente y aparezcan los primeros genéricos. Las estimaciones del coste de inversión hasta la comercialización de un nuevo fármaco superan ampliamente los 500 millones de dólares, estimándose entre los 800 y los 1.300 millones en la actualidad (posiblemente algo menos precisamente para los antibióticos), frente a los menos de 150 millones en 1975, y los algo más de 300 millones a finales de la década de los ochenta del pasado siglo²⁶⁻²⁸.

La industria farmacéutica es el sector con la más elevada inversión en términos absolutos y relativos en investigación y desarrollo (I+D), que supone alrededor del 18-20% de sus ingresos anuales (superior a la industria de componentes electrónicos, de *software*, automovilística, o incluso aeroespacial y de defensa)²⁹, que además sólo puede hacer en forma de autofinanciación debido al elevado riesgo de cada uno de sus proyectos, que persiste durante la comercialización en forma de toxicidad inesperada que obligue a retirar la molécula del mercado.

Se achaca como aspecto negativo de la industria farmacéutica el elevado gasto en *marketing* y promoción, entre el 20-30% de sus ingresos anuales³⁰. Pero también hay que tener presente que estas prácticas se encuentran estrechamente reguladas, e incluyen, entre

otras, iniciativas de formación médica, reuniones científicas, y apoyo a sociedades y a congresos. Por otra parte, son gastos a detracer del posible beneficio, y en ese sentido se procura ajustar esta partida en la medida de lo posible.

Ante el anterior panorama, se contraponen la elevada rentabilidad sobre ingresos anuales, en torno al 19%³¹, la mayor de todos los sectores industriales junto con la industria minera y extractiva de petróleo, y que hasta ahora ha permitido que la maquinaria continúe su marcha, aunque con un atractivo cada vez menor para los inversores que podría comprometer la misma supervivencia del sector, al menos tal y como se ha conocido tradicionalmente.

Si bien antes del año 2000 la industria farmacéutica fue el sector con el mayor rendimiento financiero y de creación de valor, a partir de ese año su evolución en el mercado de valores ha despertado dudas acerca de su sostenibilidad cuestionando su propia salud. De hecho, desde diciembre de 2000 hasta febrero de 2008 las principales 15 compañías del sector habrían llegado a perder unos 850.000 millones de dólares considerando el valor de las acciones y los dividendos³². Y todo esto, a pesar de que los ingresos del sector no han parado de crecer, siendo de unos 350 millones de dólares en el año 2000³³, y alcanzando unas cifras totales de ventas cercanas a los 800.000 millones de dólares en el ejercicio de 2008 (IMS Health Market Prognosis). Además, las perspectivas para 2020 son que llegue a doblar su valor hasta los 1,3 billones de dólares, equivalente al PIB español actual. Sin embargo, una parte cada vez mayor de estas ventas serán de compañías de genéricos y, además, muchos de los fármacos con mayores cifras de venta en la historia se enfrentan a la pérdida de la protección de la patente a corto plazo, lo que supondrá un golpe tremendo para las compañías que los comercializan³⁴ y dificultará aún más la entrada de nuevos antibióticos.

Otra característica del sector farmacéutico ha sido una progresiva concentración en empresas cada vez mayores. Siete de las principales empresas actuales del sector en 2010 (Pfizer, GlaxoSmithKline, Sanofi-Aventis, Merck, AstraZeneca, Novartis y Roche), son el fruto de fusiones y adquisiciones entre 21 compañías diferentes a principios de los noventa del pasado siglo³⁵. Esta disminución de la "industriodiversidad", tiene consecuencias en términos de necesidad de una más rígida jerarquización, costes de consolidación y mantenimiento, burocratización, mayor lentitud en la toma de decisiones, grandes estructuras de I+D, e importancia en la priorización intra e intercompañía de las áreas terapéuticas y sus moléculas con mayores perspectivas de retorno de la inversión³⁶.

Al menos en el campo de los antibióticos, pequeñas empresas farmacéuticas (p. ej., Basilea, Cubist, Targanta, Arpida, Advanced Life Sciences, Paratek, Vicuron, Novexel y Protez, Mpex, entre otras) han ocupado el hueco dejado por las grandes³⁷, y es a ellas precisamente a las que se debe gran parte de las recientes contribuciones a la I+D de nuevos antibióticos, siendo en ocasiones adquiridas o estableciendo acuerdos o licencias con las grandes una vez que sus moléculas están en fases más avanzadas.

De cada 5.000 a 10.000 compuestos inicialmente testados en la fase de investigación inicial, sólo 5 logran alcanzar la fase de desarrollo clínico y, por término medio, sólo 1 llega a ser aprobado por la FDA. La mitad de los fármacos que llegan a fase III jamás llegan a ser aprobados. Pero es que además, sólo 2 de cada 10 moléculas comercializadas producen ingresos que superan sus propios costes de inversión y, por tanto, deben cubrir las pérdidas que suponen los restantes²⁶, proporcionando además los beneficios precisos para mantener la elevada inversión en I+D a largo plazo. Esta estructura de recuperación de la inversión dependiente del éxito de una pequeña proporción de productos compensando las pérdidas en los otros no tiene parangón en ningún otro sector de la economía. Es el "modelo de superventas" ("*blockbuster*") tradicional del sector. Un "*blockbuster*" es un fármaco con ventas anuales superiores a los 1.000 millones de dólares, y de ellos dependen en mayor (casi siempre) o menor grado todas las compañías farmacéuticas.

El mercado de antibióticos en 2005 fue de unos 26.000 millones de dólares³⁸. Sin embargo, los genéricos constituyeron cerca de dos terceras partes de estas ventas, con lo que las moléculas antibacterianas con marca no alcanzaron los 10.000 millones de dólares, teniendo otras 15 clases terapéuticas por delante en ventas en 2008 según IMS: antioncológicos, hipolipemiantes, de aparato respiratorio, anti-diabéticos, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de la angiotensina, antipsicóticos, antidepresivos, antiepilépticos, biológicos frente a enfermedades autoinmunes, anti-VIH, eritropoyetinas, analgésicos no narcóticos y analgésicos narcóticos.

Prácticamente todos los antibióticos tienen ventas globales anuales muy inferiores a los 1.000 millones de dólares y para ser competitivos necesitan de varias indicaciones. En el año 2008, sólo levofloxacino, piperacilina/tazobactam y linezolid, alcanzaron la categoría de superventas un poco antes de la entrada de los respectivos genéricos, que a fecha de hoy ya existen para los 2 primeros y están muy cerca para el tercero. Ese mismo año, las ventas de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente, de la vacuna antipapilomavirus, de la combinación a dosis fija de tenofovir y emtricitabina, de valaciclovir, de peginterferón alfa2 y de atazanavir, superaron con holgura la barrera de los 1.000 millones de dólares, mientras que los antibióticos más recientemente comercializados tienen aún unas ventas más que modestas y menores que las de los más recientes antifúngicos y antirretrovirales.

Todas las compañías farmacéuticas se encuentran sometidas a una continua presión por sus accionistas para maximizar el retorno de la inversión y mantener el mayor crecimiento posible. Sin embargo, considerando las excepcionales características de los antibióticos en cuanto a su impacto ecológico o social, parece obvio considerar que las presiones para maximizar ventas y beneficios pueden no alinearse necesariamente con su ideal del uso o consumo, y viceversa. Es decir, llegar a reconocer que los antibióticos son un recurso estratégico finito es difícilmente compatible con el modelo comercial tradicional de la industria farmacéutica, que hoy por hoy casi se plantea su desarrollo en términos filantrópicos.

La dinámica del mercado antibiótico no promueve la inversión

Tenemos, pues, por un lado, la existencia de una necesidad médica real (pero no percibida social ni políticamente) de nuevos antibióticos para tratar a pacientes con patógenos resistentes de importancia para la salud pública y, por otro, su clara desventaja competitiva entre las prioridades de inversión de las diversas compañías farmacéuticas. Lamentablemente, el segundo aspecto es en la actualidad mucho mayor que el primero y sitúa a los antibióticos al mismo borde de la viabilidad económica.

Los antibióticos van dirigidos a diversos tipos de infecciones, generalmente agudas, con un tratamiento corto, barato y casi siempre eficaz, lo que supone en términos económicos menos ingresos por paciente (su "éxito" puede ser el motivo de su ruina). El sector farmacéutico encuentra más atractivo centrar sus esfuerzos en enfermedades crónicas que aseguran prescripciones prolongadas y con mayor precio.

Hay una considerable saturación del mercado en términos estrictamente comerciales, al haber bastantes antibióticos similares que permiten la elección por parte del médico, con lo que el éxito potencial de un nuevo antibiótico depende erróneamente de poder aportar una innovación y/o diferenciación significativa, cosa que es de entre muy difícil a imposible al diseñarse los estudios de registro para demostrar no inferioridad con respecto a los comparadores. Los progresos en investigación son habitualmente lentos e incrementales, y así, por ejemplo, para llegar a las modernas fluoroquinolonas hubo que pasar antes por el ácido nalidíxico, el ácido pipemídico, el norfloxacino y otras muchas. Los grandes saltos en investigación se producen habitualmente muy de cuando en cuando y con frecuencia son fruto del azar.

Las autoridades sanitarias alientan el uso de genéricos (frente a los que los nuevos antibióticos con marca no pueden competir por precio) y ejercen una enorme presión para lograr unos precios bajos de los nuevos antibióticos en un intento por contener el gasto.

Y, por último, la mayor resistencia se convierte precisamente en un importante obstáculo puesto que conduce a que se reserven los pocos nuevos antibióticos para segundas y terceras líneas de tratamiento, empleándose posiblemente más tarde de lo deseable una vez que los tradicionales han fracasado, con lo que se minimiza la posible aportación de los nuevos y supone un impedimento para su venta. Aparte de que los ensayos clínicos de registro no incluyen precisamente a pacientes con aislados conocidos resistentes a los comparadores que es donde los nuevos antibióticos más podrían aportar.

Incertidumbre y arbitrariedad regulatoria

Las diferentes agencias regulatorias y gobiernos se muestran cada vez más estrictos respecto a la eficacia y seguridad de los nuevos medicamentos, teniendo los nuevos antibióticos que demostrar su valía frente a todas y cada una de las diferentes indicaciones (neumonía, infección intraabdominal, infección de piel y partes blandas, bacteriemia, etc.) a las que opten con 2 ensayos clínicos cada una, en contraste con los antifúngicos o los antirretrovirales, que tienen indicaciones mucho más genéricas (p. ej., candidiasis o aspergilosis invasiva, infección por VIH). El aumento de las exigencias y las dificultades regulatorias es especialmente oneroso para los antibióticos, afectando así aún más su rentabilidad potencial y haciendo que proyectos inicialmente aceptables se acaben considerando inasumibles.

A pesar de que desde el punto de vista regulatorio haya una serie de ventajas a priori para el desarrollo de antibióticos (guías publicadas en 1992 por la FDA para la realización de ensayos clínicos con antibióticos, preacuerdos entre la FDA y las compañías acerca del diseño de los protocolos y las variables de evaluación, las variables preclínicas sencillas, el seguimiento relativamente corto de los pacientes en ensayo clínico y la minimización de los problemas potenciales de seguridad ante la exposición breve al antibiótico), la realidad en los últimos años es bien distinta. Las guías publicadas no se han actualizado desde entonces, salvo una serie de borradores no vinculantes. La FDA muestra una enorme exigencia de datos de seguridad tras los casos de trovafloxacin y grepafloxacin, algo que ha influido mucho en la comercialización posterior de faropenem y telitromicina. Para infecciones menos graves, como bronquitis y sinusitis, la FDA se ha planteado incluso el papel mismo de los antibióticos, pidiendo ensayos frente a placebo, o hasta de superioridad, y en ocasiones ha llegado a cuestionar los mismos comparadores inicialmente acordados con la industria. Se ha llegado a alterar sobre la marcha los estándares estadísticos de no-inferioridad en los que la misma FDA ha basado la comparación, como la modificación de febrero de 2001 del valor del delta (la máxima diferencia que se considera clínicamente irrelevante) del 15 al 10-12%, lo que en muchos casos dobla el tamaño muestral de los ensayos clínicos haciéndolos inviables³⁹. Se ha exigido la inclusión de un número mínimo de casos por microorganismos resistentes, lo que es muy difícil, porque los aislados resistentes no son tantos en relación con los no resistentes e implica, en el caso de que sea factible, o bien aumentar el tamaño o bien prolongar la duración de los ensayos clínicos^{38,40}.

Como muestra de esta situación de arbitrariedad, incertidumbre o de falta de claridad regulatoria, en 2005 la FDA aprobó levofloxacin para la indicación de bronquitis aguda basándose en estudios de no-inferioridad, pero 1 año más tarde negó la aprobación de gemifloxacin y faropenem para la misma indicación, basándose en que los estudios fueron de no-inferioridad, a pesar de haberse comprometido previamente con estas compañías respecto a que con ensayos de no-inferioridad se obtendría la aprobación. En noviembre de 2008, la FDA rechazó la solicitud de aprobación de oritavancina y de iclaprim en infecciones de piel y partes blandas, porque en uno de los

2 ensayos clínicos de la primera el delta fue del 15%, mientras que en los 2 de la segunda, ambos tuvieron un delta del 12,5%. Sólo aprobó telavancina (tras varios retrasos, aunque a la EMEA no le pareció suficiente) al tener los 2 ensayos clínicos un delta del 10%. Y esto, a pesar de que en febrero de 2002 la FDA aseguró que no se consideraría el delta del 10% para todos los antibióticos e indicaciones, aunque no precisó para cuáles^{41,42}. En junio de 2009, la FDA consideró que cetromicina no demostró la eficacia exigible en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, leve a moderada, en adultos por el valor del delta mayor del 10% en uno de los 2 ensayos clínicos de registro. A lo anterior hay que sumar los problemas de ceftobiprole por el compromiso potencial en la integridad de datos aportados, necesitando auditorías extraordinarias en algunos centros. Es decir, podría decirse que las autoridades regulatorias no están ayudando al debilitado "pipeline" de los escasos nuevos antibióticos con que podríamos contar a corto-medio plazo, lo que evidentemente desalienta aún más la posible inversión.

Necesidad urgente de soluciones

Ante este panorama que no augura esperanzas a corto ni a medio plazo, se ha propuesto una serie de medidas que pueden estructurarse en 2 grandes grupos: estímulos a la inversión en I+D (mayor investigación pública e implicación de organismos estatales y universidades, mejorar la fiscalidad de gasto en I+D, cofinanciación pública de I+D privada, costes compartidos en I+D entre compañías, estructuras locales para apoyo de fases III, que es con mucho la fase más cara), y medidas para aumentar el retorno de la inversión a las empresas que comercialicen antibióticos (extensión de patente al mismo fármaco o a otro diferente, estatus de medicamento huérfano, fiscalidad favorable sobre las ventas, precompromiso de compra por los gobiernos tal y como ha pasado recientemente con las vacunas contra la gripe A)^{43,44}.

Asimismo, es urgente una actitud colaboradora por parte de los organismos regulatorios y gobiernos, siendo deseable clarificar conceptos clínicos básicos, homogeneizando y simplificando procedimientos, disminuyendo la burocracia y, por último, una actitud receptiva y constructiva del problema por parte de toda la comunidad sanitaria, única medida a nuestro humilde alcance, que tal vez pueda favorecer la acción de los responsables capaces de acometer los muchos cambios precisos.

Conclusiones

Si la vancomicina se hubiese comparado con los criterios actuales a cloxacilina frente a infecciones estafilocócicas cuando la resistencia a meticilina era escasa, seguramente no hubiera podido ni demostrar no-inferioridad⁴⁵, y no se habría aprobado (aunque de hecho fue anterior a las penicilinas isoxazólicas). Pero entonces, con la extensión posterior de la epidemia de SAMR, no hubiéramos podido contar con vancomicina para tratarlos y, por tanto, a muchos pacientes se les habría negado un tratamiento efectivo⁴⁶.

La industria farmacéutica ha de enfrentarse en los próximos años a su crisis particular de la que muy posiblemente saldrá irreconocible, y para la que el desarrollo de antibióticos en las actuales condiciones es cualquier cosa menos una oportunidad atractiva de negocio. Sobran áreas mucho más rentables donde invertir y mucho habrán de cambiar las cosas si esperamos que con las actuales reglas de juego la industria farmacéutica sola continúe proporcionándonos los nuevos antibióticos que necesitamos.

Conflicto de intereses

El autor ha trabajado en el área de antiinfecciosos de los departamentos médicos de SmithKline Beecham, GlaxoSmithKline y Wyeth y, como consultor independiente, ha trabajado para Wyeth, Pfizer y Cellierix.

Agradecimientos

Al Dr. José Emilio Martín Herrero por la lectura crítica del artículo y su contribución al mismo.

Bibliografía

- Leading causes of death. Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/lcod.htm>
- Informe OMS 2004 "Priority Medicines for Europe and the World". Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_PAR_2004.7.pdf
- Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1433-7.
- Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis*. 2006;42 Suppl 2:S82-9.
- Klevens RM, Edwards JR, Gaynes RP; National Nosocomial Infections Surveillance System. The impact of antimicrobial-resistant, health care-associated infections on mortality in the United States. *Clin Infect Dis*. 2008;47:927-30.
- Boucher HW, Corey GR. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2008;46:S344-9.
- Infectious Diseases Society of America. Bad Bugs, No Drugs. As antibiotic discovery stagnates... A public health crisis brews. Alexandria, VA. 2004.
- Spellberg B, Powers JH, Brass EP, Miller LG, Edwards JE Jr. Trends in antimicrobial drug development: Implications for the future. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1279-86.
- Talbot GH, Bradley J, Edwards JE Jr, Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006;42:657-68.
- Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al. The epidemic of antibiotic resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46:155-64.
- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1-12.
- Infectious Diseases Society of America. The 10x20 Initiative: Pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1081-3.
- Coates A, Hu Y, Bax R, Page C. The future challenges facing the development of new antimicrobial drugs. *Nature Rev*. 2002;1:895-910.
- Amer FA, El-Beheedy EM, Mohtady HA. New targets for antibacterial agents. *Bio-tech Mol Biol Rev*. 2008;3:46-57.
- Baer M, Sawa T, Flynn P, Luehrsens K, Martínez D, Wiener-Kronish JP, et al. An engineered human antibody fab fragment specific for *Pseudomonas aeruginosa* PcrV antigen has potent antibacterial activity. *Infect Immun*. 2009;77:1083-90.
- Payne DJ, Gwynn MN, Holmes DJ, Pompliano DL. Drugs for bad bugs: confronting the challenging of antibacterial discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;1:29-40.
- Projan SJ, et al. Late stage antibacterial drugs in the clinical pipeline. *Curr Opin Microbiol*. 2007;10:441-6.
- Martínez JL, Baquero F, Andersson DI. Predicting antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5:958-65.
- García-Rey C, Aguilar L, Baquero F, Casal J, Dal-Ré R. Importance of local variations in antibiotic consumption and geographical differences of erythromycin and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 2002;40:159-64.
- Pi-Sunyer Cañellas T, Banqué Navarro M, Freixas Sala N, Barcenilla Gaité F. Higiene de las manos: evidencia científica y sentido común. *Med Clin Monogr (Barc)*. 2008;131 Supl 3:56-9.
- Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragoneses-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol*. 2009;47:1012-20.
- Casal J, Giménez MJ, Aguilar L, Yuste J, Jado I, Tarragó D, et al. Beta-lactam activity against resistant pneumococcal strains is enhanced by the immune system. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50 Suppl 2:83-6.
- Albrich WC, Monnet DL, Harbarth S. Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:514-7.
- The Harris Poll® #90, August 18, 2009. Humphrey Taylor, Chairman, The Harris Poll, Harris Interactive. Disponible en: <http://www.harrisinteractive.com/vault/Harris-Interactive-Poll-Research-Industry-Images-2009-08.pdf>
- Charles PGP, Grayson ML. The dearth of new antibiotic development: why we should be worried and what we can do about it. *Med J Aust*. 2004;181:549-53.
- Dimasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ*. 2003;22:151-85.
- Adams CP, Brantner VV. Estimating the cost of new drug development: Is it really \$802 million? *Health Aff (Millwood)*. 2006;2:420-8.
- DiMasi JA, Grabowski HG. The cost of biopharmaceutical R&D: Is biotech different? *Manage Decis Econ*. 2007;28:469-79.
- The 2007 EU Industrial R&D Investment Scoreboard. JRC – Directorate General Research. Disponible en: http://iri.jrc.ec.europa.eu/research/scoreboard_2007.htm
- Informe de Investigación Sectorial sobre el Sector Farmacéutico. Comisión Europea 2009. Disponible en: <http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/index.html>
- Fortune Global 500. Top industries: Most profitable 2009. Disponible en: <http://money.cnn.com/magazines/fortune/global500/2009/performers/industries/profits>
- Garnier JP. Rebuilding the R&D engine in Big Pharma. *Harvard Business Review*. 2008;May:69-76.
- The Economist. Mar 17 2005 (IMS Health).
- PricewaterhouseCoopers 2007. Pharma 2020 The Vision – Which path will you take? Disponible en: <http://www.pwc.com/gx/en/pharma-life-sciences/pharma-2020/pharma-2020-vision-path.jhtml>
- The New York Times. Edición 13 Marzo 2009. Disponible en: <http://www.nytimes.com/imagepages/2009/03/13/business/13place.graf01.ready.html>
- Projan SJ, Shlaes DM. Antibacterial drug discovery: is it all downhill from here? *Clin Microbiol Infect*. 2004;10 Suppl 4:18-22.
- Fox JL. The business of developing antibacterials. *Nat Biotechnol*. 2006;24:1521-8.
- Christoffersen RE. Antibiotics – an investment worth making? *Nat Biotechnol*. 2006;24:1512-4.
- Schlaes DM, Moellering RC. The United States Food and Drug Administration and the end of antibiotics. *Clin Infect Dis*. 2002;34:420-2.
- Fernandes P. Antibacterial discovery and development – the failure of success. *Nat Biotechnol*. 2006;24:1497.
- Non-inferiority-trial discussions impact new drug applications. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8:1.
- Gilbert DN, Edwards JE. Is there hope for the prevention of future antimicrobial shortages? *Clin Infect Dis*. 2002;35:215-6.
- Webber D, Kremer M. Perspectives on stimulating industrial research and development for neglected infectious diseases. *Bull World Health Organ*. 2001;79:735-41.
- Morel CM, Mossialos E. Stoking the antibiotic pipeline. *BMJ*. 2010;340:c2115.
- González C, Rubio M, Romero-Vivas J, González M, Picazo JJ. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1171-7.
- Projan SJ. Why is big Pharma getting out of antibacterial drug discovery? *Curr Opin Microbiol*. 2003;6:427-30.