

Resistencia a los antibióticos:

Cómo la contaminación de las fábricas de medicamentos en India y China está disparando la aparición de las superbacterias



Changing Markets



El presente informe ha sido elaborado por Changing Markets y Ecostorm.

Ecologistas en Acción ha sido responsable de su adaptación al español.

www.ecologistasenaccion.org

Publicado en octubre de 2016.
Diseñado por Pietro Bruni - helloo.org

Índice

Resumen	5
Primera parte – Introducción	9
Infografía: Causas de la RAM	14
Segunda parte – La recogida de muestras	17
1. Resumen de los resultados	17
2. Puntos de recogida – Focos de resistencia	19
Perfil de la compañía:	
Aurobindo Pharma	20
Orchid Chemicals	22
Asiatic Drugs & Pharmaceuticals	25
Tercera parte – La cadena de suministros	29
1. Malas prácticas de fabricación: El papel de China en la cadena de suministro de antibióticos	29
2. La cadena de suministros de China a India y a los mercados internacionales	35
Infografía: Cadena de suministro de antibióticos en el mundo	36
Infografía: Desenmascarando la cadena de suministros mundial	40
Cuarta parte – Conclusiones	43
1. Recomendaciones para los políticos	46
2. Recomendaciones para los grandes compradores de antibióticos	46
3. Recomendaciones para las empresas farmacéuticas	47
4. Recomendaciones para los inversores	47

Resumen

Las superbacterias, como se llama de forma coloquial a las cepas bacterianas que se han vuelto resistentes a los antibióticos, suponen una de las mayores amenazas para la salud mundial del siglo XXI. Casi un millón de personas mueren anualmente en el mundo por infecciones resistentes a los antimicrobianos. Y se estima que esta cifra alcance los diez millones a mediados del siglo. Por eso la comunidad médica sitúa ya la resistencia antimicrobiana al mismo nivel que la crisis del VIH/SIDA y demanda a la comunidad internacional que se coordine para solucionar el problema.¹

Según un informe de la OCDE publicado en 2015, existe una relación estrecha entre la resistencia a los antibióticos y su consumo, tanto humano como animal. En consumo de antibióticos en el medio hospitalario, España se encuentra por encima de la media europea, con unas cifras estimadas del 46%, lo que nos sitúa en quinta posición en cuanto al consumo de antibióticos en Europa a nivel hospitalario. Sólo este dato puede darnos una idea de la tasa tan elevada de selección y diseminación de la resistencia a los antimicrobianos que existe en España². Ante este escenario, la comunidad internacional ha dado por primera vez una respuesta conjunta y ha reconocido los riesgos de la resistencia antimicrobiana a escala global. La Asamblea General de la ONU ha aprobado una declaración en la que los 193 países miembros se comprometen a llevar a cabo medidas que frenen esta amenaza.³ Según el informe de Review on Antimicrobial Resistance, 700.000 personas mueren al año en el mundo a causa de enfermedades que no se pueden curar con antibióticos (25.000 en la Unión Europea). Las proyecciones apuntan a que esta cifra alcance los 10 millones en 2050.⁴

Ha costado años visibilizar esta cuestión en el plano internacional, pero por fin los políticos empiezan a oír las súplicas de los expertos de la comunidad médica. En la reunión del G20 celebrada en Hangzhou el pasado septiembre de 2016⁵, los líderes mundiales reconocieron el grave peligro que supone para la salud pública y el crecimiento y la estabilidad económicas la resistencia antimicrobiana (RAM), un sentimiento compartido en una reunión especial de alto nivel celebrada en las Naciones Unidas sobre el tema a finales de ese mes⁶. Sin embargo, a pesar de la intensificación de las llamadas de urgencia, las acciones concretas para contener la resistencia a los medicamentos siguen siendo lentas e incompletas, y muchos observadores conocedores de la problemática temen que las soluciones emprendidas sean insuficientes y lleguen demasiado tarde.

En este marco tan funesto, cada vez existen más evidencias de que las multinacionales farmacéuticas —cuyo propósito debería ser curar a las personas y poner los medios para que se desarrollasen nuevos medicamentos— contribuyen en realidad a extender la resistencia a los antibióticos con la contaminación que provocan sus centros de producción o los de sus proveedores. Existe toda una serie de informes recientes que señalan este aspecto como la tercera causa más importante de la resistencia antimicrobiana⁷. Según estos informes, las condiciones insalubres en los procesos productivos y el inadecuado tratamiento de los vertidos generados por la fabricación de antibióticos en China e India (donde se fabrican la mayor parte de nuestros medicamentos) amplifican el ya de por sí fuerte impacto que tiene el consumo excesivo de antibióticos en la medicina humana y su incontrolado uso en la cría animal.

El presente informe aborda por primera vez la relación entre las fábricas farmacéuticas de la India y la incidencia de las bacterias resistentes, y describe la cadena de suministros por la que circulan los antibióticos desde su producción

en las fábricas contaminantes hasta los pacientes de Europa y Estados Unidos. En una investigación realizada en el terreno por la agencia de investigación periodística Ecostorm en junio de 2016 bajo la supervisión de Mark Holmes, de la Universidad de Cambridge, el análisis de las muestras de agua recogidas dio como resultado unos altos niveles de bacterias resistentes a los medicamentos en tres ciudades indias: Hyderabad, Nueva Delhi y Chennai.

De un total de 34 lugares analizados, se encontraron 16 en los que existen bacterias resistentes a los antibióticos. En cuatro de estos lugares, se detectó que la resistencia se producía a los tres tipos de antibióticos más grandes que existen: cefalosporinas, carbapenemos y fluoroquinolonas. En ocho de ellos, se encontraron bacterias resistentes a las cefalosporinas y a las fluoroquinolonas. En otros cuatro se encontró resistencia o a las cefalosporinas o a las fluoroquinolonas. De las fábricas de antibióticos analizadas, tres que pertenecen respectivamente a Aurobindo Pharma, Orchid Chemicals, y Asiatic Drugs and Pharmaceuticals, y que suministran sus productos internacionalmente de manera directa o indirecta, resultaron ser focos de resistencia.

Un examen detallado de la información de acceso público sobre las cadenas de suministro y la que se obtuvo en virtud de las leyes de transparencia muestra que los antibióticos fabricados por estas empresas se exportan a Europa y Estados Unidos, llegando por ejemplo al Sistema Nacional de Salud del Reino Unido, a los hospitales franceses, empresas sanitarias alemanas y grandes farmacéuticas estadounidenses. Se encontraron además vínculos entre las fábricas contaminantes chinas y los mercados occidentales.

Aunque probablemente solo se trate de la punta del iceberg, esta investigación confirma lo que ya sabíamos sobre el impacto de la contaminación producida por las cadenas de suministro del sector farmacéutico y muestra que se necesita actuar con urgencia para atajar este problema. En la era de los viajes y el comercio internacional, las superbacterias, una vez creadas, pueden expandirse rápidamente por el mundo, lo que significa que la contaminación de las farmacéuticas

indias y chinas no es solo un problema localizado para las personas que viven en estas regiones, sino que puede acelerar una de las mayores crisis globales a las que se enfrenta la humanidad en este milenio. Una empresa en particular, Aurobindo, con sede en Hyderabad y también en España, aparece como una de las más peligrosas. Con una larga trayectoria de vertidos contaminantes en sus fábricas de la India, Aurobindo importa también las materias primas para la elaboración de los antibióticos desde fábricas contaminantes en China. Aurobindo está muy bien relacionada con los principales representantes de la industria farmacéutica, entre ellos las multinacionales estadounidenses McKesson y CVS Health, y cuenta con una red internacional de subsidiarias que le brindan acceso directo a los mercados de exportación occidentales. Aún así, ambiciona seguir expandiéndose en todo el mundo y aumentar su cuota de mercado. Pero, ¿con qué coste para la salud humana?

El mensaje de este informe es claro en lo que se refiere a la lucha contra la resistencia antimicrobiana: tenemos que centrarnos en todas y cada una de las tres causas que están en el origen del problema (humana, animal e industrial) si no queremos perder la batalla. En el plano mediático, hemos observado que visibilizar la responsabilidad del sector farmacéutico se convierte en una tarea difícil, y que tanto las campañas institucionales de prevención como el foco informativo se centran en el mal uso de los antibióticos por parte de médicos y pacientes y en el abuso de los antibióticos en la agricultura intensiva. Sin embargo, la OMS sí que deja entrever la contaminación como una de las causas del aumento de la Resistencia, concretamente en “los residuos antimicrobianos que penetran en el suelo, los cultivos y el agua”⁸.

En un momento en el que cada vez se tiene más consciencia del peligro que representan los efluentes de las fábricas de antibióticos, los mayores compradores de antibióticos, tanto del sector público como del privado, deben utilizar su poder como consumidores para exigir que la industria farmacéutica se responsabilice de sus actos. Resulta inaceptable que los residuos no respondan a ningún tipo de control, supone una amenaza evidente para la salud pública y perjudica a la reputación de la industria en su conjunto. Por consiguiente, este problema debería preocupar a los clientes de las compañías farmacéuticas, a los inversores y a las autoridades sanitarias por igual. El equipo de investigación de este informe se puso además en contacto con 20 entidades relacionadas con la sanidad española para preguntar si conocían la problemática, y, en el caso afirmativo, desde qué perspectiva lo trabajaban. Sólo una de las organizaciones encuestadas había tratado el tema de la amenaza de las superbacterias y enfocaba el origen de este fenómeno en el mal uso de los antibióticos por parte de los pacientes, situando las malas prácticas por parte de la industria farmnacéutica en los últimos puestos en la cadena de responsabilidades.

La cadena de suministros del sector farmacéutico sigue rodeada de misterio. Por eso, los compradores deberían pedir mucha más transparencia sobre el origen de nuestros antibióticos y exigir a las farmacéuticas un cambio parecido al que ha experimentado la industria textil después de los dramáticos y trágicos accidentes ocurridos en las fábricas textiles, como el del Rana Plaza en Bangladesh. Al final de este informe, se exponen una serie de pasos prácticos que la industria y los organismos reguladores deberían seguir a fin de establecer un modelo de buenas prácticas en un sector cuyo comportamiento medioambiental deja mucho que desear.



Cañería que vierte sus aguas residuales en la playa que hay detrás de la Unidad IV de Hetero Drugs, en Rajiyapeta, cerca de Vizakhapatnam.



PRIMERA PARTE

Introducción

Las resistencias antimicrobianas (RAM) se producen cuando los microorganismos que provocan una infección sobreviven a la exposición de un fármaco que en condiciones normales los hubiera matado o detenido en su crecimiento. Esta situación es especialmente preocupante en el caso de los antibióticos⁹. Aunque la resistencia es hasta cierto punto un fenómeno que ocurre de forma natural, el incremento producido en el uso de los antibióticos en la segunda mitad del siglo XX, momento en el que se hace masiva su comercialización, ha creado una presión selectiva¹⁰ muy fuerte sobre las bacterias resistentes, lo que aumenta la ineficacia de los tratamientos para infecciones.

La resistencia a los antibióticos es un fenómeno complejo de causas múltiples e interconectadas. Existe un amplio acuerdo en cuanto a que el abuso cada vez mayor de antiinfecciosos, tanto en la medicina humana como en la ganadería, son los mayores causantes de la resistencia antimicrobiana en el mundo. Muchos países están tomando medidas para controlar estos dos factores, con más o menos éxito.

En nuestro país, cada vez estamos más acostumbrados a campañas institucionales que tienen como fin prevenir la resistencia a los antibióticos. Por un lado, el paciente hace un mal uso de los fármacos¹¹ y por otro, el personal sanitario prescribe de manera excesiva antibióticos (en un 40-50% de los casos, recetar estos medicamentos es innecesario)¹². Estas campañas conllevan también una fuerte repercusión en medios de comunicación que tienden a visualizar la responsabilidad de manera individual y no corporativista: “El origen del problema no son los microbios, sino las personas: médicos, veterinarios, farmacéuticos, ganaderos, pacientes. El uso indiscriminado e irresponsable de antibióticos está provocando que surjan cepas multirresistentes de bacterias como la *Klebsiella pneumoniae*”¹³. No podemos ignorar estos dos factores, pero, gracias a esta investigación, nos vemos en la tesitura de señalar que las acusaciones se construyen alrededor de análisis de una situación donde no se ha tenido en cuenta la responsabilidad de la industria farmacéutica dentro de la cadena de suministro de antibióticos. La culpabilización del paciente es tal que encontramos publicaciones en las que se compara la responsabilidad de éste con el calentamiento global: “el problema de la resistencia antimicrobiana es comparable al del cambio climático: es resultado de la conducta poco responsable de los seres humanos”¹⁴.

El creciente interés por los temas relacionados con la alimentación también ha supuesto una introducción del punto de vista que relaciona de manera directa la ganadería industrial y la resistencia a los antibióticos. El 50% del consumo global de antibióticos recae en la cría de animales para la alimentación. Los animales toman antibióticos sin estar enfermos¹⁵. En países que no pertenecen a la UE se utilizan antibióticos para la aceleración del crecimiento del ganado. Dentro de los límites europeos son utilizados por la industria de la ganadería intensiva como profiláctico, de forma preventiva, para contrarrestar las condiciones insalubres de este modelo de producción. La Unión Europea prohibió en 2006 el uso de antimicrobianos como suplemento alimenticio para animales y trabaja actualmente para aprobar un reglamento que extienda esta prohibición a todo consumo de antibióticos de forma preventiva¹⁶.

Como se señala en este informe, en los últimos años, los científicos han identificado una causa más de la resistencia antimicrobiana: la contaminación medioambiental proveniente de la producción de antibióticos¹⁷. Se ha comprobado que las fábricas de China e India, desde donde se suministra la mayoría de los antibióticos del mundo, arrojan vertidos en sus alrededores o dan un tratamiento inadecuado a sus residuos, lo que está provocando la contaminación de los

Contaminación farmacéutica en la superficie del río Chinna Vagu, río abajo del complejo industrial Patancheru Bollaram.



Fábrica de antibióticos de Aurobindo (Unidad XI) en Visakhapatnam, Andhra Pradesh.



ríos y los lagos y disparando la proliferación de bacterias resistentes a los antibióticos.

La gran cantidad de antibióticos que diseminan las fábricas con sus vertidos, y que a menudo se unen a la escorrentía proveniente de los desechos de las granjas y los residuos humanos y llegan a los ríos y plantas de depuración, constituyen un excelente caldo de cultivo para las bacterias resistentes a los antibióticos. Además de transmitir la resistencia “verticalmente” a sus descendientes, la bacteria puede en estos entornos compartir o intercambiar su material genético “horizontalmente” con otras bacterias, un fenómeno que se produce también entre distintas especies de bacterias, incluidos los patógenos humanos y animales¹⁸.

La habilidad que tienen los microbios para viajar en un huésped humano o en mercancías significa que la resistencia puede moverse rápidamente por todo el mundo. Por ejemplo, los viajeros que visiten un país con una alta prevalencia de RAM pueden volver a casa colonizados o infectados de bacterias resistentes a los antibióticos, que a su vez pueden transmitirse a otros¹⁹. La resistencia es, por tanto, un problema que nos incumbe a todos, ocurra donde ocurra.

La India, con miles de fábricas farmacéuticas, es uno de los grandes centros de producción de medicamentos²⁰. Suministra alrededor de un quinto de los medicamentos genéricos del mundo, cuyas ventas reportan a su industria unos ingresos que en 2014 alcanzaron los 15.000 millones de dólares²¹. Los antiinfecciosos, entre los que se encuentran los antibióticos, los antivirales y los antimicóticos, suponen una parte importante de la facturación total²².

India tiene también un grave problema de resistencia a los medicamentos. Casi 60.000 recién nacidos mueren en al año en este país por bacterias resistentes a los antibióticos de primera línea²³. Un informe de 2015 sobre el “Estado de los antibióticos en el mundo”, publicado por el Center for Disease Dynamics, Economics and Policy (CDDEP) de Washington, reveló que la tasa de resistencia en la India a los medicamentos está aumentando para la mayor parte de los patógenos. Por ejemplo, la *Klebsiella pneumoniae*, un patógeno que puede causar, entre otras enfermedades, neumonía, meningitis, infecciones de la sangre y del tracto urinario, aumentó su tasa de resistencia del 29% en 2008 al 57% en el año 2014²⁴.

Las estadísticas muestran que la resistencia a los antibióticos está afectando también al ganado indio. Los antibióticos se utilizan con profusión en las granjas intensivas de la India y, como en otros países, no existen restricciones para la administración de antibióticos con una importancia decisiva en la salud humana. El CDDEP señala que se ha detectado una tasa de resistencia del 100% a la sulfadiacina, un antibiótico que se encuentra en la lista de medicamentos esenciales para los humanos según la Organización Mundial de la Salud, en los pollos y otras aves de corral, y la resistencia a los antibióticos amikacina, carbenicilina, eritromicina y penicilina se ha extendido también²⁵. Además de provocar importantes daños económicos a la industria y a la economía en su conjunto, estas bacterias, una vez mutadas, pueden saltar rápidamente entre distintas especies, de los animales a los humanos.

Mientras la resistencia a los medicamentos entre las poblaciones animal y humana de la India sigue creciendo, las fábricas de antibióticos del país siguen contaminando su entorno. Las campañas que desde hace décadas llevan a cabo las ONG locales y la multitud de acciones legales presentadas en los tribunales indios no parecen haber mejorado mucho la situación. De hecho, los últimos cambios indican que la regulación específica a la industria farmacéutica es cada vez más permisiva, y los niveles de contaminación seguirán aumentando, ya que el gobierno está suprimiendo las restricciones a la expansión de las fábricas y ha introducido cambios en el índice nacional de contaminación (el Comprehensive Environmental Pollution Index o CEPI)²⁶. Este índice, que existe desde 2009, se ha utilizado para determinar el estado medioambiental de las zonas industriales de la India, como por ejemplo el complejo industrial Patancheru Bollaram del que se habla en la segunda parte de este informe, y que se ha clasificado como en estado “crítico de contaminación”. El gobierno retiró recientemente ciertos criterios relacionados con la salud y el medio ambiente del índice, en aras de la simplificación, un cambio que según los medios de comunicación indios beneficia a las industrias contaminantes²⁷. Al mismo tiempo, en septiembre de 2016 se publicó un nuevo estudio académico en el que se dice que la contaminación por antibióticos sigue siendo un problema crítico en Hyderabad. Las concentraciones de antibióticos detectadas en los alrededores de esta ciudad y en el río Musi, el río que atraviesa su centro, son 1.000 veces más altas que las concentraciones habituales encontradas en los ríos de los países desarrollados y se deben a un sistema de evacuación de efluentes industriales inadecuado²⁸.

China desempeña también un papel importante en la expansión global de enfermedades infecciosas intratables y se ha convertido en un lugar peligroso para la emergencia de nuevas amenazas microbianas. El país sufre de unas tasas

altas, y en aumento, de resistencia a los antibióticos: un estudio de 2012 muestra que la tasa de resistencia a los antibióticos en China ha subido como media un 22% en seis años, mientras que en Estados Unidos ese crecimiento fue del 6% en un período de tiempo similar²⁹. Este incremento de la resistencia a los medicamentos en China tiene su origen en el uso incorrecto que se hace de los antibióticos y de los grandes incentivos financieros que existen para prescribirlos (los beneficios por la venta de medicamentos representan un gran porcentaje de los ingresos de los hospitales chinos)³⁰. El uso excesivo de antibióticos en la crianza intensiva de ganado y la contaminación provocada por las fábricas³¹ farmacéuticas contribuyen también a la proliferación de bacterias resistentes a los medicamentos.

A finales de 2015, un estudio publicado en el *Lancet Journal of Infectious Diseases*³² reveló el descubrimiento de un nuevo gen resistente a los antibióticos en China, el mcr-1. Este gen confiere resistencia a la polimixina, un tipo de antibiótico de los llamados “de último recurso” (antibióticos utilizados para tratar infecciones multirresistentes) que contiene colistina y se utiliza ampliamente en la ganadería. Ocho de las diez mayores productoras de colistina son empresas chinas³³. Desde entonces, el gen mcr-1 se ha encontrado en múltiples países de todo el mundo³⁴.

Ante estas pruebas constantes encontradas por los investigadores acerca de los graves problemas de contaminación farmacéutica y los altos niveles de RAM en India y China, es evidente que algo grave se avecina. Aunque el impacto en las comunidades locales es aún

demasiado pequeño para verlo, la crisis de la contaminación por antibióticos es un asunto que preocupa mucho a la comunidad internacional debido al peligro de contagio de la resistencia y a la velocidad con que las bacterias resistentes pueden expandirse por el mundo.

La solución más impulsada, tanto desde los medios de comunicación como desde organismos institucionalizados, está fuertemente ligada a la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos. Pero si no se introducen criterios de respeto medioambiental y de justicia social en los procesos de producción, esta solución seguirá siendo parte del problema. El desarrollo de nuevos antibióticos es una solución que conviene sobre todo a quienes los venden.

En España, el co-fundador de la Asociación Nacional para el Descubrimiento de Nuevos Antibióticos, Domingo Gargallo-Viola, es a su vez el director científico de la farmacéutica ABAC Therapeutics. La asociación tiene como fin “potenciar sinergias entre grupos de investigación, poder actuar coordinadamente con la Administración y representar a España en organismos internacionales como la Comisión Europea”³⁵. Domingo Gargallo-Viola declaró en una entrevista para la agencia EFE: “Tenemos que encontrar una bala mágica para cada bacteria, para cada familia de bacterias.”³⁶ Habría que ver también si esa bala mágica será después accesible para los pacientes de los países en desarrollo.

En la cumbre del G20 celebrada en Hangzhou (China) se hizo un gran esfuerzo para “la reconstitución de las líneas de desarrollo de nuevos antibióticos (que se necesitan con urgencia para reemplazar los que se han vuelto ineficaces) y para la introducción de pruebas diagnósticas que permitan a los médicos clínicos usar con más eficacia los fármacos disponibles³⁷.” De acuerdo con ‘ResistanceMap’, una herramienta interactiva online que permite a los usuarios seguir las últimas tendencias mundiales de resistencia a los medicamentos en 39 países, la resistencia, por ejemplo, de la *E. coli* es alta y creciente para muchos tipos de medicamentos. En una comparación global, la India tiene las tasas más elevadas de resistencia a casi todos los medicamentos utilizados para tratarla. Con todo, las opciones de tratamiento son cada vez más limitadas. Centrarse en el desarrollo de fármacos como solución al problema de las superbacterias es cuestionable además, porque “los nuevos antibióticos son mucho más caros que los disponibles en la actualidad –y mucho más costosos de lo que las personas en países de bajos y medianos ingresos pueden permitirse³⁸”. La OMS, el pasado mes de febrero, publicó su primera lista de “patógenos prioritarios” resistentes a los antibióticos, en la que se incluyen las 12 familias de bacterias más peligrosas para la salud humana. La lista “se ha elaborado para tratar de guiar y promover la investigación y desarrollo (I+D) de nuevos antibióticos, como parte de las actividades de la OMS para combatir el creciente problema mundial de la resistencia a los antimicrobianos³⁹”. Este listado se elaboró en colaboración con la División de Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Tübingen (Alemania) y tiene como objetivo “animar a los gobiernos a que establezcan políticas que incentiven la investigación científica básica y la I+D avanzada tanto a través de organismos financiados con fondos públicos como del sector privado que inviertan en el descubrimiento de nuevos antibióticos”.

AGRICULTURA

En las zonas contaminadas, el agua con residuos de antibióticos y bacterias resistentes puede ser absorbida por los alimentos cultivados a través del riego. Además, estos cultivos suelen tratarse con estiércol rico en antibióticos (proveniente de los animales medicados). Se ha comprobado también que en China se están utilizando residuos sólidos sin tratar provenientes de la fabricación de antibióticos como fertilizantes. De esta forma, los antibióticos terminan directamente en nuestra comida o en los ríos cuando se vierten en ellos los residuos agrícolas.

GANADERÍA

Los antibióticos se utilizan en la ganadería de manera rutinaria, tanto para prevenir enfermedades como para acelerar el crecimiento. A nivel internacional, se destinan muchos más antibióticos para alimentar a los animales que para curar a los humanos. Los residuos de estos antibióticos pueden pasar a los humanos a través del consumo de carne o productos derivados. Los antibióticos llegan también al medio ambiente con los excrementos (sin metabolizar) y los desechos agrícolas. Las superbacterias pasan directamente de los animales a sus cuidadores.

VIAJES INTERNACIONALES

Las bacterias resistentes a los antibióticos se expanden por todo el mundo transportadas por los viajeros.

FÁBRICAS FARMACÉUTICAS

Las fábricas de antibióticos son grandes focos de residuos, sobre todo en China e India, donde se producen la mayor parte de los antibióticos del mundo. Lamentablemente, muchas de estas empresas vierten los residuos sin tratar al medio ambiente y carecen de planes de gestión.

HOSPITALES

Los hospitales son un gran foco de resistencia, con un gran número de personas consumiendo distintos antibióticos. Los residuos generados por estos hospitales contienen altos niveles de antibióticos que pasan directamente a los ríos y a las depuradoras, y son difíciles de tratar.

CIUDADES Y CASAS

La excreción de antibióticos por los humanos es uno de los mayores vectores de resistencia, ya que la mayor parte de los ingredientes activos no se metabolizan. En buena parte de los países en desarrollo, las aguas residuales llegan a los ríos, lagos y capas freáticas sin tratar.

AGUAS RESIDUALES Y DEPURADORAS

La mayoría de las plantas depuradoras del mundo no están equipadas para filtrar sustancias antibióticas y otros microcontaminantes farmacéuticos, por lo que los residuos persisten en el agua después de ser tratada. Estas plantas son un excelente caldo de cultivo para las superbacterias, ya que en ellas se mezclan las heces humanas (en las que existe una gran cantidad de bacterias) con los residuos antibióticos.

GRANJA PISCÍCOLA

El pescado de granja necesita medicación para sobrevivir en las zonas de confinamiento en las que se cría. Los antibióticos se vierten directamente al agua, por lo que la contaminación es directa.

Cuando los antibióticos llegan al medio ambiente, matan a las bacterias no resistentes. Las bacterias "resistentes" que quedan se multiplican y traspasan su resistencia a otras.

CAUSAS DE LA RAM

SEGUNDA PARTE

La recogida de muestras

Esta parte describe el descubrimiento de la bacteria multiresistente *E. coli* encontrada por Ecostorm en las muestras de agua recogidas en una selección de lugares de la India y estudiadas bajo la supervisión de Mark Holmes, profesor de la Universidad de Cambridge, en el verano de 2016.

La finalidad de la investigación fue doble. En primer lugar, se quiso investigar la presencia y los niveles de resistencia antimicrobiana (RAM) en el agua directamente adyacente a las fábricas de antibióticos de las zonas industriales colindantes con Hyderabad, Visakhapatnam, Delhi y Chennai, donde estudios preliminares habían indicado que los efluentes podían provenir de sus instalaciones. En segundo lugar, se quiso tener una panorámica del impacto que está teniendo la contaminación por antibióticos en la resistencia de las bacterias tomadas de los cursos de agua locales y de las depuradoras de agua, como por ejemplo las muestras recogidas de la depuradora más grande de Asia, situada en el suburbio de Hyderabad llamado Amberpet.

1. Resumen de los resultados

Teniendo en cuenta la gran cantidad de evidencias científicas existentes sobre la presencia de residuos de antibióticos y el crecimiento de la resistencia a los medicamentos en los alrededores de las fábricas indias (véase el cuadro “Antibióticos probados”), la investigación descrita más abajo pretende arrojar más luz acerca de la crisis de contaminación farmacéutica que sufren numerosos lugares de la India desde hace varias décadas. Puesto que la industria farmacéutica india se encuentra dispersa geográficamente en varios centros por todo el país, es probable que los resultados que ahora presentamos sean solo la punta del iceberg en lo que se refiere a la existencia de RAM causada por contaminación farmacéutica en India.

La bacteria *E. coli*, cultivada en muestras de agua extraídas de una selección de lugares de la India (entre ellas las fábricas de antibióticos, una depuradora que recibe efluentes industriales de las plantas de producción de medicamentos y cursos de agua cercanos a las zonas industriales) fue analizada en cuanto a su resistencia a la cefepima, cefpodoxima, ceftazidima, cefotaxima (todos ellos antibióticos del grupo de las cefalosporinas), ertapenem (un carbapenemo) y ciprofloxacino (una fluoroquinolona), que son comúnmente fabricados en India. El ertapenem y el ciprofloxacino se utilizaron como puerta de entrada para la detección de una resistencia más amplia a las clases de antibióticos a las que pertenecen, respectivamente, los carbapenemos y las fluoroquinolonas.

En total, de los 34 sitios analizados, se encontró que 16 albergaban bacterias resistentes a los antibióticos. De los 18 sitios en los que no se detectó resistencia, 12 muestras no contenían bacterias, por lo que no pudo analizarse su tasa de resistencia. La ausencia de bacterias podría tener relación con la presencia de una sustancia tóxica para las bacterias en el agua. Asimismo, el equipo de investigación realizó también controles de las fuentes de agua en cada una de las cuatro regiones visitadas.

De las fábricas de antibióticos analizadas, se encontraron tres, pertenecientes respectivamente a **Aurobindo Pharma (la de Hyderabad), Orchid Chemicals (en Chennai) y Asiatic Drugs and Pharmaceuticals (Delhi), a las que se puede calificar de focos de resistencia.**

En **cuatro de los sitios** (la Unidad VII de Aurobindo en Polepally, a 80 km al sudoeste de Hyderabad; la fábrica de Orchid Chemicals de Chennai; la depuradora de aguas residuales de Amberpet, y un afluente del río Musi) se detectó **resistencia a seis antibióticos, lo que significa una resistencia a los tres tipos de antibióticos más grandes: cefalosporinas, carbapenemos y fluoroquinolonas** (véase el cuadro).

En **ocho de ellos** se encontraron **bacterias resistentes a las cefalosporinas y a las fluoroquinolonas**. En otros **cuatro de estos** lugares **se encontró resistencia o a las cefalosporinas o a las fluoroquinolonas**, como se describe a continuación.



ANTIBIÓTICOS PROBADOS:

La **cefepima**, **cefpodoxima**, **ceftazidima** y **cefotaxima** son todos antibióticos del grupo de las cefalosporinas. Las cefalosporinas son antibióticos de amplio espectro (es decir, efectivos para una gran variedad de infecciones) utilizados en el tratamiento de la septicemia, neumonía, meningitis, infecciones de las vías biliares, peritonitis e infecciones de las vías urinarias. Se utilizan también de manera habitual para la profilaxis quirúrgica, es decir, para prevenir las infecciones después de una operación.

El **ertapenem** es un antibiótico del grupo de los carbapenemos. Los carbapenemos ocupan un lugar muy importante en nuestro arsenal de antibióticos. Utilizados a menudo como “antibióticos de último recurso”, son unos antimicrobianos de amplio espectro que se utilizan para tratar infecciones difíciles o multirresistentes, como la *Klebsiella pneumoniae* productora del enzima ESBL. El patógeno multirresistente *K. pneumoniae* se ha revelado como una causa importante de infecciones hospitalarias, especialmente entre los recién nacidos.

El **ciprofloxacino** es un antibiótico del grupo de las fluoroquinolonas. Clasificadas también como “medicamentos de último recurso”, las fluoroquinolonas son activas a la vez contra varias bacterias y desempeñan un papel muy importante en el tratamiento de infecciones bacterianas serias, en especial las infecciones hospitalarias y otras en las que se sospecha una resistencia a las clases de antimicrobianos más antiguas. Los nombres comerciales más comunes de las fluoroquinolonas son Cipro (**ciprofloxacino**), Levaquin (**levofloxacino**) y Avelox (**moxifloxacino**). En 2010, Levaquin fue el antibiótico más vendido en Estados Unidos⁴⁰. Prescritas a menudo de manera incorrecta para tratar dolencias relativamente menores, las fluoroquinolonas tienen unos efectos importantes pudiendo causar lesiones incapacitantes como son el desprendimiento de retina y la disfunción renal aguda.

2. Puntos de recogida - Focos de resistencia

Hasta donde los autores saben, es la primera vez que se analizan y publican los niveles de resistencia a los medicamentos en los alrededores de las fábricas de antibióticos que operan internacionalmente. Basándose en una amplia investigación documental y en los conocimientos adquiridos durante un viaje a Telangana y Andhra Pradesh en enero de 2016, así como en el informe⁴¹ publicado en marzo de 2016 a instancias del banco de inversiones sueco Nordea Asset Management, el presente trabajo muestra que la irresponsabilidad e ilegalidad de las prácticas de producción que se practican en la región desde hace décadas, y que están contribuyendo al desarrollo de las resistencias antimicrobianas, siguen intactas. En lugar de volver a visitar los lugares inspeccionados con anterioridad, el equipo de investigación visitó sitios nuevos, como las fábricas de Chennai y Delhi, a fin de determinar el grado de expansión del problema. Se descubrió que estos lugares también muestran índices de resistencia a los medicamentos, por lo que puede decirse que la contaminación de las fábricas de antibióticos es un fenómeno de alcance nacional.

BREVE HISTORIA DE LA CONTAMINACIÓN POR ANTIBIÓTICOS Y RESISTENCIA A LOS MEDICAMENTOS EN HYDERABAD



En la última década, una buena parte de los estudios científicos sobre contaminación farmacéutica en Hyderabad (donde se concentran la mayor parte de las fábricas de medicamentos de la India) se ha centrado en el antibiótico ciprofloxacino. En 2007, un equipo de científicos suecos analizaron los restos farmacéuticos contenidos en los efluentes provenientes de una depuradora de aguas residuales que servía a 90 fábricas de medicamentos en Patancheru, una zona industrial situada en las afueras de la ciudad. Las concentraciones de fármacos que se encontraron en algunas de las muestras de agua de la estación de tratamiento de efluentes industriales de Patancheru superaban a las que se habían encontrado en la sangre de los pacientes medicados. El nivel de concentración de ciprofloxacino encontrado era alrededor de un millón de veces mayor que los niveles que se encuentran habitualmente en los efluentes de las depuradoras de aguas⁴² residuales municipales y resulta tóxico para una amplia gama de organismos. Se estima que el vertido total de ciprofloxacino en un día es de 44 kg, lo que equivale al consumo total de este fármaco en cinco días en Suecia o, dicho de otra manera, lo que se necesita para tratar a toda una ciudad de 44.000 habitantes. Estudios posteriores mostraron que los residuos farmacéuticos habían contaminado los sedimentos de los ríos⁴³, los suelos⁴⁴, el agua subterránea y la superficial y el agua para consumo humano⁴⁵ a unos niveles hasta hace poco desconocidos. En 2013, los investigadores detectaron también resistencia a múltiples fármacos en este lugar⁴⁶.

Un estudio de seguimiento realizado en 2014 reveló que estaban proliferando una gran variedad de genes resistentes (hasta 81 tipos de genes identificados) a lo que en esencia se consideran “las clases mayores de antibióticos”, así como genes responsables de la movilización del material genético. El estudio se centró en el lago Kazipally —en las inmediaciones de Patancheru—, donde se vierten residuos provenientes de las farmacéuticas. Se estima que los genes resistentes son 7.000 veces más abundantes en este lago indio que en un lago sueco, donde se encontraron solo ocho genes resistentes⁴⁷.

En 2016, investigadores del Instituto de Tecnología de la India encontraron concentraciones “especialmente altas” de ciprofloxacino en la depuradora de aguas residuales de Amberpet, situada en el centro de Hyderabad, y en la que se tratan los efluentes industriales que provienen directamente de la estación de tratamiento de Patancheru a través de un tubo de 18 kilómetros de largo, así como en el río Musi, el mayor curso de agua que atraviesa Hyderabad. Las concentraciones de antibióticos eran mayor en la entrada a la depuradora de Amberpet⁴⁸.

El complejo industrial de Patancheru-Bollaram ha sido certificado como de “contaminación crítica”, según el índice CEPI (Comprehensive Environmental Pollution Index)⁴⁹, y un magistrado del Tribunal Supremo indio describió recientemente la estación de tratamiento de efluentes industriales de Patancheru como “un foco importante de contaminación”, advirtiendo que “si el gobierno de Telangana no despierta y hace algo para solucionar la degradación medioambiental a gran escala que sufren los estados de Patancheru-Bollaram, podría convertirse a cámara lenta en una tragedia comparable a la de Bhopal”⁵⁰.



Charcos de agua verduzca en los alrededores de la Unidad VII de Aurobindo en Polepally, Hyderabad. El agua salía por un sumidero hecho a propósito en uno de los muros.

Perfil de la compañía:

AUROBINDO PHARMA LTD

 Con sede en Hyderabad, Aurobindo Pharma Ltd es una de las empresas farmacéuticas integrada verticalmente más grande de la India y la cuarta productora de medicamentos genéricos⁵¹. Especializada en antiinfecciosos, fabrica tanto sustancias farmacéuticas activas (APIs, por sus siglas en inglés) como fármacos finales. A través de una red de subsidiarias muy extensa, la compañía tiene una presencia global importante, con 15.000 personas empleadas en 30 países, y exporta a más de 150 países de todo el mundo⁵². Su mercado es principalmente la exportación, y más del 87% de sus ingresos proviene de las actividades internacionales⁵³. Su actividad de producción de fármacos se concentra sobre todo alrededor de Hyderabad (donde tiene 18 fábricas) pero la compañía fabrica también en otras partes del mundo (con tres fábricas en Estados Unidos y una en Brasil)⁵⁴.

Aurobindo es una compañía que ha crecido muy rápidamente, con unos ingresos que han superado el 800% en la última década⁵⁵ y cuyo objetivo es alcanzar los 3.000 millones de dólares en 2017-2018⁵⁶. Este éxito se debe en buena medida a las adquisiciones internacionales, a un cambio en su línea de negocio que le ha llevado a estar menos centrada en las sustancias farmacéuticas activas y más en los fármacos finales, y a la creación de una marca propia con la que fabricar, comercializar y distribuir productos de marca blanca que no necesitan receta médica⁵⁷ a empresas como CVS Health⁵⁸. El mayor mercado de Aurobindo en el ejercicio fiscal 2015-16 fue el de Estados Unidos (un 55%), donde aseguran ser el séptimo distribuidor de medicamentos con prescripción médica⁵⁹. Su segundo mayor mercado es la Unión Europea, que representa el 28% de su negocio⁶⁰. La adquisición de las operaciones de Actavis en siete países miembros de la Unión Europea en el año 2014⁶¹ incrementó significativamente la cuota de mercado europeo de la compañía⁶². Además, su posición se vio reforzada por la compra de la inglesa Milpharm Pharma Ltd en 2006 y la fundación de APL Swift Services en Malta, país considerado “puerta de entrada” al mercado europeo⁶³. Actualmente, APL distribuye medicamentos fabricados por Aurobindo en los mercados de la UE bajo distintas marcas (véase más abajo).

Aurobindo Unidad VII, Polepally, distrito de Mahaboobnagar

La Unidad VII de Aurobindo Pharma está situada a 80 km al sudoeste de Hyderabad, en la zona económica especial de Polepally.

Desde su construcción en 2008, la fábrica se ha visto envuelta en múltiples controversias, en primer lugar porque se dijo que habían arrebatado los terrenos por la fuerza a los campesinos y después porque estos habían protestado al no recibir la compensación prometida⁶⁴. Ya en octubre de ese mismo año, empezaron también a oírse quejas por los niveles de contaminación farmacéutica que emanaban de la zona⁶⁵.

La Unidad VII es un centro de producción muy importante para Aurobindo, y desde mayo de 2016 cuenta con la aprobación de la US Food and Drug Administration, por medio de la llamada ANDA⁶⁶ para la fabricación de 76 medicamentos genéricos nuevos, casi un 30% del total de medicamentos aprobados en favor de la compañía⁶⁷. Esta unidad produce y procesa antibióticos y productos antirretrovirales para su exportación internacional.

La información de las aduanas y otros documentos oficiales muestran que la planta tiene una gran actividad comercial con Estados Unidos y Europa, siendo los antibióticos su principal producto de exportación. Según se desprende de los registros de aduanas, el gigante de la distribución estadounidense McKesson recibió cargas de amoxicilina directamente de la Unidad VII en 2015⁶⁸. A su vez, un documento de la Agenzia Italiana del Farmaco de enero de 2016 muestra que la Unidad VII estuvo implicada en “la producción primaria y secundaria” del antibiótico del grupo de las fluoroquinolonas, el ciprofloxacino, distribuido en Italia (las unidades I y III de las afueras de Hyderabad también estaban en la lista). Varias compañías europeas, entre las que se encuentran las subsidiarias de Aurobindo Milpharm Ltd. (Reino Unido) y APL Swift Services de Malta, aparecen también nombradas por sus funciones en la cadena de producción, como el control de calidad y la liberación de lotes⁶⁹.

Según los datos del servicio de aduanas estadounidense y la información obtenida en las etiquetas de los medicamentos, se fabricaron otros antibióticos en la Unidad VII, a saber: piperacilina, penicilina, moxifloxacina, levofloxacina, trimetoprima y metronidazol. En enero de 2016, la US Food and Drug Administration expresó su preocupación acerca de las prácticas de producción de la Unidad VII de Aurobindo, por medio de un documento legal (el llamado “Form 483”)⁷⁰.

Subsidiarias de Aurobindo en la Unión Europea y Estados Unidos

UNIÓN EUROPEA:

- Milpharm Ltd. (Reino Unido)
- Arrow Génériques, antigua Actavis France SAS (Francia)
- Puren Pharma GmbH, antigua Actavis Deutschland GmbH & Co. (Alemania)
- Aurobindo Pharma GmbH (Alemania)
- APL Swift Services (Malta)
- Aurobindo Pharma (Malta)
- Aurobindo Benelux BV, Aurobindo-Pharmacin (países del Benelux)
- Agile Pharma BV (Holanda)
- Aurex (Pharma) (Holanda)
- Aurobindo Pharma Italia S.r.l. (Italia)
- Aurovitas (España)

ESTADOS UNIDOS:

- Aurobindo Pharma USA Inc . (propietaria también de: Aurohealth LLC)
- Aurolife Pharma LLC
- AuroMedics Pharma LLC
- *Lista no exhaustiva obtenida de www.aurobindo.com y otras páginas web de la compañía.**



Tubo de desagüe en la pared de la fábrica de antibióticos de Orchid Pharma en Alathur, cerca de Chennai. Orchid asegura que esta fábrica utiliza una tecnología de gestión de residuos libre de vertidos.

A. RESISTENCIA TOTAL. Se detectó resistencia a las cefalosporinas, carbapenemos y fluoroquinolonas en los enclaves siguientes:

- **Aurobindo VII, en Polepally, a 80 km al suroeste de Hyderabad.** La estación se sitúa dentro del Parque Industrial Verde, un complejo bastante moderno. La entrada principal está vigilada por personal de seguridad, pero al recorrer el perímetro, el equipo de investigación observó lo que parecían efluentes estáticos en una piscina situada a medio camino de la parte derecha del bloque y adyacente al perímetro del muro. En la parte trasera, se vio con claridad un regato de lo que parecían aguas residuales que salían por debajo del muro del perímetro entre las grietas y formaban piscinas y charcos de agua en los alrededores antes de infiltrarse en el camino (las muestras se tomaron de aquí).
- **La fábrica de Orchid Chemicals situada en la zona industrial SIDCO de Alanthur, al sur de Chennai.** Orchid es la empresa más

grande y representativa de esta zona. El equipo de investigación encontró un fuerte dispositivo de seguridad en el perímetro de la fábrica, con guardas y cámaras. También había carteles en los muros prohibiendo tomar fotografías o utilizar los teléfonos móviles alrededor de la fábrica. En el puesto principal, el equipo de investigación fue informado de que la fábrica que había detrás, al otro lado de la carretera, también pertenecía a Orchid. Junto a esa segunda fábrica, el equipo vio una cárcava de aguas residuales originada por una tubería de descarga descubierta que salía de la fábrica, cerca de donde se tomaron las muestras.

- **El río Musi que desemboca en Edulabad, a las afueras de Hyderabad, cerca del pueblo de Pedhagudam.** En el lugar donde se tomaron las muestras, la espuma de los efluentes se veía claramente en la superficie. Este afluente y otros sirven para regar los campos de arroz colindantes por medio de tuberías.
- **La depuradora de aguas residuales de Amberpet.** La depuradora de aguas residuales de Amberpet es una gran estación situada en el lado sur del lago Hussein Nagar, en Hyderabad. Conocida como “la depuradora más grande de Asia”, recibe los efluentes farmacéuticos por un tubo de 18 km de largo proveniente de la estación de tratamiento de efluentes industriales de Patancheru, la cual sirve a un gran número de fábricas farmacéuticas. En un estudio de 2007⁷⁸, los niveles de ciprofoxacino encontrados en la estación de Patancheru batieron todos los récords. En 2013, los investigadores detectaron también resistencia a múltiples fármacos en este lugar⁷⁹. Más recientemente, en 2016, se encontraron concentraciones “excepcionalmente altas” de ci-

Perfil de la compañía:
ORCHID CHEMICALS



Orchid Pharmaceuticals es una farmacéutica india con sede en las inmediaciones de Chennai, en la provincial de Tamil Nadu. La empresa produce una gran variedad de cefalosporinas, una familia de antibióticos de amplio espectro utilizados tanto para uso doméstico como veterinario. También fabrica otros medicamentos no antibióticos⁷¹. La compañía tiene una presencia mundial y declara haber firmado acuerdos de colaboración con otras empresas en más de 70 países⁷². Entre las instalaciones con las que cuenta están una planta de elaboración de sustancias farmacéuticas activas, tres fábricas de preparados farmacéuticos y tres “campus de investigación”, todos en India.

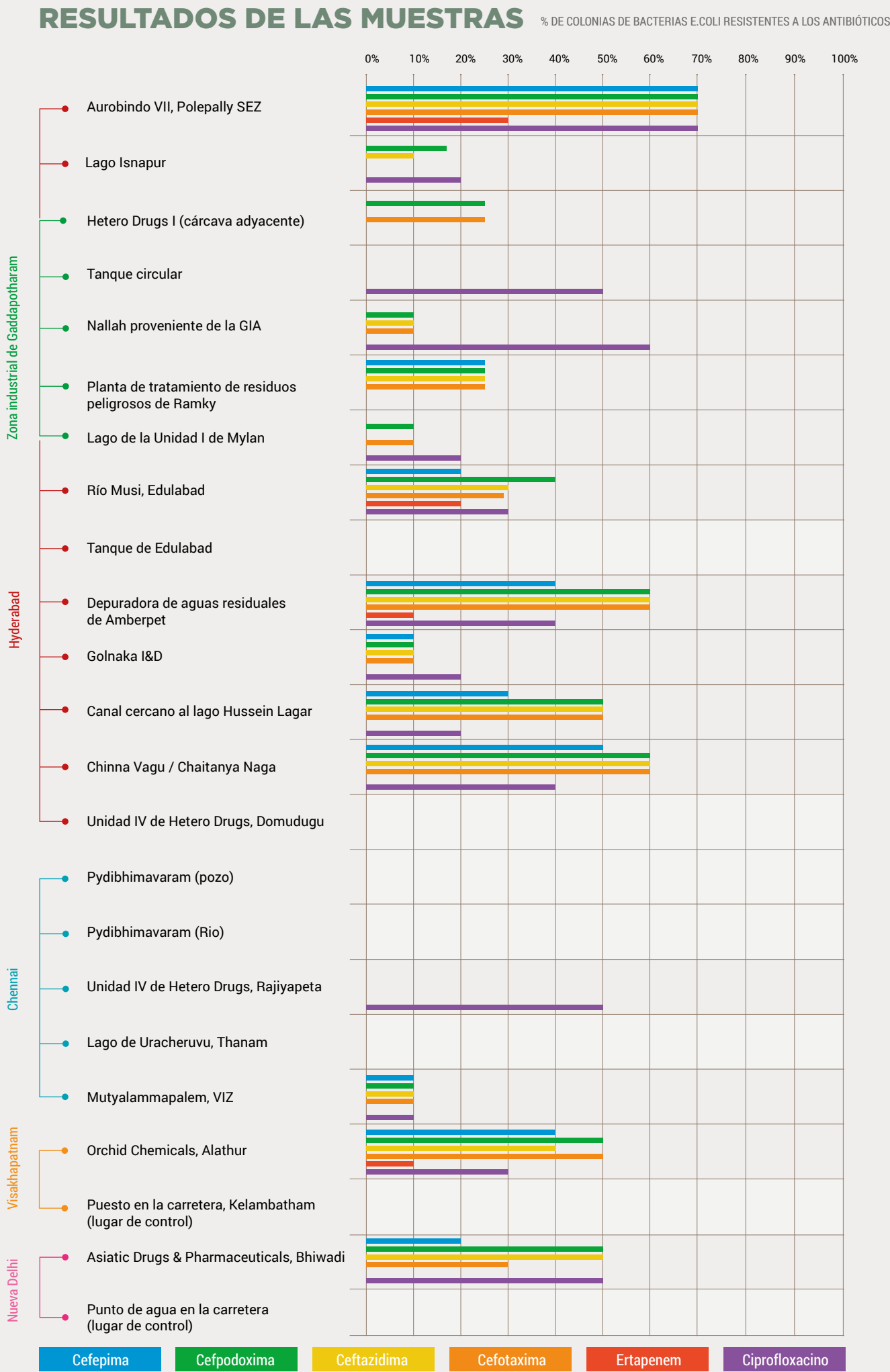
Orchid se enorgullece de batir records en cuanto a protección medioambiental, ya que según dice es “la primera preocupación” de la compañía⁷³. Asegura que su fábrica de sustancias farmacéuticas activas de Alathur tiene la primera “planta de tratamientos de efluentes respetuosa con el medio ambiente y con cero vertidos” de la India⁷⁴. Sin embargo, la investigación que se llevó a cabo para este informe encontró una tubería de descarga proveniente del muro que rodea la fábrica, y las muestras de agua que se recogieron en la acequia adyacente al perímetro y el análisis que se hizo después indicaron que había bacterias resistentes a los antibióticos.

La fábrica de Orchid de Alathur ha recibido en múltiples ocasiones la aprobación de los organismos reguladores internacionales, aunque debe indicarse que hasta el momento, estas inspecciones no toman en cuenta el criterio medioambiental (véase la tercera parte de este informe). La US Food and Drug Administration fue la última en inspeccionar y aprobar la fábrica en abril de 2016⁷⁵. Las acciones de la compañía subieron más del 13% gracias a esta aprobación⁷⁶.

Además de la subsidiaria que tiene en el Reino Unido, Orchid Europe Ltd, las investigaciones sobre la cadena de suministros han identificado una relación comercial de exportación entre Orchid Chemicals y distribuidores farmacéuticos de la Unión Europea (documentado más ampliamente en la tercera parte de este informe). Orchid Chemicals tiene también dos subsidiarias con sede en Estados Unidos (Orgenus Pharma y Orchid Pharma US) y es accionista de Bexel Pharmaceutical Inc. y Diakron Pharmaceuticals, Inc.⁷⁷.



Campos de arroz regados con el agua del río Musi.



Perfil de la compañía:
ASIATIC DRUGS AND PHARMACEUTICALS



Se sabe poco acerca de Asiatic Drugs & Pharmaceuticals Ltd. Fue fundada en 1998 y cuenta con una fábrica en la zona industrial RIICO, en Bhiwadi, al suroeste de Nueva Delhi. La compañía es especialista en producir antibióticos de la familia de las cefalosporinas, como cefpodoxima, cefuroxima y cefalexina, y penicilinas como amoxicilina, ampicilina y flucloxacilina. Entre sus clientes locales se encuentran una gran variedad de pymes indias, algunas de las cuales están en la lista de exportadores de APIs de la Unión Europea. También es cliente suya DSM Anti-Infectives India Ltd, una subsidiaria del grupo holandés Royal DSM⁸¹.

Las empresas pequeñas y especializadas en la elaboración de APIs como Asiatic Drugs and Pharmaceuticals son muy comunes en India. Distribuyen a empresas más grandes encargadas de crear los fármacos finales o exportar directamente al mercado de ultramar⁸². Esto hace casi imposible la identificación de todos los actores que participan en la cadena de suministros de cualquier fármaco, incluso para los organismos reguladores.

profloxacino en la depuradora de Amberpet y en el río Musi. Las concentraciones de antibióticos eran mayor en la entrada a la depuradora de Amberpet⁸⁰. (véase la infografía para más información).

B. RESISTENCIA EXTREMA: Resistencia a las cefalosporinas y a las fluoroquinolonas

Se encontró resistencia a las cefalosporinas y a las fluoroquinolonas en las muestras de agua tomadas en los siguientes enclaves:

- **Asiatic Drugs and Pharmaceuticals, Delhi.** Se tomaron muestras de aguas residuales sucias y malolientes de una cárcava situada en la esquina delantera de la fábrica y alimentada por tuberías que llegaban de dentro del recinto.
- **Zona industrial de Gaddapotharam, en Hyderabad: un gran lago en las proximidades de la Unidad I de Mylan y la Unidad XIII de Aurobindo.** Mylan asegura ser el líder del mercado indio en “nivel de vertido cero” y dice que todas sus fábricas de Hyderabad cumplen este principio⁸³. Sin embargo, el equipo de investigación supo que la planta Mylan I vierte en este lago, que está río abajo de la fábrica. El equipo tuvo noticias de que la Unidad XIII de Aurobindo, que está río arriba del lago, vierte en un tanque circular cercano y más abajo, en el

“nallah”⁸⁴ (véase el punto siguiente). Según la información de la Central Drugs Standard Control Organisation (CDSCO) de la India, la planta Mylan I elabora distintos fármacos, entre los que se encuentran los antibióticos moxifloxacina y gatifloxacina (ambos del grupo de los fluoroquinolones), y la clindamicina, utilizada sobre todo para tratar las infecciones causadas por las bacterias anaerobias como las infecciones de los huesos y las articulaciones.

- **El “nallah” abierto que va río abajo desde la zona industrial de Gaddapotharam hasta el valle Kazi-pally y los sistemas de tanques, en Hyderabad.** El agua corría con bastante profusión y rapidez por el “nallah”, proveniente de la zona industrial, y era de color negro. El



Agua sucia procedente de la planta Golnaka I&D de Hyderabad, en dirección al río Musi.



Mujer seleccionando pescado en la playa, cerca de Tikkavanipalem, Andhra Pradesh.



El ganado bebe agua procedente de la Unidad I de Hetero Drugs, cerca de Domudugu, Hyderabad.



Pipes protruding from exterior wall of Ramky Hazardous Waste Water Plant, Hyderabad.

equipo de investigación supo que los vertidos de la Unidad XIII de Aurobindo fluyen hasta este “nallah”.

- **El lago Isnapur que colinda con la zona industrial de Pas-hamylaram, en Hyderabad.** Las muestras de agua fueron tomadas de una cárcava de curso rápido que transportaba las aguas residuales de la zona industrial al lago. El equipo visitó la fábrica Aurobindo V, que está dentro de la zona industrial pero muy cerca del lago. Sin embargo, no se veían aguas residuales alrededor de la planta, solo tuberías.

- **Golnaka I&D (Intercepción y desviación).** La estación de intercepción y desviación de aguas residuales conduce los efluentes a la depuradora de aguas residuales de Amberpet desde varios puntos. Esta estación está localizada en la desembocadura de un amplio “nallah”, el cual comienza en el lago Hussein Sagar de Hyderabad, y vierte grandes volúmenes de residuos de la ciudad directamente en el río que hay por encima. Se tomaron muestras de agua dentro de la estación. El personal de la estación dijo que un 10% de los efluentes que entran (provenientes del “nallah” abierto del lago Hussein Sagar y mezclados en algún otro punto del curso) van a la depuradora de aguas residuales de Amberpet y un 90% queda sin tratar y fluye por un cauce excedentario hasta el río Musi y termina por unirse a él. Las muestras se tomaron en este “nallah” excedentario.

- **Canal cercano al lago Hussein Sagar, río arriba de la estación Golnaka I&D.** El equipo de investigación siguió el curso del “nallah” entrante, y recogió muestras en un punto cercano al lago Hussein Sagar. Las muestras se tomaron en el canal de aguas residuales, antes de su incorporación al Hussein Sagar.
- **Chinna Vagu/Colonia Chaitanya Nagar (pueblo).** Había un “nallah” abierto muy grande y contaminado que atravesaba esta zona, con espuma en la superficie. A un lado del “nallah” se había formado una piscina donde dos agricultores trabajaban con el agua hasta la cintura y había barbos nadando.
- **Agua marina en la costa cercana a Visakhapatnam, en un extremo de las tuberías de aguas residuales del complejo industrial Jawaharlal Nehru Pharma City, en el pueblo de Tikkavanipalem.** Jawaharlal Ne-

hru Pharma City es el mayor centro de actividad farmacéutica de la región de Visakhapatnam y cuenta con una “zona especial de exportación” en la que se congregan numerosas compañías farmacéuticas extranjeras, como la estadounidense Mylan; la subsidiaria de Pfizer, Hospira; la japonesa Eisai, la alemana Pharma Zell y la india SMS Pharmaceuticals⁸⁵. Al parecer, hay otras empresas que operan fuera de la zona especial como las empresas indias Aurobindo, Hetero y. Lupin Laboratories⁸⁶. La tubería de este complejo está enterrada en la arena y sale en el fondo del mar a varios cientos de metros de allí. Cuando estaba subiendo la marea, se tomaron muestras en el borde del agua cercana al lugar en el que estaba enterrada la tubería, localizable por los bloques de cemento que cubrían la arena para impedir que el tubo quedase al descubierto con el tiempo.

C. RESISTENCIA ALTA: Resistencia a las cefalosporinas y a las fluoroquinolonas

i. Resistencia a las cefalosporinas:

- **Cárcava adyacente a la Unidad I de Hetero, en la zona industrial de Gaddapotharam.** Se tomaron muestras del cauce emergente de las puertas de la fábrica.
- **Planta de tratamiento de residuos peligrosos de Ramky, zona industrial de Gaddapotharam.** Se recogieron muestras de las piscinas adyacentes a la parte trasera del perímetro, justo debajo de una cámara de seguridad y una torre de vigilancia. El agua salía claramente de dentro de la planta.

ii. Resistencia a las fluoroquinolonas:

- **Tanque abierto circular, zona industrial de Gaddapotharam.** Las muestras de agua se recogieron de la parte central del tanque, donde el agua permanece quieta. El agua era negra y parecía estar llena de residuos y partículas químicas.
- **Planta de Hetero IV, en Rajiyapeta, al sur de Visakhapatnam.** Se recogieron muestras de una esquina del gran tanque/depósito del pueblo, adyacente al perímetro de la fábrica. El día anterior a la visita del equipo de investigación, hubo un accidente en la fábrica. Un trabajador resultó muerto y dos gravemente heridos tras explotar un bidón de residuos proveniente de la unidad de producción de medicamentos. Los trabajadores se manifestaron después contra la falta de sistemas de seguridad y las negligencias de los propietarios. El equipo supo por un informante que Hetero negoció con la familia del hombre muerto, para evitar ir a los tribunales, en las horas posteriores al accidente. Para ello utilizó como intermediarios a los líderes del pueblo, quienes parecen recibir dinero de la empresa. Esta forma de actuar es habitual: se evita ir a juicio y que Hetero sea acusada de negligencia, además de librarse de pagar las compensaciones. El informante dijo también que la fábrica paga “extraoficialmente” 5.000 rupias al mes a la policía por sus servicios de protección. Cuando el equipo llegó a la puerta principal de la fábrica, había furgonetas antidisturbios aparcadas fuera.

Why the FDA Is Worried About Chinese Drugs in Your Medicine Cabinet

by Bloomberg News

October 28, 2015 – 10:00 PM GMT



China Drug Sales to the U.S. Grow Despite Safety Concerns at Home

by Bloomberg News

August 29, 2016 – 5:00 PM BST

the pharma letter

► Up to date news for the Pharmaceutical and Biotechnology industries

HOME NEWS IN DEPTH VIDEO CONFERENCE ROUNDUP FOCUS ON EVENTS COMPANIES REPORTS

YOU ARE HERE: HOME > BIOTECHNOLOGY

China's API industry is leading world production says new report

05-06-2014 [Comments \(2\)](#)

China's chemical drug preparation industry and active pharmaceutical ingredient (API) industry recorded...

To continue reading this article and to access exclusive features, interviews, round-ups and commentary from the sharpest minds in the pharmaceutical and biotechnology space you need to be logged into the site and have an [active subscription or trial subscription](#). Please [login](#) or [subscribe](#) in order to continue reading. Claim a week's trial subscription by signing up for free today and receive our daily pharma and biotech news bulletin free of charge, forever.

[Biotechnology](#) [Business Finance](#) [China](#) [Production](#)

THE HANS INDIA

HOME AP TELANGANA NATION NIR WORLD BUSINESS CINEMA SPORTS CRIME LIFE STYLE EDITOR'S DESK THE HANS

AND 24/7 SUPPORT TO HELP YOU ALONG

Rampant pollution in Hyderabad industrial areas

By Prabala Naveen Reddy | THE HANS INDIA | 01 Jun 2015 11:11 AM IST

On the UN-declared World Environment Day on June 5, observed the world over, it has become a ritual to think of the most contaminated sites, from the point of view of environmental degradation. One such patch on the face of the Earth is located on the outskirts of the Hyderabad city at Patancheru – Bollaram Industrial Estates, where more than 200 pharmaceutical manufacturing units are located, contributing 30% of India's bulk drug exports and likewise earning the much sought after foreign exchange for the State exchequer.

Smart Owner MARKET PRICE: ₹ 4,50,000 SMARTOWNER PRICE: ₹ 10,20,000

LATEST IN THIS SECTION

I'm an open book: Bella Thorne

Every actor is dispensable: Pankaj Thakker

The Stage Season 2 contestants creating a...

Chanderi in western avatar

An Italian affair on Day 1

FROM THE WEB

Discover the Mattress Sensation that Changed the Way...

Grepoli: Are you ready to conquer Ancient Greece?...

FiercePharma

A FierceMarkets Publication

PHARMA MANUFACTURING MARKETING PHARMA ASIA ANIMAL HEALTH DRUG DELIVERY VACCINE

Manufacturing

FDA finds China manufacturing plant full of holes, chipped paint and insects



FINANCIAL TIMES

Special Report: **Responsible Investing**

Pollution puts pharmaceutical supply chains under the spotlight

Rivers of shame spur manager to take action

THE ECONOMIC TIMES

Pharmaceuticals Trade Forex High leverage Start Now

Home > Industry > Auto > Banking/Finance > Cons. Products > Energy > Inf'l Goods/Sec > Healthcare/Biotech > Services > More >

Bookish Healthcare Pharmaceuticals

MARKET STATS: SENSEX 27,673 ▲ 30.49 NIFTY 50 8,983 ▲ 10.05 GOLD (MCX) (Rs/10g) 29,679.00 ▼ 30.00 USD/INR 66.71 ▼ -0.22

India relies on China for 90 per cent of drug raw materials

By Soma Chel, ET Bureau | Updated: Oct 29, 2014, 02:43 AM IST

NEW DELHI: Imagine a situation where an Indian soldier's medical kit is running out of essential drugs on a battle front. This may sound like a figment of imagination, but given India's acute dependence on China for key ingredients (active pharma ingredients) for several essential drugs including several antibiotics, the prospect of such a scenario isn't all that remote. India depends heavily on imports — over 90% — from China for many key raw materials (mostly intermediates and some active pharma ingredients) that go into the making of at least 15-odd essential drugs, reckons a Boston Consulting Group (BCG) and Confederation of Indian Industry (CII) report reviewed by ET.

India's acute dependence for key raw materials which are used to make at least 15 essential drugs can affect pharma industry if a situation arises where China stops their supply.

RELATED ARTICLES

- Boehringer Ingelheim India and Lupin enter agreement to market diabetes drug
- Tap 'positive energies' in Sino-India ties: China to media
- Prohibition key to India competing with China: Nishik Kumar

SPOTLIGHT

Home > Industry > Auto > Banking/Finance > Cons. Products > Energy > Inf'l Goods/Sec > Healthcare/Biotech > Services > More >

FINANCIAL TIMES

HOME WORLD UK COMPANIES MARKETS OPINION WORK & CAREERS LIFE & ARTS

Ranbaxy Laboratories

+ Add to myFT

Indian drugs: not what the doctor ordered

US regulators have banned imports from 39 laboratories in credibility crisis

Bitter pill

US approvals of generics from India

TERCERA PARTE

La cadena de suministros

Este informe visibiliza el peligro que supone para la salud humana y el medio ambiente las malas prácticas productivas y de tratamiento de los residuos utilizadas por las farmacéuticas en India. Sin embargo, el problema no es exclusivo de un país. En realidad, más del 90 por ciento de los medicamentos indios, incluidos los antibióticos, se elaboran con materias primas y APIs procedentes de China⁸⁷, a menudo en condiciones que parecen estar aumentando la resistencia a los medicamentos y menoscabando la salud de las personas que viven junto a estas fábricas.

Esta parte del estudio ofrece información sobre el papel de China en la cadena de suministros de los antibióticos. Con base en informes de inspecciones recientes, se han identificado empresas que no cumplen con las prácticas correctas de fabricación y se ha explorado la vinculación que tienen con empresas farmacéuticas de Estados Unidos y Europa (aunque estas prácticas no incluyen criterios ecológicos, su violación es un buen indicador de los problemas de fabricación que puede haber y las deficiencias en la cadena de suministros). Se ofrece después un panorama detallado (aunque parcial) de la cadena de suministros internacional de los antibióticos (que cubre China, India, Estados Unidos y la Unión Europea), obtenida tras analizar bases de datos oficiales, informes de aduanas, información de las compañías, informes de los organismos de inspección y estudios sobre el terreno realizados entre diciembre de 2015 y junio de 2016. En estos últimos se encontraron evidencias de que los problemas de contaminación persisten en varias de las regiones desde las que se suministran los medicamentos al resto del mundo. Si unimos esto a la información sobre contaminación recabada en los alrededores de las fábricas chinas, la imagen que se obtiene de la industria de los antibióticos es escalofriante.

1. Malas prácticas de fabricación: El papel de China en la cadena de suministros de antibióticos

La cadena de suministros farmacéutica es tan compleja y opaca que resulta casi imposible describir el viaje que recorre un producto farmacéutico desde que sale de la fábrica hasta que llega a la farmacia. Medir el impacto medioambiental de un medicamento concreto es casi imposible: las regulaciones de Estados Unidos y de la Unión Europea relativas a las prácticas correctas de fabricación se centran en la seguridad, pero actualmente no obligan a las empresas a implementar sistemas de protección medioambiental durante los procesos de elaboración de fármacos. Estos sistemas, así como las condiciones laborales, dependen exclusivamente del país y de la compañía fabricante de medicamentos. Las fábricas de India y China que exportan a los mercados occidentales están sujetas a inspecciones regulares para el cumplimiento de las prácticas correctas de fabricación. Sin embargo, estas inspecciones no pueden sancionar a una fábrica por contaminar, por no tratar sus aguas residuales o cualquier otro problema medioambiental. Incluso allí donde existe una regulación medioambiental, la responsabilidad de la supervisión y el cumplimiento de la misma descansa exclusivamente en las autoridades locales, quienes a menudo hacen la vista gorda. En el caso de la producción de antibióticos, la contaminación debería tomarse doblemente en serio, ya que sus consecuencias van más allá de las fronteras nacionales, en forma de resistencia antimicrobiana.

Aunque las inspecciones relativas a las prácticas correctas de fabricación solo pueden ofrecer una imagen parcial de las condiciones que existen en las farmacéuticas, la US Food and Drug Administration y la Agencia Médica Europea denuncian con frecuencia serias deficiencias en los sistemas de fabricación de las plantas chinas, conocidas por suministrar ingredientes antibióticos a empresas de la India, Estados Unidos y Europa, lo que constituye en sí mismo un grave riesgo sobre los medicamentos que importamos.

Las exportaciones de productos farmacéuticos y complementos alimenticios de China al resto del mundo han aumentado un 3 por ciento, hasta alcanzar los 56.000 millones de dólares en 2015. Casi 5.000 fábricas de medicamentos suministran al mercado doméstico, mientras más de 500 plantas venden a Estados Unidos⁸⁸. Las estadísticas oficiales muestran que la Unión Europea importó medicamentos de China con un volumen de negocio de 2.800 millones de

dólares en 2015⁸⁹, aunque en esta cifra no se incluyen las materias primas y las APIs que China importa de las farmacéuticas indias. En la actualidad, China es el mayor exportador de APIs⁹⁰ del mundo. Suministra más del 50% del mercado mundial⁹¹ y es el número uno del mundo en producción de sales de penicilina⁹². Más del 80% de las sales de penicilina que se hacen en China son exportadas a la India⁹³, donde se procesan en productos finales y se exportan una vez más a otros mercados de todo el mundo. En los últimos años, las empresas chinas han ganado también cuota de mercado internacional en el segmento de las pastillas⁹⁴.

Con esta presencia tan importante de China en las cadenas de suministro internacionales, los observadores de la industria farmacéutica están mirando muy de cerca la manera en la que se trabaja en este país. En un análisis publicado en enero de 2016, el sitio de información sectorial Pharma Compass señaló el problema de la resistencia a los antibióticos en China y la falta de observancia por parte de sus fábricas del código de prácticas correctas de fabricación como “los dos problemas fundamentales que podrían acabar con la cadena de suministros de China”⁹⁵.

Los fabricantes chinos han encabezado a menudo los titulares de los periódicos por infringir las regulaciones sobre prácticas correctas de fabricación y por su falta de sensibilidad ambiental. En junio de 2015, una investigación publicada por la organización SumOfUs denunció abiertamente una serie de incidentes graves de contaminación ocurridos en fábricas de antibióticos de China. El informe “Medicamentos tóxicos: Cómo determinadas compañías farmacéuticas contribuyen al aumento de superbacterias resistentes a los antibióticos”⁹⁶ reveló que las farmacéuticas más grandes como Pfizer, Teva y McKesson utilizan antibióticos de algunos de estos productores, a saber:

- United Laboratories – TUL (Bayannur, Mongolia Interior y Chengdu, provincia de Sichuan)
- Shandong Lukang (Jining, provincia de Shandong)
- North China Pharmaceutical Company – NCPC (Shijiazhuang, provincia de Hebei)
- CSPC Pharmaceutical Group (Shijiazhuang, provincia de Hebei)
- Sinopharm WeiQida (Datong, provincia de Shanxi)
- Harbin Pharmaceutical Group (Harbin, provincia de Heilongjiang)
- Tonglian Group (Hulun Buir, Mongolia Interior)
- Inner Mongolia Changsheng Pharmaceutical Co. Ltd. – antigua planta Shiyao Zhongrun del grupo CSPC Pharmaceutical (Hohhot, Mongolia Interior)

Solo en 2015, alrededor de 80 centros de producción chinos fueron sancionados por la US FDA con el llamado “Form 483”, que indica que una compañía ha cometido irregularidades en su proceso de fabricación⁹⁷. Estos sitios incluyen

fábricas que suministran a multinacionales farmacéuticas, y en algunos casos, asociaciones con empresas de Estados Unidos y Europa.

Por ejemplo, a finales de 2015, la fábrica Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co., de Taizhou, en la provincia de Zhejiang, que suministra a empresas como Hospira (ahora propiedad de Pfizer) y Merck & Co.⁹⁸, fue sancionada con la prohibición de importar a Estados Unidos sus productos, entre ellos los antibióticos, después de que una inspección de la FDA detectara varias deficiencias de producción⁹⁹. Zhejian-Hisun se asoció con Pfizer (formando Hisun-Pfizer Pharmaceuticals Co., Ltd., por un valor de 300 millones de dólares) en septiembre de 2012 para desarrollar, fabricar y comercializar una gran variedad de productos, como por ejemplo fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades infecciosas¹⁰⁰.

En enero de 2016, unos meses después de la prohibición a Zhejian-Hisun, la US FDA prohibió a Estados Unidos importar cualquier tipo de antibióticos y medicamentos para uso humano o animal fabricado en las inmediaciones de la fábrica de Zhejiang Hisoar, en Taizhou¹⁰¹, una vez más con el argumento de que no cumplía con el código de prácticas correctas de fabricación¹⁰². Zhejiang Hisoar, conocida por fabricar antibióticos como la clindamicina¹⁰³, dice ser el distribuidor de Pfizer, BASF, Sanofi y Novartis¹⁰⁴. En realidad, como informó Bloomberg, un informe bursátil de 2012 muestra que Hisoar tiene un acuerdo de 20 años para suministrar antibióticos a Pfizer Asia Manufacturing Pte Ltd., una subsidiaria de la empresa farmacéutica con base en Nueva York¹⁰⁵. Además, documentos de la compañía hablan de que en el año 2008, Zhejiang Hisoar entró en una “alianza estratégica de producción” con el gigante farmacéutico alemán Boehringer Ingelheim: a cambio de la experiencia y el soporte técnico de Boehringer, se acordó que Zhejiang Hisoar invertiría en una nueva planta dedicada específicamente a Boehringer Ingelheim en su nuevo centro de Chuannan, en la provincia de Zhejiang¹⁰⁶.

Los inspectores de la Unión Europea también han tomado medidas ante las violaciones de los centros de producción farmacéutica chinos. En 2015, la fábrica de The United Laboratories (TUL) en Zhuhai, provincia de Guangdong, que asegura ser el mayor fabricante del mundo de amoxicilina, recibió una declaración de incumplimiento por parte de inspectores rumanos, quienes tras comprobar la existencia de numerosos problemas, les retiraron el certificado de la Agencia Europea de Medicamentos para vender amoxicilina de sodio estéril, clavunalato de potasio estéril y el combinado de amoxicilina de sodio con clavunalato de potasio estéril en el mercado europeo¹⁰⁷. Se expidió un certificado que restringía el uso de estos productos en la elaboración de “sustancias médicas críticas” en Rumanía, Francia y el Reino Unido¹⁰⁸.

TUL es uno de los productores de antibióticos más grande de China. Con domicilio en las Islas Caimán, cuenta con al menos seis centros de producción esparcidos por China, entre ellos la fábrica de Zhuhai, que con sus siete líneas de



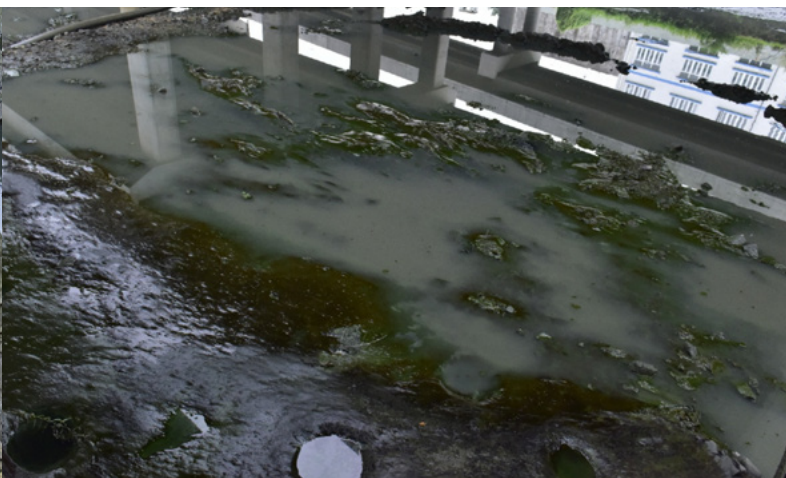
Residuos flotando en un río cercano a las empresas Yuin Market y Shenyuan Pharmaceuticals, Zhuhai.



Aguas residuales de una casa de Zhuhai vertiendo en una cloaca a cielo abierto.



Dos salidas de alcantarillado (una grande y otra pequeña) provenientes de Zhuhai United Laboratories desembocan directamente en el río Nanpai



La contaminación confluye en los ríos Nanpai y Beipai, bajo la autopista S3211. El edificio reflejado en el agua es el de Zhuhai United Laboratories.

producción fabrica miles de toneladas de antibióticos al año. Tiene también fábricas en Mongolia Interior y Chengdu, provincia de Sichuan, las dos incluidas en el informe de SumOfUs “Medicamentos tóxicos”. La fábrica de TUL de Mongolia Interior ha aparecido en la prensa en numerosas ocasiones y ha sido denunciada por las autoridades locales por su mala gestión de residuos, como por ejemplo, por verter aguas residuales en el cercano lago Wuliangsu. En 2008, se ordenó a la fábrica que suspendiera su actividad y que instalase un sistema adecuado de desechos, después de conocerse que había enterrado en secreto su basura en una zanja de 50 hectáreas. Se estaban vertiendo también efluentes en unos canales de irrigación que conectan con el río Amarillo¹⁰⁹.

Según el informe anual de TUL de 2015, la compañía recibió “subsidiarios incentivos” por un valor de 29.986.000 HKD a fin de “revitalizar las operaciones de ciertas subsidiarias chinas y desarrollar prácticas de producción respetuosas con el medio ambiente, prevenir la contaminación, mejorar las exportaciones y la tecnología”. Además, en octubre de 2015¹¹⁰, Zhuhai United Laboratories fue galardonada con el premio a la “empresa más limpia” de la provincia de Guangdong. Sin embargo, una visita al lugar en 2016 desveló que la zona que rodea a la fábrica está lejos de ser limpia.

Estudio de Caso

¿Un entorno fértil para las superbacterias? China utiliza residuos de antibióticos en la fabricación de fertilizantes



El proceso de fermentación de los antibióticos produce grandes cantidades de residuos. Los residuos farmacéuticos tienen la consideración de peligrosos, según la lista nacional de residuos peligrosos de China¹¹¹, lo que significa que deberían ser incinerados o enterrados para garantizar que son “desinfectados, desactivados, destruidos y exentos de riesgo”. Los fabricantes no suelen optar por la incineración, porque dicen que es costosa, y eligen en cambio darles un nuevo uso en algún otro lugar.

Con anterioridad a 2002, era una práctica habitual entre los fabricantes de medicamentos chinos utilizar los residuos de antibióticos como aditivos para la alimentación animal, y venderlos después en el mercado libre, donde había una gran demanda debido a sus proteínas y contenidos antibióticos. En febrero de 2002, este uso fue prohibido oficialmente por el gobierno chino¹¹². Desde entonces, transformar los residuos de antibióticos en fertilizantes se ha convertido en la manera más utilizada de dar salida a los residuos sólidos de las farmacéuticas. Aunque los expertos ven esto como un gran problema desde el punto de vista medioambiental y de salud humana, la falta de leyes o de una regulación específica que cubra a los fertilizantes facilita a las empresas esta práctica.

Shandong Lukang Pharmaceutical Co.

Shandong Lukang Pharmaceutical Co. dice ser la “fabricante de antibióticos líder de China”, y cuenta con una amplia cartera de elaboración de sustancias farmacéuticas activas y componentes intermedios en su haber¹¹³. Es conocida también por verter los efluentes de los antibióticos en el medio ambiente: En 2014, la cadena estatal china de televisión CCTV informó de que las aguas residuales de una de las unidades de producción de la compañía contenían más de 50.000 nanogramos de antibióticos por litro, unas 10.000 veces más que las concentraciones presentes en el agua limpia¹¹⁴. La investigación documental y las visitas a la fábrica de Lukang, así como las entrevistas a los locales realizadas en el verano de 2016 y que forman parte de este informe sugieren que la empresa lleva también muchos años vendiendo residuos sólidos de los procesos farmacéuticos para su uso como fertilizantes.

Existen documentos oficiales que lo corroboran: una evaluación medioambiental realizada por un organismo local sobre el impacto de las 12.000 toneladas de contaminación de antibióticos veterinarios que genera anualmente Lukang Pharmaceutical muestra que la empresa tiene firmado un contrato con la empresa Jining Lite Biotechnology Co. Ltd. para que se ocupe de la eliminación de sus residuos de fermentación¹¹⁵.

Nuestros investigadores fueron testigos de una “situación asquerosa, en la que había agua turbia, fétida y grasienta” en los alrededores de la fábrica. Donde confluyen los ríos Nanpai y Beipai, cerca de donde están las fábricas, la superficie del agua estaba cubierta de una capa de residuos negros. El equipo observó que había un desagüe humeante que vertía aguas residuales con una capa de espuma blanca en la superficie y pudo oler el “intenso y fuerte olor” desde la distancia. Existen desagües situados cada diez metros a lo largo de 400 o 500 metros de esta parte del río. En la esquina noreste de la fábrica de The United Laboratories, en la orilla opuesta del río, vieron espuma blanca en la superficie y tomaron nota del olor “indescriptible” que emitía el agua.

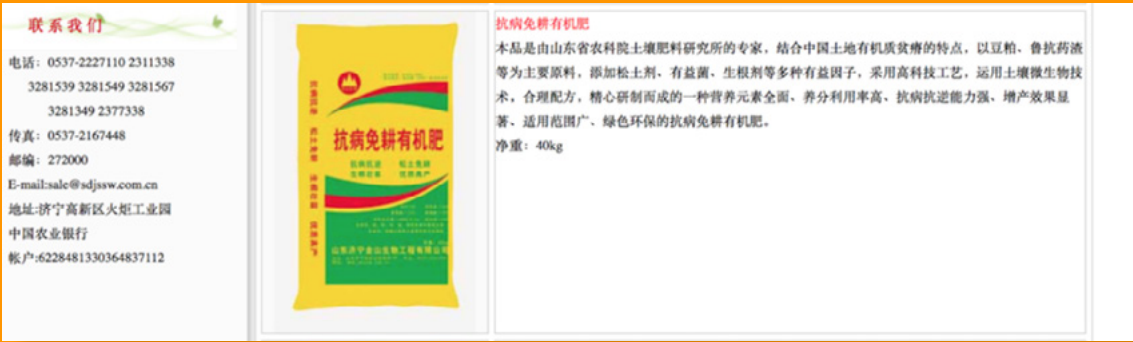
La planta de Zhuhai United Laboratories se encuentra en la Zona Industrial de Ciencia y Tecnología de Sanzao, uno de los centros de producción farmacéutica más grandes de la provincia de Guangdong. Los habitantes de Sanzao se quejan de que el agua está sucia y huele, a pesar de los intentos que ha habido por regular la contaminación que existe en el área adyacente al río Beipei. Según las autoridades municipales de Sanzao, algunas fábricas siguen vertiendo en secreto sus aguas residuales en el río. Tanto ellas como el Departamento de Protección Medioambiental local ha asegurado que introducirá un sistema de gestión, inspección y observancia más fuerte a fin de detener los vertidos ilegales. Según nuestras fuentes, sólo existe una depuradora en la zona, que no tiene capacidad suficiente para procesar los grandes volúmenes de efluentes que generan estas fábricas y que sin embargo, “apenas funciona”.

Jining Lite es una empresa que se dedica a fabricar fertilizantes y alimentos¹¹⁶.

Otro fabricante de fertilizantes, Shandong Jining Jishan Biotech Co. Ltd., explica en sus folletos publicitarios que “nuestro producto lo desarrollan especialistas del Instituto del Suelo y de los Fertilizantes de la Academia de Ciencia Agrícola de Shandong... entre los principales ingredientes se encuentran la harina de soja, los residuos farmacéuticos de la empresa Lukang Pharmaceutical...elaborados especialmente...fertilizantes verdes, respetuosos con el medio ambiente, resistentes a las enfermedades y para la siembra directa ecológica.”

En un mercado de fertilizantes de la ciudad de Shouguang, provincia de Shandong, y uno de los grandes centros de cultivo vegetal, se les mostró a nuestros investigadores bolsas de fertilizantes con la siguiente etiqueta: “fertilizante ecológico a base de harina de soja Yuanhong Pai”. En la parte trasera de las bolsas, se leía: “ingredientes: materias primas de la empresa Lukang (harina de soja de gran calidad, proteína animal) y humus. Resiste a las enfermedades y las plagas de las plantas y las reduce.”

El dueño de la tienda les dijo que había 40 tiendas en la zona vendiendo el mismo fertilizante. Cada día, millones de toneladas de vegetales provenientes de Shouguang son distribuidos por toda China y llegan también al mercado exterior.



Fertilizante de venta en línea entre cuyos compuestos se incluyen los “residuos farmacéuticos de Lukang Pharmaceutical”.



Vegetación muerta en el cauce del río cercano a la fábrica que tiene Zhuhai United Laboratories en Guangdong, China.

National Agency for Medicines and Medical Devices

Report No: *NCF/011/RO*

STATEMENT OF NON-COMPLIANCE WITH GMP

Exchange of information between National Competent Authorities (NCAs) of the EEA following the discovery of serious GMP non-compliance at a manufacturer¹

Part 1

Issued following an inspection in accordance with :
Art. 111(7) of Directive 2001/83/EC as amended

The competent authority of Romania confirms the following:
The manufacturer: **ZHUHAI UNITED LABORATORIES CO., LTD**
Site address: **Sanzao Science & Technology Park, National Hi-Tech Zone, Zhuhai, Guangdong, 519040, China**

From the knowledge gained during inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on **2015-04-02** , it is considered that **it does not comply with the Good Manufacturing Practice** requirements referred to in

- The principles of GMP for active substances referred to in Article 47 of Directive 2001/83/EC .

¹ The statement of non-compliance referred to in paragraph 111(7) of Directive 2001/83/EC and 80(7) of Directive 2001/82/EC, as amended, shall also be required for imports coming from third countries into a Member State.

2. La cadena de suministros de China a India y a los mercados internacionales

Las cadenas internacionales de suministros de medicamentos funcionan en secreto, lo que hace que solo tengamos una información muy fragmentada del origen y el destino de fármacos específicos. La información que se ofrece a continuación proviene de investigación documental y de un cuidadoso examen de los datos obtenidos a través de las fuentes de información públicas siguientes:

Base de datos EudraGMDP:¹¹⁷

La base de datos EudraGMDP la mantiene y opera la Agencia Europea de Medicamentos. Además de los informes de la Unión Europea sobre las prácticas correctas de fabricación, contiene los documentos de registro de los fabricantes, distribuidores e importadores de APIs de la Unión Europea. Es una base de datos abierta a todos lo miembros de la UEA (Unión Europea e Islandia, Liechtenstein y Noruega) y de acceso público a toda la información “que no tenga una naturaleza comercial o personalmente confidencial”¹¹⁸. Los estados miembros de la EEA introducen la información en la Base de datos EudraGMDP desde que está disponible. Aunque supone una valiosa fuente de información acerca de los fabricantes de “terceros países” que están suministrando al mercado europeo, es incompleta ya que no todas las autoridades competentes en Europa han puesto en marcha sistemas para que la información registral sea incorporada regularmente. En concreto, hay muy pocos datos sobre las importaciones a Francia y Alemania¹¹⁹.

Información disponible en Port Examiner sobre el servicio de aduanas de Estados Unidos:¹²⁰

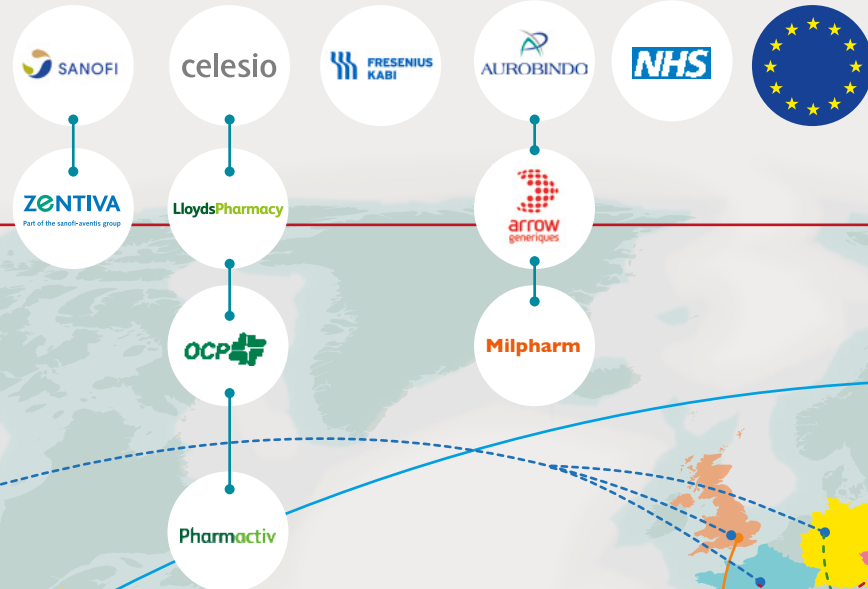
Port Examiner es un sitio web que compila los datos de importación de las aduanas estadounidenses, con información específica de los cargamentos que llegan a los puertos marítimos de Estados Unidos. Incluye los conocimientos de embarque y la declaración de aduanas, en la que se dan detalles de la identidad y dirección de la empresa que recibe la mercancía en Estados Unidos, así como una descripción del contenido del cargamento (las APIs se describen con su nombre específico) y su peso.

Central Drugs Standard Control Organisation (CDSCO) de India:

Es una página del gobierno indio alojada en el Ministerio de Salud del país. Los usuarios pueden acceder a las bases de datos de importación y exportación de medicamentos, donde se recoge información sobre las sustancias farmacéu-ticas (incluidos los antibióticos) que se importan a la India¹²¹ así como una información actualizada de las compañías indias que están autorizadas para exportar a la Unión Europea ¹²². Se proporcionan listas con los nombres y las direc-ciones de las empresas (además del número de centros de producción), las sustancias farmacéuticas activas específicas autorizadas para la exportación, y las fechas de inicio y fin de las licencias de exportación.

Empresas europeas relacionadas con farmacéuticas de India y China.

La gigante farmacéutica francesa **Sanofi** está relacionada con la producción contaminante a través de su subsidiaria checa **Zentiva**, que obtiene Ciprofloxacina de **Neuland Pharmaceuticals** (una farmacéutica india implicada en vertidos ilegales).



La investigación ha desvelado que **NHS** Trusts recibe directamente productos de **Aurobindo** o de otras marcas de su propiedad como **Milpharm** o **Arrow Generies**.

Pfizer comercia desde hace tiempo con empresas farmacéuticas contaminantes de India y China. Además de comprar sus antibióticos de base a **Aurobindo**, en India, tiene acuerdos comerciales con **Zhejiang-Hisun** y **Zhejiang Hisear**, en China, dos compañías a las que Estados Unidos ha vetado recientemente la importación de sus productos, incluidos los antibióticos. Su subsidiaria **Hospira** se ha visto envuelta en una serie de escándalos por malas prácticas de fabricación, el último, en agosto de 2016, terminó con una suspensión a la importación de 6 antibióticos en la Unión Europea.

La Unidad VII de **Aurobindo** en Polepally, cerca de Hyderabad, vende antibióticos directamente a **McKesson**, una distribuidora farmacéutica de San Francisco que distribuye un tercio de todos los medicamentos que se consumen diariamente en Norteamérica. En Estados Unidos los vende con la marca **NorthStar Rx**. **McKesson** también tiene fuertes conexiones con el gigante estadounidense **CVS Health**, su único cliente mayoritario, a quien vendió productos por un valor de 40.000 millones de dólares en el año fiscal cerrado en marzo de 2016. Tras adquirir el conglomerado alemán **Celesio** en 2014, **McKesson** tiene también una presencia significativa en la UE, y es propietaria de la cadena **Lloyds Pharmacy** (la segunda farmacéutica en el Reino Unido) y de las francesas **OCP** y **Pharmactiv**.

Las empresas chinas contaminantes tienen fuertes vinculaciones con los mercados europeos y estadounidenses, tanto directamente como a través de la exportación preliminar a India. **Fresenius Kabi Anti Infectives**, de Italia, importa la ampicilina y bencilpenicilina de **CSPC Zhongnuo**, una farmacéutica china vetada por los Estados Unidos.

Empresas chinas contaminantes o con malas prácticas de fabricación vinculadas a los mercados UE/EEUU.



Parabolic Drugs de la India (una compañía con una larga lista de infracciones en su sistema de producción), importa el antibiótico ceftriaxona de la empresa **CSPC Zhongnuo** antes de exportarlo a **Midas Pharma**, en Grecia.

Empresas contaminantes indias que fabrican antibióticos para los mercados europeos y estadounidenses.



ENCONTRADA RESISTENCIA A LOS MEDICAMENTOS

CADENA DE SUMINISTRO DE ANTIBIÓTICOS EN EL MUNDO

Estudio de caso
Aurobindo Pharma y su presencia en España



Con base en Hyderabad (India), Aurobindo Pharma tiene vínculos directos e indirectos con los mercados de exportación chinos y occidentales, por lo que es un caso representativo de estudio como productor farmacéutico presente en lugares geográficos claves y en todos los eslabones de la cadena internacional de fabricación de antibióticos. Sin perder de vista la información presentada en la segunda parte de este informe, este estudio de caso ahondará aún más en estas relaciones.

El análisis de las últimas licencias de importación de la CDSCO muestran que las unidades V y VI de Aurobindo en Patancheru, a las afueras de Hyderabad, poseen una licencia para importar ceftriaxona sódica, un antibiótico de la familia de las cefalosporinas, desde la fábrica que tiene la empresa Sinopharm Weiqida Pharmaceutical en Datong, provincia de Shanxi¹²³. En los últimos años, esta empresa de Datong ha recibido múltiples quejas del organismo local sobre contaminación medioambiental. En 2013, fue criticada por verter 30.000 toneladas de residuos, fundamentalmente líquidos residuales farmacéuticos, en el río Sanggan, al sur de Datong. Se supo también que una estación de tratamiento de residuos utilizada por varias subsidiarias de Sinopharm vertían efluentes en el río Yuhe¹²⁴. Según su informe anual de 2016, Aurobindo posee un 10% del Sino-Pharma Group Datong Weiqida, además de poseer el 100% de la empresa china All Pharma (Shanghai) Trading Company Ltd.¹²⁵, que es “responsable de todo el negocio en China continental”¹²⁶.

Las licencias de importación muestran también que Aurobindo se ha abastecido de ceftriaxona proveniente de la planta que tiene Zhuhai United Laboratories en Guangdong, otro foco de contaminación descrito anteriormente¹²⁷.

En términos de exportación, Aurobindo tiene una importante cuota de negocio en Estados Unidos, tanto con sus propias marcas como con aquellas de sus clientes. La información aduanera refleja que las fábricas de Aurobindo en Hyderabad exportan mucho a Estados Unidos. Por ejemplo, en julio de 2016, llegó a la subsidiaria estadounidense de Aurobindo, Aurobindo Pharma USA, Inc., un envío de más de nueve toneladas de antibióticos amoxicilina con clavunato de potasio, procedente de la Unidad VII de Aurobindo en Polepally, un lugar que, como se dijo anteriormente, está haciendo proliferar las bacterias resistentes a los medicamentos¹²⁸. En abril de 2015, más de ocho toneladas de amoxicilina con clavunato de potasio fueron enviadas directamente desde la Unidad VII de Aurobindo al gigante de distribución farmacéutica McKesson, entre cuyos clientes se incluyen, por ejemplo, el minorista CVS¹²⁹. La combinación de amoxicilina y clavulanato de potasio se utiliza para tratar una gran variedad de infecciones, como sinusitis, neumonía, infecciones de oído, bronquitis, infecciones de las vías urinarias y de la piel. Las unidades III, V y XII de Aurobindo, situadas en Bachupally, y la Unidad VI de Chitkul exportan también muy a menudo antibióticos a McKesson. Todas estas fábricas se encuentran a poca distancia de la gravemente contaminada zona industrial de Patancheru, en las afueras de Hyderabad, descrita en la segunda parte de este informe.

Aurobindo tiene también muchos vínculos con los mercados de la Unión Europea, tanto a través de sus propias subsidiarias como por su condición de proveedor de medicamentos a terceros. En Francia, por ejemplo, los productos de Aurobindo se venden con la marca Arrow Génériques, mientras que en el Reino Unido vienen con múltiples nombres como Milpharm Ltd., Actavis, Arrow, y Aurobindo. En Europa occidental (sobre todo Francia, Italia, España, Portugal, Bélgica, Alemania y Holanda) vende sus medicamentos indios con la marca Actavis¹³⁰, después de comprar en 2014 la parte europea de Actavis y a pesar de que algunas de estas marcas se han unido a otras desde entonces. Es el caso, por ejemplo, de Arrow Génériques, que ha reemplazado a Actavis Francia. Con todas estas marcas, Aurobindo vende sus productos a grandes consumidores de antibióticos, como el Sistema Nacional de Salud del Reino Unido y los hospitales franceses¹³¹.

Gracias a la información solicitada en verano de 2016 al amparo de la ley de transparencia del Reino Unido, pudo saberse que las organizaciones del servicio nacional de salud (los NHS trusts) Barts Health y Cheshire & Wirral Partnership están comprando antibióticos con la marca Milpharm, Actavis, Arrow y Aurobindo. Por ejemplo, Barts Health tiene a Milpharm (para la cefalexina, co-Amoxiclav, flucloxacilina y valaciclovir) entre su lista de proveedores. Cheshire & Wirral Partnership compran co-Amoxiclav a Aurobindo y cefalexina a Arrow Generics.



Además de vender medicamentos con sus marcas, Aurobindo exporta también APIs a terceros, quienes a su vez importan a la Unión Europea. Por ejemplo, su Unidad I de Medak, en las afueras de Hyderabad, aparece en la lista de importaciones de la Unión Europea con el antibiótico cefuroxima, que se envía a compañías de Grecia, Chipre y Polonia¹³².

La farmacéutica india Aurobindo aterrizó en España en el 2011 y en el 2014 ya se había convertido en una de las compañías que más fármacos vende en nuestro país. Parte de este éxito se debe al polémico sistema de subasta de medicamentos de la Junta de Andalucía, que promueve la compra de medicamentos a bajo coste. En 2014 el 95% de las ventas del laboratorio procedían del suministro a las farmacias andaluzas¹³³. Lo que destacan los opositores a esta oligopolio es que el problema reside “en que tres laboratorios, KRKA –esloveno–, Ranbaxy –indio– y Aurobindo –indio–, acumulan el 75% de las moléculas que se ponen a disposición de los pacientes”¹³⁴. A esta situación hay que sumarle, además, que desde el 1 de abril de 2014 Aurobindo compró la compañía Actavis Spain, que pasó a denominarse Aurovitas¹³⁵.

Por razones de brevedad, se incluyen otros vínculos de la cadena de suministros en la tabla de la página 36.

NDC 16714-651-01

Ciprofloxacin Tablets, USP 250 mg

PHARMACIST: PLEASE DISPENSE WITH MEDICATION GUIDE PROVIDED SEPARATELY.

30 Tablets

NORTHSTARTM

Pantone Reflex Blue C Pantone 348 C Black

Each film coated tablet contains: Ciprofloxacin hydrochloride equivalent to 250 mg of ciprofloxacin USP.

Usual Dosage: See package insert for Dosage and Administration.

Store at 20° to 25°C (68° to 77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Manufactured for: Northstar Rx LLC
Memphis, TN 38141.
Toll Free: 1-800-206-7821

Manufactured by: Aurobindo Pharma Limited
Hyderabad-500 090, India.

M.L.No.: 19/HD/A/95/F/R

N 3 16714-651-01 9

© 2005 NorthStar Healthcare Holdings

Revised: 04/2015

P 1413451

Batch:

Expiry:

3 N

65862-695-50 5

Each tablet contains: Metronidazole USP 500 mg.

Usual Dosage: See accompanying prescribing information.

Store at 20° to 25°C (68° to 77°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Protect from light.

Dispense in tight, light-resistant, child-resistant containers (USP).

M.L.No.: 22/MN/AP/2009/F/R

NDC 65862-695-50

Metronidazole Tablets USP 500 mg

Rx only 50 Tablets

AUROBINDO

Manufactured for: **Aurobindo Pharma USA, Inc.**
2400 Route 130 North
Payton, NJ 08810

Manufactured by: **Aurobindo Pharma Limited Unit-VII (SEZ)**
Mahaboob Nagar (Dt)-509302 India

Batch:

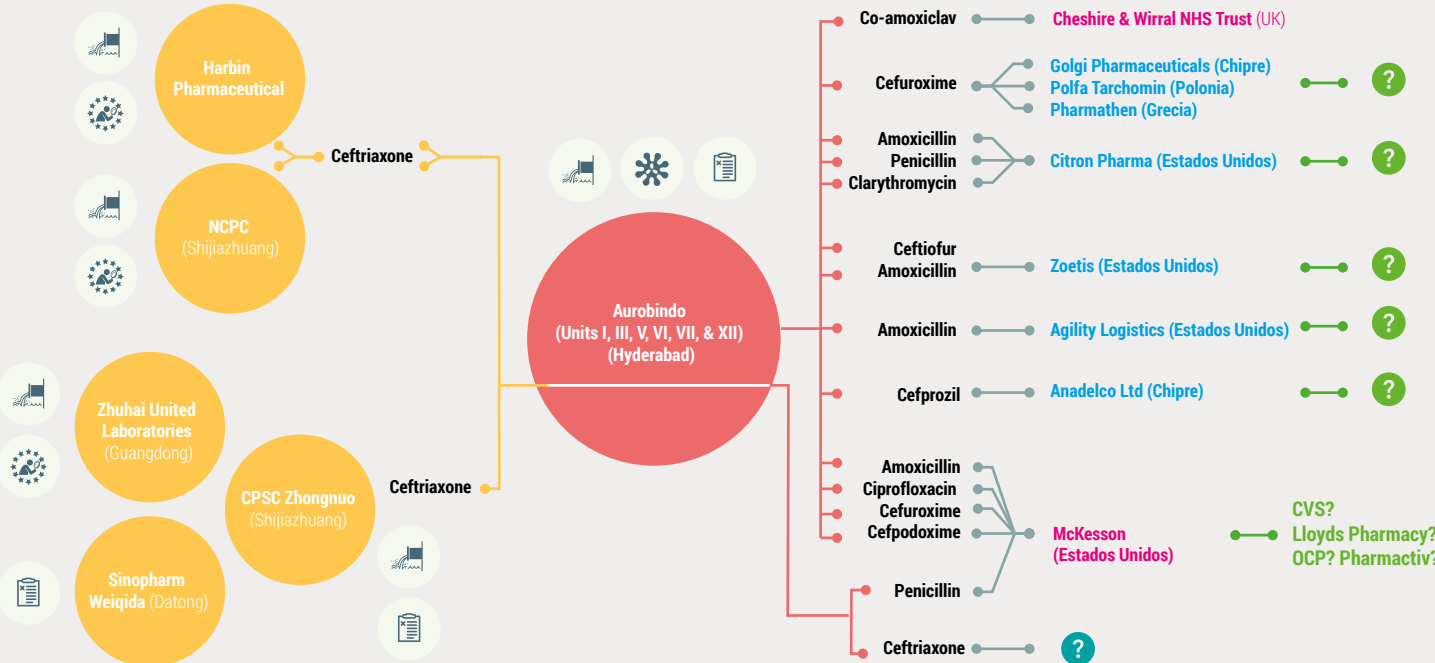
Expiry:

P 1413770

- a) La ciprofloxacina fabricada por Aurobindo y comercializada por Northstar Rx (subsidiaria de McKesson) se vende en Estados Unidos.
- b) Los antibióticos Metronidazole, fabricados en la Unidad VII de Aurobindo (Polepally, Hyderabad) se venden con marca Aurobindo en Estados Unidos.

DESENMASCARANDO LA CADENA DE SUMINISTROS MUNDIAL

La información que se presenta a continuación proviene de varias fuentes públicas como la base de datos EudraGMDP de la Agencia Europea de Medicamentos, registros aduaneros de Estados Unidos y datos de importación y exportación de la India. Es importante señalar que describir toda la cadena de vigilancia en los casos en los que hay más de dos países implicados es imposible con los datos que se publican. En los casos en los que pudimos determinar que una fábrica china (A) suministra una API específica (por ejemplo, ceftriaxona) a una empresa india (B), y que la ceftriaxona también fue vendida por B a clientes extranjeros (C), se hizo a efectos explicativos, si bien resulta imposible confirmar que la ceftriaxona presente en el medicamento comprado por C se origina en A.



Compañía que contamina el medio ambiente con sus vertidos de fábrica.

Bacteria resistente a los antibióticos encontrada en los alrededores de una o más fábricas de esta empresa.

Malas prácticas de fabricación: informe emitido por la UE a las compañías que no cumplen con la normativa sobre los métodos de producción. Entre los criterios contemplados en las inspecciones están: problemas de esterilidad; falta de documentación, etiquetado y trazabilidad; recursos inadecuados (personal cualificado, instalaciones, equipamientos y materiales) para la fabricación, el almacenamiento y el transporte de medicamentos; y falta de sistemas de revisión y revocación de los productos.

Documento de la USA FDA, Form 483: las empresas que no pasan la inspección de la FDA estadounidense. Los criterios cubren todo medicamento que haya sido adulterado o producido, empaquetado o almacenado en condiciones que hayan resultado dañinas para la salud humana o animal. Cuando se extiende este documento, la empresa suele recibir un veto a la importación desde esa instalación, que durará hasta que adopte las medidas correctivas pertinentes.



Conclusión

Este informe ha presentado evidencias de que los dos mayores proveedores de antibióticos y otras sustancias farmacéuticas activas a los mercados internacionales se han visto envueltos en grandes escándalos de contaminación en India y China. Las investigaciones realizadas sobre el terreno en India desvelaron los altos índices de resistencia a los antibióticos que se dan en los alrededores de las fábricas farmacéuticas. A su vez, estudios e investigaciones en China han sacado a la luz los fallos que aquejan al sistema de inspección de las fábricas y el potencial riesgo que supone que los residuos de los antibióticos se estén expandiendo por el suelo en forma de fertilizantes. Por último, hemos intentado desentrañar parte de la complejidad que envuelve a la cadena de suministros y que relaciona a estos fabricantes temerarios de India y China con compañías bien conocidas, cuyos medicamentos llenan los estantes de Europa y Estados Unidos. Gracias a nuestras investigaciones, también se ha sabido que los productos de marca blanca de estos fabricantes figuran en las bases de datos nacionales de medicamentos de toda Europa y Estados Unidos, y están siendo vendidos directamente a hospitales. En definitiva, los servicios de salud pública —que gastan miles de millones en curar y luchar contra la resistencia antimicrobiana (RAM)— están pagando una cantidad ingente de dinero, directa o indirectamente, a compañías que contribuyen a expandir esta resistencia a los antibióticos por medio de unas prácticas de fabricación negligentes.

En un momento en el que los gobiernos del mundo intentan contener la devastación y el costoso daño que la resistencia a los antibióticos está ya provocando en los sistemas sanitarios del mundo, es fundamental actuar urgentemente contra todas y cada una de las fuentes de resistencia provocadas por el hombre, ya sean de origen humano, animal o industrial. Siendo las primeras causas —el origen animal y humano— las más tratadas en los medios de comunicación y en las campañas de prevención institucionales nos vemos en la necesidad de denunciar la tercera y menos conocida: la contaminación industrial de las productoras de fármacos. Si alguna de estas fuentes no se combate, perderemos la batalla contra la RAM. El problema puede parecer lejano, pero vivimos en un mundo globalizado, donde lo que ocurre localmente afecta globalmente. Este año, una mujer falleció en Nevada, Estados Unidos, a causa de una infección resistente a 26 antibióticos distintos, todos los disponibles en el país. “La mujer, de 70 años, había contraído la infección tras ser hospitalizada en la India por una fractura de pierna, y ninguno de esos antibióticos accesibles, ni siquiera los que se utilizan cuando todos los demás fallan, pudieron salvarla”¹³⁶.

De todas las medidas que podemos emprender para frenar la resistencia a los antibióticos, la lucha contra la contaminación provocada por la fabricación de antibióticos es la más demandada. Existe cada vez más acuerdo sobre esto: aunque se ignoró por mucho tiempo como causa de la resistencia antimicrobiana, políticos y empresarios están ahora de acuerdo en que los vertidos de las fábricas deben controlarse urgentemente.

En su informe de diciembre de 2015 “Antimicrobials in Agriculture and the Environment: Reducing Unnecessary Use and Waste” (Los antimicrobianos en la agricultura y el medio ambiente: Reducir usos y desechos innecesarios), la publicación *Review on Antimicrobial Resistance* identificaba la contaminación provocada por la cadena de suministros farmacéutica como un factor causal de la expansión de la RAM y pedía a la industria que tomase medidas para controlarla, advirtiendo también que “los grandes compradores de antibióticos genéricos podrían incluir consideraciones de gestión medioambiental en sus decisiones de compra, incluyendo la cantidad de APIs y antibióticos que la compañía o

sus proveedores generan como residuos.”¹³⁷.

Como respuesta al informe final de la *Review on Antimicrobial Resistance*, publicado en mayo de 2016, el gobierno del Reino Unido¹³⁸ hizo una recomendación en septiembre de 2016 a fin de que se establecieran objetivos en cuanto a los niveles máximos de APIs antimicrobianas presentes en los vertidos asociados a la fabricación de fármacos; instó a las empresas farmacéuticas a que mejorasen sus sistemas de supervisión de emisiones de APIs en las plantas de producción directamente operadas por ellas y en las de terceros, y les exigió que apoyasen la instalación de estaciones de tratamiento de residuos para reducir o eliminar estos vertidos (véase el cuadro).

Otro paso importante se dio también en septiembre de 2016, cuando un grupo de grandes farmacéuticas como AstraZeneca, GSK, Johnson & Johnson, Pfizer y Sanofi publicaron una “Hoja de ruta sectorial para progresar en la lucha contra la resistencia antimicrobiana”, en la que se incluye una lista de medidas para reducir el impacto ecológico de la producción de antibióticos y se señala esta como prioritaria (véase el cuadro) El presidente de una de las empresas firmantes de esta hoja de ruta, DSM Sinochem Pharmaceuticals, pidió después un compromiso aún mayor al sector para que se comprometiesen a comprar APIs sólo a fabricantes no contaminantes y para que hubiese más transparencia en la cadena de suministros¹⁴⁰.

Estos compromisos constituyen un paso importante en la buena dirección, supeditado sin embargo a la velocidad con la que se lleven a cabo y a la transparencia de las medidas tomadas. Ahora, todas las partes deben actuar rápido para garantizar que las pruebas científicas de los vertidos de las fábricas y las evidencias del aumento alarmante de las resistencias antimicrobianas que esto está provocando —como se ha puesto de manifiesto en este informe— se



HM Government

Respuesta del gobierno del Reino Unido a *la Review on Antimicrobial Resistance*

Septiembre 2016¹³⁹

Recomendación 3. Reducir el uso innecesario de antimicrobianos en agricultura y su diseminación en el entorno

Recomendación 3.6. *Los organismos internacionales, los gobiernos y los organismos reguladores deberían diseñar políticas con base empírica y fijar objetivos vinculantes para combatir los vertidos de sustancias farmacéuticas activas con altos niveles de antimicrobianos.*

Recomendación 3.7. *Las empresas farmacéuticas deberían mejorar los sistemas de supervisión de emisiones de sustancias farmacéuticas activas en los centros de producción directamente operados por ellas o por terceros proveedores, así como apoyar la creación de instalaciones de tratamiento de residuos que reduzcan o eliminen los vertidos de APIs. Tales esfuerzos deben basarse en acuerdos voluntarios, transparentes y auditables, con un sistema consistente de “certificaciones de calidad” aplicado al producto final y basado en los criterios de “responsabilidad medioambiental”.*

tomen en serio y sirvan para promover el cambio en el terreno. Con esto en mente, se ofrecen a continuación una serie de recomendaciones. Los actores que pueden cambiar esta situación son: los grandes compradores de antibióticos, como los servicios públicos de salud y los minoristas farmacéuticos; la propia industria farmacéutica; los inversores institucionales comprometidos con la gestión responsable de sus fondos; y los políticos de Europa, Estados Unidos y otros mercados regulados.

Hoja de ruta sectorial para progresar en la lucha contra la resistencia antimicrobiana¹⁴¹

Septiembre 2016¹²²

1) Apoyamos medidas para reducir el impacto medioambiental de la producción de antibióticos y, para ello:

i. Revisaremos nuestras propias cadenas de producción y suministro para asegurarnos de que las prácticas utilizadas sirven para controlar los vertidos de antibióticos al entorno.

ii. Estableceremos un marco común de gestión de residuos de antibióticos, basado en experiencias anteriores como la de la iniciativa Pharmaceutical Supply Chain Initiative-PSCI¹⁴² y empezaremos a aplicarlo en nuestra propia cadena de producción y suministro en 2018.

iii. Trabajaremos con otras partes interesadas en el desarrollo de un mecanismo práctico de transparencia que demuestre que nuestras cadenas de suministro reúnen los estándares acordados en el marco común.

iv. Trabajaremos con expertos técnicos independientes a fin de diseñar políticas con base empírica y de previsión de riesgos que combatan los vertidos de altas concentraciones de antibióticos y fijaremos un sistema de buenas prácticas para reducir el impacto medioambiental de estos vertidos para el 2020.

Empresas signatarias:

• Allergan

• AstraZeneca

• Cipla

• DSM Sinochem Pharmaceuticals

• F. Hoffman-La Roche Ltd., Suiza

• GSK

• Johnson & Johnson

• Merck & Co., Inc., Kenilworth, New Jersey, Estados Unidos.

• Novartis

• Pfizer

• Sanofi

• Shionogi & Co., Ltd.

• Wockhardt

45

RECOMENDACIONES PARA LOS POLÍTICOS

Los organismos reguladores se centran cada vez más en adoptar un enfoque integrado para la salud pública, donde se tienen en cuenta la multiplicidad de factores que afectan a la salud humana. Los problemas ecológicos, como la contaminación farmacéutica y, en particular, su contribución a la resistencia a los antibióticos, no pueden pasarse por alto. La Comisión Europea ha publicado varios estudios que muestran el grave problema que supone la contaminación farmacéutica para los ecosistemas y la salud humana. Sin embargo, en septiembre de 2016, momento en el que se redacta este informe, no se sabe aún nada de su Plan estratégico para las farmacéuticas y el medio ambiente, previsto en un principio para 2015.

Los legisladores de Europa y Estados Unidos deberían:

- Incluir los criterios medioambientales en sus estándares de prácticas correctas de fabricación a fin de combatir la contaminación de los sistemas de producción. En su informe de diciembre de 2015, la *Review on Antimicrobial Resistance* recomendó que en la normativa sobre prácticas correctas de fabricación, se incluyesen límites permitidos de concentración de antibióticos en el agua, que es también el enfoque adoptado ahora por el gobierno del Reino Unido (véase el cuadro). Además, deberían endurecerse las inspecciones a las fábricas, de manera que aquellas que no cumplan con las prácticas correctas de producción pierdan el acceso a los mercados internacionales. Los estándares de prácticas correctas de fabricación se han armonizado ampliamente y se aplican en todas las compañías que importan APIs y otros fármacos en la Unión Europea y Estados Unidos;
- operar con más transparencia en la cadena de suministros del sector farmacéutico, pidiendo a las compañías que revelen el origen de sus medicamentos y los datos de la fábrica que desarrolló las materias primas. De este modo no sólo se mejorarían las prácticas de producción sino que se protegería mejor al paciente gracias a la trazabilidad de los productos farmacéuticos.
- apoyar públicamente la inversión en investigación y desarrollo de nuevos antibióticos, como demandó la industria farmacéutica en enero de 2016, pero a condición de que las compañías se comprometan a limpiar sus fábricas y las de sus cadenas de suministro¹⁴³.

RECOMENDACIONES PARA LOS GRANDES COMPRADORES DE ANTIBIÓTICOS

- Poner en una lista negra a aquellas farmacéuticas que contribuyen a expandir la resistencia a los antibióticos porque utilizan prácticas de producción irresponsables.
- Pedir a la industria farmacéutica que limpie sus cadenas de suministro y mejore la transparencia en cuanto a la trazabilidad de sus medicamentos.
- Revisar los criterios éticos de contratación pública e incluir en los contratos de compra los criterios medioambientales y de protección frente a la resistencia a los antibióticos.
- Revisar todos los mecanismos de contratación pública relacionados, incluidos los códigos de conducta de los proveedores, con vistas a extender una cultura medioambiental y de freno a la RAM en todas las políticas importantes.
- Promover leyes que permitan incorporar los criterios medioambientales en los estándares de prácticas correctas de fabricación.



Árbol muerto en el terreno anegado cercano al pueblo de Thanam. A lo lejos se divisa el centro farmacéutico Jawaharlal Nehru Pharma City, junto a Visakhapatnam.

RECOMENDACIONES PARA LAS EMPRESAS FARMACÉUTICAS

- Solicitar que todos los proveedores pongan en marcha medidas efectivas de prevención y control de la contaminación y que mejoren los estándares de gestión de residuos. En ellas deberían incluirse sistemas especializados de tratamiento de aguas residuales y otras medidas que minimicen los residuos provenientes de la producción, por ejemplo la implantación de un límite máximo de concentración de antibióticos en el agua.
- Aplicar políticas de transparencia total, adoptar tecnologías de producción limpias, y asumir políticas de prevención en las cadenas de suministro. Estas prácticas son ya una realidad en otros sectores, por ejemplo en la industria electrónica y textil. Por ejemplo, muchos minoristas de ropa han mejorado la transparencia en sus cadenas de suministro después de la tragedia del Rana Plaza en Bangladesh, en el año 2013, creando, entre otras medidas, una lista con las fábricas de las que se surten¹⁴⁴.
- Participar activamente en la recogida de datos y en las iniciativas independientes que tienen como objetivo mejorar la transparencia corporativa y permitir la difusión de buenas prácticas, como es el caso de la próxima AMR Benchmark, un proceso de control estandarizado de la resistencia a los antibióticos promovido por la fundación Access to Medicine¹⁴⁵.

RECOMENDACIONES PARA LOS INVERSORES

Los inversores pueden desempeñar un papel fundamental presionando y controlando a las farmacéuticas a fin de que terminen con la contaminación en sus cadenas de suministro. Las principales demandas de los inversores encaminadas a provocar un cambio cultural en la industria incluirían:

- Exigir a las farmacéuticas en las que invierten que desvelen la identidad de las empresas que les suministran las sustancias farmacéuticas activas y otras medicinas;
- exigir que estas empresas pongan en marcha un programa de responsabilidad para sus distribuidores, en los que se incluyan objetivos medioambientales medibles y estándares de calidad que puntúen y comparen el rendimiento del proveedor;

- no invertir en empresas o fabricantes que se hayan visto envueltos en escándalos de contaminación y pedir que todas las compañías en las que invierten tengan una lista negra de proveedores farmacéuticos que no cumplen los estándares contemplados en los programas de responsabilidad.

La contaminación farmacéutica está poniendo en peligro la salud humana y los ecosistemas de todo el mundo. Existe una tendencia al alza en el consumo de medicinas para las próximas décadas, por lo que se debe actuar de una manera rápida y decidida para detener un problema que de momento parece relativamente gestionable. Dada la dimensión global de las crisis de la RAM, la contaminación por antibióticos es un factor claramente prioritario y debería movilizar a la comunidad internacional y a los fabricantes de medicamentos. Sin embargo, a largo plazo, será necesaria una respuesta global y de mayor envergadura dirigida a todos los factores que provocan la contaminación farmacéutica. La historia nos demuestra que si no conseguimos actuar ahora, como nos dicen los científicos, el problema será mayor en el futuro. Todavía es posible prevenir esta crisis y evitar que se convierta en un problema incontrolable.



Habitantes de Tikkavanipalem recogen agua de un pozo contaminado. Este pueblo se encuentra río abajo del centro farmacéutico Jawaharlal Nehru Pharma City, cerca de Viashkapatnam. Aunque cuentan con una depuradora de agua en el pueblo, para la mayoría de los habitantes resulta muy cara utilizarla, y de todas formas, lleva rota ya un tiempo. Las 400 familias que viven en este pueblo se ven obligados a utilizar el agua de esta fuente. Las consecuencias ya se conocen: sangrado y abortos para las mujeres, ictericia, asma, problemas estomacales (sobre todo en los niños), cáncer y un aumento de los casos de mortalidad inexplicada.

1. Healio - Infectious Disease News, 04.08.2016, Experts call for response to antibiotic resistance similar to AIDS, <http://www.healio.com/infectious-disease/antimicrobials/news/in-the-journals/%7Bb6b3b210-d5b2-44df-990a-3fb39bf2dac1%7D/experts-call-for-response-to-antibiotic-resistance-similar-to-unaid>s

2. Antimicrobial resistance in G7 Countries and beyond. Economic Issues, Policies and Options for Action, <http://www.oecd.org/els/health-systems/Antimicrobial-Resistance-in-G7-Countries-and-Beyond.pdf>

3. Proyecto de declaración política de la reunión de alto nivel de la Asamblea General sobre la resistencia a los antimicrobianos, http://www.un.org/pga/71/wp-content/uploads/sites/40/2016/09/DGACM_GAEAD_ESCAB-AMR-Draft-Political-Declaration-1616108-Spanish.pdf

4. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance, chaired by Jim O'Neill, https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf

5. Comunicado de los líderes del G20, 06.09.2016, <http://en.people.cn/n3/2016/0906/c90000-9111018.html>

6. Nota de prensa: Reunión de alto nivel sobre la resistencia a los antimicrobianos <http://www.un.org/pga/71/2016/09/21/press-release-hl-meeting-on-antimicrobial-resistance/>

7. Véase, por ejemplo, SumOfUs, junio de 2015, Medicamentos tóxicos: Cómo determinadas compañías farmacéuticas contribuyen al aumento de superbacterias resistentes a los antibióticos, https://s3.amazonaws.com/s3.sumofus.org/images/BAD_MEDICINE_final_report.pdf y Nordea Asset Management, marzo de 2016, Impacts of Pharmaceutical Pollution on Communities and Environment in India (informe publicado por Changing Markets y Ecostorm) <http://www.nordea.com/en/responsibility/responsible-investments/responsible-investments-news/2016/New%20report%20on%20pharma%20industry%20in%20India.html>

8. Proyecto de declaración política de la reunión de alto nivel de la Asamblea General sobre la resistencia a los antimicrobianos. http://www.un.org/pga/71/wp-content/uploads/sites/40/2016/09/DGACM_GAEAD_ESCAB-AMR-Draft-Political-Declaration-1616108-Spanish.pdf

9. Sistema Público de Salud de Inglaterra (2014). Información recopilada sobre la resistencia a los antimicrobianos, <https://www.gov.uk/government/collections/antimicrobial-resistance-amr-information-and-resources>

10. La 'presión selectiva' se refiere a cualquier cambio en el medio ambiente que provoca mutaciones concretas para sobrevivir.

11. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. AEMPS (Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios), <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf>

12. Organización de Consumidores y Usuarios (OCU): "Resistencia antibiótica: un grave problema", <https://www.ocu.org/salud/medicamentos/noticias/resistencia-antibiotica-grave-problema>

13. Noticia de el periódico El País: "El abuso de antibióticos en animales amenaza a millones de personas" http://elpais.com/elpais/2016/11/20/ciencia/1479671893_298798.html

14. ISGlobal. Los 4 frentes de batalla contra la resistencia a los antibióticos <https://www.isglobal.org/informe-la-batalla-contra-las-resistencias#nuevas-armas>

15. The State of the World's Antibiotics, 2015. European Center for Disease Dynamics, Economics & Policy (ECDC) http://www.cddep.org/publications/state_worlds_antibiotics_2015

16. European Center for Disease Dynamics, Economics & Policy (ECDC). "European Parliament approves plan to prevent unnecessary use of antibiotics in farm animals. http://ecdc.europa.eu/en/eaad/antibiotics-news/_layouts/forms/News_DispForm.aspx?ID=12&List=f08f5a04-7f92-41cf-b4ef-d54289bc1a88&Source=http%3A%2F%2Fecdc.europa.eu%2F%2Fead%2FPages%2FHome.aspx

17. Larsson, D.G.J., de Pedro, C., Paxeus, N., 2007. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. J. Hazard. Mater. 148, 751–755. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.07.008> and Lindberg RH, Wennberg P, Johansson MI, Tysklind M, Andersson BA. 2005 Screening of human antibiotic substances and determination of weekly mass flows in five sewage treatment plants in Sweden. Environ. Sci. Technol. 39, 3421–3429. (doi:10.1021/es048143z); Fick, J., Söderström, H., Lindberg, R.H., Phan, C., Tysklind, M., Larsson, D.G.J., 2009. Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. Environ. Toxicol. Chem. 28, 2522–2527. <http://dx.doi.org/10.1897/09-073.1>; Rutgersson C, et al. 2014 Fluoroquinolones and qnr genes in sediment, water, soil, and human fecal flora in an environment polluted by manufacturing discharges. Environ. Sci. Technol. 48, 7825–7832. (doi:10.1021/es01452a); Bengtsson-Palme, J., Boulund, F., Fick, J., Kristiansson, E., Larsson, D.G.J., 2014b. Shotgun metagenomics reveals a wide array of antibiotic resistance genes and mobile elements in a polluted lake in India. Front. Microbiol. 5, 648. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2014.00648>

18. Alianza para el uso prudente de los antibióticos (APUA), 2014, General Background: About Antibiotic Resistance, http://www.tufts.edu/med/apua/about_issue/about_antibioticros

shtml

19. Día Europeo para el uso prudente de los antibióticos – Información para los expertos, <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/antibiotics-get-informed/factsheets/Pages/experts.aspx>

20. U.S. International Trade Commission, 2007, The Emergence of India's Pharmaceutical Industry and Implications for the U.S. Generic Drug Market, <https://www.usitc.gov/publications/332/EC200705A.pdf>

21. Financial Times, 09.09.2015, Indian drugs: Not what the doctor ordered, <http://www.ft.com/cms/s/0/de0ca3f4-5581-11e5-97e9-7f0bf5e7177b.html#axzz3xtlnK4hw>

22. Deutsche Bank, 2008, India's pharmaceutical industry on course for globalisation, https://www.dbresearch.com/PROD/CIB_INTERNET_EN-PROD/PROD000000000224095.pdf

23. Center for Infectious Disease Research and Policy, 13.09.2016, Study finds 'alarming' resistance levels in neonatal sepsis in India <http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2016/09/study-finds-alarming-resistance-levels-neonatal-sepsis-india>

24. CDDEP, 2015, Estado de los antibióticos 'en el mundo 2015, https://cddep.org/sites/default/files/swa_2015_final.pdf

25. CDDEP, 2015, op. cit.

26. The Hindu, 16.11.2015, "Lifting moratorium on industrial growth a death sentence": <http://www.thehindu.com/news/cities/Hyderabad/lifting-moratorium-on-industrial-growth-a-death-sentence/article7882527.ece>

27. La última revisión que ha hecho el gobierno indio del índice CEPI (Comprehensive Environmental Pollution Index), en el que se puntúa la contaminación de las zonas industriales, parece destinada a reducir la "puntuación" de las zonas de "contaminación crítica" identificadas por los organismos reguladores de la contaminación del país. En realidad, la simplificación del índice en 2015 fue descrito por el The Economic Times como "un guiño a la industria" http://articles.economictimes.indiatimes.com/2015-04-11/news/61041378_1_water-pollution-pollution-levels-industrial-clusters. Un documento publicado en abril de 2016 por el organismo regulador central de la contaminación india oficializó este nuevo enfoque y justificó la revisión del índice: http://cpbc.nic.in/upload/Latest/Latest_120_Directions_on_Revised_CEPI.pdf. Véase también: The Deccan Chronicle, 08.06.2016, Pollution regulations ignore human factor; Patancheru-Bollaram residents in trouble <http://www.deccanchronicle.com/lifestyle/pets-and-environment/080616/pollution-regulations-ignore-human-factor-patancheru-bollaram-residents-in-trouble.html>

28. Gothwal, R. y Shashidhar, 2016, Occurrence of High Levels of Fluoroquinolones in Aquatic Environment due to Effluent Discharges from Bulk Drug Manufacturers, J. Hazard. Toxic Radioact. Waste , 10.1061/(ASCE)HZ.2153-5515.0000346 <http://cpbc.nic.in/divisionsofheadoffice/ess/Patancheru-Bollaram.pdf>

29. Yezi, S. et al, 2012, Antibiotic resistance amongst healthcare-associated pathogens in China, International Journal of Antimicrobial Agents, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22999767>

30. Ibid.

31. SumOfUs, junio de 2015, Op. Cit.

32. Liu et al, noviembre de 2015. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1. in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study, The Lancet, <http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473.3099.15.00424.7.abstract>

33. UN Dispatch, 08.08.2016, Did farming practices in China create an antibiotic-resistant bacteria that's spreading round the world? <http://www.undispatch.com/farming-practices-china-create-antibiotic-resistant-bacteria-thats-spreading-around-world/>

34. Irrgang, Roschanski et al., julio de 2016, Prevalence of mcr-1 in E. coli from Livestock and Food in Germany, 2010–2015, PLoS One, <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0159863>

35. Acta sanitaria. "La Red para el Descubrimiento de Nuevos Antibióticos designa la Comisión Gestora", <http://www.actasanitaria.com/la-red-para-el-descubrimiento-de-nuevos-antibioticos-designa-la-comision-gestora/>

36. Agencia EFE: "Bacterias multiresistentes a antibióticos: España, un país con más riesgo" <http://www.efesalud.com/noticias/espana-los-paises-mas-riesgo-desarrollar-bacterias-superresistentes-antibioticos/>

37. Opiniones de Jim O'Neill, expresidente de Goldman Sachs. O'Neill es secretario comercial del Tesoro del Reino Unido y presidente del Comité sobre Resistencia Bacteriana a Antibióticos del gobierno de ese país. Eric Goosby, excoordinador global de Estados Unidos en la lucha contra el sida, es enviado especial de la ONU para la tuberculosis para el Periódico El País: "Resistencia a antibióticos: es ahora o nunca", http://elpais.com/elpais/2016/09/29/planeta_futuro/1475167925_958752.html

38. ResistanceMap es una herramienta de visualización de datos que permite la exploración interactiva de la resistencia a los antimicrobianos (AMR) y las tendencias de uso de antibióticos en países de todo el mundo. Está desarrollada por grupo de investigadores del Centro para la Dinámica de la Enfermedad, Economía y Política (CDDEP) <https://resistancemap.cddep.org/>

48

49

- OMS: Lista de las bacterias para las que se necesitan nuevos antibióticos. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/es/>

40. New York Times, 10.09.2012, Popular Antibiotics May Carry Serious Side-Effects http://well.blogs.nytimes.com/2012/09/10/popular-antibiotics-may-carry-serious-side-effects/?_r=0

41. Nordea Asset Management, mayo de 2016, Op. Cit.

42. Larsson, D.G.J., de Pedro, C., Paxeus, N., 2007. Op. Cit. and Lindberg RH, Wennberg P, Johansson MI, Tysklind M, Andersson BA. 2005 Op. Cit.

43. Kristiansson E, Fick J, Janzon A, Grabic R, Rutgersson C, Weijdegård B, Söderström H, Larsson DGI. 2011 Pyrosequencing of antibiotic-contaminated river sediments reveals high levels of resistance and gene transfer elements. *PLoS ONE* 6, e17038. (doi:10.1371/journal.pone.0017038)

44. Rutgersson C, et al. 2014, Op. Cit.

45. Fick, J., Söderström, H., Lindberg, R.H., Phan, C., Tysklind, M., Larsson, D.G.J., 2009. Op. Cit.

46. Marathe NP et al., 2013, A Treatment Plant Receiving Waste Water from Multiple Bulk Drug Manufacturers Is a Reservoir for Highly Multi-Drug Resistant Integron-Bearing Bacteria. *PLoS ONE* 8(10). doi:10.1371/journal.pone.0077310

47. Bengtsson-Palme, J., Boulund, F., Fick, J., Kristiansson, E., Larsson, D.G.J., 2014b. Op. Cit.

48. Gothwal, R. and Shashidhar, 2016, Op. Cit.

49. <http://cpcb.nic.in/divisionsofheadoffice/ess/Patancheru-Bollaram.pdf>

50. The Hans India, June 2016, Rampant Pollution in Hyderabad Industrial Areas [artículo de un magistrado del Tribunal Supremo, Patilola Niroop Reddy] <http://www.thehansindia.com/posts/index/News-Analysis/2016-06-05/Rampant-pollution-in-Hyderabad-industrial-areas/232840>

51. The Economic Times, Aurobindo, Intas in race for \$1 billion buyout of Teva UK, submit binding offers, 29.08.2016 <http://economictimes.indiatimes.com/industry/healthcare/biotech/pharmaceuticals/aurobindo-intas-in-race-for-1-billion-buyout-of-teva-uk-submit-binding-offers/articleshow/53902633.cms>

52. Informe anual de Aurobindo, 2016: <http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/aurobindo-AR-2016-final.pdf>

53. Ibid.

54. Están también construyendo una planta de producción en Arabia Saudí, lo que refleja la demanda creciente de productos farmacéuticos en la región árabe. (véase: www.business-standard.com/article/pti-stories/aurobindo-to-build-pharmaceutical-factory-in-saudi-arabia-116011100214_1.html)

55. Comparison of reported net revenues in Aurobindo's annual reports from 2005-06 (<http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/2005-2006.pdf>) and 2015-16 (<http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/aurobindo-AR-2016-final.pdf>)

56. Informe anual de Aurobindo 2014-15, August 2015, Driving Sustainable Growth, http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/Aurobindo_Annual_Report_2014_15.pdf

57. <http://www.aurohealth.com/about-us-2/>

58. Véase CVS Health Allergy Relief Liquid Medication, en el Informe anual de Aurobindo 2016, <http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/aurobindo-AR-2016-final.pdf>

59. Informe anual de Aurobindo 2016, <http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/aurobindo-AR-2016-final.pdf>

60. Ibid.

61. Bloomberg, Actavis to sell some European operations to Aurobindo Pharma, 18.01.2014, <http://www.bloomberg.com/news/articles/2014-01-18/actavis-to-sell-some-european-operations-to-aurobindo-pharma>

62. La posición de Aurobindo podría verse reforzada considerablemente con la compra de los derechos sobre los genéricos y las acciones de TEVA Generics, por la que Aurobindo hizo una oferta de compra de mil millones de dólares en agosto de 2016. Véase: The Economic Times, 29.08.2016, Op. Cit.

63. Times of Malta, 21.02.2008, Indian Pharma Company to set up shop in Malta, <http://www.timesofmalta.com/articles/view/20080221/local/indian-pharma-company-to-set-up-shop-in-malta.197233>

64. The Hindu, 05.11.2008, TRS, Left threat to block production at Polepally SEZ <http://www.thehindu.com/todays-paper/tp-national/tp-andhrapradesh/article1369855.ece>

65. Fighting Injustice in Polepally SEZ, 28.10.2008, <https://polepally.wordpress.com/2008/10/22/latest-on-polepally-sez-agitation/#more-1035>

66. Abbreviated New Drug Application (ANDA) es una solicitud dirigida a una autoridad reguladora competente que aprueba la creación de una medicina genérica a partir de un medicamento o tratamiento existente. Una vez concedida, el solicitante puede fabricar y comercializar el medicamento en el mercado correspondiente.

67. Nota de prensa de Aurobindo, 13.05.2016, <http://www.aurobindo.com/docs/press-room/company-news/2016-2017/pr-usfda-fa-zolmitriptan-tablets.pdf>

68. Véase: <http://portexaminer.com>

69. Agenzia Italiana del Farmaco, 20.01.2016, Autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «Ciprofloxacina Aurobindo», http://www.gazzettaufficiale.it/atto/vediMenuHTML;jsessionid=mSiSMCvDHgHzbHtklXSVQ__ntc-as1-guri2a?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2016-02-10&atto.codiceRedazionale=16A00750&tipoSerie=serie_generale&tipoVigenza=originario

70. Live Mint, 22.09.2016, Aurobindo Pharma gets USFDA observations for its anti-retroviral drugs facility <http://www.livemint.com/Companies/GCCPW303RhRwSvWimANMwM/Aurobindo-Pharma-gets-USFDA-observations-for-its-antiretrov.html>

71. Página web de Orchid Pharma: http://www.orchidpharma.com/prd_f_cardio.aspx

72. Ibid.

73. Informe anual de Orchid Pharma 2015: http://www.orchidpharma.com/downloads/annualreports/orchid_ar_15.pdf

74. Página web de Orchid Pharma

75. In-Pharma Technologist, 11.04.2016, Orchid Pharma antibiotic API plant passes U.S. Inspección de la FDA <http://www.in-pharmatechnologist.com/Ingredients/Orchid-Pharma-antibiotic-API-plant-passes-US-FDA-inspection>

76. DNA India, 11.04.2016, Orchid Pharma surges over 13% after receiving USFDA's inspection report <http://www.dnaindia.com/money/report-orchid-pharma-surges-over-13-after-receiving-usfda-s-inspection-report-2200815>

77. Informe anual de Orchid Pharma 2015, Op. Cit.

78. Larsson, D.G.J., de Pedro, C., Paxeus, N., 2007. Op. Cit.

79. Marathe NP et al., 2013, Op. Cit.

80. Gothwal, R. and Shashidhar, 2016, Occurrence of High Levels of Fluoroquinolones in Aquatic Environment due to Effluent Discharges from Bulk Drug Manufacturers, J. Hazard. Toxic Radioact. Waste, 10.1061/(ASCE)HZ.2153-5515.0000346

81. Página web de Asiatic Drugs and Pharmaceuticals: <http://www.asiaticdrugs.com/Customers.html>

82. India Infoline, 27.12.2015, 2015: Small pharma companies offer big returns, http://www.indiainfoline.com/article/news-top-story/2015-small-pharma-companies-offer-big-returns-115122700228_1.html; http://www.franchiseindia.com/entrepreneur/magazine/2014/september/Small-Pharma-Firms-Diagnosed-With-Positive-Future_21-1-5/

83. Correspondencia entre Changing Markets y Mylan, agosto de 2016.

84. 'Nallah' es una palabra urdu que significa "brazo del mar", utilizada para describir un riachuelo, un curso de agua o un valle angosto y profundo. Los "nallahs" descritos aquí son a veces cauces hechos por el hombre, otras son los cursos de la corriente de agua, pero a menudo hay tubos que se conectan a ellos y que los conectan unos con otros hasta desembocar en grandes ríos.

85. Jawaharlal Nehru Pharma City website, <http://ramky.com/jnpc/index.html>

86. The Hindu, Land sought for two industrial estates dedicated to Pharma units, 20.08.2015 <http://www.thehindu.com/news/cities/Vishakhapatnam/land-sought-for-two-industrial-estates-dedicated-to-pharma-units/article7560468.ece>

87. The Economic Times, 29.10.2014, India relies on China for 90 per cent of drug raw materials



Changing Markets