

Análisis de los nuevos antibióticos para infecciones multirresistentes: ¿Están pagando los pacientes actuales por unos futuros beneficios no demostrados?

Ignacio Fernández Vidaurreta

Powers JH, Evans SR, Kesselheim AS. BMJ. 2018 Feb 22;360:k587

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Studying+new+antibiotics+for+multidrug+resistant+infections%3A+are+today%E2%80%99s+patients+paying+for+unproved+future+benefits%3F>

Según el artículo de John Powers y sus colaboradores, las actuales perspectivas para investigar nuevos tratamientos en las infecciones bacterianas resistentes a múltiples fármacos hacen plantearse unas cuestiones éticas y científicas para los pacientes actuales y futuros. La preocupación sobre la amenaza de la resistencia antibiótica ha fomentado ciertas acciones legislativas y normativas para promover el desarrollo de nuevos tratamientos para las infecciones graves.

El temor surge porque el mundo podría enfrentarse a graves enfermedades bacterianas multirresistentes, para las que se carecería de tratamientos efectivos. La perspectiva óptima debería ser el desarrollo de fármacos que mejoren las terapias actuales para los pacientes de hoy, mientras ofrecen a su vez beneficios potenciales para los pacientes del mañana, como sería la evolución de las resistencias antibióticas.

Sin embargo, a diferencia de otras muchas áreas terapéuticas, la mayoría de los nuevos antibióticos son aprobados sin evidencia de una eficacia superior en los ensayos clínicos. Por el contrario, las autoridades reguladoras cada vez consienten más las hipótesis de la "no inferioridad". Éstas permiten menor eficacia que los medicamentos ya aprobados a cambio de otros beneficios, como la disminución de los efectos adversos. De hecho, algunos afirman que las hipótesis de superioridad no son éticas para la investigación sobre antibióticos, ya que podrían exponer a los pacientes del grupo control a un mayor riesgo.

Los organismos reguladores de los EEUU y la Unión Europea consideran actualmente los ensayos de no inferioridad como la principal manera de abordar el desarrollo de evidencia para la aprobación de nuevos antibióticos. De los ocho nuevos antibióticos aprobados por la FDA entre el 2009 y 2015, indicados para enfermedades graves y potencialmente mortales, siete de ellos fueron aprobados únicamente bajo esta evidencia de no inferioridad.

Se plantea la duda de si los fármacos no inferiores a día de hoy van a convertirse en superiores el día de mañana. La cuestión es si la aceptación de estas hipótesis de no inferioridad supone exponer a los pacientes actuales con infecciones tratables, y potencialmente mortales, a un mayor riesgo, al permitir en el mercado antibióticos con menor efectividad.

Aunque el desarrollo de resistencias ha sido habitual desde el comienzo del uso de los antibióticos, en la década de 1940, aún se mantiene su efectividad en la mayoría de los pacientes. El debate

sobre el aumento de las resistencias antibióticas a menudo se centra en unos biomarcadores de actividad biológica *in vitro* (concentración mínima inhibitoria), o en parámetros farmacodinámicos, más que en indicativos clínicos, como sería la disminución de los efectos sobre la morbilidad y mortalidad.

Para los ensayos clínicos sobre infecciones graves, los estándares éticos requieren como grupo control el uso de antibióticos ya aprobados. En caso contrario, la asignación al azar de placebo expondría a los pacientes a un mayor riesgo de enfermedad o muerte. Estas pruebas pueden por lo tanto evaluar la eficacia superior o la no inferioridad a los modelos de cuidado existentes. Los estudios de superioridad en pacientes con opciones alternativas eficaces no se consideran viables. Este enfoque plantea cuatro preguntas éticas y científicas:

1.- ¿Hacen los estudios clínicos las preguntas correctas?

El fundamento para usar hipótesis de no inferioridad es bien conocido: "Las nuevas intervenciones pueden tener poca o ninguna superioridad a las terapias existentes, pero siempre y cuando no sean materialmente peores, pueden ser de interés porque sean menos tóxicas, menos invasivas, menos costosas, requieran menos dosis, mejoren la calidad de vida, o tengan algún otro valor para los pacientes". Pero esta base lógica raramente se aplica a los antibióticos en investigación. Los ensayos de no inferioridad no pueden demostrar que dos intervenciones sean exactamente iguales, y los resultados a menudo no descartan algún nivel de riesgo, porque los estudios a menudo son demasiado pequeños para mostrar significación estadística.

2.- ¿Los fármacos no inferiores de hoy van a ser superiores mañana?

La idea de que los fármacos que son "no inferiores" en los pacientes actuales proporcionarán una eficacia superior en el futuro sigue estando en entredicho, porque esa población de pacientes prevista no ha sido estudiada todavía. Además, hay razones convincentes para pensar que es poco probable que las predicciones se hagan realidad. Los supuestos beneficios futuros se basan en biomarcadores de actividad biológica *in vitro*, pero ésta puede no reflejar los beneficios directos para el paciente.

La comorbilidad asociada de los pacientes también es determinante. Aquellos infectados con organismos resistentes son generalmente más ancianos, con patologías más graves o asocian una mayor incidencia de insuficiencia renal, factores que influyen en los efectos de los fármacos en los pacientes, independientemente de los resultados *in vitro*. Los antibióticos recién aprobados también pueden comenzar a desarrollar resistencias, una vez iniciada su comercialización, por lo que pueden no ser eficaces en el futuro.

3.- ¿Cuándo es ético exponer a los participantes de un ensayo clínico a un aumento potencial del riesgo?

Los estudios de no inferioridad utilizan pacientes actuales con alternativas eficaces, para pacientes futuros sin estas opciones. Pero la evaluación del riesgo-beneficio en estas personas difiere sustancialmente, ya que los pacientes sin elección pueden estar dispuestos a aceptar más riesgo que los que sí que tienen alternativas eficaces. Esto plantea cuestiones éticas con respecto a la beneficencia y justicia en la selección de participantes de investigación por ensayos de no inferioridad y tiene implicaciones para el consentimiento informado.

La Declaración de Helsinki, la base de los principios de la ética en los ensayos controlados indica: "Los pacientes que reciben cualquier intervención menos efectiva que la comprobada, placebo o ninguna intervención no deben estar sujetos a riesgos adicionales de daño irreversible como resultado de no recibir la mejor actuación probada". Las hipótesis de no inferioridad podrían ser éticas en algunas situaciones, pero no lo son en el caso de ensayos sobre tratamientos para infecciones agudas potencialmente mortales.

4.- ¿Cómo se han aprobado los antibióticos después de los ensayos de no inferioridad realizados?

La trayectoria completa de las acreditaciones de antibióticos en las últimas tres décadas, principalmente en ensayos clínicos de no inferioridad, es poco favorable. De los 61 que fueron aprobados entre 1980 y 2009, el 43% (26) fueron retirados antes de 2013, muchos por escasez de ventas o por problemas de seguridad y efectividad. Ninguno fue retirado por resistencias, a pesar de su aumento significativo in vitro.

En los últimos años, además, los consumidores se han resistido a los elevados precios de los antibióticos aprobados sobre esta base de no inferioridad, sin evidencia de otras ventajas sobre las alternativas disponibles.

En el futuro, deberían desarrollarse ensayos clínicos de superioridad y de diseños innovadores. Sólo estas hipótesis de superioridad pueden determinar si los nuevos antibióticos satisfacen la necesidad para hacer frente a las infecciones resistentes que actualmente no tienen opciones terapéuticas. Estos estudios no necesitan ser grandes, ni precisan extensas bases de datos, pudiéndose demostrar con pocos participantes.

Existe la preocupación sobre la creciente necesidad de tratamientos más efectivos para enfermedades infecciosas causadas por bacterias multirresistentes. Pero los nuevos fármacos deberían mostrar beneficios para los pacientes, no solo actividad contra los organismos, y el objetivo del desarrollo de medicamentos debe ser ayudar tanto a los pacientes presentes como futuros. Las instituciones reguladoras deberían insistir en promover unos diseños adecuados, ensayos de superioridad ejecutados y potenciados en pacientes que carezcan de cualquier alternativa eficaz y en quienes las consideraciones del riesgo-beneficio sean justificables.