



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE POSGRADO EN ECONOMÍA

FACULTAD DE ECONOMÍA

TEORÍA DE OPCIONES REALES Y VALUACIÓN DE
EMPRESAS BIOTECNOLÓGICAS EN MERCADOS
EMERGENTES. UNA APLICACIÓN PARA EL CASO
DE MÉXICO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTOR EN ECONOMÍA

CAMPO DE CONOCIMIENTO:

ECONOMÍA FINANCIERA

PRESENTA:

ELIO AGUSTÍN MARTÍNEZ MIRANDA



DIRECTOR DE TESIS:
DR. EDGAR ORTÍZ CALISTO

CIUDAD UNIVERSITARIA, 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco infinitamente por todo a mis amados señores padres, Enrique Martínez Mogollan y Candelaria Miranda Velázquez.

*A ti, mi amada Sara Maciel Sánchez
Sara y Elio. Elio y Sara
Luna y Sol. Sol y Luna
Juntos por siempre
Besos mágicos*

*A mi familia: Alberto, Vicente, Enrique, Ana, Araceli, Leonardo, Isaac, Andrea, Jorge y Arsen.
Los amo con todo mi corazón. Gracias por los buenos momentos.*

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México, por abrirme sus puertas y por educarme para servir a México.

A usted estimado Dr. Edgar Ortiz Calisto, por ser director de este trabajo de tesis, por sus grandes enseñanzas y consejos, y por ser una gran persona y amigo.

A ustedes estimados tutores: Dra. Teresa Santos López González, Dra. María Alejandra Cabello Rosales, Dr. Pablo Pérez Akaki y Dr. José Luis Solleiro Rebolledo.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT, por la beca otorgada para realizar mis estudios de doctorado.

A Susana Bravo Benard, Silvia Carvente Santos, Christian Bucio Pacheco y Alfredo Vargas Díaz, por su amistad.

Gracias a las siguientes personas que me han servido de inspiración: Frederick Stark Pearson, Isaac Newton, Nikola Tesla, Arthur Schopenhauer, Diocleciano, KBP a.k.a. KD y John Elway.

A mi hermoso arboretum, por transmitirme paz y tranquilidad.

Índice de Contenido

	Página
Introducción General	1
Planteamiento del Problema	3
Objetivos.....	4
Hipótesis.....	5
Metodología.....	5
Capítulo I. Mercados Financieros Emergentes y Teoría Financiera	7
1.1. Introducción	7
1.2 Mercados Financieros de Economías Emergentes	7
1.2.1 Concepto y Características de los Mercados Emergentes.....	7
1.2.2 Globalización Económica, Liberalización, Desregulación e Integración de los Mercados Emergentes.....	12
1.2.3 Mercados Emergentes y Empresas.....	14
1.3 La Teoría Financiera en Mercados Emergentes	18
1.3.1 Teoría Financiera.....	18
1.3.2 Inversiones Financieras y Reales en Mercados Desarrollados y Emergentes.....	21
1.3.3 Valuación en Mercados Emergentes.....	25
1.3.4 El Costo de Capital en Países Emergentes.....	31
1.3.5 El <i>Capital Asset Pricing Model</i> (CAPM) y sus Diversas Adaptaciones para los Mercados Emergentes.....	32
1.3.6 El <i>Arbitrage Pricing Theory</i> (APT).....	43
1.4 Introducción a la Valuación de Empresas	46
1.4.1 Concepto de Valuación de Empresas.....	46
1.4.2 Enfoques en la Valuación de Empresas.....	50
1.4.3 Modelos Financieros en la Valuación de Empresas.....	51
1.4.4 Valuación de Empresas en Mercados Emergentes.....	56

Capítulo II. Teoría de Opciones Financieras y Teoría de Opciones Reales.	59
2.1 Introducción.....	59
2.2 Teoría de Opciones Financieras.....	59
2.2.1 Ausencia de Arbitraje, Martingalas y Medida Neutral al Riesgo.....	59
2.2.2 Cobertura.....	62
2.2.3 Productos Financieros Derivados.....	63
2.2.4 Propiedades Básicas de las Opciones sobre Acciones.....	65
2.2.5 Enfoque Analítico del Modelo Black-Scholes-Merton.....	68
2.2.6 Modelo de Árboles Binomiales.....	79
2.3 Teoría de Opciones Reales.....	90
2.3.1 Presentación de la Teoría de Opciones Reales.....	90
2.3.2 Métodos Tradicionales de Valuación y Opciones Reales.....	100
2.3.3 Tipos de Opciones Reales.....	108
2.3.4 Análisis de la Teoría de Opciones Reales.....	116
2.3.5 Teoría de Opciones Reales y Valuación en Mercados Emergentes.....	126
Capítulo III. La Industria Farmacéutica/Biotecnológica en el Extranjero y en México.....	127
3.1 Introducción.....	127
3.2 Antecedentes y Desarrollo de la Industria Farmacéutica/Biotecnológica.....	127
3.2.1 Genómica, Proteómica, Bioinformática y Biotecnología en la Producción de Fármacos.....	132
3.2.2 La Industria Farmacéutica/Biotecnológica en Economías menos Desarrolladas.....	133
3.3 Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas.....	135
3.3.1 Características de las Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas.....	135
3.3.2 Fusiones, Adquisiciones y Alianzas.....	139
3.4 Propiedad Industrial, Capital Intelectual e I+D en la Industria Farmacéutica/Biotecnológica.....	142
3.4.1 Patentes.....	142
3.4.2 Capital Intelectual.....	145
3.4.3 Investigación y Desarrollo.....	145

3.4.4 FÁRMACOS BIOLÓGICOS.....	146
3.4.5 FÁRMACOS GENÉRICOS.....	147
3.4.6 FÁRMACOS HUÉRFANOS.....	148
3.5 Proceso de Desarrollo y Producción de Fármacos.....	149
3.5.1 Algunas Cifras y Datos.....	149
3.5.2 Descubrimiento e Investigación de Fármacos.....	155
3.5.3 Desarrollo Preclínico.....	156
3.5.4 Ensayos Clínicos: Fases I-IV.....	159
3.5.5 Proceso Regulatorio.....	168
3.6 Inversión en Biotecnología.....	171
3.6.1 Los Fármacos Biotecnológicos más Vendidos.....	172
3.6.2 El Futuro de la Biotecnología Farmacéutica.....	173
3.7 La Industria Farmacéutica/Biotecnológica en México.....	173
3.7.1 Algunos Datos Económicos de la Industria Farmacéutica/Biotecnológica en México.....	174
3.7.2 I+D en la Industria Farmacéutica/Biotecnológica en México.....	177
3.7.3 Patentes y Propiedad Industrial en México.....	180
3.7.4 Fármacos Genéricos en México.....	180
3.7.5 Regulación en México.....	181
Capítulo IV. Valuación de Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas.....	183
4.1 Introducción.....	183
4.2 Fundamentos en la Valuación de Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas...	183
4.2.1 Algunos Hechos.....	183
4.2.2 El Valor de una Empresa Farmacéutica/Biotecnológica.....	185
4.2.3 El Modelo de Flujo Libre de Efectivo en la Valuación de una Empresa Biotecnológica.....	187
4.2.4 El Valor Presente Neto Ajustado al Riesgo en la Valuación de una Empresa Biotecnológica.....	189
4.2.5 Tasa de Descuento, Costo de Capital y el CAPM en la Industria Farmacéutica/Biotecnológica.....	190
4.2.6 Valuación de Empresas Biotecnológicas de Capital Cerrado.....	194

4.3 Puntos Económicos y Financieros Importantes.....	197
4.3.1 Recopilación de Información.....	197
4.3.2 Costos.....	199
4.3.3 Impuestos.....	201
4.3.4 Proyección del Mercado.....	200
4.3.5 Volatilidad e Incertidumbre en las Ventas Máximas y Potenciales.....	201
4.4 La Teoría de Opciones Reales como Herramienta de Valuación en la Industria Farmacéutica/Biotecnológica.....	202
4.4.1 Pertinencia de la Teoría de Opciones Reales en la Industria Farmacéutica/Biotecnológica.....	202
4.4.2 Tipos de Opciones Reales en la Industria Farmacéutica/Biotecnológica.....	207
4.4.3 Estimación de los Parámetros en la Valuación de Opciones Reales en I+D Farmacéutica/Biotecnológica.....	216
4.4.4 Árboles de Decisión en la Industria Farmacéutica/Biotecnológica.....	225
4.5 Casos y Modelos de Frontera sobre la Aplicación de la Teoría de Opciones Reales en la Valuación de Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas.....	228
4.5.1 Valuación de Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas con los Modelos de Black-Scholes, Margrabe, Carr y Schwartz.....	229
4.5.2 Valuación de Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas con Árboles de Decisión.....	254
4.5.3 Valuación de Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas con Diagramas de Influencia.....	257
4.5.4 Valuación de Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas con Árboles Binomiales.....	266
4.5.5 Modelos Discretos contra Modelos Continuos en la Valuación de Proyectos y Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas.....	273
Capítulo V. Caso de Aplicación: Instituto Bioclon, S.A. de C.V.....	275
5.1 Introducción.....	275
5.2 Presentación de Instituto Bioclon, S.A. de C.V.....	275
5.2.1 Antecedentes Corporativos.....	275
5.2.2 Antivenenos como Productos Biotecnológicos.....	278
5.2.3 Patentes.....	279
5.2.4 Investigación y Desarrollo.....	280

5.2.5 Mercado de Instituto Bioclon, S.A. de C.V.....	282
5.2.6 Portafolio de Antivenenos de Instituto Bioclon, S.A. de C.V.....	284
5.3 La Teoría de Opciones Reales en la Valuación de Instituto Bioclon S.A. de C.V.....	294
5.4 Valuación del Portafolio de I+D de Instituto Bioclon, S.A. de C.V., con el Modelo de Árboles Binomiales.....	295
Capítulo VI. Conclusiones, Limitaciones, Recomendaciones y Futuras Investigaciones.....	323
6.1 Conclusiones.....	323
6.2 Limitaciones.....	326
6.3 Recomendaciones.....	327
6.4 Futuras Investigaciones.....	328
Fuentes.....	329
Apéndice A.....	347
A.1 Martingala.....	347
A.2 Función Delta de Dirac.....	348
A.3 Ruido Blanco.....	351
Apéndice B.....	355
B.1 Simulación de Escenarios.....	355
Apéndice C.....	359
C.1 Cuadros de Información Histórica.....	359
Apéndice D.....	361
D.1 Breve Glosario de Términos Biológicos, Farmacológicos y Biotecnológicos..	361

Índice de Cuadros

	Página
Cuadro 1.1: Países que componen el <i>MSCI Emerging Markets Index</i>	9
Cuadro 1.2: Métodos de Copeland <i>et al.</i> (2000) para la Estimación de la Tasa de Interés Libre de Riesgo en Mercados Emergentes	29
Cuadro 1.3: Aceptación de los Supuestos del CAPM en Mercados Emergentes	36
Cuadro 2.1: Resumen de los Efectos de las Variables de Entrada sobre el Precio de una Opción sobre Acciones (Incrementando una Variable y dejando Fijas las Otras).....	66
Cuadro 2.2: Flujo de Dinero para el Tenedor de una Opción al Ejercerla	68
Cuadro 2.3: Algunos Títulos de Libros que tratan la Teoría de Opciones Reales.....	92
Cuadro 2.4: Ejemplos de Riesgos Altamente Irreversibles y Riesgos con Cierta Grado de Irreversibilidad.....	94
Cuadro 2.5: Variables en las Opciones Financieras y Opciones Reales.....	100
Cuadro 2.6: Comparación entre el Modelo de Flujos de Efectivo Descontados y el Análisis con Opciones Reales.....	104
Cuadro 2.7: Algunos Tipos de Opciones Reales.....	109
Cuadro 3.1: Primeras Empresas Biotecnológicas.....	129
Cuadro 3.2: Comparación entre la Valuación Farmacéutica y Biotecnológica.....	136
Cuadro 3.3: Empresas Farmacéuticas y Biofarmacéuticas más Importantes en 2010 por Ventas e Inversión en I+D.....	139
Cuadro 3.4: Historial de Fusiones de las 10 Empresas Farmacéuticas más Importantes en 2004 por Ventas Mundiales.....	141
Cuadro 3.5: Riesgos más Frecuentes Relacionados con la I+D Farmacéutica.....	146
Cuadro 3.6: Categorías de Fármacos en Desarrollo en 2010.....	150
Cuadro 3.7: Porcentajes de la Inversión para el Proceso de I+D Total para un Fármaco.....	153
Cuadro 3.8: Costos (Antes de Impuestos) de Desarrollo, Duración y Probabilidades de Éxito en el Proceso de I+D de un Fármaco.....	154
Cuadro 3.9: Probabilidades de Éxito en el Desarrollo de Fármacos para diferentes Grupos de Enfermedades.....	155
Cuadro 3.10: Aprobación de Nuevos Fármacos Biotecnológicos en Estados Unidos....	173
Cuadro 3.11: Nombres de Algunas Asociaciones, Cámaras, Consejos y Comisiones Afines a la Industria Farmacéutica Mexicana.....	177
Cuadro 4.1: Costo de Capital Nominal y Real para Empresas Biotecnológicas en el Período 1989-2004.....	192
Cuadro 4.2: Algunos Sitios Web Importantes para Obtener Información sobre	

Empresas y, en general, sobre la Industria Farmacéutica/Biotecnológica.....	198
Cuadro 4.3: Costos Totales para el Desarrollo de un Fármaco.....	200
Cuadro 4.4: Conocimiento del Análisis con Opciones Reales (<i>Real Options Analysis</i> , ROA) por los Sectores Farmacéutico y Mercado de Capitales.....	205
Cuadro 4.5: Comparación entre una Opción de Compra, la Inversión en un Proyecto de I+D y el Análisis con Opciones Reales que realiza Merck & Co.....	216
Cuadro 4.6: Comparación entre los tres Métodos de Valuación de Proyectos que utilizan Árboles de Decisión.....	227
Cuadro 4.7: Algunos Estudios en los que se Valúan Proyectos de Inversión y/o Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas con la Teoría de Opciones Reales.....	228
Cuadro 4.8: Resumen de los Nodos del Diagrama de Influencia para Agouron Pharmaceuticals, Inc.....	262
Cuadro 4.9: Valuación de Agouron Pharmaceuticals, Inc., realizada por Demirer Charnes y Kellogg (2003 y 2007).....	269
Cuadro 4.10: Valuación de Zeltia con diversos Modelos llevada a cabo por Rubio (2003).....	272
Cuadro 5.1: Situación de las Patentes de Instituto Bioclon, S.A. de C.V.....	280
Cuadro 5.2: Clasificación de los Antivenenos de Instituto Bioclon, S.A. de C.V., con base en su Indicación.....	285
Cuadro 5.3: Resumen General de los Antivenenos de Instituto Bioclon, S.A. de C.V.....	286
Cuadro 5.4: Duración de los Estudios Clínicos del Portafolio de I+D de Antivenenos de Instituto Bioclon, S.A. de C.V., para Ingresar al Mercado de Estados Unidos.....	296
Cuadro 5.5: Decisiones de Instituto Bioclon, S.A. de C.V., para Finalizar el Portafolio de I+D de Antivenenos.....	299
Cuadro 5.6: Precios de Ejercicio de la Opción Compuesta del Portafolio de I+D de Antivenenos.....	306
Cuadro 5.7: Volatilidades Utilizadas por Diversos Autores en la Valuación de Proyectos y Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas.....	312
Cuadro 5.8: Probabilidades de Éxito en I+D para Biotecnología. El Promedio se Utiliza para Instituto Bioclon, S.A. de C.V.....	314
Cuadro 5.9: Precios de Ejercicio de la Opción Compuesta.....	318
Cuadro B.1: Hoja del Programa Excel con Fórmula para la Simulación.....	357
Cuadro B.2: Simulación de los Escenarios.....	357
Cuadro C.1: Rendimiento Histórico de los Bonos del Tesoro (<i>Treasury Notes</i>) a 10 años del Gobierno de Estados Unidos en el Período 2000 a 2010.....	359
Cuadro C.2: Inflación Histórica de Estados Unidos en el Período 2000 a 2010.....	359
Cuadro C.3: Inflación Acumulada Histórica de México en el Período 2000 a 2010.....	359

Índice de Figuras

	Página
Figura 2.1: Árbol Binomial con Cinco Períodos.....	80
Figura 2.2: Árbol Binomial con Dos Períodos y Probabilidades Neutrales al Riesgo...	81
Figura 2.3: Comportamiento Asimétrico del Riesgo originado por la Flexibilidad Administrativa (Vollert, 2003).....	93
Figura 2.4: Impacto de la Planeación Estratégica Corporativa sobre el Valor de Mercado de la Empresa (Smit y Trigeorgis, 2004).....	96
Figura 2.5: Situaciones en que una Opción Real proporciona Valor (Brach, 2003; Kodukula y Papudesu, 2006).....	97
Figura 2.6: Beneficios del Análisis con Opciones Reales con Relación al Valor Presente Neto (Kodukula y Papudesu, 2006).....	97
Figura 3.1: Fármacos Biotecnológicos en Desarrollo hasta 2008 (PhRMA, www.phrma.org).....	150
Figura 3.2: Etapas en el Desarrollo de un Fármaco para el Caso de Estados Unidos (Bensoussan y Moussawí, 2005; Cassimon <i>et al.</i> , 2004; BIO, 2007).....	153
Figura 3.3: Proceso de I+D para el Desarrollo de un Fármaco para el Caso de Estados Unidos (Hartmann y Hassan, 2006).....	154
Figura 3.4: Etapa Clínica con las 4 Fases Secuenciales (Magos y Lorenzana-Jiménez, 2009).....	163
Figura 4.1: Valuación de Proyectos Farmacéuticos/Biotecnológicos con el Modelo de Flujo Libre de Efectivo (Villiger y Bogdan, 2005a).....	189
Figura 4.2: Comparación entre las Curvas del VPN y del VPNr (Stewart, 2002).....	190
Figura 4.3: Opción de Diferir (<i>esperar hasta que haya más información disponible</i>) (Bensoussan y Moussawí, 2005).....	208
Figura 4.4: Opción de Expandir (<i>posibilidad de ajustar la escala de la inversión de acuerdo con las condiciones del mercado</i>) (Bensoussan y Moussawí, 2005).....	209
Figura 4.5: Opción de Contraer (<i>en cada nodo se tiene la opción de continuar la operación y mantener abierta la opción o contraer a una cierta cantidad, rango o porcentaje</i>).....	210
Figura 4.6: Opción de Abandonar (<i>en cada etapa se decide el abandono o la continuación</i>) (Bensoussan y Moussawí, 2005).....	211
Figura 4.7: Opción de Cambiar o Intercambiar (<i>cambiar el modo de operación de un activo</i>).....	212
Figura 4.8: Opción Compuesta Característica en las Etapas de Desarrollo de Fármacos (Cassimon <i>et al.</i> , 2004).....	215
Figura 4.9: Determinantes del Valor del Activo Subyacente en I+D de la Industria Farmacéutica/Biotecnológica (Bode-Greuel, 2000).....	217
Figura 4.10: Determinantes de la Fecha hasta el Vencimiento en I+D de la Industria	

Farmacéutica/Biotecnológica (Bode-Greuel, 2000).....	218
Figura 4.11: Valuación con Opciones Reales como un Complemento al VPN. Modelación de Riesgos y Opciones en Árboles de Decisión (Bode-Greuel, 2000).....	226
Figura 4.12: Árbol de Decisión para la Valuación de Proyectos y Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas (Kellogg y Charnes, 2000; Rubio, 2003).....	255
Figura 4.13: Representación con Diagramas de Influencia del Problema de Decisión de Agouron Pharmaceuticals, Inc., para el Fármaco Viracept (Demirer, Charnes y Kellogg, 2003 y 2007).....	260
Figura 4.14: Árbol Binomial con Cinco Períodos para el Activo V	267
Figura 5.1: Modelo de Desarrollo de Nuevos Productos de Instituto Bioclon, S.A. de C.V.....	281
Figura 5.2: Árbol Binomial del Activo Subyacente de la Opción Compuesta.....	316
Figura 5.3: Árbol Binomial de los Costos de Comercialización del Portafolio de I+D...	317
Figura 5.4: Árbol Binomial de la Opción Compuesta.....	320

Índice de Gráficas

	Página
Gráfica 1.1: Crecimiento Real del Producto Interno Bruto de Economías Emergentes, México, Economías Avanzadas y Total de Países.....	12
Gráfica 1.2: Frontera Eficiente y Portafolios Aleatorios.....	33
Gráfica 1.3: Riesgo contra Rendimiento. Portafolio con el Activo Libre de Riesgo y un Activo Riesgoso (Línea Punteada); Portafolio con dos Activos Riesgosos (Línea Sólida).....	34
Gráfica 2.1: Perfil del Valor de una Opción de Compra Europea a Medida que se Aproxima la Fecha de Vencimiento.....	65
Gráfica 2.2: Convergencia del Precio Binomial hacia el Precio Black-Scholes para una Opción de Venta Europea.....	88
Gráfica 3.1: Tiempos de Desarrollo de un Fármaco en Estados Unidos (Cassimon <i>et al.</i> , 2004; DiMasi, 2001a).....	152
Gráfica 3.2: Tiempos de Desarrollo Clínico y Aprobación para los Sectores Biotecnológico y Farmacéutico (Tradicional) (DiMasi y Grabowski, 2007).....	163
Gráfica 4.1: Número de Empresas Biotecnológicas Rentables en Estados Unidos (Keegan, 2008).....	185
Gráfica 4.2: Tasas de Descuento utilizadas para el Cálculo del VPN por los Sectores Farmacéutico, Biotecnológico, Analistas de Inversiones y Capitalistas de Riesgo (Puran, 2005).....	193
Gráfica 4.3: Métodos Empleados por los Sectores Farmacéutico, Biotecnológico, Analistas de Inversiones y Capitalistas de Riesgo para la Valuación de Proyectos Desarrollados por Etapas (Puran, 2005).....	207
Gráfica 4.4: Resultados de Hartmann y Hassan (2006), sobre la determinación de la Volatilidad en la Valuación de Proyectos de I+D Farmacéuticos/Biotecnológicos.....	222
Gráfica 4.5: Resultados de Hartmann y Hassan (2006), sobre la determinación de la Volatilidad en la Valuación de Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas.....	222
Gráfica 4.6: Flujo de Ingresos (en millones de dólares y en escala logarítmica) para Nuevos Fármacos por Categoría de Calidad (Fuentes: Años 1 a 13 Myers y Howe (1997), Años 14 a 24 de OTA) (Demirer, Charnes y Kellogg, 2003 y 2007).....	264
Gráfica 5.1: Estímulos Fiscales para Instituto Bioclon, S.A. de C.V. (Instituto Bioclon, S.A. de C.V., 2009) (ver www.fpnt.org.mx).....	303
Gráfica 5.2: Comportamiento de los Precios de las Acciones de BTG plc en el London Stock Exchange en el Período de 2003 a Julio de 2011 (www.btgplc.com/investors/share-price-data).....	311

Siglas y Acrónimos

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AFAMELA	Asociación de Fabricantes de Medicamentos de Libre Acceso
AFMAC	Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
AMGH	Asociación Mexicana de Genética Humana, A.C.
AMIIF	Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica
ANAFAM	Asociación Nacional de Fabricantes de Medicamentos
ANDAs	Abbreviated New Drug Applications
APT	Arbitrage Pricing Model
BLA	Biologics Licensing Application
CANIFARMA	Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica
CAPM	Capital Asset Pricing Model
CBOT	Chicago Board of Trade
CEO	Chief Executive Officer
CETIFARMA	Consejo de Ética y Transferencia de la Industria Farmacéutica
CICY	Centro de Investigación Científica de Yucatán
CINVESTAV	Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN
CME	Chicago Mercantile Exchange
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
CONACYT	Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología
CPI	Consumer Price Index
CTC	Clinical Trial Certificate
CTS	Clinical Trial Simulations
CTX	Clinical Trial Exemption
DCF	Discounted Cash Flow
D-CAPM	Downside Capital Asset Pricing Model
DI	Diagramas de Influencia
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DTA	Decision Tree Analysis
EBITDA	Earnings Before Interest, Taxes, Depreciation and Amortization
EMA	European Medicines Agency
ENPV	Expected Net Present Value
EPA	Environmental Protection Agency
EVA	Economic Value Added
FDA	U.S. Food and Drug Administration

GDP	Gross Domestic Product
GNP	Gross National Product
ICH	International Committee on Harmonization
ID	Influence Diagrams
IMEF	Instituto Mexicano de Ejecutivos de Finanzas
IMPI	Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
INEDUFARM	Instituto de Educación y Asesoría en Ciencias Farmacéuticas y Farmacológicas
IND	Investigational New Drug Application
IPN	Instituto Politécnico Nacional
IPO	Initial Public Offerings
I+D	Investigación y Desarrollo
LBO	Leveraged Buy-Out
LBOGM	Ley de Bioseguridad de Organismos Genéticamente Modificados
LIFFE	London International Financial Futures and Options Exchange
LSM	Least-Squares Monte Carlo
M&A	Mergers & Acquisitions
MexDer	Bolsa de Derivados de México
MBO	Management Buy-Out
MCPM	Market-Derived Capital Pricing Model
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare
MSCI	Morgan Stanley Capital International
NCE	New Chemical Entity
NDA	New Drug Application
NME	New Molecular Entity
NPV	Net Present Value
NYMEX	New York Mercantile Exchange
OMC	Organización Mundial del Comercio
OPT	Option Pricing Theory
OTC	Over-The-Counter
PhRMA	The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
PIB	Producto Interno Bruto
PLA	Product Licence Application
PMS	Post Marketing Surveillance
R&D	Research and Development

rNPV	Risk-Adjusted Net Present Value
ROA	Real Options Analysis
ROV	Real Options Valuation
SEC	U.S. Securities and Exchange Commission
SEO	Seasoned Equity Offerings
sNDAs	Supplemental New Drug Applications
S&P 500	Standard & Poor's 500
TLCAN	Tratado de Libre Comercio de América del Norte
TMT	Top Management Team
UNAM	Universidad Nacional Autónoma de México
USDA	U.S. Department Agriculture
VCs	Venture Capital Groups
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
VPB	Valor Presente Bruto
VPN	Valor Presente Neto
VPNE	Valor Presente Neto Esperado
VPNr	Valor Presente Neto Ajustado al Riesgo
VPNs	Valores Presentes Netos
WACC	Weighted Average Cost of Capital

Introducción General

En la actualidad, la opinión generalizada de muchos estudiosos de las disciplinas económicas y financieras es que las herramientas tradicionales de valuación pueden utilizarse cuando los cambios futuros de una empresa son más o menos predecibles dentro de un rango aceptable. Sin embargo, si se tiene un nivel elevado de incertidumbre o riesgo, como en el caso de los mercados financieros emergentes, se torna necesario recurrir a una nueva teoría como la que proponen los desarrolladores de la Teoría de Opciones Reales.

Hoy en día, se torna muy necesario valorar empresas debido principalmente al aumento de fusiones, alianzas y adquisiciones que se han dado durante los últimos años. También, se ha demostrado que la Teoría de Valuación de Opciones se aplica de forma exitosa y tiene mucho que aportar a la valuación de empresas, brindando de hecho una perspectiva totalmente diferente y muy útil para entender y analizar la formación de valor en los sectores de alta tecnología, así como para valorar empresas con serios problemas estructurales y/o coyunturales.

La valuación de una empresa es una tarea compleja y lo es aún más si se habla de empresas de alta tecnología, como las empresas biotecnológicas y aquellas vinculadas a Internet, de empresas que pertenecen a países con economías emergentes y de empresas de capital cerrado o privadas. Pues bien, este trabajo surge con la idea de valorar una empresa biotecnológica mexicana de capital cerrado, a saber, Instituto Bioclon, S.A. de C.V.

Para cumplir con el propósito de este trabajo, la forma en como se presenta el mismo es a través de seis capítulos. En el primer capítulo, se muestran las características de los mercados emergentes, así como los conceptos de globalización económica, liberalización y desregulación en el contexto de estos mercados. Posteriormente, se examina cómo es que la teoría financiera presenta problemas cuando se emplean ciertas herramientas o modelos para estimar el costo de capital en las inversiones, por lo que se han propuesto diversas adaptaciones de los mismos con la finalidad de utilizarse en mercados emergentes. En este capítulo también se estudia el tema de la valuación de activos y empresas, enfatizando los modelos y técnicas más comunes.

En el segundo capítulo, se da una introducción a la Teoría de Opciones Financieras y a la Teoría de Opciones Reales, prestando atención a los conceptos y modelos básicos presentes en ambas teorías. De esta manera, se tocan aspectos como la ausencia de oportunidades de arbitraje, cobertura y portafolio de cobertura, valuación neutral al riesgo, entre otros. En el caso de la Teoría de Opciones Reales se destaca sobre todo su importancia actual en el análisis de inversiones y en la valuación de empresas y, en particular, en la valuación de empresas biotecnológicas.

En el tercer capítulo, se muestran los aspectos más importantes de la industria farmacéutica/biotecnológica tanto a nivel internacional como nacional. Por lo que, se estudian los antecedentes de esta industria, las características de las empresas farmacéuticas/biotecnológicas, se destaca la importancia de la propiedad industrial y se muestra el proceso de desarrollo y producción de fármacos. También, se presenta la situación actual de la industria farmacéutica/biotecnológica en México.

En el cuarto capítulo, se estudian aspectos relacionados con el complejo tema de la valuación en la industria farmacéutica/biotecnológica, como los modelos tradicionales de valuación enfocados a esta industria, costos, impuestos, la volatilidad alrededor de las ventas potenciales y máximas de los fármacos, etc. También, se muestran en este capítulo los diversos casos y modelos, continuos y discretos, que se han originado hasta ahora en el tema de la valuación de proyectos y empresas de la industria farmacéutica/biotecnológica.

En el quinto capítulo, se plantea la valuación de la empresa biotecnológica mexicana de antivenenos Instituto Bioclon, S.A. de C.V., utilizando para ello la Teoría de Opciones Reales. Es importante mencionar que para la tarea de valuación de esta empresa se toma como base la valuación de su portafolio de Investigación y Desarrollo (I+D) de los tres antivenenos que se encuentran dirigidos al mercado de Estados Unidos, por lo que para hallar el valor total de la empresa es necesario agregar el valor de los otros antivenenos que están en proceso de I+D y el efectivo que posee la empresa. También, es importante subrayar que por las características de los países con economías emergentes se torna difícil la valuación de una empresa de capital cerrado o privada como Instituto Bioclon, ya que no se dispone de la suficiente información pública necesaria para una tarea de valuación, por lo que se realizan varios supuestos y con esto se obtiene al final un valor para el portafolio de I+D de la empresa.

En el sexto capítulo, se presentan las conclusiones, limitaciones, recomendaciones y futuras investigaciones. Al final del trabajo, se indican las fuentes que se consultaron y se presentan cuatro apéndices como complemento de la presente tesis doctoral.

Planteamiento del Problema

Hoy en día, se requiere ampliamente de la valuación de empresas debido a que en los últimos años ha crecido el número de fusiones, alianzas y adquisiciones. La valuación de una empresa se entiende como el proceso mediante el cual se busca la cuantificación de los elementos que constituyen su patrimonio, su actividad, su potencialidad o cualquier otra característica de la misma susceptible de ser valuada. Es claro que la medición de estos elementos no es una tarea sencilla, implicando numerosas dificultades técnicas. De forma ideal, al valorar una empresa se pretende determinar un intervalo de valores razonables dentro del cual estará incluido el valor definitivo.

Existen varias técnicas para valorar una empresa, no obstante, la técnica de valuación a elegir dependerá de las condiciones en que se encuentre la empresa, como saber si está en liquidación, si tiene resultados negativos, si está en proceso de crecimiento normal, si la información necesaria se encuentra disponible y si se cuenta con suficiente tiempo para llevar a cabo la tarea de valuación.

Actualmente, la Teoría de Opciones Reales es una de las técnicas más estudiadas y sofisticadas para valorar proyectos y empresas, siendo además una técnica relativamente nueva y compleja, y que ha originado el desarrollo de nuevas áreas de estudio en las disciplinas económicas, financieras y administrativas. A esta teoría también se le conoce como Valuación con Opciones Reales o Valuación Contingente, y en su metodología se emplean los modelos de fijación de precios utilizados en opciones financieras para determinar el valor de un proyecto o una empresa. De esta manera, la Teoría de Valuación de Opciones es una componente muy importante en la valuación de empresas, ya que sobre todo es muy útil para entender y analizar la generación de valor en los sectores tecnológicos y/o de alta tecnología y de recursos naturales, y también para valorar empresas con problemas económicos y financieros.

Por otro lado, diversos estudios han mostrado que los mercados financieros de países con economías emergentes están poco integrados en el mercado financiero global. Por tal razón, de modo bastante generalizado se plantea que para valorar empresas en esos mercados es necesario utilizar una tasa ajustada por el mayor riesgo, ya que en términos financieros no puede diversificarse una parte importante del riesgo de la inversión en esos mercados (Fornero, 2002).

Por lo que, para la valuación de empresas en países con economías emergentes se aplican diferentes formas para reconocer el riesgo en la tasa de descuento. Sin embargo, estos modelos presentan cierta debilidad, ya que la medición del precio del riesgo con base en la información del rendimiento de mercado no toma en cuenta que las propias características de la economía por las que se considera que el mercado financiero de cierto país se encuentra poco integrado con el mercado global, son las que imposibilitan utilizar la información de ese mercado financiero como una fuente confiable de estimación de la tasa de descuento ajustada al riesgo de ese país que tiene una economía emergente (Fornero, 2002).

Así, se ha planteado que la perspectiva de valuación de una empresa en un mercado emergente es, en esencia, la de un proyecto de inversión de un inversionista estratégico, y no la perspectiva de un inversionista financiero pasivo. Este enfoque que es el que propone la Teoría de Opciones Reales reconoce la incertidumbre en la magnitud y la evolución del Flujo Libre de Efectivo, y no en la tasa de descuento (Fornero, 2002).

La Teoría de Opciones Reales como metodología de valuación de empresas ya se utiliza principalmente en grandes corporaciones, sin embargo, en México (país con una economía emergente) donde la mayor parte de las empresas entran en la clasificación de pequeñas y

medias aún no la aplican debido a diferentes circunstancias. Indudablemente, es fundamental que este método tenga una mayor difusión y que cada vez más empresas aprendan a utilizarlo como una herramienta para medir la eficiencia tanto operativa como financiera.

También, son varios los autores que proponen a la Teoría de Opciones Reales como el mejor enfoque mediante el cual se pueden valorar proyectos de Investigación y Desarrollo (I+D) y empresas del sector farmacéutico/biotecnológico. Precisamente, es en este sector donde la valuación es uno de los temas más controversiales entre los profesionales y analistas, ya que no existe un claro entendimiento sobre cómo utilizar los distintos marcos de valuación y cómo determinar sus parámetros de entrada. Esto se complica aún más en el caso de la valuación de proyectos de I+D y de empresas de este sector o industria cuyas operaciones se encuentran en países con economías emergentes.

Por lo tanto, el problema que se aborda en este trabajo de investigación doctoral es el siguiente:

“Se trata de investigar cuáles son los supuestos y los requerimientos necesarios para analizar la factibilidad de utilizar la Teoría de Opciones Reales en la valuación de una empresa biotecnológica mexicana”

Como se discute en este trabajo, son relativamente pocos los estudios que se han presentado en los que se analiza la Teoría de Opciones Reales como una herramienta adecuada en la valuación de proyectos de I+D y de empresas del sector farmacéutico/biotecnológico. Esto es aún más marcado en el caso de países con economías emergentes, ya que existe poca evidencia sobre cómo utilizar esta teoría para valorar proyectos y empresas de este sector.

La Teoría de Opciones Reales ofrece una gran riqueza en el análisis para valorar empresas, negocios e inversiones, y se espera un futuro muy sofisticado en esta materia en la medida que nuevas herramientas comiencen a desarrollarse en el marco de esta teoría. En general, la Teoría de Opciones Reales y sus aplicaciones parece ser uno de los grandes desafíos que tiene la ciencia de la inversión en las próximas décadas.

Objetivos

Los objetivos de esta tesis son los siguientes:

- 1) Mostrar que la Teoría de Opciones Reales es una metodología pertinente para la valuación de proyectos de I+D y de empresas del sector farmacéutico/biotecnológico, y en el contexto de un país con una economía emergente como es el caso de México.
- 2) Realizar una revisión amplia de la literatura actual sobre la valuación de proyectos de I+D y de empresas del sector farmacéutico/biotecnológico.
- 3) Analizar si las opciones reales de abandonar, aprendizaje, crecimiento y compuestas son apropiadas en la valuación de proyectos de I+D y de empresas del sector farmacéutico/biotecnológico para el caso de México.
- 4) Valorar la empresa biotecnológica mexicana Instituto Bioclón, S.A. de C.V., tomando como base su portafolio de I+D y empleando la metodología de la Teoría de Opciones Reales.

Hipótesis

La Teoría de Opciones Reales puede representar una metodología apropiada de valuación de proyectos de I+D y de empresas del sector farmacéutico/biotecnológico en un país con una economía emergente como México, donde existe un ambiente de incertidumbre.

A partir de la cual se plantean las siguientes hipótesis específicas:

- Las opciones reales de abandonar, aprendizaje, crecimiento y compuestas son apropiadas en la valuación de proyectos de I+D y de empresas del sector farmacéutico/biotecnológico para el caso de México.
- La Teoría de Opciones Reales como método de valuación permite obtener una mejor estimación para el valor de una empresa biotecnológica mexicana como es el caso de Instituto Bioclon, S.A. de C.V.

Metodología

Este trabajo de investigación doctoral se centra en la Teoría de Opciones Reales desde un contexto práctico y de aplicación. De esta manera, para lograr los objetivos propuestos y probar las hipótesis planteadas se utilizará la metodología de dicha teoría.

El desarrollo de este trabajo se plantea sobre tres ejes torales. El primero, consiste en llevar a cabo una revisión de las características más importantes de los mercados financieros emergentes, la Teoría Financiera, la Teoría de Opciones Financieras y la Teoría de Opciones Reales, con la finalidad de comprender qué supuestos se requieren para la valuación de una empresa que tiene sus operaciones en un país con una economía emergente.

El segundo eje también consiste en realizar un análisis de la industria farmacéutica/biotecnológica, tanto en el extranjero como en México, y de los métodos, discretos y continuos, que se han propuesto para valorar proyectos de I+D y empresas pertenecientes a esta industria. Este análisis tiene el objetivo de concertar qué modelo o método teórico es el más apropiado para utilizarse en la valuación de una empresa biotecnológica y dentro del contexto de una economía emergente.

En el tercer y último eje, se lleva a cabo una sistematización de lo más destacado de los dos ejes anteriores, sirviendo de base para la valuación de la empresa biotecnológica mexicana Instituto Bioclon, S.A. de C.V. Para esta tarea de valuación se realizarán varios supuestos, ya que a diferencia de una empresa que tiene sus acciones en algún mercado de capitales la información financiera de esta empresa privada no se encuentra disponible o abierta al público.

Capítulo I. Mercados Financieros Emergentes y Teoría Financiera

1.1. Introducción

Cada decisión razonable de inversión exige la aplicación de la teoría financiera moderna. Sin embargo, en su mayor parte los avances de la teoría financiera se han establecido en el contexto de los países con economías avanzadas y no han capturado las complejidades del modo en como funcionan los países en vías de desarrollo o con economías poco desarrolladas o emergentes. A pesar de la importancia de los flujos de inversión actuales en los países en vías de desarrollo, se ha hecho muy poco en adaptar los principios financieros a las realidades particulares de estos países. Así, es frecuente encontrar que los modelos estándar son inadecuados y no incorporan las características particulares de los mercados emergentes.

La teoría financiera se basa en el supuesto de mercados eficientes. Aunque esta proposición no muchas veces se cumple, en el caso de grandes empresas¹ e inversionistas que se desenvuelven en países con mercados desarrollados tal supuesto es relativamente válido. Sin embargo, este concepto de mercados eficientes no se cumple para el caso de empresas e individuos que invierten en países con economías emergentes.

Es así que en este primer capítulo se analizan las características de los mercados emergentes, así como los conceptos de globalización económica, liberalización y desregulación en el contexto de estos mercados. Posteriormente, se examina cómo es que la teoría financiera presenta ciertos problemas cuando se emplean herramientas o modelos como *el Capital Asset Pricing Model* (CAPM) para estimar el costo de capital en las inversiones y por tanto se han propuesto diversas adaptaciones de este modelo con la finalidad de poderse emplear en mercados emergentes. También, se estudia el tema de la valuación de activos y de empresas, destacando los modelos y técnicas más comunes.

1.2 Mercados Financieros de Economías Emergentes

1.2.1 Concepto y Características de los Mercados Emergentes

Fue Antoine W. Van Agtmael de la *International Finance Corporation* quien usó por primera vez el término *mercados emergentes* en los inicios de la década de 1980 (Pacek y Thorniley, 2007). Hoy en día, el término se utiliza libremente. Algunos analistas incluyen bajo el concepto de mercados emergentes sólo a las economías con ingresos considerablemente bajos, otros sólo incluyen a los países que se espera que tengan un alto crecimiento económico, en tanto que otros incluyen a todos los países que no se consideran como desarrollados. Pacek y Thorniley (2007) consideran que los países en vías de desarrollo están localizados en América Latina, Oriente Medio, África, Europa Central y del Este, el conjunto de Asia excepto Hong Kong, Japón y Singapur, y Australia y Nueva Zelanda. También argumentan que parece no tener sentido incluir países como Corea del Sur y los Emiratos Árabes Unidos dentro de los mercados emergentes, pero están incluidos, ya que las empresas tienden todavía a tenerlos como parte de sus divisiones emergentes de Asia o de Oriente Medio/África del Norte (Pacek y Thorniley, 2007).

¹ En este trabajo se emplearán indistintamente los términos *empresa, compañía, organización y firma*.

En opinión de Sabal (2002), los *países emergentes* son aquellos que en mayor o menor grado comparten las siguientes características (ver también Bruner *et al.* (2002) y Fornero (2002)):

- ▶ Una parte importante de la población es analfabeta o su nivel de educación formal es muy bajo.
- ▶ El producto nacional bruto (*gross national product*, GNP) per cápita es mucho menor que el promedio en el caso de países desarrollados.
- ▶ La distribución de la riqueza es desigual. Gran parte de los recursos se encuentra en manos de una minoría, mientras el resto de la población vive en la pobreza.
- ▶ Existe inestabilidad en los entornos políticos y económicos.

Gheeraert (2007) indica que al menos se tienen cuatro características distintivas de los rendimientos de los mercados accionarios emergentes: (1) la volatilidad es alta, (2) las correlaciones con los rendimientos de mercados desarrollados son bajas, (3) los rendimientos son previsible hasta cierto punto, (4) importan el tercer y cuarto momentos. Sin embargo, las opiniones difieren acerca del atractivo promedio de los rendimientos que se tienen en mercados emergentes, dependiendo del período bajo análisis, la región y las metodologías.

Tomando en cuenta lo anterior, es simplista tratar de dividir el mundo en dos grandes grupos de naciones: países desarrollados y países en vías de desarrollo. Por ejemplo, Arabia Saudita tiene un elevado producto nacional bruto per cápita, Uruguay tiene un alto nivel educativo, Costa Rica destaca por la estabilidad de su democracia. No obstante, todos ellos son considerados como países en vías de desarrollo. Países como Polonia, Hungría y la República Checa, por nombrar solo algunos, eran naciones avanzadas no hace mucho tiempo. Sin embargo, después de haber dejado el comunismo y la caída de éste, fue revelado su subdesarrollo, y la mayor parte de analistas los reclasificaron como países en vías de desarrollo. (Sabal, 2002).

De esta manera, no es del todo correcto categorizar de manera rigurosa a una nación dentro de las filas de los países en vías de desarrollo con base en las características ya mostradas. Lo que sí se puede decir es que los países emergentes en cierta medida exhiben algunas o todas estas características. Lo contrario sucede con los países desarrollados, ya que no comparten de manera significativa ninguno de estos rasgos (Sabal, 2002).²

Se han mencionado hasta ahora algunos países con economías que son consideradas como emergentes, sin embargo, para tener una idea más clara de esta sistematización de los mercados, el Cuadro 1.1 presenta los países que integran el *MSCI Emerging Markets Index*. Cabe decir que actualmente este índice abarca más de 2,600 títulos financieros (*securities*) en 21 países que se clasifican como países con mercados emergentes.

Sin embargo, el Banco Mundial define a las economías emergentes como economías con niveles relativamente altos de potencial económico y compromiso internacional, que van más allá de las clasificaciones tradicionales del Dow Jones, FTSE, JPMorgan Chase y MSCI: Arabia Saudita, Argelia, Argentina, Azerbaiyán, Bahréin, Barbados, Belarús, Brasil, Bulgaria, Chile, China, Colombia, Costa Rica, Croacia, Ecuador, Egipto, El Salvador, Emiratos Árabes Unidos, Estonia, Georgia, Ghana, Guatemala, Hungría, India, Indonesia, Jamaica, Jordania, Kazajistán, Kenia, Kuwait, Las Bahamas, Letonia, Líbano, Lituania, Malasia, México, Mongolia,

² Las expresiones *país emergente* (*emerging country*), *país en vías de desarrollo* (*developing country*) y *país menos desarrollado* (*less developed country*) se utilizarán alternativamente.

Marruecos, Nigeria, Omán, Pakistán, Panamá, Perú, Filipinas, Polonia, Qatar, Rumania, República Checa, República de Corea, República Dominicana, Rusia, Singapur, Sri Lanka, Sudáfrica, Tailandia, Trinidad y Tobago, Turquía, Ucrania, Uruguay, Venezuela y Vietnam (The World Bank, 2011).

Cuadro 1.1: Países que componen el *MSCI Emerging Markets Index*

MERCADOS EMERGENTES		
América	Europa, Oriente Medio y África	Asia
Brasil	República Checa	China
Chile	Egipto	India
Colombia	Hungría	Indonesia
México	Marruecos	Korea
Perú	Polonia	Malasia
	Rusia	Filipinas
	Sudáfrica	Taiwan
	Turquía	Tailandia

Fuente: www.msci.com/products/indices/country_and_regional/em/

También, el Banco Mundial indica que las economías avanzadas son economías que tradicionalmente se han identificado como naciones industrializadas: Australia, Canadá, las economías de la zona euro y EU-15, Islandia, Japón, Nueva Zelanda, Noruega, Suiza, y los Estados Unidos de América (The World Bank, 2011).

Por lo tanto, para propósitos de este trabajo y con base en Pereiro (2002), *un mercado emergente se entiende como aquel mercado que ha estado o está en el proceso de globalización.*³ Es decir, es un mercado que se encuentra abriendo sus fronteras al flujo de comercio e inversión internacional y a las prácticas de administración con nivel internacional. Así, un mercado emergente se convierte en un “área de práctica (*playground*)” donde proyectos de inversión, empresas privadas, y empresas cuyas acciones cotizan en mercados accionarios son vistos como blancos atractivos para compradores y vendedores en la búsqueda de mayor productividad y ganancias.

Es importante tomar en cuenta otras características de los mercados emergentes y, en particular, las relacionadas a su funcionamiento y a sus instituciones que afectan los supuestos que existen detrás de la teoría financiera. Pereiro (2002) y Sabal (2002) discuten varios aspectos claves que a continuación se presentan:

³ Pereiro (2002) indica que aunque el término globalización es elusivo, la globalización económica se define como un proceso de autoalimentación (*a self-feeding process*), que entremezcla, por un lado, un incremento en los flujos transfronterizos y, por otro lado, una tendencia hacia la estandarización de costumbres tanto a nivel individual como corporativo.

»»» *La información es escasa y se distribuye de manera irregular.* Uno de los supuestos más comunes de la teoría financiera es que todos los agentes económicos comparten la misma información. En realidad, esto difícilmente se cumple para todos los mercados y, en mayor medida en el contexto de los países emergentes, donde la información es escasa e irregular y suele estar concentrada en pocos inversionistas, además de fluir lentamente al mercado. Por consiguiente, estas ineficiencias en la información distorsionan con frecuencia las decisiones de inversión.

»»» *Las series de datos son muy cortas.* En un número importante de mercados emergentes, la información de precios y desempeño de periodos anteriores a la apertura económica tiene poca utilidad, ya que estos datos pueden estar corrompidos por la inflación y por políticas regulatorias y proteccionistas.

»»» *Instituciones poco desarrolladas.* Con frecuencia, los marcos legales y regulatorios de los países emergentes están mal definidos, son inadecuados, y se encuentran llenos de contradicciones. Además, las autoridades judiciales actúan de manera desigual o imprevisible y en ocasiones son corruptas. Por lo tanto, los contratos que se celebran en estos países pueden ser poco fiables.

»»» *Importancia de monopolios, oligopolios y grupos.* Muchos mercados de productos y servicios se encuentran controlados por algunas empresas quienes, por lo general, utilizan todos los medios posibles para preservar sus privilegios. De esta manera, los precios tienden a ser más elevados que los hallados en ambientes más competitivos. Otro rasgo común es la presencia de empresas que tienen la particularidad de ser negocios familiares (*family-owned*) o ser controladas por grupos (*group-controlled*), cuya característica es el control de importantes sectores de negocio.

»»» *Mercados financieros poco desarrollados.* Del total de empresas que operan en los mercados emergentes, sólo un número pequeño cotiza sus acciones en bolsa, por consiguiente, estos mercados tienden a ser más pequeños en cuanto a capitalización, volumen y número de participantes; la liquidez también es más baja. Asimismo, los mercados financieros de los países emergentes suelen ser modestos en tamaño, y están plagados de altos costos operacionales, siendo también poco competitivos. Como consecuencia, existe una considerable diferencia entre el costo de los fondos tomados a préstamo y la remuneración de los fondos invertidos. Esta situación restringe los flujos de las operaciones financieras y crea fuertes barreras para la financiación de pequeñas empresas e inversionistas.

Otro resultado importante del subdesarrollo financiero es la elevada sensibilidad a los flujos de capital extranjeros. En ocasiones, las economías de estos países se sujetan a excesivos ingresos y salidas de capitales extranjeros. De esta manera, la importancia de un flujo de entrada o salida relativamente pequeño se refleja en que puede tener un enorme impacto en los niveles de liquidez, en los precios de los instrumentos financieros, y en las tasas de interés y tipos de cambio. Por lo tanto, esta situación provoca gran volatilidad para las inversiones nacionales.

»»» *Contagio.* El enorme peso de los flujos de capital extranjeros influye de forma importante en los mercados emergentes, ya que los flujos de entrada/salida de cierto mercado emergente pueden estar relacionados con los flujos de otro u otros mercados. Probablemente una de las principales causas detrás de este fenómeno es que la mayor parte de los fondos de inversión internacionales invierten en los mercados emergentes con una perspectiva regional. Cuando la situación económica de un país se deteriora, el capital extranjero sale rápidamente, no sólo del mercado afectado sino también de la región en su conjunto, sin tener mucha consideración a la situación particular de cada país en ese momento. A este fenómeno se le conoce como *contagio* (*contagion*). El contagio puede ocurrir no sólo cuando las economías no son rentables sino también cuando su desempeño es particularmente favorable.

»» Las políticas de gobierno no favorecen el crecimiento económico. Muchos gobiernos de países emergentes inician políticas populistas e intervencionistas que suelen no ser atractivas para los inversionistas y, por tanto, impiden el crecimiento económico. Esta situación provoca que las inversiones sean más riesgosas y distorsiona los mecanismos de ajuste de precios. Estas características implican que, a diferencia de los países desarrollados, los mercados de los países en vías de desarrollo no puedan solucionar muchos problemas de distribución de recursos y riqueza y, por consiguiente, las economías de estos países llegan a presentar importantes ineficiencias.

Por último, es importante recordar que no todos los países emergentes muestran en la misma medida estas características. Lo esencial, es que estos países comparten una o más de ellas en cierto grado, situación que no ocurre en los países desarrollados o avanzados.

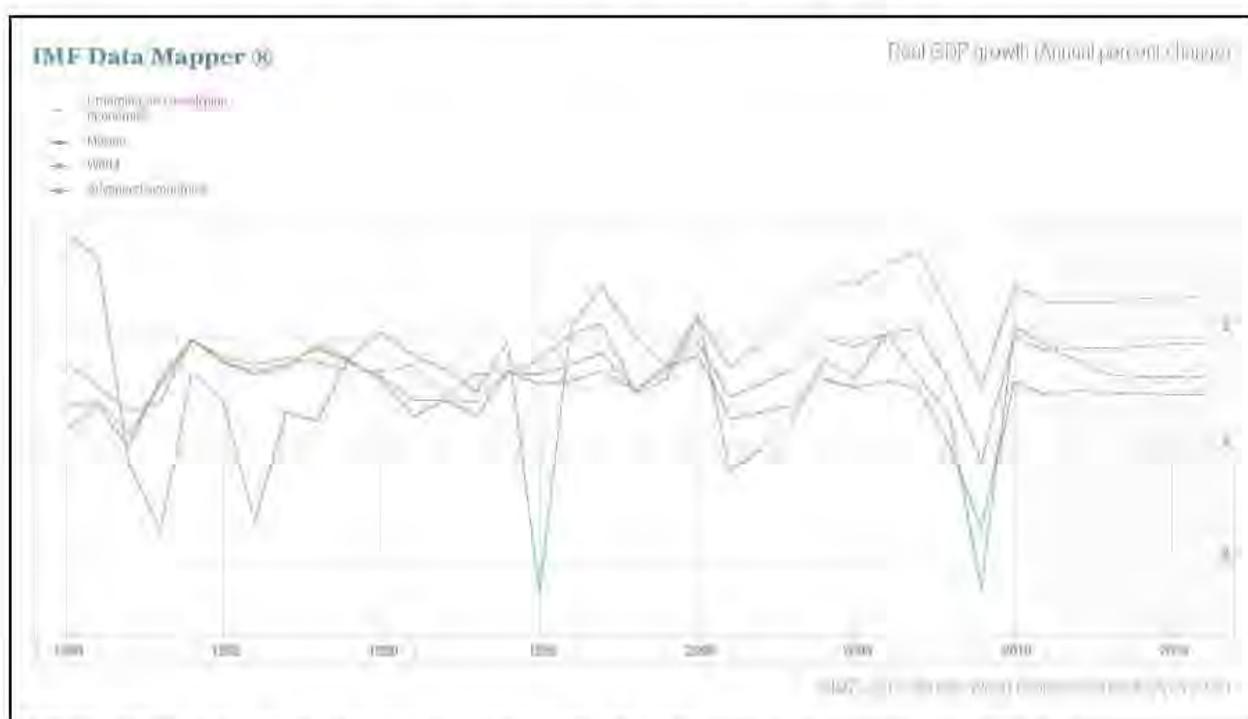
Crecimiento de los Mercados Emergentes

De acuerdo con Ortiz *et al.* (2007) en 1984, la capitalización de los mercados emergentes era de US\$145,873 millones de dólares, que representaba un poco más del 4.23% de los US\$3,442,243 millones de dólares de la capitalización total de los mercados mundiales. Para 1999, la participación de los mercados emergentes en la capitalización mundial prácticamente se duplicó en términos porcentuales, ya que tuvieron una capitalización de US\$3,073,871 millones de dólares, y esta cantidad representaba alrededor del 8.53% del total mundial de US\$36,030,809 millones de dólares.

El valor negociado en los mercados emergentes también se ha mantenido con una tendencia creciente. En 1984, se elevó a US\$34,468 millones de dólares y, para 1999, el monto negociado fue de 2 billones 866,867 millones de dólares, lo que representó 83 veces el valor inicial de este período (Ortiz *et al.*, 2007). Para tener una idea más clara del crecimiento económico de los mercados emergentes, la Gráfica 1.1 muestra el crecimiento real (cambio porcentual anual) del Producto Interno Bruto de las economías emergentes, México, las economías avanzadas y el total de países como conjunto, de acuerdo con cálculos del Fondo Monetario Internacional. A partir de la Gráfica 1.1, se observa que las economías emergentes siguen prácticamente el comportamiento económico de las economías avanzadas, también destaca que desde 1990 (excepto el período 1998-1999) las economías emergentes han tenido mayor crecimiento que las economías avanzadas con base en su Producto Interno Bruto, de hecho, es de notar que a partir del año 2000, se ha despegado notoriamente el crecimiento de las economías emergentes. Respecto a México, se observa que hasta mediados de la década de 1990 tenía un comportamiento económico irregular respecto a las otras economías, sin embargo, a partir de 1996 comenzó a tener un comportamiento económico semejante.

Según estimaciones del Banco Mundial, para 2025, las seis principales economías emergentes (Brasil, China, India, Indonesia, Corea del Sur y Rusia) van a representar más de la mitad del crecimiento total mundial, y también destaca que es probable que el sistema monetario internacional ya no se encuentre dominado por una sola moneda. Se prevé que, como grupo, las economías emergentes crecerán en promedio un 4.7% anual entre 2011 y 2025. Por su parte, las economías más avanzadas crecerán, según estimaciones del Banco Mundial, un 2.3% en el mismo período, aunque su importancia internacional no se perderá, ya que la zona del euro, Japón, el Reino Unido y Estados Unidos, seguirán siendo economías trascendentes como impulsoras del crecimiento mundial (The World Bank, 2011).

Gráfica 1.1: Crecimiento Real del Producto Interno Bruto de Economías Emergentes, México, Economías Avanzadas y Total de Países



Fuente: Fondo Monetario Internacional (www.imf.org/external/datamapper/index.php).

1.2.2 Globalización Económica, Liberalización, Desregulación e Integración de los Mercados Emergentes

La teoría financiera convencional indica que el sector financiero tiene una influencia positiva en el desarrollo económico de los países. El tamaño, estructura y madurez del sector financiero de un país definen el grado de su *profundización financiera* y se afirma también que este grado de profundización es un factor clave que promueve el desarrollo económico. Sin embargo, es en el contexto de mercados libres donde se habla de desarrollo financiero, pues la represión financiera, como controles y participación gubernamentales excesivos sobre los mercados, inhibe el crecimiento financiero y la participación de los intermediarios financieros en la actividad económica (Ortiz *et al.*, 2007).

Algunos de los principales intermediarios financieros son las Instituciones de Banca Múltiple, Instituciones de Banca de Desarrollo, Grupos Financieros, Casas de Bolsa, Casas de Cambio, Sociedades de Inversión, Instituciones de Seguros, Arrendadoras Financieras, Empresas de Factoraje Financiero, entre otros. Dentro de las funciones de estos intermediarios financieros, libres de represión financiera, incluyendo los mercados accionarios, y que promueven el desarrollo se encuentran: promoción del ahorro y su canalización a inversiones productivas; disminución del riesgo mediante la negociación de activos no deseados; promoción de la especialización corporativa al facilitar la compra de acciones de empresas eficientes; coberturas de riesgo con productos derivados; diversificación y unificación de riesgos; divulgación y adquisición de la información necesaria para la asignación de recursos; y seguimiento a los administradores para el ejercicio de control corporativo (Ortiz *et al.*, 2007).

Así, el hecho de poder negociar una cantidad cada vez mayor de instrumentos financieros se incrementa en una economía el ahorro y la inversión y se reducen los costos de transacción e

información, con lo cual se benefician los inversionistas, empresas y autoridades financieras, fortaleciendo sus decisiones y optimizando la competitividad a nivel internacional de las empresas e instituciones nacionales y, esto a su vez promueve el desarrollo (Ortiz *et al.*, 2007).

Con base en estas proposiciones, una recomendación permanente que se ha dado a los países en vías de desarrollo es la liberalización y desregulación de sus mercados financieros.⁴ En el caso particular de los mercados de capitales, la teoría de financiamiento del desarrollo relaciona de manera explícita el desarrollo de estos mercados con el desarrollo a largo plazo de los países en vías de desarrollo. Es decir, la teoría del desarrollo indica que la represión financiera interfiere y restringe el desarrollo económico y esta represión se manifiesta en que los mecanismos de ahorro no están bien desarrollados, los intermediarios financieros no asignan de manera eficiente el ahorro entre las alternativas existentes y las empresas son desalentadas a realizar inversiones, ya que la represión financiera las vuelve muy inciertas y reduce los rendimientos (Ortiz *et al.*, 2007).

Por otro lado, también se ha investigado sobre la evolución de los países que pasan de ser segmentados a integrados con otros mercados mundiales. Esta evolución se puede ver desde dos niveles, que son la *integración económica* y la *integración financiera*. La integración económica se refiere a la reducción de barreras que obstaculizan el comercio de bienes y servicios. Por su parte, la integración financiera se refiere al libre acceso de los extranjeros a los mercados de capitales locales y viceversa los inversionistas locales a mercados de capitales extranjeros (Bekaert y Harvey, 2002, 2003; Benserud y Austgulen, 2006).

La integración de los mercados induce a cambios estructurales en los mercados de capitales de un país emergente. Se ha visto que las liberalizaciones normativas no necesariamente definen las decisiones para la integración de los mercados. De hecho, Bekaert y Harvey (2002, 2003) indican que se debe tener cuidado para distinguir los conceptos de liberalización e integración. Por ejemplo, un cierto país puede aprobar una ley que en apariencia retira todas las barreras con el fin de que inversionistas extranjeros participen en los mercados de capitales locales. Esto es una liberalización, pero podría suceder que no sea una liberalización *efectiva* para que se hable de integración de mercados. Así, Bekaert y Harvey (2002, 2003) señalan que se tienen dos posibilidades en este ejemplo. Primero, los inversionistas extranjeros podrían ya haber tenido acceso al mercado local a través de otros medios, por ejemplo, con fondos de países (*country funds*) y recibos de depósito (*depository receipts*). Segundo, pudo haber tenido poco o ningún efecto la liberalización, ya que los inversionistas fueron escépticos en cuanto a la duración de las reformas normativas o debido a otras imperfecciones del mercado.

Cuando se considera la exposición al riesgo en un mercado, es importante tener en cuenta el nivel de integración de los mercados. Existen varios factores que determinan la integración de los mercados de capitales, por ejemplo: controles de capital que se reflejan en restricciones al capital extranjero o de titularidad, impuestos y disposiciones reglamentarias; acceso y puntualidad de la información; disponibilidad y exactitud de las normas contables; carencia de estructuras institucionales que protejan a los inversionistas; riesgo específico de los mercados

⁴ Ortiz *et al.* (2007) mencionan que los pioneros de estas ideas son Gurley y Shaw (1955, 1960), Goldsmith (1969), McKinnon (1973) y Brainard y Tobin (1968). Ver GURLEY, J. y SHAW, E., "Financial Aspects of Economic Development", *The American Economic Review* (Vol. 45, No. 4, 1955) pp. 515-538; GURLEY, J. y SHAW, E., *Money in a Theory of Finance* (Brookings Institution, 1960); GOLDSMITH, R., *Financial Structure and Development* (Yale University Press, 1969); MCKINNON, R., *Money and Capital in Economic Development* (Brookings Institution Press, 1973); BRAINARD, W. Y TOBIN, J., "Pitfalls in Financial Model Building", *The American Economic Review* (Vol. 58, No. 2, 1968) pp. 99-122.

emergentes, incluido el riesgo político; inestabilidad macroeconómica y riesgo de liquidez (Benserud y Austgulen, 2006).

En mercados completamente integrados, los títulos financieros con el mismo perfil de riesgo deben producir el mismo rendimiento esperado, con independencia de su país de origen (Bekaert y Harvey, 2003; Fornero, 2002). Así, el factor común con el cual se calcula el riesgo es la covarianza con el mercado mundial, por ejemplo, el portafolio de mercado, la inflación o la producción industrial mundiales. Por otro lado, se tienen los mercados perfectamente segmentados, en los cuales no hay covarianza con el mercado mundial. En esta situación, el factor relevante será la exposición del título financiero a las variables específicas del mercado segmentado.

1.2.3 Mercados Emergentes y Empresas

Durante mucho tiempo, los mercados emergentes fueron considerados por muchas empresas como parte de una estrategia secundaria, y en gran parte tratados de una manera oportunista. Esto explica en parte por qué muchas empresas terminaron decepcionadas con sus ventas y con el crecimiento de sus utilidades. Sin embargo, algunas empresas han sido la excepción y han tomado seriamente a los mercados emergentes por años. Cada vez más empresas están viendo a los mercados emergentes de una manera estratégica y sistemática, y están reconociendo que estos mercados deben formar parte de su estrategia global de largo plazo. De hecho, los mercados emergentes son ahora para algunas empresas la parte central de su estrategia. (Pacek y Thorniley, 2007).

Pacek y Thorniley (2007) señalan que las razones por las que ha ido en aumento este enfoque estratégico con base en los mercados emergentes son las siguientes:

- ▶ Para las empresas ha sido cada vez más difícil seguir creciendo en el mundo desarrollado, por lo que han sido forzadas a buscar crecimiento fuera de los grandes mercados de Estados Unidos, la Unión Europea y Japón.
- ▶ Cada vez más empresas se dan cuenta que sus esfuerzos oportunistas en los mercados emergentes están produciendo un mejor crecimiento en ventas respecto a las que pueden realizar en el mundo desarrollado. Las empresas que han estado considerando los mercados emergentes durante años señalan que en términos absolutos las ventas y ganancias son cada vez más importantes para el total del negocio. Por consiguiente, esto ha motivado a muchas empresas ya inmersas en los mercados emergentes a intensificar sus esfuerzos para hacer más eficiente su negocio.
- ▶ Rápidamente, los mercados emergentes se están transformando en comercialmente maduros a pesar de tener un nivel de vida promedio mucho más bajo que en el mundo desarrollado. Esto es impulsado por el rápido crecimiento de la competencia en tanto las empresas internacionales y nacionales se expanden a una velocidad sin precedente.
- ▶ Entre 2000 y 2005, el crecimiento económico de los mercados emergentes superó el crecimiento del mundo desarrollado por 4.5 puntos porcentuales, y se piensa que seguirá esta tendencia.
- ▶ A pesar de la creciente madurez comercial de los mercados emergentes, en éstos sigue siendo más fácil captar con mayor rapidez una cuota de mercado que en el mundo desarrollado. Las razones de esta situación se deben a que la competencia no es aún muy intensa y porque las lealtades a las marcas no están del todo consolidadas como en el mundo desarrollado. No obstante, no pasará mucho tiempo antes de que se vuelva difícil y costoso adquirir cuota de

mercado como en el mundo desarrollado. Así, para cualquier empresa que quiera consolidar su presencia en el mercado, el abanico de posibilidades para un ascenso sistemático se está cerrando rápidamente.

Pacek y Thorniley (2007) explican también que la importancia estratégica de los mercados emergentes se debe a los siguientes datos estadísticos:

- ▶ En 2005, los mercados emergentes representaban aproximadamente el 80% de la población mundial.
- ▶ La población de los mercados emergentes crece en más de 6 millones de personas por mes. Al mismo tiempo, el mundo desarrollado sólo aumenta en 300,000 personas.
- ▶ La participación de los mercados emergentes en las exportaciones mundiales es aproximadamente del 45% de la actividad total, en comparación con el 18% a fines de la década de 1960.
- ▶ En 2005, los mercados emergentes consumieron el 48% del petróleo mundial.
- ▶ Más del 50% de las exportaciones del mundo desarrollado se venden en mercados emergentes, lo que es un máximo histórico.

Así, los cambios económicos que tienen lugar y la nueva obsesión corporativa con los mercados emergentes cambiarán de manera importante el ambiente de los negocios y esto hará que las empresas enfrenten nuevos retos.

Los Mercados Emergentes desde la Óptica de la Alta Dirección de Empresas

Los analistas financieros y accionistas a menudo han sido persuadidos por los directores generales o CEOs (*Chief Executive Officer*) de las empresas acerca de los beneficios del crecimiento que a largo plazo pueden proporcionar los mercados emergentes. Este enfoque por parte de la alta dirección hacia estos mercados se ha fortalecido en los últimos años, pues las empresas que se concentran en la maximización de las ganancias a corto plazo tienden a ser menos exitosas en estos mercados, incluso si sus productos o servicios son dominantes en los mercados desarrollados (Pacek y Thorniley, 2007).

Para tener éxito en los mercados emergentes, las empresas deben construir sistemáticamente su negocio y reconocer que las inversiones no traerán beneficios en el corto plazo. Desafortunadamente, en muchas empresas esto no es así y ven a estas inversiones como un costo que restringe las ganancias de corto plazo, que se consideran como muy importantes. El solo hecho de que una empresa sea líder en un mercado desarrollado, no implica que llegará a serlo en un mercado emergente. Es decir, en los mercados emergentes con frecuencia los consumidores no conocen un producto de reciente incorporación o una marca que es reconocida en los mercados desarrollados. De esta manera, las empresas que ingresan a los mercados emergentes destinan importantes recursos para consolidar de manera hábil su marca y en general su presencia, y estas empresas a menudo terminan dominando el mercado, incluso si son pequeñas o locales (Pacek y Thorniley, 2007).

Por su naturaleza, los mercados emergentes tienden a ser más volátiles que los mercados desarrollados. Hay años o períodos en que son espectacularmente buenos pero a menudo son seguidos por regulares o malos años, y muchas empresas ven caer sus ventas a niveles bajos debido a algún tipo de crisis característica de un mercado emergente. De esta manera, a los directivos de las empresas de mercados emergentes les resulta difícil predecir el crecimiento

anual sostenible de la empresa durante, por ejemplo, los próximos cinco años. También para ellos no es fácil explicar los altibajos de las ganancias y convencer a los accionistas para aceptar que el próximo año no será tan bueno como el anterior (Pacek y Thorniley, 2007).

Importancia de los Indicadores Económicos de los Mercados Emergentes para las Empresas

Producto Interno Bruto (Gross Domestic Product, GDP)

Los pronósticos con respecto al crecimiento del Producto Interno Bruto (PIB) tienen un gran peso en los planes de muchas empresas. El PIB es el valor de mercado de todos los bienes y servicios finales producidos por una economía durante un período, generalmente en un trimestre o en un año. La cantidad de bienes es multiplicada por sus precios. Para comprender que conduce al crecimiento y declive del PIB, es necesario conocer quién está comprando los bienes y servicios finales que son producidos. Los mismos pueden ser comprados por los consumidores, las empresas o el gobierno, o son exportaciones netas (exportaciones menos importaciones) (Pacek y Thorniley, 2007).

El PIB es un indicador que muestra el crecimiento o decrecimiento de la producción de bienes y servicios de las empresas de cada país, únicamente dentro de su territorio. Este indicador económico es un reflejo de la competitividad de las empresas. En particular, para los mercados emergentes, el PIB está lejos de ser una medida perfecta de la actividad económica, ya que no considera la economía subterránea, informal o irregular, y en ciertos casos puede ser un indicador engañoso para las empresas (Pacek y Thorniley, 2007).

Inflación

La tasa de inflación es un indicador del crecimiento de los precios de los bienes y servicios de una economía expresado en porcentaje con relación a un período de tiempo. Actualmente, se considera aceptable una inflación anual de entre el 2% y el 3% en países desarrollados. Por otra parte, el índice de precios al consumo (*consumer price index*, CPI) es el indicador que más se emplea para seguir las tendencias inflacionistas. Como otros indicadores no es perfecto, y está basado en una canasta de diferentes bienes y servicios que teóricamente utiliza una familia típica, dicha canasta está determinada por los gobiernos. De esta manera, si un gobierno quiere mostrar baja inflación, la canasta puede incluir bienes que tienen subsidio gubernamental. Esta situación induce a manejar con reserva las cifras oficiales de la inflación (Pacek y Thorniley, 2007).

En lo que respecta a las empresas, una alta inflación representa problemas, ya que distorsiona los valores reales, el comportamiento corporativo y los estados financieros. Las empresas que operan en los mercados emergentes han desarrollado sofisticados estándares contables de inflación, pero ésta es difícil de predecir y la incertidumbre que existe a su alrededor desalienta las inversiones. Así, por ejemplo, los Principios de Contabilidad Generalmente Aceptados (*Generally Accepted Accounting Principles*) varían de forma considerable de país a país y existe la posibilidad de que una misma empresa, usando las mismas cifras, declare una utilidad en un país y una pérdida en otro (Copeland *et al.*, 2000; UNAM-IMEF, 2002).

Copeland *et al.* (2000) recomiendan ampliamente en el caso de empresas que operan en entornos con alta inflación que las valuaciones se hagan tanto en términos nominales como reales. Cuando las valuaciones se hacen apropiadamente, el valor resultante debe ser idéntico (los

flujos de efectivo nominales descontados con una tasa nominal deben ser iguales a los flujos de efectivo reales correspondientes descontados con la tasa real apropiada). Aplicando ambos métodos, se sabe que se han manejado apropiadamente los efectos de la inflación (Pacek y Thorniley, 2007).

Tasas de Interés

Los bancos centrales le prestan mucha atención a la tasa de inflación. Si esta tasa excede el nivel de la tasa de interés nominal, la tasa de interés real se volverá negativa. Esta situación desalienta los ahorros, lo que significa que existe menos dinero disponible para préstamos. En los mercados emergentes la reacción típica a las recesiones económicas es subir las tasas de interés de manera brusca y repentina. Esto es contrario a lo que sucede en los mercados desarrollados y el impacto en las empresas puede ser enorme. Para calmar los mercados financieros, los bancos centrales de los mercados emergentes tienden a aumentar demasiado rápido las tasas de interés. De esta manera, los directivos de las empresas deben estar consientes de los fuertes aumentos de las tasas de interés y distinguir siempre entre las tasas nominales y las tasas reales (Pacek y Thorniley, 2007).

Exportaciones

La estructura de las exportaciones es un indicador del estado global en que se encuentra una economía. Si un país depende demasiado de las exportaciones de *commodities* o de productos semiacabados, es muy probable que se vea afectada su economía debido a las oscilaciones de los precios mundiales y tendría pocas alternativas para evitar una recesión o incluso una crisis. Los datos sobre las estructuras de exportación se encuentran disponibles para todos los países y son un buen indicador de su solidez económica. De esta manera, es muy útil para las empresas conocer hacia donde se están dirigiendo las exportaciones. Por ejemplo, si Estados Unidos se encuentra en problemas económicos, esta situación se siente inmediatamente en América Latina, ya que las exportaciones de muchos países latinoamericanos tienen como destino dicho país (Pacek y Thorniley, 2007).

Reservas Oficiales e Intervenciones Monetarias

Dentro de las reservas oficiales de un país se incluyen todas las divisas extranjeras y oro que son mantenidos por sus bancos centrales. Las reservas monetarias son un indicador de la capacidad de pago que tiene un país y, en teoría, estos recursos deben cubrir al menos tres meses de importaciones. Generalmente, los gobiernos de los países hacen uso de sus reservas para pagar cualquier obligación internacional y para realizar intervenciones monetarias. De esta manera, es probable que una rápida caída de las reservas de un país revele la intervención del gobierno para intentar detener la devaluación de su moneda. Por otra parte, un aumento rápido en las reservas puede indicar que el banco central quiere detener la apreciación de su moneda. Es de notar que muchos países de mercados emergentes sobrevaloran el valor oro (*gold value*) de sus reservas (Pacek y Thorniley, 2007).

Una intervención monetaria que se dirige a parar la depreciación (con la venta de reservas exteriores y con la compra de moneda nacional para incrementar con posterioridad la demanda) tiene un impacto importante en las empresas, ya que disminuye el dinero en circulación, y esta situación puede afectar la demanda y liquidez interna, y a la larga las ventas. Por otro lado, la cantidad de moneda nacional aumentará si el banco central trata de frenar la apreciación del

valor de su moneda. Así, para evitar el efecto inflacionista de una elevada oferta monetaria, los bancos centrales “absorben” el exceso de la oferta con la venta de bonos gubernamentales al público inversionista (Pacek y Thorniley, 2007).

1.3 La Teoría Financiera en Mercados Emergentes

Como inicio y en pocas palabras la teoría financiera se centra en las *decisiones de inversión*. A través de la observación del comportamiento de los inversionistas, esta teoría ha ido desarrollando toda una metodología sobre cómo las personas deben invertir su dinero. Su atención no solo está centrada en los inversionistas como personas sino que también le ha dado mucha importancia a la empresa como vehículo de inversión. Asimismo, como toda teoría, un reto permanente de la teoría financiera es validar constantemente hasta que punto sus principios reflejan la realidad que envuelve a las inversiones y empresas.

1.3.1 Teoría Financiera

La teoría financiera es una rama relativamente nueva de las ciencias económicas. Se vio impulsada en la década de 1950 cuando Markowitz averiguó la relación entre riesgo y rendimiento en un portafolio o cartera de inversión (Markowitz, 1952). Durante las dos décadas siguientes, el conocimiento teórico financiero se desarrollo rápidamente hasta llegar al famoso modelo de valuación de opciones de Black y Scholes (1973).

Sabal (2002) indica que sin minimizar muchos avances importantes dentro de las finanzas, se puede decir que cuatro conceptos clave forman la base de la teoría financiera:

➤ *Valor Presente Neto (Net Present Value)*. Este principio permite hacer comparaciones entre proyectos con diferentes niveles de riesgo, y con diferentes ingresos y desembolsos a través del tiempo.

➤ *Teoría del Riesgo (o del Portafolio) (Risk (or Portfolio) Theory)*. La Teoría del Portafolio proporciona un marco para determinar el riesgo asociado con las decisiones de inversión.

➤ *Teoría de Opciones (Option Theory)*. La teoría de opciones permite valorar la compra y venta de derechos así como cuantificar la flexibilidad administrativa en las decisiones de inversión y financiamiento.

➤ *La Estructura o Composición del Capital Social (Capital Structure)*. Este término se refiere al impacto del financiamiento en las decisiones de inversión.

De esta manera, la teoría financiera ha tenido un importante éxito y, hoy en día, sus principios son ampliamente utilizados por los directivos y gerentes de las empresas, y por asesores de inversiones de todo el mundo. Además, un número importante de Premios Nobel de Economía se han otorgado a teóricos financieros. Sin embargo, a pesar de sus logros la teoría financiera tiene un amplio campo que mejorar y desarrollar.

Limitaciones de la Teoría Financiera

Los modelos son expresiones simplificadas de una realidad compleja e intrincada. Como es de suponer, no capturan todas estas complejidades y complicaciones del mundo real, y en este

sentido son insuficientes. Es muy difícil poder comprender completamente todas y cada una de las causas detrás de un acontecimiento, y aún más la forma en cómo se interrelacionan las mismas. A diferencia de las ciencias físicas donde los modelos suelen ser bastante precisos, en la teoría financiera los modelos tienden a ser un tanto incompletos. Esto se debe a que siendo una rama de la economía, la teoría financiera es una ciencia social. Esto es, el comportamiento de los humanos se encuentra en el centro de las ciencias sociales y se caracteriza por la compleja interacción de una gran cantidad de variables (Sabal, 2002).

Si esto es así, ¿porqué entonces se crean modelos financieros? En la medida en que se presentan más modelos, aún con sus limitaciones, se puede ir gradualmente visualizando la naturaleza de las relaciones económicas y de sus agentes. Ciertamente es una tarea ambiciosa tratar de entender la complejidad de las decisiones de inversión, pero es mejor someterlas al rigor de un ejercicio de modelado que actuar exclusivamente con base en la intuición. Uno de los problemas más importantes de la modelación financiera es la cuantificación. Por su propia naturaleza, los números transmiten una sensación de precisión y a menudo hacen creer a los analistas que las cifras que obtienen representan de manera indiscutible lo que acontece. Sin embargo, esto está lejos de la verdad, ya que los resultados numéricos sirven de apoyo, pero de ninguna manera deben ser el único criterio para las decisiones de inversión (Sabal, 2002).

Cuanto más próximos estén los supuestos que se tienen en un modelo con la realidad bajo estudio, más confiables serán sus resultados numéricos. Sin embargo, ya que los fundamentos de los modelos financieros se corresponden sólo parcialmente a la realidad, los resultados de su aplicación se deben interpretar con cautela.

Las Finanzas Conductuales o del Comportamiento (*Behavioral Finance*)

Desde hace algún tiempo, los economistas se han dado cuenta de las limitaciones de la teoría financiera y de que estas limitaciones provienen en gran medida de la complejidad de la conducta humana. Por esta razón, se ha venido desarrollando un campo relativamente nuevo dentro de las finanzas llamado *Finanzas Conductuales o del Comportamiento (Behavioral Finance)*, cuyo objeto de estudio es entender el comportamiento de los inversionistas y de su efecto en los modelos financieros y su aplicación (Shefrin, 2005). Para ilustrar este asunto, Sabal (2002), muestra cómo algunas conclusiones de las finanzas conductuales están afectando las bases de la teoría financiera.

La teoría financiera asume que los inversionistas procesan la información de manera “racional” y de forma rápida la incorporan en los precios de los activos o títulos financieros. Sin embargo, se ha encontrado que la información tarda un tiempo en afectar los precios y por tanto su efecto suele ser gradual. Además, los inversionistas procesan la información de diferentes formas y este hecho puede impactar en los precios de los activos financieros. Así, resulta difícil establecer las verdaderas causas que llevan a un aumento o disminución de los precios. Por ejemplo, si el precio de la acción de una empresa ha aumentado, ¿se puede atribuir tal subida porque se identificaron buenas oportunidades de inversión en la empresa, porque su imagen ha mejorado, porque fue promovido un alto ejecutivo, o por alguna combinación de las causas anteriores? (Sabal 2002).

Según Sabal (2002) el procesamiento de la información es poco clara y toma cierto tiempo por las siguientes razones:

- » La volatilidad del entorno económico y las interconexiones entre los fenómenos. En cuanto entendemos las causas de un fenómeno y las interacciones de las mismas, la situación cambia y surgen nuevas causas, desaparecen otras y, las restantes, se interrelacionan de diferente forma.
- » Las condiciones particulares que afectan cada situación. Debido a la variabilidad intrínseca y a la complejidad del entorno económico, es muy raro (si no imposible) encontrarse en una situación idéntica a una ya experimentada. La experiencia en el mundo económico tiene menos valor que en otros ámbitos, y a menudo son pocas las lecciones que se pueden aprender de la misma.
- » El tiempo incierto en que las causas se traducen en efectos. Algunas causas tienen un impacto inmediato, mientras que otras pueden tomar años en manifestar sus efectos. Por lo general, no se puede determinar el efecto de una causa y el tiempo en que tendrá lugar.
- » Las diferencias de disponibilidad e interpretación de la información. Cada persona dispone de información diferente y tiende a procesarla e interpretarla con base en su propia perspectiva.

También se ha encontrado que la forma en que son planteados los problemas puede tener un efecto importante en la toma de decisiones. En un conocido experimento se presentaron dos problemas aparentemente diferentes al mismo grupo de personas. En realidad, era un mismo problema pero se había planteado en formas distintas. Las decisiones tomadas por el grupo para cada planteamiento fueron muy diferentes (Sabal, 2002)⁵.

Uno de los descubrimientos más importantes de las finanzas del comportamiento es que los agentes económicos no se comportan racionalmente, al menos como la teoría financiera define el concepto de racionalidad. Por lo tanto, se cuestiona una premisa fundamental de la economía financiera. Asimismo, existe cierto consenso entre los expertos sobre algunas reglas de decisión que no cumplen con el principio de racionalidad. En particular, Sabal (2002) muestra cuatro áreas de divergencia propuestas por Olsen (1998)⁶:

- » *Preferencias cambiantes.* Las preferencias de los inversionistas cambian de acuerdo a las situaciones que enfrentan y a menudo estas preferencias adquieren forma durante el proceso de la toma de decisiones. De este modo, la misma persona que arriesga dinero en un casino puede ser muy adversa al riesgo o conservadora en relación a sus inversiones particulares. También encontramos que la posición de un inversionista ante un proyecto en particular puede cambiar con el tiempo aunque no haya cambiado la información referente a dicho proyecto.
- » *Procesamiento cambiante de la información.* La forma en que se maneja la información depende del tipo de decisión y del entorno en el que se presenta. Esto es, los inversionistas no son máquinas que siempre procesan la información de una manera determinada. Los factores decisivos en el proceso de toma de decisiones son la complejidad percibida del problema, la reversibilidad de la decisión, el tiempo disponible para tomar la decisión, la forma en como se presenta el problema, y el estado emocional del inversionista. Además, casi nunca la gente busca decisiones óptimas sino que se conforma con que sean satisfactorias⁷.

⁵ Para más detalles de este experimento ver TVERSKY, A. y KAHNEMAN, D., "Rational Choice and the Framing of Decisions", *Journal of Business* (Vol. 59, 1986) pp. 251-78.

⁶ Ver OLSEN, R., "Behavioral Finance and Its Implications for Stock-Price Volatility", *Financial Analysts Journal* (Vol. 54, 1998) pp. 10-18.

⁷ Se entiende que una decisión es satisfactoria cuando se resuelve un problema con los mejores resultados posibles dadas las diferentes restricciones en las opciones. Para más detalles ver SIMON, H., "Theories of Decision-Making in Economics and Behavioral Science", *The American Economic Review* (Vol. 49, No. 3, 1959) pp. 253-283.

» *Cambios en la interpretación de la información y en la percepción del riesgo.* Los inversionistas tienen memoria corta y suelen darle mayor peso a la información más reciente. Además, tienden a darle más importancia a la información negativa y son más adversos a las pérdidas que al riesgo. Por lo general, la aversión a las pérdidas aumenta a medida que disminuye el valor de los activos invertidos.

» *Presión de grupo.* Los inversionistas normalmente desean ser parte de un grupo. Por consiguiente, se adoptan ciertas decisiones siempre que sean aceptadas por una o más personas respetadas o distinguidas. Este comportamiento se encuentra arraigado en la inseguridad privativa de los seres humanos. En su forma más extrema la presión de grupo se presenta en el comportamiento llamado de “rebaño” y ocurre cuando, sin motivo aparente, los individuos se adhieren cada vez más a una tendencia.

Así, da la impresión de que los modelos financieros deben tener en cuenta no sólo la información relevante, sino también el entorno en el cual se toman las decisiones. En resumen, las bases mismas sobre las que están contruidos los modelos financieros son cuestionadas, y esto pone en duda la relevancia y veracidad de la teoría financiera (Sabal, 2002). Como se ha visto, la utilidad de los modelos financieros se encuentra restringida debido a su insuficiencia para tratar con eficacia las complejidades del comportamiento humano. No obstante, ésta no es la única deficiencia. Es decir, los economistas financieros concibieron estos modelos teniendo en cuenta las realidades de los países desarrollados. Esto representa una importante limitación adicional a la aplicación de la teoría financiera en los países en vías de desarrollo, donde los entornos económicos y sociales son intrínsecamente muy diferentes.

1.3.2 Inversiones Financieras y Reales en Mercados Desarrollados y Emergentes

Las dos categorías básicas de inversiones son las correspondientes a *inversiones reales* y *financieras*. Las inversiones reales se refieren a los proyectos y se incluyen los activos tangibles como maquinaria y equipo, edificios y capital de trabajo (*working capital*), también se consideran los gastos en conocimiento técnico, investigación y desarrollo o I+D (*research and development*, R&D) y capacitación. La adquisición de una empresa también forma parte de una inversión o proyecto real. Por otro lado, las inversiones financieras se encuentran vinculadas a los mercados de capital y comprenden sobretodo depósitos bancarios, valores, títulos o activos financieros (*assets* o *securities*) emitidos por instituciones financieras y entidades privadas o gubernamentales.

La principal diferencia entre las inversiones reales y financieras, es que las primeras son fondos que se utilizan directamente para la adquisición de activos productivos (es decir, reales), mientras que las inversiones financieras son fondos recibidos por instituciones financieras, organismos gubernamentales y empresas, que se canalizan para la compra de activos y para gastos ligados a las negociaciones. Cabe decir que buena parte de estos activos terminan como inversiones reales. También es importante distinguir entre las inversiones financieras y reales pero desde la perspectiva de las economías desarrolladas y en vías de desarrollo como se hace a continuación (Sabal, 2002).

Inversiones Financieras en Mercados Desarrollados y Emergentes

En esta parte se examina con más profundidad la noción de las inversiones financieras y el funcionamiento del mecanismo de precios tanto en mercados desarrollados como en mercados emergentes.

Inversiones Financieras en Mercados Desarrollados

Los mercados de economías desarrolladas se distinguen porque en ellos, con relativa facilidad, los inversionistas pueden comprar y vender una gran variedad de acciones, bonos y otros instrumentos o títulos financieros. Esta actividad se realiza en un ambiente donde existe abundante información financiera oportuna y precisa. Con la existencia de un flujo de información constante, los inversionistas ajustan sus expectativas sobre los rendimientos futuros de los títulos financieros considerados. Es decir, si los inversionistas esperan que aumenten los rendimientos de un activo financiero estarán entonces dispuestos a comprarlo o venderlo a un precio alto. Por otro lado, si los inversionistas piensan que los rendimientos disminuirán, ellos ajustarán a la baja sus precios de compra y venta. Así, cada inversionista compara el precio de mercado con el precio que considera razonable de acuerdo a sus expectativas. Si el precio de mercado de un activo financiero es alto, la decisión del inversionista será venderlo o no comprarlo. Si el precio de mercado es bajo, su decisión será comprarlo o no venderlo.

Así, este mecanismo asegura que los precios de los activos financieros reflejan las expectativas promedio de los inversionistas. En los mercados desarrollados los flujos de información son rápidos y completos, y por consiguiente resulta difícil para todos los agentes beneficiarse con información privilegiada. Por lo tanto, los mercados financieros de los países desarrollados tienden a ser eficientes, y son poco frecuentes los rendimientos excesivos y los valores presentes netos de las inversiones sobre los activos financieros tienden a ser cero.

Inversiones Financieras en Mercados Emergentes

Como ya se indicó, no son las mismas condiciones de los mercados financieros de países en vías de desarrollo a las prevalecientes en países desarrollados. Esto es, en las Bolsas de Valores de los mercados emergentes existen bajos niveles de ahorro e inversión y los recursos financieros que manejan son modestos. Estos mercados financieros son pequeños respecto al tamaño de sus economías y tienden a estar dominados por los bancos. En economías emergentes, por lo general, la distribución de la riqueza es desigual y por consiguiente los recursos financieros no sólo son escasos sino que también se encuentran dentro de una pequeña base inversionista. Por su parte, la información financiera normalmente es incompleta, no se puede disponer de ella de manera oportuna y se encuentra concentrada en una minoría que controla la mayor parte de la riqueza.

Por consiguiente, en los mercados financieros emergentes existen inversionistas con información privilegiada que manejan cantidades importantes de capital (en relación al tamaño del mercado). Este entorno ofrece numerosas oportunidades para obtener rendimientos extraordinarios con la compra y venta de activos financieros a precios atractivos. Asimismo, la posibilidad de mover grandes cantidades de capital dentro y fuera del mercado permite la

manipulación ventajosa de los precios en el corto plazo.⁸ Como ya se apuntó, la globalización esta causando que sean más sensibles los mercados financieros emergentes a las decisiones de portafolio (*portfolio decisions*) de los mayores fondos de inversión internacionales. De este modo, es común que se abran importantes brechas entre el precio de mercado y el precio de equilibrio de muchos instrumentos financieros. Esta situación permite a los inversionistas identificar el momento más oportuno para comprar o vender estos activos financieros y así obtener rendimientos extraordinarios.

Por lo tanto, a diferencia de los mercados desarrollados, tienden a ser ineficientes los mercados financieros de países con economías emergentes, y las inversiones financieras a menudo producen ganancias extraordinarias y valores presentes netos positivos (Bekaert y Harvey, 2002).

Inversiones Reales en Mercados Desarrollados y Emergentes

A diferencia de las inversiones financieras, las inversiones reales son menos accesibles. En realidad, son pocos los inversionistas quienes tienen la posibilidad de instalar una planta importante de producción o una refinería, o de establecer una cadena de supermercados, ya que se requieren grandes cantidades de dinero para cometerlas.

Para identificar una atractiva oportunidad de inversión real, un inversionista, ya sea un individuo o una empresa, necesita tener ciertas condiciones especiales que lo coloquen con ventaja sobre otros. Estas condiciones particulares, que emanan de cierto conocimiento específico, capacidades especiales de organización, o de cualquier otra ventaja o habilidad relevante, pueden originar que el inversionista logre obtener rendimientos extraordinarios sobre ciertas inversiones seleccionadas. Es claro que este no es el caso cuando se realizan inversiones en activos financieros, por ejemplo, no se necesita tener conocimientos sobre la extracción de crudo para comprar acciones de una empresa petrolera o ser un experto en la arquitectura de computadoras para poseer acciones de una empresa que las fabrique.

De esta manera, cualquier inversionista o empresario que muestre estas características especiales se dice que posee una *ventaja competitiva* sobre otros inversionistas en una negociación en particular. La necesidad de poseer ventajas competitivas provoca que algunos inversionistas no tengan presencia en inversiones reales. Es decir, estas ventajas competitivas crean *barreras de entrada* para cierto número de ellos. Además, estas barreras de entrada impiden que los precios de las inversiones reales se equilibren con los rendimientos esperados. Así, las inversiones reales llevan a obtener rendimientos extraordinarios y, por consiguiente, a valores presentes netos positivos.

Se ha visto que la fuente de la ventaja competitiva se apoya en las habilidades especiales del inversionista o empresario. Sin embargo, estas habilidades que son críticas para el éxito en países desarrollados no son idénticas a las que son decisivas en países con economías emergentes.

⁸ No obstante, las prácticas de manipulación y adquisición de instrumentos financieros con base en información privilegiada están siendo cada vez más supervisadas y penalizadas por las autoridades de muchos países con economías emergentes.

Inversiones Reales en Mercados Desarrollados

Sabal (2002) citando a Kay (1995)⁹, señala que en los mercados desarrollados existen dos fuentes principales de habilidades especiales que son la posesión de activos estratégicos (*strategic assets*) y la presencia de estructuras contractuales especiales (*special contractual structures*).

»» *Activos estratégicos.* Como ejemplo de estos activos se encuentran los derechos exclusivos para desarrollar un yacimiento petrolero, un edificio comercial en una área preferencial, o el nombre de una marca bien conocida. También se crean activos estratégicos con las regulaciones que limitan la entrada de competencia en mercados específicos. Esto se aplica en el caso de las patentes, monopolios de agua y electricidad, en las restricciones de empresas telefónicas para participar en el negocio de televisión por cable, etc. De esta manera, la posesión de activos estratégicos se traduce en barreras de entrada para los potenciales competidores y, por consiguiente, representa una fuente potencial de rendimientos extraordinarios para sus tenedores.

»» *Estructuras contractuales especiales.* Estas estructuras se refieren a la red de contratos formales e informales que respaldan las actividades del inversionista. Los *contratos formales* son los documentos escritos explícitos, por ejemplo, contratos con los proveedores y clientes, convenios por servicios profesionales, etc. Por otra parte, los *contratos informales* son implícitos y no están expresados por escrito. Estos contratos se originan por interacciones de largo plazo entre las personas. Tales interacciones crean de manera gradual obligaciones que tienden a ser menos precisas que aquellas que resultan de contratos formales. Algunos ejemplos de contratos informales son la reputación, el trabajo en equipo, la cooperación con otros grupos en el mismo mercado, estilos de liderazgo, y las pautas que determinan la promoción dentro de una organización. Estos contratos informales implican una obligación para comportarse de cierta manera.

Inversiones Reales en Mercados Emergentes

En el contexto de los mercados de países en vías de desarrollo, puede ser válida la idea de poseer una ventaja competitiva propia de una línea particular de negocio. Sin embargo, los inversionistas, empresas y empresarios de estos mercados, por lo general, necesitan desarrollar otras ventajas competitivas que sean apropiadas a su entorno político y cultural. De esta manera, se habla de *ventajas competitivas del entorno*, para destacar que los mercados de los países emergentes son relativamente ineficientes y que sus instituciones financieras, marcos legales y normativos no están bien desarrollados, y por tanto manifiestan cierta desconfianza.

Es posible en los países en vías de desarrollo que se presenten situaciones en las que ciertas leyes, reglamentos o normas, se puedan cambiar de manera arbitraria por algún funcionario público, o ser interpretadas de manera caprichosa. Estos eventos causan que las empresas deban operar en un entorno de considerable incertidumbre. Para aminorar los posibles efectos de estas situaciones, los inversionistas y las empresas tienden a darle más importancia a los contratos informales. Esto es, las empresas consolidan vínculos de largo plazo con otras empresas que mantienen una buena reputación por sus compromisos. Estos vínculos también se extienden a

⁹ KAY, J.A., *Why Firms Succeed* (Oxford University Press, Nueva York, 1995).

los distribuidores, clientes, proveedores, instituciones financieras, y a otros grupos locales que sean de interés para la empresa.

En resumen, los mercados e instituciones subdesarrolladas inhiben el flujo de información y recursos y, de esta manera, frenan su distribución eficiente en los países emergentes.

1.3.3 Valuación en Mercados Emergentes

Primero, es importante señalar que son distintos los conceptos de *valor* y *precio*. El valor se refiere a lo que vale una cosa específica, y el precio, dependiendo del mercado (oferta/demanda); se refiere a lo que sea que uno está dispuesto a pagar. Warren Buffett señala que: “precio es lo que tú pagas. Valor es lo que tú obtienes”. Sin embargo, con ánimo de precisión, la Real Academia Española indica que valor es el “grado de utilidad o aptitud de las cosas, para satisfacer las necesidades o proporcionar bienestar o deleite”, y otra definición que da es que valor es la “cualidad de las cosas, en virtud de la cual se da por poseerlas cierta suma de dinero o equivalente”. Por otra parte, la Real Academia Española indica que precio es el “valor pecuniario en que se estima algo” (www.rae.es/rae.html).

Sin embargo, para personas inmersas en el mundo de los negocios, el término valor se refiere al valor para los accionistas (*shareholder value*). Esto es, en el ámbito empresarial y en el ámbito de inversiones, el concepto de valor está muy relacionado con las diferentes técnicas que se utilizan para definir el valor de una empresa para fines de una transacción de compraventa de acciones, o para analizar la forma en que se desarrollan las empresas, o en todo caso, para administrar las empresas con el objetivo de crear valor para los accionistas (UNAM-IMEF, 2002). En este trabajo, el concepto de valor se entenderá desde la perspectiva financiera y, en concreto, desde la noción de flujo de efectivo como se verá en capítulos posteriores.

Como ya se indicó, los modelos financieros han sido concebidos dentro del contexto de países desarrollados. Estos modelos están pensados para simular las acciones de los inversionistas, consumidores y otros agentes económicos que se desenvuelven en estos mercados. Para poder alcanzar esta tarea ambiciosa se deben hacer algunas suposiciones debido a que el comportamiento humano es muy complejo. Sin embargo, en el mejor de los casos, estas suposiciones recogen ligeramente sólo algunos aspectos de la realidad. Por lo tanto, esto conduce a cuestionar la validez de los modelos financieros. Al respecto, Copeland *et al.* (2000), opinan que con toda seguridad se pueden aplicar las herramientas y conceptos de valuación financiera fuera de Estados Unidos, pero que esto no significa que todos los mercados de capitales son eficientes como el mercado norteamericano o que todos los directivos fuera de Estados Unidos se enfocan en la creación de valor para el accionista.

En términos generales y haciendo una recapitulación de lo ya indicado anteriormente, los países emergentes presentan una o varias de las siguientes características (Copeland *et al.*, 2000; Sabal, 2002):¹⁰

- ▶ Altos niveles de incertidumbre macroeconómica
- ▶ Distribución desigual de la riqueza
- ▶ Mercados subdesarrollados y no líquidos

¹⁰ Bruner *et al.* (2002) presentan un resumen de los diversos tópicos que se discutieron en una conferencia llevada a cabo en 2002 en la Universidad de Virginia en relación con los desafíos que se presentan en la valuación de activos en mercados emergentes.

- ▶ Escasez y falta de fiabilidad de la información financiera
- ▶ Atraso institucional
- ▶ Predominio de cárteles o consorcios y de monopolios.
- ▶ Controles de flujo de capital dentro y fuera del país
- ▶ Políticas gubernamentales inestables (a menudo no favorecen el crecimiento económico)
- ▶ Variables económicas sumamente volátiles (acentuadas cada vez más por la globalización financiera)

Es así que estas características conducen a cuestionar en mayor grado la relevancia y la aplicación de los modelos financieros en los países en vías de desarrollo.

El Valor de las Oportunidades de Inversión

Lo atractivo de una oportunidad de inversión se basa en la combinación entre las ventajas competitivas que un inversionista posee (ya sea un inversionista visto como un individuo, un empresario o una empresa) y los factores críticos para el éxito de un proyecto. Así, uno de los aspectos más interesantes de la inversión en los países emergentes es que las ventajas competitivas necesarias para tener éxito en un proyecto particular no son las mismas que se necesitan para el éxito en un país desarrollado. Las propias características de los países en vías de desarrollo originan ambientes económicos muy volátiles. Aunque a primera vista esto resta valor, una revisión más cercana sugiere que la volatilidad del mercado presenta una excelente situación para agregar valor a las oportunidades de inversión (Sabal, 2002).

Métodos de Valuación

Aunque este tema será tratado con más detalle en los siguientes capítulos, a manera de introducción se tratarán en seguida dos métodos posibles de valuación que son la Teoría del Portafolio y el Valor Presente Neto.

Teoría del Portafolio

Se utiliza la Teoría del Portafolio cuando una oportunidad de inversión, ya sea una inversión real o financiera, tiene un impacto importante en el portafolio de un inversionista. Este impacto se considera significativo cuando las combinaciones posibles de riesgo y rendimiento sobre la frontera eficiente cambian significativamente y esto representa para el inversionista un importante costo al reajustar su portafolio mediante la compra y venta de títulos financieros. En este escenario, se comparan las combinaciones de riesgo y rendimiento con y sin la oportunidad de inversión, y tomando en cuenta los costos de reajuste del portafolio se llega entonces a una decisión con el portafolio.

La deuda se considera como una posición corta, mientras que las inversiones reales se consideran como instrumentos normales con restricciones en la cantidad mínima que se invertirá. Estas restricciones reducen la diversificación y, por tanto, en cada caso, el inversionista debe evaluar si las pérdidas de una menor diversificación se compensa con un rendimiento esperado más alto.

El principal defecto que tiene la Teoría del Portafolio es la necesidad de trabajar con funciones de utilidad. Para librar esta situación, Sabal (2002) propone emplear la distribución normal e intervalos de confianza estadísticos para representar las preferencias del inversionista. Es decir, dada una cierta probabilidad, 5% por ejemplo, se calcula el rendimiento mínimo correspondiente a este nivel de probabilidad para cada portafolio bajo consideración. Así, la estrategia de inversión preferida se selecciona comparando los rendimientos mínimos de cada portafolio contra sus rendimientos esperados. Aunque este no es un procedimiento teóricamente riguroso, se utilización se justifica por cuestiones prácticas.

Existe otro problema con la Teoría del Portafolio y se encuentra relacionado con la estimación de los parámetros (rendimientos esperados y matrices de covarianza), ya que dicha estimación con base en los rendimientos históricos es poco realista en países emergentes cuyas economías están sujetas a cambios inesperados. Esta situación es más grave con respecto a inversiones reales, ya que es más difícil determinar parámetros como la covarianza con otros activos financieros. Por lo tanto, la única salida es realizar un análisis de sensibilidad variando los parámetros y modificando los activos financieros en el portafolio. De este modo, el inversionista puede evaluar el efecto sobre el riesgo y el rendimiento de las diferentes combinaciones de activos financieros, y poder tomar decisiones de inversión con un mejor entendimiento de las consecuencias (Sabal, 2002).

Cuando se evalúa una inversión real, también es conveniente calcular su Valor Presente Neto. Esta métrica puede servir como punto de referencia para tener una mejor idea del resultado de una inversión.

Valor Presente Neto

El Valor Presente Neto o VPN (*Net Present Value*, NPV) de un proyecto de inversión no es otra cosa que su valor medido en dinero hoy, es decir, es el equivalente en unidades monetarias actuales de todos los ingresos y egresos, presentes y futuros, que constituyen el proyecto.

De esta manera, la siguiente expresión representa el VPN de un proyecto de inversión de n períodos

$$VPN = -X_0 + \frac{X_1}{(1+\theta)} + \frac{X_2}{(1+\theta)^2} + \dots + \frac{X_n}{(1+\theta)^n} = -X_0 + \sum_{i=1}^n \frac{X_i}{(1+\theta)^i},$$

donde X_i es el flujo de efectivo en la fecha i , y θ es la tasa de interés efectiva (tasa de descuento o tasa de interés de oportunidad). El flujo inicial $-X_0$ se supone negativo porque representa una inversión. Asimismo, dado que la expresión del VPN genera tres posibles resultados, los criterios que guían las decisiones de aceptación o rechazo de proyectos son las siguientes:

- a) $VPN > 0$ indica que el proyecto es conveniente y que el dinero invertido rinde más que θ .
- b) $VPN = 0$ indica que el proyecto es indiferente y que el dinero invertido rinde exactamente θ .
- c) $VPN < 0$ indica que el proyecto no es conveniente y que el dinero invertido rinde menos de θ .

El VPN es el procedimiento apropiado para valorar inversiones sin un impacto importante en el portafolio del inversionista, como en el caso de empresas con una base de inversionistas muy fragmentada. El supuesto aquí es que será insignificante cualquier efecto posible de la propuesta de inversión en el conjunto riesgo y rendimiento del inversionista. Como se observa, el método consiste en descontar los flujos de efectivo de un proyecto a una tasa que sea consistente con el riesgo de dicho proyecto. El modelo más popular que se utiliza para estimar esta tasa de descuento es el *Capital Asset Pricing Model* (CAPM) (Sharpe, 1964; Treynor, 1961; Litner, 1965; Mossin, 1966).¹¹

El CAPM considera que sólo el riesgo sistemático¹² o no diversificable (riesgo de mercado) requiere un rendimiento esperado para el inversionista. Este modelo tiene supuestos o hipótesis poco realistas, de manera particular, que no hay costos de transacción, que todos los inversionistas tienen el mismo horizonte de tiempo y expectativas, y que poseen el portafolio de mercado. Dadas las ineficiencias de los mercados financieros de los países en vías de desarrollo y la vulnerabilidad de sus economías, se ha cuestionado la validez del CAPM en estos países. Sin embargo, el CAPM es aceptado por su utilidad, ya que no sólo es una herramienta práctica, sino que también, por el momento, no se dispone de un mejor modelo (Sabal, 2002).

El Activo Libre de Riesgo en Mercados Emergentes

Un instrumento financiero sin riesgo es aquel cuyo rendimiento es previsible e independiente de cualquier factor imponderable. En términos estadísticos esto significa una desviación estándar y una covarianza cero con cualquier otro instrumento financiero. Estos instrumentos son factibles ya que, por ejemplo, se puede ser dueño de una Letra del Tesoro a corto plazo del gobierno de Estados Unidos (*U.S. Treasury Bill*) con una tasa de interés anual del 4% pagadera cada 6 meses. Si el horizonte de inversión es de 6 meses, el rendimiento contractual del 4% no puede cambiar, y la probabilidad de incumplimiento de pago por parte del gobierno de Estados Unidos es despreciable.

De esta manera, es poco probable el incumplimiento de pago por dos razones: primero, el gobierno de Estados Unidos tiene la reputación, desde hace mucho tiempo, como un deudor confiable y, segundo, incluso en el acontecimiento poco probable de insolvencia (suspensión de pagos), el gobierno norteamericano puede cumplir con sus compromisos emitiendo nueva moneda (*new currency*). Por consiguiente, se puede decir que este instrumento financiero (bono) tiene desviación estándar cero para el horizonte de seis meses. Un instrumento con estas características se le conoce como un *activo financiero libre de riesgo*.

Sin embargo, en lo que respecta a los mercados emergentes, la deuda que emiten estos países en ocasiones no se considera como libre de riesgo, además de que no es fácil encontrar deudas de largo plazo y cuando se tienen títulos de largo plazo, a veces se encuentran denominados en monedas diferentes a la moneda local. Esto es, a diferencia de los países desarrollados, no es seguro el cumplimiento de las obligaciones de los gobiernos de países con economías emergentes. Sabal (2002) argumenta que en países emergentes no es raro que el riesgo de

¹¹ Más adelante se analiza con más detalle el modelo CAPM. Cabe decir que el *Arbitrage Pricing Theory* (APT) (Ross, 1976) representa otro método para estimar una tasa de descuento y básicamente es una extensión genérica del CAPM que involucra un modelo multifactor.

¹² En la diversa literatura financiera, al riesgo sistemático también se le conoce como riesgo idiosincrático. Sin embargo, es de observar que el riesgo sistemático, determinado por *Beta* (que se discutirá más adelante), también se puede considerar como particular o idiosincrático para una empresa o sector específicos.

incumplimiento o no pago (*default risk*) sea más alto para el gobierno que para algunos bancos nacionales y empresas privadas con buena reputación. Por consiguiente, los instrumentos menos riesgosos son a menudo aquellos emitidos por empresas nacionales sólidas, y no por el gobierno. En cualquier caso, mientras estos instrumentos sean emitidos en una moneda extranjera, ninguno de ellos se puede considerar como libre de riesgo.

Cabe precisar que al rendimiento del activo libre de riesgo se le denomina como la *tasa libre de riesgo* (*risk free rate* o *riskless rate*), y depende de la oferta y la demanda de dicho activo. No obstante, también se considera como estimación de la tasa libre riesgo el rendimiento de los títulos de gobierno (cuando son emitidos en la moneda del país) (Fornero, 2002; Sabal, 2002).

Copeland *et al.* (2000) argumentan que, a diferencia de los mercados desarrollados, en los mercados emergentes no es sencillo estimar la tasa libre de riesgo. Según estos autores, existen tres problemas principales en la determinación de una tasa libre de riesgo local en mercados emergentes: en estos mercados la mayor parte de la deuda del gobierno no se considera libre de riesgo. A menudo, en buena parte de esta deuda los *ratings* están muy por debajo del grado de inversión. Es difícil encontrar deuda que sea mayor a tres años en muchos mercados emergentes. Finalmente, la deuda de largo plazo que existe, por lo general, se encuentra en dólares norteamericanos, una moneda Europea o en yen Japonés, y no es conveniente para descontar los flujos de efectivos nominales locales.

Para superar estos obstáculos, Copeland *et al.* (2000) recomiendan utilizar algunos de los tres métodos que ellos proponen para obtener una tasa libre de riesgo. Estos métodos se presentan en el Cuadro 1.2.

Cuadro 1.2: Métodos de Copeland *et al.* (2000) para la Estimación de la Tasa Libre de Riesgo en Mercados Emergentes

	Método		Fórmula		
Tasa Libre de Riesgo	1. Tasa de Rendimiento del Bono Local	→	Tasa de Rendimiento del Bono Local	—	Riesgo Soberano + Diferencial de Duración (en caso necesario)
	2. Tasa de Rendimiento del Bono Local denominado en Moneda Internacional	→	Tasa de Rendimiento del Bono Local denominado en Moneda Internacional	—	Riesgo Soberano + Diferencial de Inflación
	3. Tasa de Rendimiento de un Bono de Estados Unidos	→	Tasa de Rendimiento de un Bono de Estados Unidos	+	Diferencial de Inflación

Fuente: Copeland *et al.* (2000).

La elección del método depende de qué instrumento de bono esté disponible y sea líquido. Si todos los instrumentos se encuentran disponibles, resulta fácil y factible emplear los tres métodos en la estimación de la tasa libre de riesgo. Copeland *et al.* (2000) definen los siguientes términos en relación al Cuadro 1.2.

- » *Tasa de rendimiento del bono local*. Rendimiento al vencimiento de un bono con vencimiento a largo plazo denominado en moneda nacional o local.
- » *Prima de riesgo crédito (credit-risk premium)*. Rendimiento adicional demandado por los inversionistas por invertir en bonos del gobierno (deuda pública) con *rating* menor a AAA para cubrir el riesgo de impago y el deterioro de crédito (*credit deterioration*).
- » *Diferencial de duración*. El cambio en el rendimiento entre bonos de distinto vencimiento.
- » *Prima de riesgo soberano (sovereign-risk premium)*. La diferencia entre los rendimientos de un bono del gobierno local denominado en dólares norteamericanos y un bono del gobierno de Estados Unidos con vencimiento equivalente; incluye tanto el riesgo país como el riesgo de crédito.
- » *Prima de riesgo país (country-risk premium)*. Riesgos no crediticios incorporados en la prima de riesgo soberano.
- » *Diferencial de inflación*. La diferencia compuesta entre la tasa de inflación local y la tasa de inflación de Estados Unidos durante 10 años.

En el primer método, el punto de inicio es elegir la deuda denominada en moneda local con el vencimiento más largo y determinar el rendimiento al vencimiento. El siguiente paso es restar la prima de riesgo soberano, que es la diferencia entre el rendimiento de un bono denominado en moneda internacional como un Bono Brady y un bono del gobierno de Estados Unidos o la Unión Europea con vencimiento equivalente. Es necesario restar la prima de riesgo soberano, ya que este factor refleja el riesgo de crédito y otros elementos que no son parte de una tasa libre de riesgo. El paso final es ajustar el bono de modo que sea equivalente a un bono de 10 años. Por lo general, es posible extender la duración componiendo la inflación. Sin embargo, en muchos mercados emergentes la curva de rendimientos es invertida, con el rendimiento en declive a medida que se prolonga el vencimiento (Copeland *et al.*, 2000).

En el segundo método, se comienza con un bono denominado en moneda internacional con duración a largo plazo, y se determina el rendimiento segregado o escalonado (*stripped yield*). Luego, se resta la prima de riesgo soberano. En caso de utilizar flujos de efectivo en moneda nominal local, se debe tomar en cuenta la inflación local en la tasa libre de riesgo. El bono denominado en moneda internacional tiene ya incorporada la tasa de inflación, por lo que se suma la diferencia entre la tasa de inflación internacional y la tasa local. Esto se consigue sumando año por año la diferencia de inflación para elaborar una estimación separada del costo de capital por año. También es posible componer la diferencia de inflación entre los países y sumarla como un solo número para calcular un costo de capital individual para todos los períodos. El nivel de la diferencia de inflación establece la elección de los métodos. Si es alta, es preferible una estimación anual del costo de capital (Copeland *et al.*, 2000).

El tercer método es el más simple y es una opción en todos los países. Este método comienza con el rendimiento de un bono a 10 años del gobierno de Estados Unidos y se suma el

diferencial de inflación entre la tasa de inflación de Estados Unidos y la tasa local para conseguir una tasa libre de riesgo nominal local (Copeland *et al.*, 2000).

El principal supuesto en la determinación de la tasa libre de riesgo es que la mayor parte de los inversionistas, incluidos los inversionistas en mercados locales, tienen acceso a una tasa libre de riesgo internacional. Sin embargo, Copeland *et al.* (2000) indican que en países como India o China, los inversionistas locales no tienen acceso a una tasa libre de riesgo global. El mejor instrumento libre de riesgo disponible para ellos es deuda pública local, que tiene un riesgo soberano incorporado en el rendimiento. Esta diferencia en el acceso a una tasa libre de riesgo significa que los inversionistas extranjeros tendrán un costo de capital inferior en comparación con los inversionistas locales, al menos en el corto plazo. A medida que disminuyen los controles de capital, esta diferencia debe desaparecer. La determinación oportuna de esto es subjetivo y se debe incluir como parte de un escenario.

1.3.4 El Costo de Capital en Países Emergentes

Cuando se afirma que el rendimiento adquirido sobre una inversión es de, por ejemplo, 10%, por lo general, se quiere decir que la inversión tendrá un Valor Presente Neto (VPN) positivo sólo si su rendimiento excede de 10%. Otra forma de interpretarlo es que la empresa debe ganar 10% sobre la inversión precisamente para compensar a sus inversionistas por el financiamiento del proyecto. De esta manera, se puede decir que 10% es el costo de capital¹³ asociado con la inversión.

Esta situación se puede ver mejor cuando se evalúa un proyecto de inversión libre de riesgo. En este caso, la forma en que se calcula el rendimiento requerido es clara; esto es, en los mercados de capital se observa la tasa actual ofrecida por las inversiones libres de riesgo, y esta tasa se utiliza para descontar los flujos de efectivo del proyecto. Así, el costo de capital de una inversión libre de riesgo es la tasa libre de riesgo. Por otra parte, si un proyecto de inversión es riesgoso, entonces, suponiendo que toda la demás información permanece igual, el rendimiento requerido debe ser más alto. Es decir, el costo de capital de este proyecto riesgoso y la tasa de descuento apropiada serán mayores que la tasa libre de riesgo (Benserud y Austgulen, 2006; James y Koller, 2000; Ross *et al.*, 2007).

Así, es usual que se utilicen de forma indistinta los términos *rendimiento requerido*, *tasa de descuento apropiada* y *costo de capital*, ya que quieren decir esencialmente lo mismo. Lo importante es entender que el costo de capital asociado con una inversión depende del riesgo de esa inversión. También es importante mencionar que el costo de capital de una inversión depende principalmente de las aplicaciones de los fondos, y no de dónde y cómo se obtiene el capital.

Como ya se indicó, el *Capital Asset Pricing Model* (CAPM) es el modelo que más se utiliza para estimar el costo de capital. Sin embargo, el CAPM no ha estado libre de controversias respecto a su aplicación y, en particular, la evidencia empírica muestra que no funciona de manera adecuada para estimar el costo de capital en los mercados emergentes. Es importante señalar que la sobreestimación del costo de capital puede conducir a que se rechacen oportunidades de inversión, que de hecho pueden constituir la auténtica fuente de valor económico en el futuro. En cambio, la subestimación del costo de capital puede llevar a que un inversionista se involucre en proyectos que destruyen valor. Estas son las razones por las cuales la definición

¹³ Modigliani y Miller (1958) son quienes presentan uno de los primeros trabajos en cuanto al concepto de costo de capital (ver también Miller (1988) y Pagano (2005)).

del costo de capital es una tarea delicada, que requiere de mucho cuidado y esfuerzo (Bekaert y Harvey, 2002; Estrada, 2000 y 2002; Harvey, 2000; Pereiro, 2001 y 2002).

En los mercados desarrollados, principalmente son los inversionistas, analistas, practicantes y empresarios quienes utilizan el CAPM en forma amplia para calcular el rendimiento esperado del capital accionario. En las últimas tres décadas los académicos han debatido si *Beta* (este elemento mide el riesgo en el modelo CAPM) es la medida más apropiada del riesgo. De esta manera, la evidencia empírica indica que, si bien otros factores adicionales tales como el tamaño y *ratios* como *book-to-market*¹⁴ pueden ser necesarios para una mejor explicación del rendimiento de las acciones, el parámetro *Beta* no debería rechazarse como una medida del riesgo (Estrada, 2000 y 2002; Harvey, 2000; Pereiro, 2001, 2002).

Así, en mercados desarrollados la discusión no está centrada en si el parámetro *Beta* es una buena medida del riesgo, sino cuáles son las variables adicionales, en caso de que las haya, que afectan los rendimientos de las acciones. Esta situación es distinta en el caso de mercados emergentes, pues se pone en entredicho la validez del CAPM. Desde un punto de vista empírico, los problemas del CAPM se componen por el hecho de que, en los mercados emergentes los valores de *Beta* y los rendimientos de las acciones se encuentran ampliamente incorrelacionados.

Ante esta situación, distintos autores han propuesto formas alternativas para la estimación del costo de capital en mercados emergentes. Es así que en la siguiente sección se expone brevemente el modelo CAPM y las formas alternativas que se han presentado de este modelo.

1.3.5 El *Capital Asset Pricing Model* (CAPM) y sus Diversas Adaptaciones para los Mercados Emergentes

El *Capital Asset Pricing Model* (CAPM)

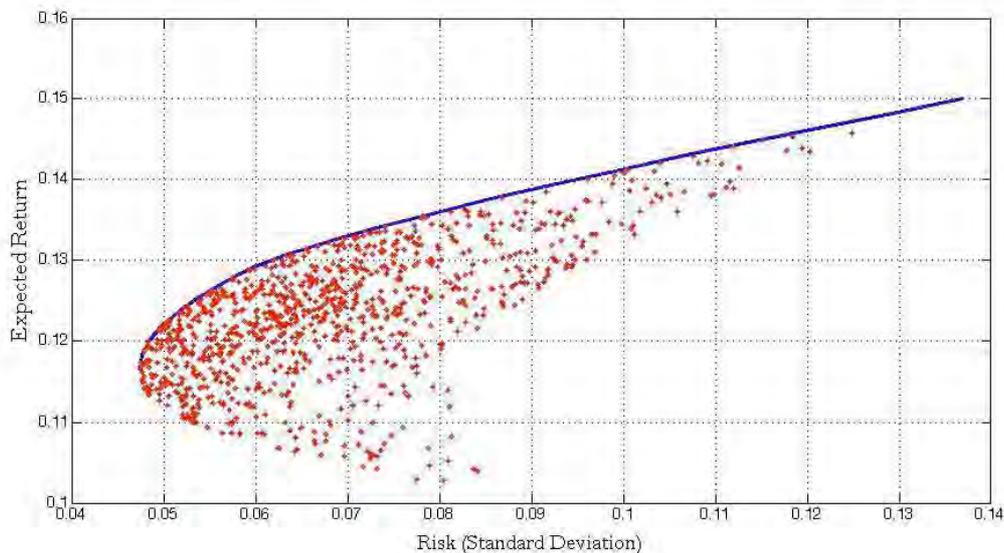
Uno de los problemas de más trascendencia en la economía financiera moderna es la cuantificación de la relación existente entre riesgo y rendimiento esperado. Aunque pareciera ser claro que una inversión con riesgo producirá rendimientos más altos que un activo libre de riesgo, fue a través del desarrollo del *Capital Asset Pricing Model* (CAPM) (Sharpe 1964; Lintner, 1965; Mossin, 1966) que los economistas fueron capaces de cuantificar el riesgo y la recompensa por asumirlo. Así, la inversión óptima es uno de los problemas más importantes de la vida real que se ha traducido en elegantes teorías matemáticas. En particular, las dos teorías más importantes de administración de portafolio son el CAPM y el *Arbitrage Pricing Theory* (APT). El punto importante del CAPM es que existe un factor ponderado de descuento por riesgo que permite establecer hoy un valor a los ingresos, utilidades y flujos de efectivo de mañana (Magni, 2005; UNAM-IMEF, 2002).

La Gráfica 1.2 muestra la rentabilidad esperada y el riesgo que se puede alcanzar con diferentes combinaciones de activos financieros (acciones). Cada punto indica la combinación de riesgo y rentabilidad ofrecida por cada una de las diferentes acciones. Al combinar estos activos financieros en diferentes proporciones se puede incluso obtener una más amplia selección de riesgos y rentabilidades esperadas. Así, un inversionista desearía moverse hacia arriba con la finalidad de aumentar la rentabilidad esperada y a la izquierda con la intención de reducir el riesgo. En todo caso, los *portafolios eficientes* (denominados así por Markowitz (1952)) se

¹⁴ El *ratio book-to-market* se define como valor contable/valor de mercado, y sirve para identificar si están sobrevaluados o infravaluados ciertos títulos o activos financieros.

encuentran en la línea gruesa (azúl), y estos portafolios son claramente mejores que cualquier otro portafolio (Brealey y Myers, 2002).

Gráfica 1.2: Frontera Eficiente y Portafolios Aleatorios

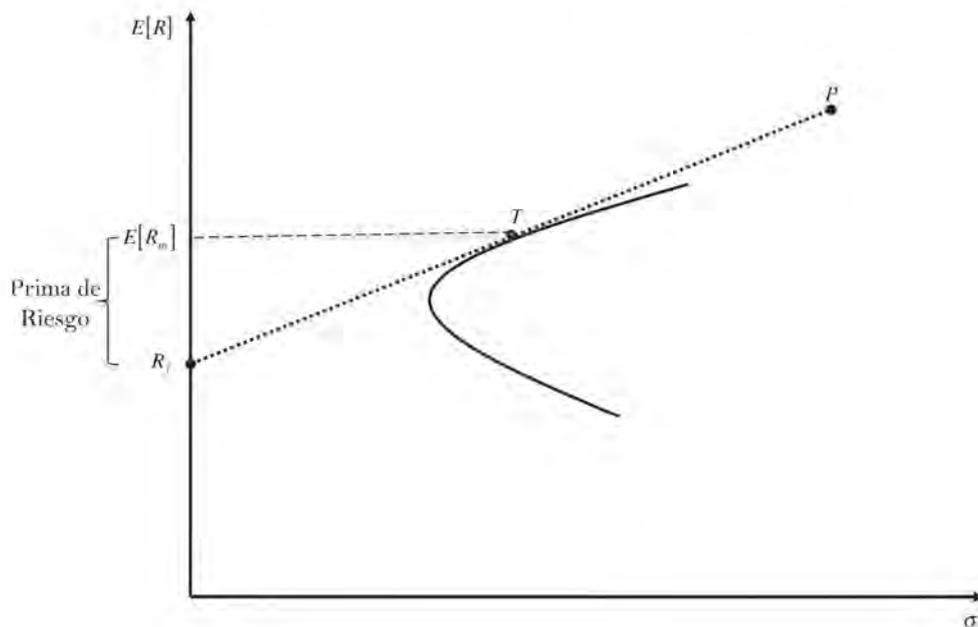


El modelo CAPM se encuentra basado en el enfoque de selección de portafolio. De acuerdo con la Gráfica 1.2, si se toma en cuenta el universo de activos riesgosos (o activos con riesgo) con todos los posibles rendimientos y riesgos, el conjunto de portafolios óptimos en este universo (es decir, portafolios con rendimientos máximos para riesgos establecidos) constituye lo que se conoce como *frontera eficiente* (línea azul). La línea que es tangente a la frontera eficiente y tiene como intercepto R_f (tasa libre de riesgo) como lo muestra la Gráfica 1.3 se le denomina *línea de mercado de capitales*. El punto de tangencia entre la línea de mercado de capitales y la frontera eficiente corresponde a lo que se entiende como *portafolio super-eficiente*. La Gráfica 1.3 combina el activo libre de riesgo con un portafolio que contiene dos activos con riesgo (riesgosos). La combinación óptima del portafolio de activos riesgosos y el activo libre de riesgo se encuentra en el punto de tangencia (T) definido por la línea recta de equilibrio de riesgo rendimiento con el intercepto $E[R] = R_f$ y la curva de equilibrio de riesgo rendimiento (Cuthbertson, 1999; Schmidt, 2005).

En el modelo CAPM se asume que todos los inversionistas tienen expectativas homogéneas de rendimientos y correlaciones entre los activos riesgosos. También el modelo asume que los inversionistas se comportan racionalmente, lo que significa que todos tienen portafolios eficientes óptimos media-varianza. Esto implica que todos los inversionistas tienen en sus portafolios activos riesgosos en las mismas proporciones que el mercado entero. Por consiguiente, el modelo CAPM estimula la inversión pasiva en el índice de fondos mutuos (*index mutual funds*). Dentro del modelo CAPM se tiene que la estrategia de inversión óptima se reduce a elegir simplemente un portafolio sobre la línea del mercado de capitales con un nivel aceptable de riesgo. Así, la diferencia entre los inversionistas racionales se determina con base sólo a su aversión al riesgo, que se encuentra identificada con la parte de su riqueza asignada a los activos libres de riesgo. Dentro de los supuestos del CAPM se encuentra que el portafolio super-eficiente se encuentra constituido de todos los activos riesgosos ponderados con sus

valores de mercado. A este portafolio se le conoce como *portafolio de mercado* (Cuthbertson, 1999; Schmidt, 2005).¹⁵

Gráfica 1.3: Riesgo contra Rendimiento. Portafolio con el Activo Libre de Riesgo y un Activo Riesgoso (Línea Punteada); Portafolio con dos Activos Riesgosos (Línea Sólida)



Así, el CAPM define el rendimiento de un activo con riesgo, i , con la línea de mercado de títulos, esto es,

$$E[R_i] = R_f + \beta_i(E[R_m] - R_f) + R_u, \quad (1.1)$$

donde R_m es el rendimiento del portafolio de mercado, R_f es la tasa libre de riesgo, $\beta_i = Cov[R_i, R_m] / Var[R_m]$ es la covarianza entre el rendimiento del activo y el rendimiento del portafolio de mercado dividida por la varianza del mercado, $\beta_i(E[R_m] - R_f)$ es el riesgo sistemático (o *prima de riesgo sistemático*), $E[R_m] - R_f$ es la diferencia entre el rendimiento esperado del portafolio de mercado y la tasa libre de riesgo, también denominado como *prima de riesgo de mercado*, y R_u es un componente que toma en cuenta los efectos que no son explicados por los términos anteriores de la ecuación, también a R_u se le conoce como el riesgo no sistemático o asistemático (*unsystematic risk*), que se puede eliminar por diversificación.

También, es importante mencionar que el parámetro *Beta* define la sensibilidad del activo con riesgo i respecto a la dinámica del mercado (portafolio de mercado). Concretamente, $\beta_i = 1$ quiere decir que el activo varía en forma proporcional a los rendimientos del portafolio de mercado, $\beta_i > 1$ significa que el activo es más volátil que el mercado en conjunto mientras que

¹⁵ En el caso de Estados Unidos, por lo general, se utiliza el *Standard and Poor's Index* como un sustituto para el portafolio de mercado.

$\beta_i < 1$ implica que el activo tiene una sensibilidad más baja a los movimientos del mercado. Otro criterio utilizado ampliamente para la estimación del desempeño de una inversión es el excedente del rendimiento del activo i por unidad de riesgo (llamado razón de Sharpe), definido por $S_i = (E[R_i] - R_f) / \sigma_i$.

El factor R_u surge del llamado riesgo no sistemático (varianza de R_u) y abarca o engloba el efecto de todas las variables que afectan el valor de las acciones de una empresa y que no se mueven en la misma dirección del mercado o sistemáticamente con el mercado (Benserud y Austgulen, 2006).

Fornero (2002) argumenta que determinando los componentes del CAPM con los rangos adecuados se obtienen estimaciones plausibles para un mercado financiero como el de Estados Unidos.

Supuestos del CAPM

Para comprender con más detalle el modelo CAPM, es importante conocer con más detalle cuáles son sus supuestos en el contexto de mercados emergentes (Harvey, 2001a; Sabal, 2002):

• Los inversionistas son adversos al riesgo o conservadores. Es claro que esta realidad es razonable. Aunque es cierto que en algunas situaciones las personas pueden ser amantes al riesgo (como en el caso de los juegos de azar), la inmensa mayoría son adversas al riesgo cuando invierten su dinero.

• Todos los inversionistas maximizan la utilidad esperada. El supuesto de maximización de la utilidad esperada presenta problemas, ya que requiere que se cumplan los axiomas de la utilidad cardinal.¹⁶ No obstante, se ha demostrado que estos axiomas no reflejan con exactitud el comportamiento real de los inversionistas.

• Todos los inversionistas tienen el mismo horizonte. Es claro que es poco realista esta proposición.

• Existe un activo libre de riesgo. En cambio, esta proposición es realista, ya que siempre es posible adquirir bonos emitidos por gobiernos solventes que no tienen un importante riesgo de incumplimiento. En el caso de mercados emergentes, se puede decir que este argumento no es del todo válido. Sin embargo, como una consecuencia de la globalización, los inversionistas de mercados emergentes han tenido el mismo acceso a estos instrumentos como lo hacen los inversionistas de mercados desarrollados.

• No existen costos de transacción. En realidad, los costos de transacción son siempre importantes y, en particular, en países con economías emergentes donde los mercados financieros no están lo suficientemente desarrollados.

• Expectativas homogéneas. Este supuesto es poco realista, ya que en los países en vías de desarrollo está generalizada la escasez y la inexactitud de la información financiera.

¹⁶ El concepto de utilidad cardinal indica que la utilidad es una magnitud exactamente cuantificable o medible, por lo que se pueden comparar las utilidades producidas por varios bienes a un consumidor, pero además es posible establecer en qué cuantía difieren unas de otras.

» Los rendimientos tienen una distribución normal. Este supuesto no siempre es confiable. Sin embargo, en comparación con la considerable simplificación en el análisis que este supuesto aporta, el problema no es tan importante.

A modo de resumen, el Cuadro 1.3 muestra el punto de vista de Sabal (2002) respecto a los supuestos del CAPM para el caso de mercados emergentes.

Cuadro 1.3: Aceptación de los Supuestos del CAPM en Mercados Emergentes

Supuesto	Grado de Aceptación		
	Bajo	Medio	Alto
Aversión al riesgo			⊙
Maximización de la utilidad esperada		⊙	
Horizonte común	⊙		
Activo libre de riesgo			⊙
No hay costos de transacción	⊙		
Expectativas homogéneas	⊙		
Distribución normal		⊙	

Fuente: Sabal (2002).

A partir del Cuadro 1.3 se observa que, en conjunto, es relativamente pobre la aceptación de los supuestos del CAPM para mercados emergentes, ya que sólo dos supuestos en relación a la aversión al riesgo y al activo libre de riesgo tienen un grado alto de aceptación en estos mercados. Sin embargo, varios estudios (Black, 1972; Fama, 1965; Lintner, 1969)¹⁷ sobre el CAPM demuestran que el incumplimiento de estos supuestos no invalidan el modelo (Sabal, 2002). De esta manera, aunque el CAPM resulta ser un método simple para la determinación de los rendimientos esperados, sus supuestos siguen siendo difíciles de aceptar y están separados de la realidad.

Ventajas y Desventajas del CAPM

Aún con la existente discusión de sus supuestos, el CAPM presenta ciertas ventajas y desventajas (Sabal, 2002).

¹⁷ Ver BLACK, F., "Capital Market Equilibrium with Restricted Borrowing", *The Journal of Business* (Vol. 45, No. 3, 1972) pp. 444-455; FAMA, E. F., "The Behavior of Stock-Market Prices", *The Journal of Business* (Vol. 38, No. 1, 1965) pp. 34-105; LINTNER, J., "The Aggregation of Investor's Diverse Judgments and Preferences in Purely Competitive Security Markets", *Journal of Financial and Quantitative Analysis* (Vol. 4, 1969) pp. 347-400.

Ventajas

- ▶ El CAPM despliega una buena relación entre riesgo y rendimiento, lo cual es intuitivamente razonable.
- ▶ Este modelo exhibe las ventajas de la diversificación.
- ▶ En los mercados relativamente más eficientes de países desarrollados, se ha demostrado que existe una relación lineal entre la *Beta* y el rendimiento, según lo predicho por el CAPM.
- ▶ La relación lineal que existe entre riesgo y rendimiento simplifica en gran medida el trabajo con portafolios. Así como el rendimiento de un portafolio de inversión es el promedio ponderado de los rendimientos de sus componentes, la *Beta* de un portafolio también corresponde al promedio ponderado de las *Betas* de los activos que lo componen.

Desventajas

- ▶ La mayor parte de los inversionistas no mantienen una combinación del activo libre de riesgo y el portafolio de mercado.
- ▶ No se conoce con certeza cuál es el “Portafolio de Mercado”. En sustitución, la mayoría de analistas utilizan un índice bursátil debidamente diversificado: por ejemplo, en Estados Unidos el *Standard & Poor’s 500* (S&P 500) o el *Morgan Stanley Capital International* (MSCI). Sin embargo, de acuerdo con el CAPM, ninguno de estos índices se acerca a la definición estricta de portafolio de mercado (que se compone de todos los posibles activos riesgosos).
- ▶ Los portafolios riesgosos de los inversionistas son diferentes a lo que se podría denominar un “portafolio de mercado”.
- ▶ Estudios empíricos han encontrado que las probabilidades de rendimientos extremos (esto es, cuando los rendimientos son demasiado altos o bajos) parecen ser mayores que las sugeridas por la distribución normal, es decir, la distribución tiene “colas pesadas”. En otras palabras, las “colas pesadas” implican que existe mayor probabilidad de obtener valores extremos (observaciones que se alejan de la media) que la que existiría en una distribución normal.
- ▶ También se ha demostrado que otros parámetros, en particular la desviación estándar, pueden explicar los rendimientos al igual que lo hace *Beta*.
- ▶ El CAPM produce resultados poco convincentes para las acciones de empresas pequeñas o de rápido crecimiento.

Limitaciones del CAPM en el Contexto de Mercados Emergentes

A pesar de los problemas que presenta, el CAPM sigue siendo el modelo más popular para la determinación de la tasa de descuento en inversiones reales. Su gran popularidad se debe a que es un método que se aplica con relativa facilidad, no obstante, el CAPM presenta ciertas limitaciones para su aplicación en los países emergentes.¹⁸ Fornero (2002), Pereiro (2001 y 2002) y Sabal (2002) argumentan que las limitaciones del CAPM en estos países se originan por las siguientes razones:

¹⁸ Mariscal y Lee (1993) presentan uno de los primeros trabajos en el que se aplica el CAPM a México.

- ▶ En mercados emergentes una mayor incertidumbre origina que las inversiones sean más riesgosas en comparación con las inversiones realizadas en mercados desarrollados. De esta manera, al utilizar el CAPM, de alguna manera se debe cuantificar este factor de riesgo particular, conocido comúnmente como *riesgo país*.
- ▶ El CAPM tiene validez para explicar el rendimiento requerido cuando los mercados financieros están integrados, es decir, cuando estos mercados se pueden considerar como un solo gran mercado relativamente homogéneo. Por supuesto, que los mercados emergentes no están integrados en este sentido, y por tanto el CAPM no produce una buena estimación del adicional por riesgo de una empresa.
- ▶ El CAPM no ha sido estructurado para determinar el inevitable riesgo no sistemático que surge de la diversificación imperfecta. Este tipo de riesgo tiene una importante influencia en el valor de los activos reales. Desafortunadamente, existe poca evidencia empírica disponible sobre el riesgo no sistemático en países emergentes.
- ▶ En países emergentes el principal indicador que se puede considerar como “portafolio de mercado” es el índice de los precios de acciones. Pero este índice rara vez es un buen representante del ambiente empresarial nacional real.
- ▶ En mayor medida las empresas nacionales de países emergentes están sujetas a fuertes impactos extranjeros en comparación con las empresas de países desarrollados.
- ▶ En un grado mucho mayor que en los países desarrollados, gran parte de las empresas son controladas por grupos familiares o por un pequeño número de accionistas. En general, tales inversionistas no están lo suficientemente diversificados, ya que, por lo general, estas empresas representan una proporción importante de sus portafolios.

Mongrut y Ramírez (2005) argumentan que aunque el CAPM presenta problemas en mercados incompletos sigue siendo una buena aproximación para inversionistas bien diversificados en mercados emergentes, en tanto que es necesario utilizar una tasa de descuento (*hurdle rate*) basada en el riesgo total del proyecto para el caso de inversionistas no diversificados.

Diversas Adaptaciones o Variantes del CAPM para Mercados Emergentes

En esta sección se expone en forma breve algunas de las variantes que se han propuesto del modelo CAPM para mercados emergentes,¹⁹ más detalles sobre estas variantes se pueden consultar en Benserud y Austgulen (2006), Fornero (2002), Pereiro (2001 y 2002) y Sabal (2002).

CAPM Modificado de Sabal

El modelo CAPM modificado de Sabal (2002) reconoce que los resultados de un proyecto pueden estar relacionados en forma importante con dos o más mercados, por lo que es necesario utilizar una *Beta* ponderada para un proyecto, de esta manera el CAPM modificado viene dado por la Ecuación (1.2)

¹⁹ Se puede consultar a Estrada y Serra (2005) y Estrada (2007) para un análisis y aplicación de otros modelos como “*The Lessard Approach*”, “*The Goldman Sachs Approach*” y “*The SalomonSmithBarney Approach*”. También, Harvey (2001b) presenta otros modelos para la determinación del costo de capital como el “*Country Spread Model (Goldman Model)*”, “*CSFB Model*” y el “*Ibbotson Model*”.

$$E[R_i] = R_f + \beta_{ip}(E[R_m] - R_f), \quad (1.2)$$

donde $E[R_i]$ es el rendimiento esperado del activo, R_f es el rendimiento de un bono del gobierno de Estados Unidos (en dólares de este país) con vencimiento semejante al horizonte del proyecto, β_{ip} es la *Beta* ponderada, $E[R_m]$ es el rendimiento esperado del representante o sustituto (*proxy*) del portafolio de mercado, por ejemplo, el S&P 500 Index de Estados Unidos.

Variante Global del CAPM (Global CAPM Variant)

Algunos estudiosos de la academia están convencidos de que es una realidad la progresiva integración en la última década de los mercados financieros. En este marco, un inversionista localizado en cualquier parte del mundo podría entrar y salir rápidamente de cualquier mercado, con razonable certeza en relación al valor final realizado, e incurrir en mínimos costos de transacción. De este modo, si un inversionista está convencido en la integración de los mercados²⁰ podría entonces aplicar un CAPM global al mercado emergente, definido por

$$E[R_i] = R_{fG} + \beta_{iLG}(E[R_{mG}] - R_{fG}), \quad (1.3)$$

donde $E[R_i]$ es el costo de capital, costo de capital contable o costo de capital de acciones ordinarias (*cost of equity capital*), R_{fG} es la tasa libre de riesgo global, $E[R_{mG}]$ es el rendimiento global del mercado, y β_{iLG} es la *Beta* local de la empresa calculada contra el índice del mercado global. Cuando la empresa objetivo no cotiza sus acciones en alguna bolsa de valores, entonces se puede hacer uso de la *Beta* promedio de un grupo de empresas locales comparables cuyas acciones sí coticen en algún mercado accionario. Esta variante del CAPM considera que la diversificación geográfica hace que desaparezca el riesgo no sistemático (Pereiro, 2001 y 2002).

Variante Local del CAPM (Local CAPM Variant)

Si un inversionista se encuentra limitado en la realización de sus operaciones en mercados de ciertos países, estaría entonces segmentado en tales mercados y debería tomar en cuenta el riesgo país. Así, ante la presencia de la segmentación es posible utilizar un CAPM Local definido por la Ecuación (1.4)

$$E[R_i] = R_{fL} + \beta_{iLL}(E[R_{mL}] - R_{fL}), \quad (1.4)$$

donde

$$R_{fL} = R_{fG} + R_C. \quad (1.5)$$

Aquí, R_{fL} es la tasa libre de riesgo local, β_{iLL} es la *Beta* local de la empresa expresada contra un índice de mercado local, y $E[R_{mL}]$ es el rendimiento del mercado local. A su vez, R_{fL} está

²⁰ Como ya se indicó, el concepto de integración se encuentra relacionado con el creciente flujo libre de capital e información. Bajo esta situación, un inversionista ubicado en cualquier parte del mundo podría entrar y dejar en forma rápida cualquier mercado con una razonable certeza o seguridad sobre el valor final realizado e incurriendo en costos mínimos de transacción.

compuesta por la tasa libre de riesgo global R_{fG} , y la prima de riesgo país R_C .²¹ Así, las Variantes Global y Local del CAPM son dos extremos de modelos basados en el CAPM tradicional. Un problema con el CAPM Local es que la alta volatilidad de los mercados emergentes complica de forma importante la estimación de las primas de mercado y *Betas*. Como ya se mencionó, las series históricas son inestables y los datos tienden a ser poco fidedignos o inútiles. En todo caso, no es poco frecuente encontrar rendimientos de mercado negativos (Benserud y Austgulen, 2006).

Variante Local Ajustada del CAPM (Adjusted Local CAPM Variant)

Como se precisó, la Variante Local del CAPM presenta ciertos problemas y otro de ellos es que tiende a sobreestimar el riesgo. Así, la inclusión de una prima por riesgo país dentro de la ecuación del CAPM toma en cuenta dos veces el riesgo, ya que parte del mismo podría ya estar presente en la prima por riesgo de mercado. Pereiro (2001 y 2002) propone un modelo que corrige la prima por riesgo sistemático definido por $(1 - R_i^2)$, donde R_i^2 es el coeficiente de determinación de la regresión entre la volatilidad de los rendimientos de la empresa local y la variación del riesgo país. De esta manera, el CAPM *Local Ajustado* se encuentra expresado por

$$E[R_i] = R_{fG} + R_C + \beta_{iLL} (E[R_{mL}] - R_{fL}) (1 - R_i^2), \quad (1.6)$$

donde R_i^2 se puede considerar como la cantidad de cambio en la volatilidad de las acciones de la empresa objetivo i que está determinada por el riesgo país; luego la inclusión del factor $(1 - R_i^2)$ en la Ecuación (1.6) reduce la prima por riesgo de capital (*equity risk premium*) para contrarrestar en forma parcial el problema de la sobreestimación.

Variante Híbrida Ajustada del CAPM (Adjusted Hybrid CAPM Variant)

La alta volatilidad de los mercados emergentes vuelve muy complicada la estimación de las primas y *Betas* de mercado de largo plazo, ya que ambas son sumamente inestables en el tiempo y los promedios históricos tienden a ser poco fidedignos o simplemente no están disponibles.

Este problema ha causado que muchos analistas financieros prefieran un modelo mencionado aquí como CAPM *Ajustado Híbrido*,²² que mide la prima de mercado global con un mercado doméstico por medio del uso de una *Beta país*. Siendo esta última la sensibilidad del rendimiento accionario de la economía local a los rendimientos globales. El modelo toma el nombre de híbrido ya que combina los parámetros de riesgo local y global, como se muestra en la Ecuación (1.7)

²¹ Por lo general, el valor de la prima de riesgo país se determina como el margen (*spread*) entre los bonos del gobierno de Estados Unidos (considerado por muchos como el arquetipo de un mercado eficiente) o un bono global y un bono soberano semejante. Luego, este *spread* se suma a la tasa libre de riesgo global para obtener la tasa libre de riesgo local. En el caso de México, los Bonos Soberanos Mexicanos son instrumentos de largo plazo emitidos en el extranjero. Cabe mencionar que cada emisión de estos bonos tiene características particulares, además cuentan con gran liquidez y preferencia por los inversionistas extranjeros.

²² Ver también el trabajo de Bodnar *et al.* (2003), quienes presentan otra variante a la que denominan CAPM Multifactor "Híbrido".

$$E[R_i] = R_{jG} + R_C + \beta C_{LG} \beta_{GG} (E[R_{mG}] - R_{jG})(1 - R^2), \quad (1.7)$$

donde βC_{LG} es la pendiente de la regresión entre el índice del mercado accionario local y el índice del mercado global, β_{GG} es la *Beta* promedio de empresas comparables que cotizan en el mercado accionario global, y R^2 es el coeficiente de determinación de la regresión entre la volatilidad del mercado local contra la variación en el riesgo país. Nuevamente, R^2 se puede entender como el tamaño de la volatilidad del mercado accionario local que es explicado por el riesgo país; luego la inclusión del factor $(1 - R^2)$ reduce la prima por riesgo de capital para mitigar un poco el problema de la doble consideración del riesgo.

La ventaja de este modelo es que incorpora sin muchos problemas la información disponible del mercado global. Sin embargo, el modelo supone la estabilidad entre la empresa global o las *Betas* de las industrias y las *Betas* en el mercado local, un hecho que continua siendo no probado en los mercados emergentes.

Modelo de Godfrey-Espinosa

Godfrey y Espinosa (1996)²³ proponen un modelo *Beta* dirigido para resolver los problemas del CAPM tradicional en mercados emergentes y plantean dos ajustes presentados en la siguiente Ecuación (1.8)

$$E[R_i] = R_{jUS} + R_C + \beta_i A (E[R_{mUS}] - R_{jUS}), \quad (1.8)$$

donde

$$\beta_i A = (\sigma_i / \sigma_{US})(0.60).$$

En este caso, R_{jUS} es la tasa de interés libre de riesgo en Estados Unidos, $\beta_i A$ es una *Beta* ajustada, σ_i es la desviación estándar de los rendimientos en el mercado local, y σ_{US} es la desviación estándar de los rendimientos en el mercado accionario de Estados Unidos (Estrada, 2007).

La *Beta* ajustada que aparece en el modelo implica una fuerte suposición respecto a que es igual a 1 el coeficiente de correlación entre los mercados. El factor 0.60 reduce la prima por riesgo de capital para mitigar el problema de la sobreestimación del riesgo, y representa el complemento de 1 del coeficiente de determinación promedio de la volatilidad del mercado accionario contra la calidad de crédito país (*country crédito quality*). El factor 0.60 es un promedio ordinario entre las economías emergentes del riesgo reflejado por el mercado accionario, pero no manifestado por el mercado de valores de renta fija (*bond market*).

Modelos No CAPM

Los anteriores modelos basados en el CAPM también se encuentran sujetos a distintas críticas debido a sus defectos conceptuales y metodológicos. De esta manera, a continuación se exponen otros modelos que dejan fuera el concepto de la *Beta* del modelo CAPM tradicional.²⁴

²³ GODFREY, S. y ESPINOSA, R., "A Practical Approach to Calculating Costs of Equity for Investments in Emerging Markets", *Journal of Applied Corporate Finance* (Vol. 9, No. 3, 1996) pp. 80-89.

Modelo de Estrada o Downside CAPM (D-CAPM)

Estrada (2000, 2001 y 2002)²⁵ propone un marco teórico tomando en cuenta la perspectiva de un inversionista internacionalmente diversificado y con base en Estados Unidos, por lo que plantea la Ecuación (1.9)

$$E[R_i] = R_{fUS} + (E[R_{mG}] - R_{fG})RM_j, \quad (1.9)$$

donde $E[R_i]$ es el rendimiento requerido, R_{fUS} es la tasa libre de riesgo para el caso de Estados Unidos, $(E[R_{mG}] - R_{fG})$ es la prima de riesgo del mercado global, RM_j es una medida de riesgo, y j representa el índice del mercado. De este modo, Estrada (2000, 2001 y 2002) propone utilizar un *downside risk*²⁶ como la medida de riesgo. En particular, para definir RM_j como la proporción entre la desviación semiestándar de los rendimientos con respecto a la media en el mercado j y la desviación semiestándar de los rendimientos con respecto a la media en el mercado global.

El concepto del *downside risk* es muy importante en la práctica, ya que, por ejemplo, se ha argumentado que los problemas del CAPM se pueden deber al uso de la varianza como una medida de riesgo, y estos problemas se podrían evitar si se utiliza una medida *downside risk*. Pereiro (2001 y 2002) indica que los resultados empíricos revelan, entre otras cosas, que el riesgo y el rendimiento se encuentran relacionados positivamente cuando el riesgo se mide como la diferencia entre los resultados y los objetivos buscados.

Estrada (2000, 2001 y 2002) argumenta que su modelo *downside* articula mejor las percepciones de riesgo de los inversionistas, ya que presenta las cifras del costo de capital que son intermedias entre las cifras pequeñas obtenidas con el CAPM estándar y las cifras más grandes obtenidas con los otros métodos de riesgo. En este caso, el modelo reflejará mejor la integración parcial bajo la cual operan muchos mercados emergentes. Estrada (2002) encuentra evidencia empírica al utilizar la base de datos completa de *Morgan Stanley Capital Indices* de mercados emergentes que apoya con claridad el *downside risk* y el D-CAPM sobre *Beta* y el CAPM tradicional.

²⁴ Como se ha mencionado, los mercados emergentes son muy volátiles y sus *Betas* no están correlacionadas con los rendimientos cuando se calculan contra el mercado global; además, los valores de *Beta* parecen ser pequeños para satisfacer las cifras de costo de capital, costo de capital contable o costo de capital de acciones ordinarias (*cost of equity capital*) que la mayor parte de los inversionistas juzgan como razonables.

²⁵ Ver Benserud y Austgulen (2006) para una extensión del modelo de Estrada.

²⁶ El *downside risk* se refiere al cálculo del riesgo de que baje el valor de una inversión o en todo caso es una cantidad en riesgo. Pereiro y Galli (2000), argumentan que el *downside risk* se puede conceptualizar “como el tamaño de la pérdida monetaria máxima, su probabilidad, o simplemente la no obtención de una meta monetaria específica que se encuentra por encima de cero”.

Para economías que no tienen un mercado accionario, Erb, Harvey y Viskanta (1996)²⁷ proponen el uso de un modelo basado en la clasificación de riesgo de crédito, como se muestra en la Ecuación (1.10)

$$SE[R_{i,t+1}] = \gamma_0 + \gamma_1 \ln(CCR_{it}) + \varepsilon_{i,t+1}, \quad (1.10)$$

donde $SE[R_{i,t+1}]$ es el rendimiento semianual en dólares americanos para el país i , CCR_{it} es la solvencia crediticia país (*country credit rating*) (disponible dos veces al año a partir de la publicación *Institutional Investor*), t es medido en semestres, y $\varepsilon_{i,t+1}$ es la regresión residual.

Como se puede observar, para obtener el costo de capital el modelo depende de una medida de riesgo sin mercado accionario (es decir, la solvencia crediticia país). Esta medida incorpora variables de riesgo país como políticos, cambio de divisas, inflación y otros más.

1.3.6 El *Arbitrage Pricing Theory* (APT)

Como ya se indicó anteriormente, la Ecuación (1.1) del CAPM implica que el rendimiento sobre los activos riesgosos se encuentra determinado sin más por un solo riesgo no diversificable y en concreto por el riesgo asociado con el mercado total. El *Arbitrage Pricing Theory* (APT) (Ross, 1976) ofrece una extensión genérica del CAPM en un modelo con varios factores. Cabe decir que la teoría no especifica estos factores, por lo que podrían ser variables macroeconómicas como cambios en el crecimiento del Producto Interno Bruto, cambios en el precio del petróleo, cambios en los bonos gubernamentales, etc. (Cuthbertson, 1999; Schmidt, 2005).

El modelo APT tiene como base dos supuestos. El primero, es que en cada período de tiempo el rendimiento de un activo i ($i = 1, \dots, N$) es una suma ponderada de los aportes (contribuciones) de factores de riesgo ($j = 1, \dots, K$, $K < N$) más un componente específico de activos $\varepsilon_i(t)$, así se tiene que

$$R_i(t) = a_i + \beta_{i1}f_1 + \beta_{i2}f_2 + \dots + \beta_{iK}f_K + \varepsilon_i(t). \quad (1.11)$$

En la Ecuación (1.11), β_{ij} representa las *Betas*. Asimismo, se asume que las esperanzas de todos los valores de los factores y $\varepsilon_i(t)$ tienen valor cero, es decir,

$$E[f_1(t)] = E[f_2(t)] = \dots = E[f_K(t)] = E[\varepsilon_i(t)] = 0. \quad (1.12)$$

Además, las distribuciones temporales de los factores de riesgo y los valores de $\varepsilon_i(t)$ son independientes por lo que

$$Cov[f_j(t), f_j(t')] = 0,$$

$$Cov[\varepsilon_i(t), \varepsilon_i(t')] = 0,$$

²⁷ ERB, C. B., HARVEY, C. R., y VISKANTA, T. E., "Expected Returns and Volatility in 135 Countries", *The Journal of Portfolio Management* (Primavera, 1996) pp. 46-58.

donde $t \neq t'$ y también se encuentran no correlacionados, es decir,

$$\text{Cov}[f_j(t), \varepsilon_i(t)] = 0.$$

Dentro del modelo APT se pueden presentar las correlaciones entre los factores de riesgo y los valores de $\varepsilon_i(t)$, es decir, pueden ser distintos de cero tanto $\text{Cov}[f_j(t), f_k(t)]$ como $\text{Cov}[\varepsilon_i(t), \varepsilon_j(t)]$.

El segundo supuesto del modelo APT se refiere a que no existen oportunidades de arbitraje. En particular, esto implica que cualquier portafolio en el que se neutralizan todas las contribuciones de factores de riesgo debe tener un rendimiento igual al del activo libre de riesgo. De esta manera, en su forma más simple el enunciado del APT establece que existen $K + 1$ constantes $\lambda_0, \lambda_1, \dots, \lambda_K$, de modo que

$$E[R_i(t)] = \lambda_0 + \beta_{i1}\lambda_1 + \dots + \beta_{iK}\lambda_K. \quad (1.13)$$

Mientras que λ_0 tiene el sentido del rendimiento del activo libre de riesgo, los números λ_j se denominan como las primas de riesgo para los correspondientes factores de riesgo.

Si se tiene un portafolio bien diversificado, esto es, un portafolio que consiste de N activos con las ponderaciones o pesos w_i donde $\sum_{i=1}^N w_i = 1$, de modo que $w_i < W/N$ y $W \approx 1$ es una constante. Entonces, la característica de un portafolio bien diversificado es que no tiene una sobreponderación por alguno de los activos que lo componen.

Así, el modelo APT resulta ser más preciso para un portafolio bien diversificado que para el caso de acciones individuales. El modelo general APT establece que si el rendimiento de un portafolio bien diversificado es igual a

$$R(t) = a + \beta_1 f_1 + \beta_2 f_2 + \dots + \beta_K f_K + \varepsilon(t),$$

donde

$$a = \sum_{i=1}^N w_i a_i,$$

$$\beta_i = \sum_{k=1}^N w_k \beta_{iK},$$

entonces el rendimiento esperado del portafolio está dado por

$$E[R(t)] = \lambda_0 + \beta_1 \lambda_1 + \dots + \beta_K \lambda_K. \quad (1.14)$$

Además, los rendimientos de los activos que constituyen el portafolio satisfacen el APT simple dado por la Ecuación (1.13).

Tanto el CAPM como el APT sólo consideran un período de tiempo y tratan la tasa de interés libre de riesgo como un parámetro exógeno. Sin embargo, en la realidad, los inversionistas

llevan a cabo decisiones de inversión y consumo que son en efecto por largos períodos de tiempo. Schmidt (2005) indica que una dirección interesante en la teoría del portafolio describe los procesos de inversión y consumo dentro de un solo marco. Luego, la tasa de interés libre de riesgo se determina por el crecimiento del consumo y por la aversión al riesgo del inversionista. Las teorías más importantes al respecto son el *Intertemporal CAPM* (ICAPM)²⁸ y el *Consumption CAPM* (CCAPM)²⁹ (Brosch, 2008; Cuthbertson, 1999; Schmidt, 2005).

Ventajas y Desventajas del APT

Ventajas

- ▶ El modelo proporciona una descripción razonable en relación a riesgo y rendimiento.
- ▶ El modelo permite incorporar el riesgo propio de las variables macroeconómicas considerando de esta forma el riesgo sistemático.
- ▶ El modelo resultante puede o no incluir el portafolio de mercado.

Desventajas

- ▶ El modelo no indica cuáles son los factores correctos.
- ▶ Los factores pueden cambiar en el tiempo.
- ▶ Se requiere de más información en el caso de modelos que involucran varios factores.

Similitudes y Diferencias entre el CAPM y el APT

Similitudes

- ▶ En ambos modelos la rentabilidad esperada depende de hechos que influyen en toda la economía y no de algún riesgo único.

Diferencias

- ▶ El modelo CAPM se encuentra basado en los argumentos de equilibrio y demanda del portafolio de los inversionistas.
- ▶ El modelo APT tiene como base el modelo de rendimientos de factores y el argumento de “aproximación por arbitraje (*approximate arbitraje*)”.
- ▶ El modelo APT no indica cuáles son los valores subyacentes, mientras que el modelo CAPM concentra todos los riesgos macroeconómicos en un factor único bien definido.

²⁸ Ver MERTON, R. C., “An Intertemporal Capital Asset Pricing Model”, *Econometrica* (Vol. 41, No. 5, 1973), pp. 867-887.

²⁹ Ver BREEDEN, D. T., “An Intertemporal Asset Pricing Model with Stochastic Consumption and Investment Opportunities”. *Journal of Financial Economics* (Vol. 7, No. 3, 1979) pp. 265–296.

1.4 Introducción a la Valuación de Empresas

1.4.1 Concepto de Valuación de Empresas

Hoy en día, destaca la importancia que tiene la valuación de empresas tanto en el extranjero como en México. Esta importancia se debe al auge que han tenido las adquisiciones, fusiones, escisiones, alianzas estratégicas, expansión de negocios, reestructuras financieras, etc., operaciones llevadas en el mundo corporativo y empresarial.³⁰ Pereiro (2002) destaca un aspecto muy importante en relación a que las empresas cuyas acciones cotizan en los mercados de capitales (empresas públicas), por lo general, tienen un mayor valor que las empresas de capital privado, es decir, empresas cuyas acciones no cotizan en algún mercado accionario, ya que son más líquidas las empresas públicas. Esto significa que se pueden comprar o vender sus acciones en cuestión de minutos en el mercado, con costos mínimos de transacción (es decir, pagando una comisión relativamente pequeña al corredor de bolsa), y con una alta certidumbre en el valor que se establecerá en la transacción.

Por el contrario, las acciones de una empresa privada o de capital privado no cotizan en los mercados accionarios, y por tanto no existe referencia observable y para todo el público con el fin de averiguar el precio de sus acciones. En estos casos, es frecuente recurrir a la información de acciones de empresas comparables que coticen en algún mercado.³¹ Sin embargo, la información debe ajustarse, ya que al tener intrínsecamente carencia de liquidez, son menos valiosas las acciones de la empresa de capital privado que las correspondientes a empresas que cotizan en algún mercado de capitales. Pereiro (2002) indica que este ajuste o ajustes son muy importantes, ya que existe evidencia empírica que muestra que el descuento por falta de liquidez (*illiquidity discount*) afecta el valor de las acciones de empresas de capital privado que puede ir del 35% al 50%, lo que exhibe su importancia.

Labatut (2005), Pereiro (2002) y Siu (2008) enumeran una serie de razones por las cuales se da la actividad de valuación de empresas, que pueden ser externas o internas.

- ▶ La necesidad de que los accionistas de una empresa conozcan el valor de su patrimonio.
- ▶ Evaluar la posibilidad de invertir en una empresa o proyecto, donde se adquieren todas las acciones de la empresa (o el proyecto en su totalidad).
- ▶ Analizar la posibilidad de que una empresa sea comprada, fusionada o adquirida.
- ▶ Efectuar la transferencia parcial de la propiedad de acciones.
- ▶ Analizar las oportunidades que puede originar una alianza estratégica y/o *joint-venture* (alianzas estratégicas temporales).³²

³⁰ Para una presentación completa del tema de valuación y, en particular, el de valuación de empresas se pueden consultar las obras de Copeland *et al.* (2000), Damodaran (2002), Hitchner (2003), Palepu *et al.* (2003). Para un enfoque más cuantitativo ver Abrams (2001).

³¹ En la valuación relativa el valor de un activo se obtiene mediante la comparación con activos similares cuyos valores de mercado son conocidos. Si al activo en cuestión es una empresa, el activo de referencia serán empresas comparables que tengan sus acciones en algún mercado accionario, o negociaciones comparables de Fusiones y Adquisiciones que se han llevado a cabo con empresas (cuyas acciones pueden cotizar o no) que son similares a la empresa en cuestión.

³² El *joint venture* supone una serie de acuerdos entre accionistas de dos o más sociedades, o bien de personas físicas o morales no necesariamente ligadas a sociedades, los cuales se comprometen a constituir una futura sociedad que de alguna forma estará vinculada a las anteriores, o que supondrá la realización de una o varias actividades temporales.

- ▶ Analizar el incremento de capital con aportaciones de los accionistas actuales o con nuevos accionistas.
- ▶ Evaluar el desempeño de la administración.
- ▶ Analizar la remuneración a los directivos.
- ▶ Analizar la posibilidad de cotizar las acciones en uno o varios mercados accionarios.
- ▶ Determinar la capacidad de endeudamiento.
- ▶ Realizar operaciones de MBO (*Management Buy-Out*) y LBO (*Leveraged Buy-Out*).³³
- ▶ Cuando se ofrecen opciones, como los planes de propiedad de acciones dirigidos a empleados.
- ▶ Cuando se calculan impuestos o se realizan transferencias con repercusiones fiscales.
- ▶ Llevar a cabo valuaciones ante herencias y testamentos en transmisiones de empresas familiares.
- ▶ Efectuar ciertas negociaciones con instituciones financieras.

Fornero (2002) define el concepto de valuación de empresa indicando que es una estimación del precio, o valor fundamental, que una empresa tendrá en un momento relevante. Este momento puede presentarse en la transferencia de control de la empresa, o de una fusión, o una alianza; o el de obtención de capital en los mercados de capitales.

Por otra parte, en realidad, existen distintas definiciones de valor y el propósito de la valuación debe establecer la definición apropiada de este término. La pregunta inmediata que surge es ¿valor para quién? Así, la respuesta a esta interrogante deberá apoyar la definición de valor a usar y, por lo tanto, determinar el modelo de valuación que se manejará para cada caso específico. Las definiciones de valor (con excepción de la de Valor Justo de Mercado) pueden variar de forma importante, dependiendo del contexto legal en el cual se desarrollen (UNAM-IMEF, 2002). Pereiro (2002) señala que el valor de una empresa depende en gran medida de las interrogantes de *qué se está valuando, para quién, para qué propósito y cómo se hará* está valuación. De hecho, es necesario indicar que el valor de una empresa no es absoluto, sino que depende ampliamente de las características estructurales de la empresa evaluada, su situación particular y el propósito de la valuación.

Valor Justo de Mercado o Extrínseco (*Extrinsic or Fair Market Value*)

Esta definición de Valor Justo de Mercado o Extrínseco³⁴ es la que más se emplea en la valuación de empresas y se define como: “El precio al cual una propiedad cambiaría de manos entre un comprador y un vendedor interesados, sin ninguna obligación de comprar o vender y ambos teniendo conocimiento razonable de los hechos relevantes”.³⁵ El Valor Justo de Mercado hace referencia a un comprador y a un vendedor hipotéticos, ambos interesados y bajo

³³ En esencia, un MBO es la compra de una empresa, o parte de ella o de sus activos hecha por un grupo de directivos que conforman su administración existente, por lo general, en cooperación con empresas externas de Capital Inversión. Por otro lado, un LBO es un término que engloba y describe las operaciones de adquisición de una empresa en las que existe un componente muy elevado de apalancamiento financiero, esto es, se necesita una parte importante de capital externo para obtener la cantidad requerida de dinero para la adquisición.

³⁴ Pereiro (2002) señala que los términos de valor extrínseco e intrínseco no son del todo exactos, por lo que para más detalles se puede consultar su obra *Valuation of Companies in Emerging Markets*.

³⁵ *American Society of Appraisers, Business Valuation Standards* (ver también Feldman (2005)).

circunstancias de mercado. Así, el precio o valor determinado se debe ajustar exclusivamente a condiciones típicas del mercado y estar libre a cualquier consideración particular o individual del comprador o vendedor. Como se observa, esta definición de valor toma en cuenta las condiciones económicas y de mercado prevalecientes en la fecha de valuación. Esto es, los precios de mercado dan alguna idea aproximada sobre el valor real de los activos de una empresa. Por lo general, este es el concepto de valor que se debe utilizar en el entorno de fusiones y adquisiciones (Feldman, 2005; Pereiro, 2002; Saavedra, 2008; UNAM-IMEF, 2002).

Muchas veces se utilizan de manera indistinta los conceptos de Valor Justo de Mercado y de Valor de Mercado. Sin embargo, la principal diferencia radica en el tipo de activo, propiedad o interés a ser valuado. También, en ocasiones, el concepto de Valor de Mercado se utiliza más para referirse a bienes muebles o inmuebles. En resumen, el Valor Extrínseco hace uso de múltiplos de valor de empresas comparables o equiparables cuyas acciones cotizan en los mercados de capitales, o de múltiplos de transacciones comparables que se pueden observar en el mercado privado (Pereiro, 2002).

Valor de Inversión (*Investment Value*)

El Valor de Inversión es el valor para un inversionista en lo individual y considerando circunstancias particulares. El Valor Justo de Mercado y el Valor de Inversión son conceptos diferentes y tales discrepancias se encuentran determinadas por consideraciones específicas del actual o probable dueño de la empresa en aspectos tales como estimaciones en la capacidad de generar ingresos y/o utilidades, volatilidad, aversión al riesgo, sinergias con otras empresas u operaciones, etc. Este concepto de valor es más común de encontrar en ejercicios de valuación basados en la aplicación de técnicas de flujos de efectivo descontados (Saavedra, 2008; UNAM-IMEF, 2002).

De este modo, un inversionista individual puede hacer uso de los valores extrínseco o intrínseco para definir el valor de una cierta empresa, luego modifica, ajusta o cambia las cifras con base en su propia percepción de riesgo-rendimiento. Como resultado, la misma empresa no tendrá un valor igual para dos diferentes inversionistas. Cabe decir que a este Valor de Inversión se le conoce de distintas formas en habla inglesa, a saber, *Enterprise Value*, *Firm Value*, *Corporate Value*, *Market Value of Invested Capital*, etc. (Pereiro, 2002).

Valor Intrínseco o Fundamental (*Intrinsic or Fundamental Value*)

Este valor surge como resultado del análisis de las características de una cierta inversión, sin influencias de las características particulares de un inversionista. En la determinación del Valor Intrínseco o Fundamental, el inversionista analiza hechos, factores y variables relevantes que comúnmente se refieren a las acciones, los cuales se consideran como ciertos o reales. Por ejemplo, el análisis fundamental que se utiliza en los mercados accionarios para determinar el valor de las acciones. Así, el análisis del Valor Intrínseco se refiere al proceso de comparar el valor real de una acción con el precio de mercado. Asimismo, el Valor Intrínseco se calcula con referencia a los fundamentos del negocio, es decir, a través de un análisis preciso de flujo libre de efectivo neto (flujos de entrada de efectivo menos flujos de salida de efectivo) o dividendos, generados por la empresa durante cierto tiempo. Cabe decir que el Valor Intrínseco determinado por el inversionista se vuelve Valor Justo de Mercado cuando otros inversionistas (o valuadores profesionales) obtienen los mismos valores (Pereiro, 2002; Saavedra, 2008; UNAM-IMEF, 2002).

En resumen, el Valor Intrínseco es el valor presente de los flujos libres de efectivo que se presume la empresa generará en el futuro. El Valor Intrínseco es lo que con frecuencia la gente entiende por valor “objetivo”, “cierto”, o “real” de una empresa. El término intrínseco significa que el valor de referencia proviene de un análisis que se lleva a cabo con los parámetros de operación internos de la empresa (Pereiro, 2002).

Valor Justo

Por Valor Justo se entiende como aquel monto que compensará de manera justa al propietario de un activo al que se le ha privado de manera involuntaria de algún beneficio emanado de su propiedad, en donde no hay comprador ni vendedor interesados. Este concepto se determina y utiliza principalmente en Estados Unidos para cuestiones de tipo legal en relación con la práctica de la valuación. De esta manera, se precisa de asesoría legal para desarrollar un trabajo de valuación sobre el concepto de Valor Justo (UNAM-IMEF, 2002).

Premisas de Valor

También, es importante indicar que dentro de la valuación existe un conjunto de premisas bajo las cuales se desarrollará el ejercicio de valuación. Las principales circunstancias que se pueden emplear como premisas de valor son las siguientes (UNAM-IMEF, 2002):

➤ *Valor como negocio en marcha (continuing value)*. Este valor considera a la empresa como un conjunto de activos tangibles e intangibles integrados y que interactúan entre sí produciendo beneficios económicos. Esta es la premisa de valor que más se utiliza en la práctica de la valuación y dentro de la actividad de fusiones y adquisiciones. Como su nombre también lo indica, esta premisa de valor supone que la empresa continuará operando en el futuro. Esto es, el valor de la empresa en marcha estará determinado por el flujo libre de efectivo que se espera genere en el futuro, descontado a una tasa que refleje los riesgos del negocio (Saavedra, 2008).

➤ *Valor como parte de un conjunto de activos*. En este caso, el valor surge al considerar un cierto activo como parte de un conjunto de activos, pero que no generan beneficio económico.

➤ *Valor de liquidación*. Este concepto toma en cuenta que la empresa terminará sus operaciones en una fecha futura y en un plazo relativamente corto, y que sus activos en conjunto o por separado podrán venderse o se dispondrá de ellos de alguna otra forma. Cabe mencionar que, por lo general, en empresas que se encuentran en mercados con crecimiento y/o con expectativas de desarrollo, el valor de liquidación será menor que el valor como negocio en marcha. Con frecuencia, el valor de liquidación se encuentra determinado bajo cualquiera de las siguientes dos premisas (Saavedra, 2008; Siu, 2008; UNAM-IMEF, 2002):

Liquidación ordenada u organizada. Esta premisa se refiere a la venta o disposición de los activos en conjunto o por separado bajo un periodo razonable de tiempo que permita obtener el precio más alto por cada uno de ellos.

Liquidación forzada u obligatoria. Esta premisa se refiere a la venta o disposición de los activos en conjunto o por separado de la manera más rápida posible en un tiempo menor al normal sin considerar el valor que se obtiene.

Para la valuación de empresas se puede utilizar cualquiera de las premisas anteriores, pero los resultados obtenidos pueden ser diferentes entre sí. Por ejemplo, en la valuación de cierta

empresa podría ser necesario que la valuación se realice bajo diferentes premisas de valor, y por tanto se debe asegurar que el valor que se obtiene bajo la premisa de liquidación ordenada no resulte ser superior al valor que se obtiene bajo la premisa como negocio en marcha.

1.4.2 Enfoques en la Valuación de Empresas

Es importante mencionar que para muchos autores, la valuación es una mezcla delicada de ciencia y arte. Es ciencia debido a que toma la forma de modelos cuantitativos rigurosos de riesgo-rendimiento, y es arte, ya que la experiencia y el juicio son parte importante del valuador (Pereiro, 2002).

Por otro lado, a través del tiempo, la práctica y teoría general de valuación se ha desarrollado alrededor de tres diferentes enfoques de valuación: enfoque de mercado, enfoque de ingresos y enfoque de costos (UNAM-IMEF, 2002).

Enfoque de Mercado

En esta técnica de valuación los valores se determinan con base en los valores reales conocidos a los que se estén realizando transacciones recientes de empresas razonablemente similares o comparables, o en su caso teniendo como base los valores de empresas que cotizan en bolsa (Hitchner, 2003). De esta manera, en esencia, el proceso es de comparación y correlación del capital invertido de la empresa bajo estudio con el capital de empresas similares. El valor se encuentra determinado como la voluntad de un cliente para pagar la cantidad concreta (Dagilien *et al.*, 2006). En lo que respecta a la comparación con empresas que cotizan en bolsa, se toman en cuenta diversos factores, como similitud de sus líneas de negocios, estructura de capital, volúmenes de ventas, así como el valor y la tendencia de sus utilidades. Para la aplicación de este enfoque de valuación es necesaria la determinación de diversos tipos de múltiplos con base en las empresas o transacciones comparables con la empresa analizada. Algunos de estos múltiplos que se utilizan son: Valor de Mercado del Capital Invertido/Ingresos; Valor de Mercado del Capital Invertido/Utilidad Antes de Intereses, Impuestos, Depreciaciones y Amortizaciones (EBITDA); Precio o Valor de Mercado del Capital Contable/Utilidad Neta; Precio o Valor de Mercado del Capital Contable/Utilidad Antes de Impuestos; etc.³⁶

Enfoque de Ingresos

En esta técnica de valuación el valor de la empresa se determina partiendo de los flujos netos de efectivo después de impuestos, disponibles para los accionistas, que una empresa espera generar en el futuro, descontados a una tasa conveniente que pondere el riesgo y el rendimiento de la inversión. Para encontrar los valores basados en resultados futuros se requerirá tener cifras y tendencias proyectadas que determinen los flujos futuros de la empresa. Este enfoque es el que más se utiliza dentro de la actividad de fusiones y adquisiciones debido a los niveles de precisión que puede arrojar.

³⁶ Para más detalles se puede consultar Kettell (2002) y Míjnjná (2008), quienes analizan la importancia de la valuación con múltiplos, en particular los múltiplos P/B (*price-to-book ratio*), P/E (*price-to-earnings ratio*), PEG (*price/earnings growth factor*), Tobin's q ratio, P/BV (*price-to-book value*) y P/SR (*price-to-sales ratio*).

La ventaja principal de esta técnica de valuación es la indicación del Valor Justo de Mercado basado en las expectativas futuras del desempeño económico específico de la empresa (Dagilien *et al.*, 2006). También, es importante mencionar que es en este Enfoque de Ingresos en el que se ubica la Teoría de Opciones Reales para la valuación de empresas.

Enfoque de Costos

En esta técnica de valuación se utiliza el concepto de reemplazo como indicador de valor. En general, este enfoque es poco apropiado para valorar una empresa, ya que el resultado que se deriva de él, sólo refleja el nivel de las inversiones realizadas y no toma en cuenta las perspectivas futuras de la empresa. Así, este enfoque sólo se utiliza cuando por ciertas circunstancias no se pueden aplicar otros métodos. Dagilien *et al.* (2006) indican que la premisa de este enfoque es que un inversionista no pagaría más para comprar un activo que lo que se pagaría para reproducir este activo.

1.4.3 Modelos Financieros en la Valuación de Empresas

En esta sección se muestran algunos modelos financieros básicos que existen en la valuación de empresas y para más detalles se pueden consultar los trabajos de Fernández (2002, 2003 y 2006), en donde analiza diez métodos de valuación de empresas que utilizan el Modelo de Flujos de Efectivo Descontados, y Jennergren (2008a), quien examina modelos como el de Dividendos Descontados, Valor Presente Ajustado, EVA®, entre otros. Cabe decir que al final se da una pequeña introducción a la valuación de empresas con la Teoría de Opciones Reales.

Es importante señalar que una vez se hayan elegido el modelo o modelos de valuación, se necesitará obtener información de la empresa sujeta a análisis de tipo financiero, operativo, legal, así como económica y de la industria y/o mercado en el cual lleva a cabo sus operaciones. Es posible que por algunas circunstancias no se tenga toda la información que se requiere, y en estos casos se deberán evaluar alternativas para sustituir esta información, teniendo siempre presente que esta deficiencia no afectará en la medida de lo posible el enfoque y la conclusión de valor.

Existe una clasificación de los modelos de valuación señalados teniendo en cuenta el tipo de información y datos que se utilizan al aplicarlos. La primera clasificación se refiere a los *modelos estáticos*, que se basan en cifras históricas contenidas en los estados financieros y en datos del mercado, sin considerar los beneficios futuros. Esta es la metodología más antigua y ofrece una valuación de tipo patrimonial con perspectiva estática. Algunos modelos estáticos son el Valor Contable, Valor Contable Corregido o Ajustado, Valor de Liquidación, Valor Sustancial y PER (*Price Earning Ratio*) (Labatut, 2005; Siu, 2008).

La segunda clasificación se refiere a los *modelos dinámicos*, que se basan en cifras futuras que provienen de los estados financieros proyectados. En términos sencillos, estos modelos se centran en la generación de beneficios futuros, representados por flujos de efectivo, que al final es lo que realmente interesa y motiva al inversionista. Algunos modelos dinámicos son el Modelo de Flujo Libre de Efectivo, Valor Económico Agregado y la Teoría de Opciones Reales (Siu, 2008).

A continuación se explican ligeramente algunos de estos modelos.

Valor Contable

Este modelo también conocido como Activos Netos o Valor en Libros, toma en cuenta las cifras que se tienen en el Estado de Posición Financiera y es la diferencia entre el activo real menos el pasivo total. El activo real se encuentra definido por el activo total menos los activos sin posibilidad de realización, por lo general agrupados en el activo diferido. Así, en pocas palabras este método se basa en la valuación de cada una de las partidas del Balance según criterios contables (Labatut, 2005; Siu, 2008).

Valor Contable Corregido

Este modelo al que también se le conoce como Valor en Libro Corregido es semejante en cuanto a la metodología del modelo anterior, pero su diferencia se debe a los ajustes que se realizan para determinar un valor de mercado, y tales ajustes pueden basarse en la experiencia del valuador. Este método tiene el problema de la valuación para activos en los que no existe mercado secundario de referencia, lo que ocasiona una cierta subjetividad para los mismos. (Labatut, 2005; Siu, 2008).

Valor de Liquidación

Este valor viene dado por el valor de la empresa en el supuesto de no continuidad. En esta situación se produce la venta de los activos por separado y no en bloque y el pago de los pasivos y gastos de liquidación, por lo que los activos se deprecian con la liquidación y los pasivos pueden crecer para cubrir posibles indemnizaciones a los empleados, honorarios de liquidadores y otros costos (Labatut, 2005).

Valor Sustancial

Este modelo es muy interesante, ya que constituye la inversión que se tendría que realizar para establecer una empresa en las mismas circunstancias a la que se pretende valorar. De esta manera, se deben valorar a valor de mercado los activos bajo el supuesto de continuidad, tomando en cuenta exclusivamente aquellos que sean afectos a la explotación incluidos ciertos activos ficticios necesarios como gastos de constitución, ya que éstos son necesarios para el inicio de la actividad (Labatut, 2005).

PER (*Price Earning Ratio*)

Este modelo de valuación es utilizado en buena parte por inversionistas que participan en empresas que cotizan en bolsa, e indica la relación entre el precio de mercado de una acción y el beneficio por acción, es decir, define el número de veces que el precio de la acción contiene el beneficio (Siu, 2008).

$$PER = \text{Precio de Mercado de la Acción} / \text{Beneficio por Acción.}$$

Modelo de Flujo Libre de Efectivo (*Free Cash Flow*)

El Modelo de Flujo Libre de Efectivo (también se le conoce como Modelo de Flujos de Efectivo Descontados (*Discounted Cash Flow Method*)) considera que el valor del capital propio de una empresa (valor intrínseco) es igual al valor presente de los flujos libres de efectivo menos el valor presente de los flujos pagados a todos los acreedores (deuda con costo) de la empresa.³⁷ Es importante destacar que este modelo establece el valor de la empresa por su capacidad de generación de flujos de efectivo y no por sus utilidades. Así, el valor que se obtiene para una empresa con este modelo depende de su capacidad de generar efectivo, proveniente de los flujos de efectivo operativos, que representan la cantidad de efectivo después de impuestos disponible para todos los proveedores de la empresa, sean accionistas o acreedores (Saavedra, 2008). En opinión de Siu (2008) el modelo óptimo para llevar a cabo la valuación de una empresa es el de Flujo Libre de Efectivo, ya que resulta ser el más completo y, técnicamente, mejor sustentado para esta tarea. Sin embargo, Fornero (2002) señala que la valuación con el Modelo de Flujos de Efectivo Descontados tiene una condición básica: las expectativas que se manifiestan en el flujo de efectivo esperado y en la tasa de descuento deben ser congruentes con el mercado financiero de referencia.

En el Modelo de Flujo Libre de Efectivo, el valor de la empresa se compone del valor presente de dos diferentes flujos libres de efectivo, generados en distintos periodos de tiempo, es decir,³⁸

$$\begin{aligned} \text{Valor de la empresa} &= \text{Valor de la empresa para el período de planeación} \\ &+ \text{Valor de la empresa para el período terminal.} \end{aligned}$$

El horizonte de planeación, pronóstico o inversión es el lapso de tiempo en el que se puede proyectar un pronóstico estimable. El número de periodos, n , es una convención más o menos arbitraria, y es común pronosticar flujos entre 3 y 10 años, pero también es posible aplicar otro número, en la medida en que, desde el punto de vista de otro analista, tenga sentido pronosticar el flujo.

Más allá del valor de n hasta infinito, la empresa puede aún generar flujos libres de efectivo, que toma la forma de un *valor terminal* o *residual*, que es igual al valor presente de los flujos libres de efectivo generados desde $n+1$ hasta infinito. Así, la proporción del valor terminal sobre el valor total de la empresa es una función de la tasa de crecimiento de los flujos libres de efectivo a partir de $n+1$.³⁹

Por otra parte, uno de los aspectos que más destaca en este modelo, es la tasa de descuento apropiada o el Costo de Capital Promedio Ponderado (*Weighted Average Cost Of Capital*, WACC),⁴⁰ que se encuentra dada por la suma del costo de oportunidad del capital propio y el

³⁷ Para conocer más detalles, Fernández (2005) discute los artículos más importantes en relación a la valuación con el Modelo de Flujos de Efectivo Descontado.

³⁸ Ver el trabajo de Vélez-Pareja (2005) para una discusión del concepto de Flujos de Efectivo en la valuación de una empresa.

³⁹ Existen distintas formas para calcular el valor terminal y estas son: como una perpetuidad con una tasa de crecimiento; como una perpetuidad sin crecimiento; haciendo uso de un múltiplo de valor económico; bajo un escenario de liquidación; etc. Para más detalles se puede ver Jennergren (2008b) y Pereiro (2002).

⁴⁰ El Flujo Libre de Efectivo para los Accionistas (*Free Cash Flow to Equity*) se debe descontar utilizando el costo para los accionistas (*equity cost of capital rate*). Por lo general, el costo del capital o costo de capital contable (*cost of equity*) se obtiene por medio del CAPM, sin embargo, el Flujo Libre de Efectivo para los Accionistas, que refleja el resultado económico de la masa total de activos invertidos en la

costo de la deuda que deben reflejar el riesgo propio de la empresa y el riesgo financiero, respectivamente. De esta manera, la tasa de descuento o costo de oportunidad del capital corresponde a la tasa de rendimiento que deben recibir los accionistas por invertir en la empresa, en función del riesgo del negocio y financiero. Al final, como su nombre lo indica, el WACC es un promedio de los costos de las diversas fuentes de capital (propias y/o de terceros), y se determina ponderando el costo de cada tipo específico de recurso por su proporción en la estructura de capital de la empresa (Benserud y Austgulen, 2006; Coopeland *et al.*, 2000; Magni, 2005; Saavedra, 2008; Siu, 2008).

$$WACC = \frac{K}{K+D} C_E + \frac{D}{K+D} C_D(1-T). \quad (1.15)$$

donde WACC es el Costo de Capital Promedio Ponderado que se utiliza como tasa de descuento, K es la cantidad de capital (*equity*), D es la cantidad de deuda, C_E es el costo de capital o costo de capital contable (*cost of equity*) (determinado generalmente por el CAPM o por otro método), C_D es el costo de la deuda y T es la tasa de impuestos, luego $C_D(1-T)$ es el costo de la deuda después de impuestos. La ponderación del capital, $K/(K+D)$, y el peso ponderado de la deuda, $D/(K+D)$, son razones fijadas como meta. En general, estas razones se formulan en términos de valores de mercado, y no en términos de valores contables (Pereiro, 2002).

Por último, cabe decir que la evidencia empírica revela que en Estados Unidos el Modelo de Flujo Libre de Efectivo resulta ser el principal método de valuación utilizado por corporaciones, ya que el 89% lo utilizan como una herramienta fundamental, el 7% como una herramienta secundaria y el 4% no lo utiliza; por otra parte, el 100% de asesores financieros también lo aplican, pero lo complementan con otras técnicas (Pereiro, 2002; Pereiro y Galli, 2000).

Ventajas y Desventajas del Modelo de Flujo Libre de Efectivo

Ventajas

- ▶ Este modelo toma en cuenta el crecimiento de la empresa, ya que se incorpora en la tasa de crecimiento.
- ▶ Este modelo incorpora apropiadamente las mejoras en eficiencia al tomar en cuenta el rendimiento esperado.
- ▶ Con este modelo se reflejan convenientemente los rendimientos esperados basados en el riesgo del negocio o país.
- ▶ Se tiene la posibilidad de realizar un análisis de sensibilidad completo.

Desventajas

- ▶ Este modelo no considera la inversión total y sólo se basa en la capacidad de la empresa para generar flujos de efectivo.

empresa, se debe descontar con un costo de capital que refleje los costos tanto de capital y deuda. Así, el WACC, es un modelo que combina los costos de capital y deuda.

- ▶ En este modelo no se toman en cuenta activos que no están siendo utilizados por la empresa, los cuales no generan ningún flujo de efectivo.
- ▶ Es claro que si la empresa sujeta a valuación no cotiza en bolsa se torna difícil determinar el riesgo, con el fin de establecer la tasa de descuento, ya que el modelo requiere que los parámetros que incorporan el riesgo se obtengan del comportamiento histórico.

Saavedra (2008) considera que el Modelo de Flujo Libre de Efectivo a pesar de sus desventajas, es un modelo que se adecua para valuar una empresa, ya que sin flujo de efectivo las empresas no tendrían la capacidad de financiar sus planes de expansión en un mercado competitivo.

Valor Económico Agregado (*Economic Value Added*, EVA®)

El modelo de Valor Económico Agregado se define como las utilidades en operación menos el costo de capital para generar esas utilidades, involucra variables como el capital invertido y el rendimiento sobre este capital. El valor de la empresa viene dado por su capacidad de ganar una tasa de rendimiento superior a su costo de capital, así como la habilidad de la administración para diseñar estrategias que lleven hacia la creación de valor. Debido a que el EVA® se determina fácilmente a partir de los reportes contables convencionales y ampliamente disponibles, se torna sencillo la obtención de una métrica anual de desempeño (Pereiro, 2002; Saavedra, 2008). Este modelo fue diseñado por la firma de consultoría Stern Stewart & Co., y su utilidad se debe a que permite conocer cuáles son los resultados en el valor que generan para sus accionistas. EVA® fue originalmente diseñado más como una herramienta de administración que como una herramienta de inversión (Kettell, 2002).

Ventajas y Desventajas del EVA®

Ventajas

- ▶ Este modelo permite medir la creación de riqueza .
- ▶ Este modelo permite establecer si las inversiones de capital están generando un rendimiento mayor a su costo.
- ▶ A través de este modelo es posible identificar los generadores de valor en la empresa.

Desventajas

- ▶ El EVA® es un instrumento que depende en buena medida de los métodos de contabilidad financiera para la realización de los ingresos y el reconocimiento de los gastos, por lo que estos números pueden ser manipulados.
- ▶ Este método acentúa demasiado la necesidad de generar resultados inmediatos.

Teoría de Opciones Reales

En la práctica, el uso de la Teoría de Opciones Reales en la valuación de empresas se encuentra fuertemente limitada por tres factores. El primero, tiene relación con el problema de la modelación. Esto es, en muchas situaciones no es fácil averiguar si se encuentra incorporada una opción en un proyecto de inversión. Segundo, se ha visto que la valuación con opciones

reales es una extensión por analogía a activos reales a partir de la teoría de valuación de opciones financieras; este razonamiento de analogía asume una serie de simplificaciones (por ejemplo, que se conoce la volatilidad del activo subyacente y que se comporta de forma continua en el tiempo), que podrían no cumplirse en muchas situaciones de la vida real. Tercero, la valuación con opciones reales precisa el uso de métodos analíticos complejos, lo que restringe su uso por parte de directivos y empresarios que no están del todo familiarizados con la metodología financiera (Pereiro, 2002).

De esta manera, la valuación con opciones reales se encuentra lejos de ser accesible y difundida entre los profesionales de las finanzas, lo que puede explicar en gran medida su poca o muy escasa utilización en mercados emergentes.

1.4.4 Valuación de Empresas en Mercados Emergentes

Como ya se discutió anteriormente, en mercados emergentes no es fácil obtener información de mercado y específica de ciertas industrias o sectores, como podría suceder en mercados de países desarrollados. No obstante, existen entidades de gobierno, organizaciones que se especializan en consultoría económica y financiera, asociaciones, fundaciones y cámaras industriales, así como publicaciones especializadas en diversas industrias o mercados, que pueden ayudar a subsanar la falta de información.⁴¹

La significativa inversión directa en activos reales y financieros llevada a cabo en mercados emergentes, es una de las razones por las cuales es de suma importancia una valuación adecuada de activos en estos mercados. Como ya se mencionó, las características de los mercados emergentes pueden tener un impacto en las técnicas de valuación, como el de flujo de efectivo descontado (o flujo libre de efectivo), múltiplos y opciones reales, ya que estas técnicas funcionan mejor cuando se aplican en la valuación de acciones de grandes empresas cuyas acciones cotizan en bolsa, esto es, en mercados altamente eficientes de economías desarrolladas (Pereiro, 2001 y 2002). Copeland *et al.* (2000) argumentan que el mayor nivel de riesgo es la principal distinción entre la valuación de empresas en mercados desarrollados y en mercados emergentes.

En los mercados emergentes, ha ido en aumento y de forma importante la oleada de Fusiones y Adquisiciones (*Mergers and Acquisitions*, M&As) tanto de empresas de capital privado como de aquellas que cotizan en bolsa (empresas públicas). Sin embargo, en la mayor parte de estas negociaciones el precio final de una transacción no es una referencia transparente, ya que está compuesta por diversos puntos de vista y de distintas expectativas de riesgo-rendimiento por parte de empresarios, inversionistas estratégicos y capitalistas de riesgo (*venture capitalists*), que son los agentes económicos inmersos en las negociaciones. Por otro lado, también en estas negociaciones se presenta una diversificación imperfecta, ya que se llevan a cabo con pocos agentes, es decir, en un mercado donde concurren y operan pocos compradores y vendedores interesados.

⁴¹ Precisamente, en el Capítulo V de este trabajo se utilizan cifras de algunas fundaciones, organizaciones y organismos mexicanos para subsanar la falta de información que se necesita para el caso de aplicación que se presenta.

Valuación de Empresas de Capital Cerrado en Mercados Emergentes

Como ya se ha mencionado, los mercados desarrollados presentan entre otras características una mejor eficiencia, en el sentido de que existe un libre flujo de información entre un número importante de compradores y vendedores bajo ninguna exigencia para interactuar, y donde los precios de equilibrio arriban por medio de múltiples y frecuentes transacciones. Por lo general, no se tienen estas características en las transacciones de activos reales de capitales privados (*real closely held assets*) de los mercados emergentes. Así, se tiene una diversificación imperfecta cuando se lleva a cabo una adquisición o sólo unas cuantas adquisiciones, en un mercado donde están operando pocos compradores y vendedores interesados. Esta es la situación en la mayor parte de las transacciones de Fusiones y Adquisiciones, y de forma abrumadora en los países con economías emergentes. A su vez, la diversificación imperfecta produce el riesgo no sistemático o idiosincrático, y como ya se indicó, el CAPM tradicional no ha sido estructurado para tratar este asunto (Pereiro, 2001 y 2002).

Pereiro (2001 y 2002) indica que, por lo general, la diversificación es imperfecta en el mundo de activos reales. De este modo, en muchas transacciones de Fusiones y Adquisiciones en las que se encuentran inmersas empresas de capital cerrado, el dinero se encuentra distribuido en solo uno o en pocos proyectos de inversión. Esto crea un componente de riesgo no sistemático, idiosincrático o privado, que afecta, para bien o para mal, el valor de una empresa. Este riesgo se puede incorporar como una prima o descuento dentro de la tasa de descuento, o simplemente como un solo ajuste (disminución o aumento) al valor final obtenido a través de un análisis de Flujos de Efectivo Descontados.

Tasa de Descuento, Costo de Capital y Valuación de Empresas en Mercados Emergentes

De modo bastante generalizado se plantea que para la valuación de empresas en mercados financieros de economías emergentes debe utilizarse una tasa ajustada por el mayor riesgo, ya que una parte importante del riesgo de la inversión en estos mercados no puede diversificarse en términos financieros. Así, Fornero (2002) argumenta que en estas condiciones la valuación de empresas en mercados emergentes tiene como referencia las decisiones estratégicas de empresas o inversionistas (del mercado nacional o de otros países) con la perspectiva de proyectos de inversión. Estos proyectos de inversión pueden formar parte de una estrategia de tamaño, de diversificación sectorial o de países, y su valuación resulta del efecto que tendrán en el valor de la empresa que los lleva a cabo.

Así, el marco de referencia de la relación “mayor riesgo es igual a una tasa de descuento más alta”, hasta la década de 1960, partía de la opinión de un inversionista específico. Actualmente, se considera que debe ser la opinión de los inversionistas financieros diversificados. Por lo que, el *riesgo con precio de mercado* es la única parte adicional por riesgo que debe considerarse en la tasa de descuento, cuando la estimación se puede realizar de modo confiable (Fornero, 2002).

Valuación de Empresas en México

Saavedra (2008) indica que con respecto a la valuación de empresas se tiene poca investigación en México. En particular, el Modelo de Flujo Libre de Efectivo es el modelo que más se conoce y utiliza en el medio mexicano. En realidad, en nuestro país son pocos los trabajos de investigación, ya sean académicos o de otra especie, dirigidos a la valuación de empresas, y como se verá en capítulos posteriores, la mayor parte de la investigación y bibliografía procede de Estados Unidos y Europa, sin embargo, los modelos que se han propuesto producto de la

investigación en estos lugares necesitan adaptarse a la realidad económica, financiera, fiscal, contable y de negocios de nuestro país (Siu, 2008).

Por último, también es interesante lo que mencionan Valencia *et al.* (2009), pues indican que, en general, el patrón de uso de métodos de evaluación de inversiones utilizadas por las empresas en México, es similar al que se presenta en países como Estados Unidos.

Capítulo II. Teoría de Opciones Financieras y Teoría de Opciones Reales

2.1 Introducción

Hoy en día, uno de los temas de frontera en el mundo de las finanzas, tanto en su parte teórica-académica como en su aplicación práctica en los mercados financieros y no financieros del mundo, tiene que ver con los Productos Financieros Derivados. En este segundo capítulo, se presenta una introducción a la Teoría de Opciones Financieras y a la Teoría de Opciones Reales, que forman parte de la gran área denominada Finanzas. Existe una muy amplia literatura que trata estos temas, por lo que la intención del presente capítulo es mostrar los conceptos y modelos básicos que se tienen en ambas teorías. Estos conceptos y modelos básicos permitirán entender lo presentado en los siguientes capítulos.

En lo que respecta a la Teoría de Opciones Financieras, la determinación del precio o valuación de estos productos derivados, se realiza en los mercados de acuerdo a su oferta y demanda, y son varios los factores que intervienen en este proceso. Como en cualquier otro activo financiero, los inversionistas realizan esta valuación en función de los beneficios esperados. Este comportamiento de los inversionistas ha sido replicado en varios modelos matemáticos. Los más conocidos y fundamentales, y que se presentan en este capítulo, son el Modelo de Fischer Black, Myron Scholes y Robert C. Merton (*Option Pricing Model*), denotado comúnmente como modelo Black-Scholes-Merton, y el Modelo Binomial (*Binomial Option Model*) desarrollado por J. C. Cox, S. A. Ross y M. Rubinstein. De esta forma, en este capítulo se analizan importantes conceptos como la ausencia de oportunidades de arbitraje, cobertura y portafolio de cobertura, valuación neutral al riesgo, entre otros.

Por otro lado, la Teoría de Opciones Reales es uno de los asuntos que ha despertado mayor curiosidad intelectual y con mucha probabilidad fue el principal objeto de investigación en el campo de las Finanzas durante la década de 1990. De esta manera, la Teoría de Opciones Reales es prometedora y con un desarrollo todavía incipiente en algunas áreas. Sin embargo, su aceptación y adaptación han mostrado dificultades por la falta de técnicas de valuación de opciones que reflejen las características particulares de los proyectos de inversión de la vida real y, en su caso, también por la complejidad de estas técnicas. El objetivo de este capítulo es dar una introducción a la Teoría de Opciones Reales para comprender su importancia actual en el análisis de inversiones y, en el caso particular de este trabajo, para revelar, como se verá en capítulos posteriores, su importancia en la valuación de empresas y, en concreto, en la valuación de empresas biotecnológicas.

2.2 Teoría de Opciones Financieras⁴²

2.2.1 Ausencia de Arbitraje, Martingalas y Medida Neutral al Riesgo

Ausencia de Arbitraje

El *arbitraje* es un concepto central en finanzas y se entiende como la situación en la que se puede obtener una ganancia (garantizada) libre de riesgo cuando se entra de manera simultánea en dos

⁴² Esta sección tiene como base las obras de Baaquie (2004), Bingham y Kiesel (2010), Schmidt (2005) y Stampfli y Goodman (2003).

o más transacciones financieras, ya sea en un mismo mercado o en dos o más mercados diferentes. Así, cuando se tienen instrumentos libres de riesgo, el arbitraje significa obtener rendimientos libres de riesgo garantizados con un valor que se encuentra por encima del rendimiento sin riesgo que se puede obtener en el mercado de dinero. Por lo general, los costos de transacción tienden a suprimir las oportunidades de arbitraje para pequeños operadores (*traders*), sin embargo, para las grandes agencias de corredores de bolsa, que tienen costos de transacción prácticamente nulos, el arbitraje es una fuente importante de ganancias.

Teóricamente, en un mercado eficiente no existen oportunidades de arbitraje. Sin embargo, el arbitraje es uno de los mecanismos con el cual el mercado de capitales opera en la práctica como un mercado eficiente y determina el precio (“correcto”) de equilibrio de cualquier instrumento financiero. La existencia de un mercado eficiente es una condición suficiente pero no necesaria para que se mantenga el *principio de ausencia de arbitraje*. En un estado de equilibrio no existen oportunidades de arbitraje. Asimismo, la ausencia de arbitraje es un concepto robusto, ya que expresa la preferencia de todos los inversionistas de tener mayor a menor riqueza. La mayor parte de los modelos de equilibrio de mercado se basan en supuestos más restrictivos acerca del comportamiento del inversionista.

Martingalas y Medida Neutral al Riesgo

Un importante resultado de la teoría financiera es el siguiente: para que el precio de un instrumento financiero esté libre de cualquier posibilidad de arbitraje, es necesario desarrollar o evolucionar el valor descontado del instrumento financiero usando un *proceso martingala*.⁴³ La evolución o desarrollo en el mercado real de un título o activo financiero, por ejemplo, una acción, no sigue un proceso de martingala, ya que no habría una prima por riesgo para el propietario de ese título financiero. Más bien, la evolución martingala de un título financiero es una construcción teórica y conveniente para poner precio a los instrumentos derivados de modo que su precio esté libre de oportunidades de arbitraje (Baaquie, 2004).

El concepto de una martingala en la teoría de la probabilidad (discutido en el Apéndice A.1), es la formulación matemática del concepto de un juego justo (*fair game*). En un mercado eficiente la evolución *libre de riesgo* de un título financiero es equivalente a su evolución cumpliendo con la condición de martingala. De esta manera, ya que los inversionistas reales no son neutrales al riesgo y exigen una prima por riesgo, su evolución requiere un cambio de medida de la neutral al riesgo. Es importante recordar que si los inversionistas son neutrales al riesgo, entonces, buscan maximizar sus utilidades esperadas y están dispuestos a tomar riesgos prudentes para conseguirlo.

Así, supongamos que se tiene un proceso estocástico dado por una colección de $N + 1$ variables aleatorias X_i con $1 \leq i \leq N + 1$, y con una *función de distribución de probabilidad conjunta*⁴⁴ definida

⁴³ Para más detalles ver HARRISON, J. M. y PLISKA, S. R., “Martingales and Stochastic Integrals in the Theory of Continuous Trading”, *Stochastic Processes and their Applications* (1981) pp. 215-260.

⁴⁴ En ciertos problemas o situaciones, los resultados de un experimento pueden ser causa de múltiples variables, por lo que es necesario tener una función de distribución de probabilidad que describa la variación de la probabilidad de ocurrencia en relación con la variación de estas variables. De esta manera, esta función de distribución de probabilidad que incorpora el efecto de múltiples variables aleatorias se denomina *función de distribución de probabilidad conjunta*. Además, una función de distribución de probabilidad conjunta puede tener la forma discreta o continua dependiendo de las variables aleatorias que describa.

por $p(x_1, x_2, \dots, x_{N+1})$. Como se discute en el Apéndice A.1, un *proceso de martingala* se encuentra definido por la siguiente probabilidad condicional

$$E[X_{n+1} | x_1, x_2, \dots, x_n] = x_n. \quad (2.1)$$

El lado izquierdo de la Ecuación (2.1), es la probabilidad esperada de la variable aleatoria X_{n+1} , condicionada a la ocurrencia de x_1, x_2, \dots, x_n para las variables aleatorias X_1, X_2, \dots, X_n . De acuerdo con la teoría financiera, las variables aleatorias en el tiempo t , son los precios futuros de una acción S_1, S_2, \dots, S_{N+1} , en los tiempos t_1, t_2, \dots, t_{N+1} , respectivamente. Así, para aplicar la condición de martingala para la evolución de los precios de una acción es necesario descontar el precio de la acción, ya que los precios de las acciones se están comparando en dos momentos distintos. Utilizando el *Teorema Fundamental de las Finanzas*⁴⁵ se sabe que en un *mercado completo* existe una *única medida neutral al riesgo* con respecto a la cual la evolución o proceso descontado de todos los derivados de un activo cumplen con la condición de martingala.

De esta manera, si $S(t)$ denota el valor de una acción o un título financiero en un momento futuro t , y si además existe una evolución libre de riesgo del precio descontado de la acción

$$\exp\left[-\int_0^t r(t') dt'\right] S(t), \quad (2.2)$$

de modo que sigue un proceso de martingala. Luego, a partir del Teorema Fundamental de las Finanzas se sigue que la probabilidad condicional del valor descontado del título financiero en el tiempo t , es su valor presente $S(0)$ (Baaquie, 2004). Es decir,

$$S(0) = E\left[\exp\left[-\int_0^t r(t') dt'\right] S(t) | S(0)\right]. \quad (2.3)$$

De este modo, el resultado de la Ecuación (2.3) tiene una importante generalidad, ya que se cumple para cualquier activo o título financiero. La importancia de las martingalas en la modelación financiera se discuten con amplitud en Bingham y Kiesel (2010), Musiela y Rutkowski (2005) y Rogers y Williams (2000).

En resumen, cuando existe una medida de modo que la evolución de un instrumento financiero descontado obedece la condición de martingala, entonces está garantizado que los precios de todos sus instrumentos derivados se encuentran libres de oportunidades de arbitraje. Lo opuesto también se cumple, es decir, si el precio de un instrumento financiero descontado se encuentra libre de oportunidades de arbitraje, entonces existe una medida de martingala. Para algunos autores, la existencia de una medida de martingala lo denominan como el *Teorema Fundamental de las Finanzas* (Baaquie, 2004; Hughston, 1997).

⁴⁵ Cuando se tiene un mercado financiero que cumple con a) ser un mercado completo y b) en él se conserva la condición de ausencia de arbitraje, el *Teorema Fundamental de las Finanzas* establece que las condiciones a) y b) son equivalentes para la evolución de instrumentos financieros que obedecen la condición de martingala. Además, una vez que se fija el factor de descuento, para este mercado financiero existirá una *única* medida de probabilidad libre de riesgo o neutral al riesgo con la cual la evolución de todos los instrumentos financieros cumplen con la condición de martingala. Para más detalles ver Baaquie (2004).

2.2.2 Cobertura

Dado que la evolución de los instrumentos financieros es estocástica, surge de manera natural la pregunta si se puede crear un portafolio que esté libre de riesgo a partir de activos financieros riesgosos. Es decir, ¿se pueden cancelar las fluctuaciones aleatorias de un instrumento financiero con fluctuaciones aleatorias de otro instrumento financiero? ¿Se pueden cancelar de forma exacta a fin de que el instrumento compuesto se vuelva libre de riesgo? Además de reducir el riesgo, la cobertura tiene otro papel importante, esto es, entre dos portafolios que producen el mismo rendimiento, es claro que el portafolio que está cubierto tiene un menor riesgo y, por tanto, es un portafolio superior.

El concepto de *cobertura* es un término general que se refiere al procedimiento de reducir las fluctuaciones aleatorias de un instrumento financiero incluyéndolo en un portafolio junto con otros instrumentos afines. Un portafolio perfectamente cubierto es libre de todas las fluctuaciones aleatorias; es decir, las fluctuaciones aleatorias del precio del instrumento financiero que se encuentra cubierto se cancelan precisamente con las fluctuaciones compensadoras de otros instrumentos financieros del portafolio. Sin embargo, en la práctica, lo mejor que se puede tener, por lo general, es un instrumento con una cobertura parcial.

La cobertura es análoga a la compra de un seguro. Es decir, el costo de la cobertura representa el costo de transacción en el que se incurre con la compra y venta de los títulos financieros requeridos, y en forma similar al seguro, es el precio que se debe pagar para reducir el riesgo. Los altos costos de transacción hacen que la cobertura sea costosa, sin embargo, la cobertura es eficaz y efectiva en mitigar el riesgo. Con frecuencia, la cobertura conduce a resultados no deseados como la disminución de los retornos (rendimientos o pagos finales) (*payoffs*) futuros. Por ejemplo, podemos utilizar posiciones cortas⁴⁶ en contratos de futuros (no tiene costo entrar en un contrato de futuro)⁴⁷ para cubrir un bono. De este modo, la cobertura funciona si aumentan las tasas de interés (ganan terreno los contratos de futuros compensando las pérdidas en el valor del bono); sin embargo, si las tasas de interés disminuyen, el precio del bono aumenta, pero los contratos de futuros pierden dinero y a raíz de eso se reduce la ganancia neta. Por lo tanto, la eliminación de las fluctuaciones también descarta la posibilidad de ciertas fluctuaciones “valiosas” en el proceso. Por lo tanto, la estrategia de cobertura depende de los objetivos del inversionista (Baaquie, 2004).

En general, no hay garantía de que todas las fluctuaciones del precio de un instrumento financiero puedan ser cubiertas. En principio, en un *mercado completo* existen activos financieros que se pueden utilizar para cubrir cada riesgo de un instrumento financiero concreto. En la práctica, ya sea que un instrumento financiero se pueda cubrir perfectamente o que no depende de otros instrumentos financieros que se encuentran disponibles en el mercado. Precisamente, un mayor ímpetu para el desarrollo de instrumentos financieros derivados proviene de la necesidad de cubrir los instrumentos financieros de uso común.

Para cubrir un instrumento financiero, se requiere tener al menos un segundo instrumento financiero, de modo que se pueda intentar una cancelación entre las fluctuaciones de ambos instrumentos. Es claro que el segundo instrumento financiero debe depender del primero en el

⁴⁶ Por lo general, una *posición larga* es la que adquiere una de las partes de un contrato al acordar *comprar* un activo o título financiero en una fecha específica a un precio determinado. Por otra parte, una *posición corta* es la que adquiere la otra parte del contrato al acordar *vender* dicho activo en la misma fecha por el mismo importe.

⁴⁷ El valor de un contrato *forward* en el momento en que se firma por vez primera es cero y esta situación es la misma para los contratos de futuros.

que se tiene la intención de cubrir, ya que entonces podemos esperar una conexión entre sus fluctuaciones aleatorias. Por ejemplo, para cubrir un primer instrumento financiero, lo que a menudo se necesita es un *instrumento (producto) financiero derivado*, y viceversa. Ya que el instrumento financiero derivado es conducido por el mismo proceso aleatorio que en el caso del primer instrumento, dicho instrumento financiero derivado tiene la importante propiedad de que su evolución se encuentra perfectamente *correlacionada* con el instrumento subyacente intrínseco y, por lo tanto, permitiendo la cobertura perfecta (Baaquie, 2004).

De esta manera, supongamos que se tiene un título financiero, en particular, una acción ordinaria, que se encuentra representada por la variable estocástica $S(t)$, además, si deseamos buscar una reducción en el riesgo de poseer esta acción atenuando las fluctuaciones del valor de $S(t)$; entonces, se requiere mantener un segundo instrumento, en este caso, un instrumento derivado de $S(t)$, denotado por $D(S)$, de modo que tomados en conjunto llevará a que el portafolio tenga menos fluctuaciones. Supongamos que $S(t)$ se puede cubrir perfectamente, y que el portafolio de cobertura se encuentra representado por $\Pi(S, t)$. De esta manera, por ejemplo, el portafolio puede consistir de un inversionista con una posición larga (comprando) sobre un producto derivado individual $D(S)$, y con una posición corta (venta corta) $\Delta(S)$ en la acción subyacente S . Así, en cierto momento t , el portafolio se encuentra definido por

$$\Pi(S, t) = D(S) - \Delta(S)S.$$

Ya que se conoce el valor del título financiero $S(t)$ en el tiempo t , el portafolio $\Pi(S, t)$ estará perfectamente cubierto si su evolución en el tiempo no tiene fluctuaciones aleatorias y es en efecto una función determinista. Es decir, si el factor $d\Pi(S, t)/dt$ se encuentra libre de aleatoriedad entonces estará totalmente cubierto.

Asimismo, puesto que no existen fluctuaciones aleatorias en el valor de $d\Pi(S, t)/dt$, entonces se puede considerar como un título o activo financiero libre de riesgo. El principio de ausencia de arbitraje exige que la tasa de rendimiento del portafolio perfectamente cubierto debe ser igual a la tasa libre de riesgo $r(t)$. Entonces, se llega a la Ecuación (2.4)

$$\frac{d\Pi(S, t)}{dt} = r(t)\Pi(S, t). \quad (2.4)$$

En términos generales, este es el procedimiento para cubrir un activo financiero. Aunque, en la práctica existen muchas condiciones que necesitan cumplirse para que sea posible la cobertura.

2.2.3 Productos Financieros Derivados

En finanzas, se define a los *productos financieros derivados* como aquellos instrumentos financieros cuyo precio depende del valor de otro activo (activo subyacente). En particular, una opción sobre una acción es un producto derivado cuyo valor depende del precio de la acción subyacente. Los productos derivados también se han y siguen utilizando para una amplia variedad de activos, en los que se incluyen *commodities* (por ejemplo, oro, plata, ganado, madera, cobre, etc.), *Treasury Bonds* y divisas, por citar sólo algunos.

Un ejemplo de un producto derivado sencillo es un contrato adelantado o contrato *forward* que obliga a su poseedor comprar o vender una cierta cantidad del activo subyacente a un precio determinado (llamado precio *forward* o precio de entrega) y en una fecha determinada (llamada

fecha de entrega o vencimiento). El mercado de divisas es el mercado donde son más frecuentes las transacciones *forward*. Se dice que el comprador tiene una *posición larga* dentro del contrato, mientras que el vendedor tiene una *posición corta*. Un contrato *forward* se ejecuta al vencimiento cuando el vendedor entrega el activo subyacente al comprador y éste paga la cantidad de efectivo al precio de entrega pactado. Al vencimiento, el precio actual (*spot*) del activo S_T puede diferir del precio de entrega K .⁴⁸ Así, el retorno o pago final (*payoff*) de la posición larga es $S_T - K$ y el pago final de la posición corta es $K - S_T$.

Por otro lado, los contratos de *futuros* son contratos *forward* estandarizados y negociables en monto cuya característica principal es que son negociados en mercados organizados, como el *Chicago Board of Trade* (CBOT), *Chicago Mercantile Exchange* (CME), *New York Mercantile Exchange* (NYMEX), *London International Financial Futures and Options Exchange* (LIFFE), o en el caso de México en el MexDer (Bolsa de Derivados de México). Los mercados o Bolsas de Valores establecen las cantidades estandarizadas de los activos financieros negociados, fechas de entrega, y protocolos de transacción u operación. Los contratos de futuros existen para una amplia variedad de productos subyacentes como agrícolas, pecuarios, minerales, energéticos y financieros, entre los cuales están el trigo, la soya, el petróleo, las divisas, índices bursátiles, acciones, tasas de interés, etc.

A diferencia de los contratos *forward* y de futuros, las *opciones* son títulos financieros que proporcionan a su poseedor, por el pago de una prima, el derecho a comercializar (comprar o vender) un activo subyacente pero no la obligación de hacerlo. En particular, una opción de compra (*call option*) proporciona a su poseedor el derecho (pero no la obligación) para comprar el activo subyacente a un precio determinado llamado precio de ejercicio (*strike price*) y en una fecha determinada llamada fecha de vencimiento o fecha de ejercicio (*expiration date*). Una opción de venta (*put option*)⁴⁹ le otorga a su poseedor el derecho (pero no la obligación) para vender el activo subyacente a un precio de ejercicio determinado y en una fecha establecida. Además, existen dos tipos de opciones elementales en base a su ejercicio que corresponden a *opciones Europeas* y *opciones Americanas*.⁵⁰ Las *opciones Europeas* son aquellas que limitan a su poseedor a ejercerlas sólo en la fecha de vencimiento mientras que las *opciones Americanas* se pueden ejercer en cualquier momento, desde su compra hasta la fecha de su vencimiento inclusive. La mayor parte de opciones que se negocian hoy en día son Americanas. Sin embargo, con frecuencia es más fácil analizar opciones Europeas y utilizar los resultados para obtener las características de las correspondientes opciones Americanas (Hull, 2008; Schmidt, 2005; Stampfli y Goodman, 2003).

A partir de que aparecieron los trabajos pioneros de Fischer Black, Robert C. Merton y Myron Scholes en la década de 1970 (Black y Scholes, 1973; Merton, 1973), la teoría de valuación de opciones ha sido objeto de una intensa investigación. Aún así, todavía plantea muchos desafíos esta teoría.

⁴⁸ En general, cuando se escribe $S(t)$, S_t , $S(T)$ o S_T , se entiende que el precio de un activo o título financiero es una variable aleatoria estocástica. Cuando se tiene una variable continua, se excluye el paréntesis con el factor dentro de él o el subíndice y sólo se escribe S .

⁴⁹ Los términos *call* (llamada) y *put* (poner) tienen su origen en el *OTC market* de opciones que comenzó en el siglo XIX en Estados Unidos, que eran las denominaciones empleadas por los operadores.

⁵⁰ Los nombres de opciones Americanas y Europeas se refieren a la regla del ejercicio y de ninguna manera están relacionadas a la geografía. En los últimos años, se han introducido otros tipos de opciones con complejos pagos finales (*payoffs*), denominadas *opciones exóticas* (ver Brandimarte (2006), Cohen (2005), Hull (2008), London (2005) y Wilmott (1995)).

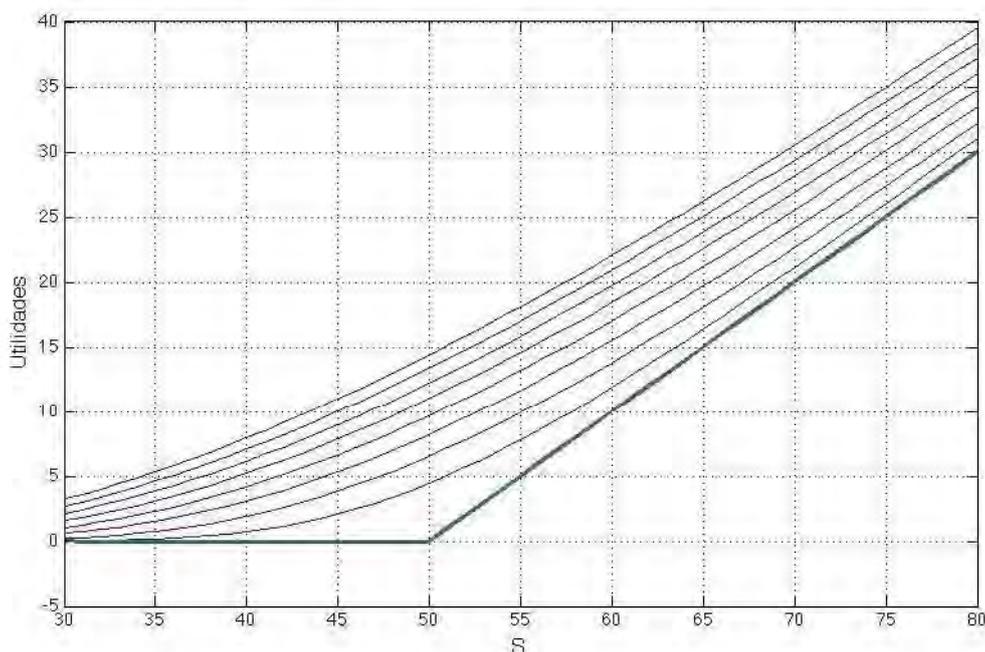
2.2.4 Propiedades Básicas de las Opciones sobre Acciones

El precio de una opción sobre acciones se determina considerando los siguientes seis factores:

- ▶ Precio actual de la acción (S)
- ▶ Precio de ejercicio (K)
- ▶ Tiempo al vencimiento (T)
- ▶ Volatilidad del precio de la acción (σ)
- ▶ Tasa de interés libre de riesgo⁵¹ (r)
- ▶ Dividendos pagados durante la vida de la opción (D)

Es importante analizar cómo cada uno de estos factores afecta el precio de una opción teniendo presente la condición de que todos los otros factores estén fijos. Un aumento en la fecha de vencimiento incrementa el valor de una opción Americana, ya que sus poseedores tienen más tiempo para ejercerla con un beneficio. Es de notar que esto no se cumple en el caso de una opción Europea que se puede ejercer sólo hasta la fecha de vencimiento. Sin embargo, todos los otros factores afectan de forma semejante opciones Americanas y Europeas. La Gráfica 2.1 presenta el perfil de la valuación de una opción de compra Europea para diferentes precios actuales del activo subyacente mientras se aproxima la fecha de vencimiento, en este caso $K=50$, $r=0.08$ y $\sigma=0.40$ (Brandimarte, 2006). A partir de la Gráfica 2.1 se observa que a medida que pasa el tiempo, los trazos (líneas azules) se aproximan al perfil de pago final (*payoff*) (línea recta verde). Asimismo, los trazos más alejados del perfil de pago final resultan tener una volatilidad más alta.

Gráfica 2.1: Perfil del Valor de una Opción de Compra Europea a Medida que se Aproxima la Fecha de Vencimiento



⁵¹ Por lo general, en mercados desarrollados los *U.S. Treasury bills* se utilizan como referencia (*benchmark*) para el activo libre de riesgo (Schmidt, 2005).

Los efectos del precio de la acción (activo subyacente) y el precio de ejercicio son opuestos para opciones de compra y opciones de venta. Concretamente, el pago final o retorno (*payoff*) de una opción de compra aumenta mientras que el pago final de una opción de venta disminuye con una diferencia creciente o en aumento entre el precio de la acción y el precio de ejercicio.

Una creciente volatilidad aumenta el valor de las opciones de compra y opciones de venta, es decir, una volatilidad cada vez mayor produce mejores oportunidades para ejercer ambas opciones con altos retornos o pagos finales (*payoffs*). Mientras que las pérdidas potenciales se encuentran limitadas por el precio de la opción.

El efecto de la tasa libre de riesgo no es del todo directo o sencillo. Manteniendo un precio fijo de la acción, una tasa libre de riesgo cada vez mayor produce un aumento en el valor de la opción de compra. En efecto, el poseedor de la opción puede diferir pagar las acciones e invertir este pago en activos libres de riesgo hasta que venza la opción. Por el contrario, el valor de la opción de venta disminuye con la tasa libre de riesgo, ya que el tenedor de la opción difiere recibir el pago por la venta de las acciones y por tanto no puede invertirlos en activos libres de riesgo. Sin embargo, el incremento en las tasas de interés a menudo induce una caída en los precios de las acciones, lo que puede cambiar el efecto resultante de la tasa libre de riesgo.

Cuadro 2.1: Resumen de los Efectos de las Variables de Entrada sobre el Precio de una Opción sobre Acciones (Incrementando una Variable y dejando Fijas las Otras)⁵²

Variable de Entrada	Europea		Americana	
	De Compra	De Venta	De Compra	De Venta
Precio del Activo Subyacente ↑	↑	↓	↑	↓
Precio de Ejercicio ↑	↓	↑	↓	↑
Tiempo hasta el vencimiento ↑	?	?	↑	↑
Volatilidad ↑	↑	↑	↑	↑
Tasa de Interés Libre de Riesgo ↑	↑	↓	↑	↓
Dividendos ↑	↓	↑	↓	↑

Fuente: Adaptado de Brach (2003) y Hull (2008).

⁵² Los símbolos ↑, ↓ y ?, indican un incremento, una reducción y una relación incierta, respectivamente.

Por su parte, los dividendos ciertamente reducen los precios de las acciones. Por consiguiente, los dividendos disminuyen el valor de las opciones de compra e incrementan el valor de las opciones de venta. El Cuadro 2.1 presenta un resumen general de estos efectos de los seis factores o variables de entrada sobre el precio de las opciones.

También es importante analizar los pagos finales (*payoffs*) al vencimiento teniendo en cuenta cuatro posibles posiciones en opciones Europeas. Una *posición larga en una opción de compra* (*long call option* o *long a call*) significa que un inversionista adquiere (compra) el derecho, pero no la obligación, de comprar un activo subyacente. Evidentemente, tiene sentido ejercer la opción sólo si $S_T > K$. Así, su pago final o valor intrínseco se encuentra definido por la Ecuación (2.5)

$$V_{LC}(S_T) = \text{máx}\{S_T - K, 0\}. \quad (2.5)$$

Una *posición corta en una opción de compra* (*short call option* o *short a call*) significa que el inversionista vende el derecho, pero no la obligación, de comprar un activo subyacente. Esta opción se ejerce si $S_T > K$, y su pago final o valor intrínseco está definido por la función de pago dada por la Ecuación (2.6)

$$V_{SC}(S_T) = \text{mín}\{K - S_T, 0\} = -\text{máx}\{S_T - K, 0\}. \quad (2.6)$$

Una *posición larga en una opción de venta* (*long put option* o *long a put*) significa que el inversionista compra el derecho, pero no la obligación, de vender un activo subyacente. Esta opción se ejerce cuando $K > S_T$, y su pago final o valor intrínseco está dado por la Ecuación (2.7)

$$V_{LP}(S_T) = \text{máx}\{K - S_T, 0\}. \quad (2.7)$$

Finalmente, una *posición corta en una opción de venta* (*short put option* o *short a put*) significa que el inversionista vende el derecho, pero no la obligación, de vender un activo subyacente. Esta opción se ejerce cuando $K > S_T$, y su pago final o valor intrínseco se encuentra definido por la función de pago dada por la Ecuación (2.8)

$$V_{SP}(S_T) = \text{mín}\{S_T - K, 0\} = -\text{máx}\{K - S_T, 0\}. \quad (2.8)$$

Por definición, es importante notar que el pago final de la opción no considera su precio (también llamado *prima de la opción* (*option premium*)). De hecho, los vendedores (*writers*) de contratos de opciones venden opciones por medio de una prima mientras que los compradores de opciones pagan esta prima. Por consiguiente, el beneficio o ganancia del vendedor de la opción es el pago final (*payoff*) de la opción más el precio de la opción, mientras que el beneficio o ganancia del comprador de la opción es el pago final de la opción menos el precio de la opción.

Las opciones de compra y venta Europeas con un mismo precio de ejercicio satisfacen la relación denominada *paridad put-call* (*put-call parity*). Así, consideremos dos portafolios, donde el Portafolio I se conforma de una opción de compra Europea con precio c y con precio de ejercicio K , y una cantidad de efectivo (o un bono cupón cero)⁵³ con valor presente $K \exp[-r(T-t)]$. Por otro lado, el Portafolio II se compone de una opción de venta Europea con

⁵³ Un bono de descuento o de cupón cero es un instrumento financiero que sólo paga al propietario su valor nominal en el momento de su vencimiento. Los bonos con cupones pagan su valor nominal al vencimiento y también generan pagos periódicos fijos conocidos como cupones durante la vigencia del bono.

precio p y una acción con precio S . En este caso, un supuesto importante es que la acción no paga dividendos. Así, en la fecha de vencimiento ambos portafolios tienen el mismo valor, por lo que

$$c + K \exp[-r(T-t)] = p + S. \quad (2.9)$$

Los dividendos afectan la paridad *put-call*. Concretamente, los dividendos D que se pagan durante la vida de la opción tienen el mismo efecto que el valor futuro del efectivo. Por consiguiente,

$$c + D + K \exp[-r(T-t)] = p + S. \quad (2.10)$$

Así, debido a que las opciones Americanas se pueden ejercer antes del vencimiento, las relaciones entre los precios de las opciones de compra y de venta Americanas sólo se pueden obtener en la forma de desigualdades (Hull, 2008).

Por último, se tiene que si el ejercicio o posible ejercicio de una opción origina una ganancia, es decir, su valor intrínseco es positivo, se dice que está “en dinero” o “dentro de dinero” (*in the money*); si el ejercicio o posible ejercicio de una opción resulta en una pérdida, es decir, su valor intrínseco es cero, se define como una opción “fuera de dinero” (*out of the money*); si no hay pérdidas ni ganancias, es decir, su valor intrínseco también es nulo, está “a dinero” (*at the money*). El Cuadro 2.2 resume lo anterior en términos de S y K , tanto para opciones de compra como de venta.

Cuadro 2.2: Flujo de Dinero para el Tenedor de una Opción al Ejercerla

<p>Opción de Compra (<i>Call Option</i>)</p>	<p>$S > K \Rightarrow$ flujo positivo \Rightarrow opción <i>in the money</i> $S = K \Rightarrow$ flujo igual a cero \Rightarrow opción <i>at the money</i> $S < K \Rightarrow$ flujo negativo \Rightarrow opción <i>out of the money</i></p>
<p>Opción de Venta (<i>Put Option</i>)</p>	<p>$S < K \Rightarrow$ flujo positivo \Rightarrow opción <i>in the money</i> $S = K \Rightarrow$ flujo igual a cero \Rightarrow opción <i>at the money</i> $S > K \Rightarrow$ flujo negativo \Rightarrow opción <i>out of the money</i></p>

2.2.5 Enfoque Analítico del Modelo Black-Scholes-Merton

Ecuación Diferencial Estocástica

Si C representa el precio de una opción tradicional. El problema fundamental de la valuación de una opción es el siguiente: dada la función de pago final (*payoff*) de la opción $g(S)$ con fecha de vencimiento en el tiempo T , ¿cuál debe ser el precio de la opción C , en el tiempo $t < T$, si el precio del activo financiero es $S(t)$? Es claro que $C = C(t, S(t))$ con el valor final $C(T, S(T)) = g(S(T))$ (Baaquie, 2004).

Si en el tiempo T , la función de pago final sólo depende del valor de S , entonces la valuación de la opción $C = C(t, S(t))$ representa un *problema de valor en la frontera*, ya que se ha especificado el valor final de C en $t = T$, a saber $g(S)$, y por tanto es necesario estimar el valor de C en un tiempo anterior t . El precio actual de la opción depende del valor futuro del título financiero. De esta manera, es claro que el precio de la opción C estará determinado con base en la evolución del activo financiero $S(t)$ hacia su valor futuro $S(T)$. En la teoría financiera es común modelar el precio de una acción $S(t)$ como un *proceso estocástico*⁵⁴ (aleatorio) que evoluciona mediante una ecuación diferencial estocástica dada por⁵⁵

$$\frac{dS(t)}{dt} = \phi S(t) + \sigma SR(t), \quad (2.11)$$

donde ϕ es el rendimiento esperado sobre el título financiero S , σ es su volatilidad y R es un ruido blanco Gaussiano⁵⁶ con media cero (ver Apéndice A.3). La teoría clásica de Black y Scholes (1973) asume que ϕ y σ son constantes, aunque en la práctica es poco probable que esto sea así para largos períodos de tiempo.⁵⁷ Cabe precisar que σ mide la aleatoriedad de la evolución del precio de la acción. En el caso especial donde $\sigma = 0$, el precio de la acción evoluciona de una forma determinista en el cual su valor futuro se encuentra definido por $S(t) = S(0)\exp(\phi t)$.

Puesto que se asume que el ruido blanco es independiente para cada momento t , el correlador o comparador (*correlator*) de la función Delta de Dirac está dado por (ver Apéndices A.2 y A.3)

$$E[R(t)] = 0, \\ E[R(t)R(t')] = \langle R(t)R(t') \rangle = \delta(t - t'). \quad (2.12)$$

Cabe precisar que las notaciones $E[X]$ y $\langle X \rangle$ se utilizan para denotar el valor esperado de una variable aleatoria X , de allí que en la Ecuación (2.12) se tenga el signo “idénticamente igual”.

⁵⁴ En términos sencillos, los procesos estocásticos son modelos matemáticos que estudian los fenómenos aleatorios que evolucionan en el tiempo.

⁵⁵ Una ecuación diferencial estocástica es conocida en física como la ecuación de Langevin, y en la teoría de la probabilidad como un proceso Ito-Wiener.

⁵⁶ En términos simples, el ruido blanco es un proceso estocástico que tiene media nula, varianza constante y covarianza nula, y cuando la distribución de probabilidad es normal, entonces se habla de ruido blanco Gaussiano.

⁵⁷ Ver los siguientes trabajos para más detalles cuando la volatilidad del precio del activo es estocástica: BALL, C. A. y ROMA, A., “Stochastic Volatility Option Pricing”, *Journal of Financial and Quantitative Analysis* (Vol. 29, No. 4, 1994) pp. 589-607; HESTON, S. L., “A Closed-Form Solution for Options with Stochastic Volatility with Application to Bond and Currency Options”, *The Review of Financial Studies* (Vol. 6, No. 2, 1993) pp. 327-343; HULL, J. C. y WHITE, A., “An Analysis of the Bias in Option Pricing Caused by a Stochastic Volatility”, *Advances in Futures and Options Research* (Vol. 3, 1988) pp. 29-61; HULL, J. C. y WHITE, A., “The Pricing of Options on Assets with Stochastic Volatilities”, *The Journal of Finance* (Vol. 42, No. 2, 1987) pp. 281-300; JOHNSON, H. y SHANNO, D., “Option Pricing when the Variance is Changing”, *Journal of Financial and Quantitative Analysis* (Vol. 22, No. 2, 1987) pp. 143-151; POTERBA, J. M. y SUMMERS, L. H., “The Persistence of Volatility and Stock Market Fluctuations”, *The American Economic Review* (Vol. 76, No. 5, 1986) pp. 1142-1151; SCOTT, L. O., “Option Pricing when the Variance Changes Randomly: Theory, Estimation and a Application”, *Journal of Financial and Quantitative Analysis* (Vol. 22, No. 4, 1987) pp. 419-438.

Una importante propiedad del ruido blanco $R(t)$ es que al discretizar el tiempo con $t = n\varepsilon$, $R(t) \rightarrow R_n$, la función de distribución de probabilidad del ruido blanco se encuentra definida por

$$P(R_n) = \sqrt{\frac{\varepsilon}{2\pi}} \exp[-(\varepsilon/2)R_n^2]. \quad (2.13)$$

Utilizando la Ecuación (2.13) y a partir de lo analizado en el Apéndice A.3, se encuentra que para una variable aleatoria $R(t)$

$$R_n^2 = \frac{1}{\varepsilon} + \text{términos aleatorios de } 0(1). \quad (2.14)$$

En otras palabras, para destacar el orden de ε , el cuadrado del ruido blanco (variable aleatoria), en concreto, $R^2(t)$, de hecho es *determinista*. Esta propiedad del ruido blanco conduce a un número importante de resultados, y en la teoría de la probabilidad uno de ellos se conoce bajo el nombre de cálculo de Itô.

Cálculo de Itô

Una buena discusión de la aplicación del cálculo estocástico a las finanzas se puede ver en Björk (2009), Klebaner (2005), Lamberton y Lapeyre (2007), Nelson (2001), Shreve (2004) y Steele (2001). Debido a la naturaleza singular del ruido blanco $R(t)$, las funciones de ruido blanco, como la función $S(t)$ del título o activo financiero y la opción $C(t)$, presentan nuevas características. En particular, el comportamiento infinitesimal de estas funciones, como se ve en sus expansiones de Taylor, adquiere nuevos términos.

De esta manera, si f es una función arbitraria de ruido blanco $R(t)$. A partir de la definición básica de derivada

$$\frac{df}{dt} = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{f[t + \varepsilon, S(t + \varepsilon)] - f[t, S(t)]}{\varepsilon}.$$

Recordando que la expansión de la serie de Taylor para una función f tiene la forma siguiente

$$f(x) \approx \sum_{k=0}^{\infty} \frac{f^k(0)}{k!} x^k,$$

luego para la función de ruido blanco se obtiene la siguiente expansión

$$\frac{df}{dt} = \frac{\partial f}{\partial t} + \frac{\partial f}{\partial S} \frac{dS}{dt} + \frac{\varepsilon}{2} \frac{\partial^2 f}{\partial S^2} \left[\frac{dS}{dt} \right]^2 + 0(\varepsilon^{1/2}). \quad (2.15)$$

Para funciones suaves, el último término en la expansión de Taylor es de orden ε , y tiende a cero. Sin embargo, debido a la naturaleza singular del ruido blanco

$$\left[\frac{dS}{dt} \right]^2 = \sigma^2 S^2 R^2 + 0(1) = \sigma^2 S^2 \left(\frac{1}{\varepsilon} \right) + 0(1). \quad (2.16)$$

Por lo tanto, a partir de la Ecuaciones (2.11), (2.15) y (2.16), y para $\varepsilon \rightarrow 0$ se obtiene que

$$\begin{aligned} \frac{df}{dt} &= \frac{\partial f}{\partial t} + \frac{\partial f}{\partial S} \frac{dS}{dt} + \frac{1}{2} \sigma^2 S^2 \frac{\partial^2 f}{\partial S^2} \Rightarrow \\ \frac{df}{dt} &= \frac{\partial f}{\partial t} + \phi S \frac{\partial f}{\partial S} + \sigma S \frac{\partial f}{\partial S} R + \frac{1}{2} \sigma^2 S^2 \frac{\partial^2 f}{\partial S^2}. \end{aligned} \quad (2.17)$$

Luego, si $g[t, R(T)] \equiv g_t$ representa otra función de ruido blanco $R(t)$. La notación abreviada $\delta f_t \equiv f_{t+\varepsilon} - f_t$ y $\delta g_t \equiv g_{t+\varepsilon} - g_t$ conduce a

$$\begin{aligned} \frac{d(fg)}{dt} &= \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{f_{t+\varepsilon} g_{t+\varepsilon} - f_t g_t}{\varepsilon} \Rightarrow \\ \frac{d(fg)}{dt} &= \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{\delta f_t \delta g_t + f_t \delta g_t + \delta f_t g_t}{\varepsilon}. \end{aligned} \quad (2.18)$$

Normalmente, el término $\delta f_t \delta g_t$ es de orden ε^2 y tiende a cero. Sin embargo, debido a la naturaleza singular del ruido blanco descrito en la Ecuación (2.18)

$$\frac{d(fg)}{dt} = \frac{df}{\sqrt{dt}} \frac{dg}{\sqrt{dt}} + f \frac{dg}{dt} + \frac{df}{dt} g. \quad (2.19)$$

La Ecuación (2.19) representa la regla de la cadena de Itô. El cálculo de Itô puede ser considerado como una extensión de las reglas de diferenciación del cálculo ordinario al cálculo estocástico. Luego, ya que la Ecuación (2.17) es de central importancia en la teoría de los instrumentos (productos) derivados, se tiene la posibilidad de obtener una derivación con base en el cálculo de Itô. De este modo, al reescribir la Ecuación (2.11) en forma de diferenciales se obtiene que

$$dS = \phi S dt + \sigma S R(t) dt,$$

luego, si $dz = R(t) dt$ representa un proceso de Wiener,⁵⁸ entonces

$$dS = \phi S dt + \sigma S dz. \quad (2.20)$$

Así, a partir de la Ecuación (2.14) se tiene $R^2(t) = 1/dt$, luego utilizando este valor se llega a

$$(dz)^2 = R_t^2 (dt)^2 = dt + 0(dt^{3/2}). \quad (2.21)$$

De esta manera, elevando al cuadrado la Ecuación (2.20) y sustituyendo el valor de la Ecuación (2.21), y separando los términos de primer orden en dt se obtiene que

$$(dS)^2 = \sigma^2 S^2 dt + 0(dt^{3/2}). \quad (2.22)$$

⁵⁸ Un proceso de Wiener es el límite continuo de una caminata aleatoria en tiempo discreto.

Utilizando las Ecuaciones (2.17), (2.20) y (2.22), es decir, para df/dt , dS y $(dS)^2$, respectivamente, se llega a

$$\begin{aligned} df &= \frac{\partial f}{\partial t} dt + \phi S \frac{\partial f}{\partial S} dt + \sigma S \frac{\partial f}{\partial S} R dt + \frac{1}{2} \sigma^2 S^2 \frac{\partial^2 f}{\partial S^2} dt \Rightarrow \\ df &= \frac{\partial f}{\partial t} dt + \frac{\partial f}{\partial S} (\phi S dt + \sigma S R dt) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 f}{\partial S^2} (dS)^2 + o(dt^{3/2}) \Rightarrow \\ df &= \frac{\partial f}{\partial t} dt + \frac{\partial f}{\partial S} dS + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 f}{\partial S^2} (dS)^2 + o(dt^{3/2}). \end{aligned} \quad (2.23)$$

En forma similar a la Ecuación (2.19), y en términos de infinitesimales, la regla de la cadena de Itô se encuentra definida por

$$d(fg) = dfdg + fdg + dfg.$$

Luego, para poner de manifiesto el cálculo estocástico, se toma la integral de la ecuación diferencial estocástica dada por la Ecuación (2.11), pero primero se hace un cambio de variable definido de la siguiente manera y se utiliza el cálculo de Itô

$$\begin{aligned} x(t) &= \ln[S(t)] \Rightarrow \\ \frac{dx}{dt} &= \phi - \frac{\sigma^2}{2} + \sigma R(t), \end{aligned} \quad (2.24)$$

ahora si, integrando la Ecuación (2.24) se llega a que

$$x(T) = x(t) + \left(\phi - \frac{\sigma^2}{2} \right) (T-t) + \sigma \int_t^T dt' R(t'), \quad (2.25)$$

o lo que es lo mismo

$$\ln[S(T)] = \ln[S(t)] + \left(\phi - \frac{\sigma^2}{2} \right) (T-t) + \sigma \int_t^T dt' R(t'). \quad (2.26)$$

En la Ecuaciones (2.25) y (2.26), la variable aleatoria $\int_t^T dt' R(t')$ es una suma de variables aleatorias normales estándar y es igual a una variable aleatoria normal $N(0, \sqrt{T-t})$ (ver Apéndice A.3). Por lo tanto, a partir de la Ecuación (2.26) se encuentra que

$$S(T) = S(t) \exp \left[\left(\phi - \frac{\sigma^2}{2} \right) (T-t) + (\sigma \sqrt{T-t}) Z \right], \quad (2.27)$$

donde $Z = N(0,1)$.

A partir de su valor $S(t)$ en el tiempo t , el precio de la acción evoluciona aleatoriamente a un conjunto de posibles valores $S(T)$ en el tiempo T . Puesto que la variable aleatoria $x(T)$ es una

variable aleatoria normal o Gaussiana, el título o activo financiero $S(T)$ es una variable aleatoria lognormal, es decir, el logaritmo de $S(T)$ sigue una distribución normal.

Media Geométrica del Precio de una Acción

La distribución de probabilidad de la media geométrica (dependiente de la trayectoria (*path-dependent*)) del precio de una acción se puede evaluar de forma exacta. Es decir, para $\tau = T - t$ y $m = x(t) + (1/2)[\phi - (\sigma^2/2)]\tau$, la Ecuación (2.25) conduce a que

$$S_{\text{media geométrica}} = \exp(G),$$

donde

$$\begin{aligned} G &\equiv \frac{1}{\tau} \int_t^T dt' x(t') = \frac{1}{\tau} \int_t^T dt' \left[x(t) + [\phi - (\sigma^2/2)](T-t) + \sigma \int_t^{t'} dt'' R(t'') \right] \Rightarrow \\ G &= m + \frac{\sigma}{\tau} \int_t^T dt' \int_t^{t'} dt'' R(t'') \Rightarrow \\ G &= m + \frac{\sigma}{\tau} \int_t^T dt' (T-t') R(t'). \end{aligned} \quad (2.28)$$

A partir de la Ecuación (A.23) se observa que la integral del ruido blanco es una variable aleatoria Gaussiana, la cual se encuentra totalmente definida por su media y varianza. Así, utilizando el hecho de que $E[G] = m$, $E[R(t)] = 0$, $\tau = T - t$ y las Ecuaciones (2.12) para $E[R(t)R(t')] = \delta(t - t')$ y (A.21) para $f(a) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x)\delta(a - x)dx$, se llega a que⁵⁹

$$\begin{aligned} E[(G - m)^2] &= E\left[(\sigma/\tau) \int_t^T dt' (T-t') R(t') \right] E\left[(\sigma/\tau) \int_t^T dt'' (T-t'') R(t'') \right] \Rightarrow \\ E[(G - m)^2] &= (\sigma/\tau)^2 \int_t^T dt' (T-t') \int_t^T dt'' (T-t'') E[R(t')R(t'')] \Rightarrow \\ E[(G - m)^2] &= (\sigma/\tau)^2 \int_t^T dt' (T-t')^2 \Rightarrow \\ E[(G - m)^2] &= (\sigma/\tau)^2 (\tau^3/3) = \sigma^2 \tau/3. \end{aligned}$$

Por lo tanto,

$$G = N\left(m, \frac{\sigma^2 \tau}{3}\right). \quad (2.29)$$

⁵⁹ También se utilizan, entre otras características, que el valor esperado o esperanza matemática es un operador lineal y que el valor esperado de un producto es el producto de los valores esperados (sólo en el caso de que las dos variables aleatorias sean independientes).

De este modo, la Ecuación (2.29) indica que la media geométrica del precio de una acción es lognormal con la misma media dada para el precio de la acción, pero con una volatilidad que es un tercio de la volatilidad del precio de dicha acción.

Ecuación de Black-Scholes y Portafolio de Cobertura

Una pregunta esencial en el mundo financiero de hoy, se refiere a cómo obtener el precio de una opción C . Como ya se indicó, el precio de una opción debe ante todo cumplir con la condición de ausencia de arbitraje. Fischer Black, Robert C. Merton y Myron Scholes (Black y Scholes, 1973; Merton, 1973), hicieron la observación esencial en relación a que si alguien podía *cubrir perfectamente* una opción, entonces también tendría la posibilidad de ponerle o fijarle un precio a dicha opción. El fundamento de esta aseveración es que un portafolio perfectamente cubierto no tiene incertidumbre, y por tanto tiene un tasa de rendimiento libre de riesgo dada por la tasa de interés (*spot*) r . De esta forma, para formar un portafolio con cobertura perfecta es necesario analizar la evolución de la opción en el tiempo.

La idea fundamental del modelo Black-Scholes-Merton (Black y Scholes, 1973; Merton, 1973), tiene como base formar un portafolio de cobertura de modo que, instantáneamente, el cambio del portafolio es independiente del ruido blanco R . De esta manera, este portafolio estará perfectamente cubierto, ya que no tiene aleatoriedad.

Así, sea el portafolio

$$\Pi = C - \frac{\partial C}{\partial S} S, \quad (2.30)$$

donde Π define un portafolio en el cual un inversionista mantiene una opción C y vende en corto⁶⁰ la cantidad $\partial C/\partial S$ del título o activo financiero S . Luego, a partir de las Ecuaciones (2.11) y (2.17) se obtiene que

$$\begin{aligned} \frac{d\Pi}{dt} &= \frac{dC}{dt} - \frac{\partial C}{\partial S} \frac{dS}{dt} \Rightarrow \\ \frac{d\Pi}{dt} &= \left(\frac{\partial C}{\partial t} + \phi S \frac{\partial C}{\partial S} + \sigma S \frac{\partial C}{\partial S} R + \frac{1}{2} \sigma^2 S^2 \frac{\partial^2 C}{\partial S^2} \right) - \frac{\partial C}{\partial S} (\phi S + \sigma SR) \Rightarrow \\ \frac{d\Pi}{dt} &= \frac{\partial C}{\partial t} + \frac{1}{2} \sigma^2 S^2 \frac{\partial^2 C}{\partial S^2}. \end{aligned} \quad (2.31)$$

Puesto que se conoce el valor de $S(t)$ en el tiempo t , el precio $C(t, S(t))$ es determinista y por tanto según la Ecuación (2.31) el cambio en el valor del portafolio Π también es *determinista*. Esto es, se eliminó el término aleatorio que proviene de dS/dt con la apropiada elección del portafolio. De esta manera, $d\Pi/dt$ es libre del riesgo que surge de la naturaleza estocástica del título financiero. Esta técnica de cancelar las fluctuaciones aleatorias de un título financiero (en este caso de C) por otro título financiero (en este caso S) es una característica clave de la cobertura.

⁶⁰ Las ventas en corto se refieren a la actividad de vender un valor básico tal como una acción sin poseerla en primer lugar y luego comprarla para entregarla.

Luego, ya que es determinista la tasa de rendimiento (cambio) de Π , debe igualar entonces el rendimiento libre de riesgo dado por la tasa de interés libre de riesgo a corto plazo r , pues de lo contrario podría existir una oportunidad de arbitraje. Por consiguiente, al tener en cuenta la ausencia de oportunidades de arbitraje el precio del portafolio presenta la siguiente evolución

$$\frac{d\Pi}{dt} = r\Pi. \quad (2.32)$$

Entonces, a partir de las Ecuaciones (2.30), (2.31) y (2.32) se obtiene la ecuación de Black-Scholes (Black y Scholes (1973); Merton (1973, 1990))

$$\begin{aligned} \frac{\partial C}{\partial t} + \frac{1}{2}\sigma^2 S^2 \frac{\partial^2 C}{\partial S^2} &= r \left(C - \frac{\partial C}{\partial S} S \right) \Rightarrow \\ \frac{\partial C}{\partial t} + rS \frac{\partial C}{\partial S} + \frac{1}{2}\sigma^2 S^2 \frac{\partial^2 C}{\partial S^2} &= rC. \end{aligned} \quad (2.33)$$

Es importante notar que el parámetro ϕ de la Ecuación (2.11) ha salido de la Ecuación (2.33), revelando que un portafolio neutral al riesgo Π es independiente de las expectativas (esperanza) de un inversionista como se refleja en el valor de ϕ . En otras palabras, la valuación de un título financiero derivado tiene como base un proceso libre de riesgo que es independiente de las preferencias por el riesgo del inversionista. Así, el único parámetro en la Ecuación (2.33) que no es directamente observable es la volatilidad σ . La condición de no arbitraje establece que la tasa de crecimiento del activo subyacentes es exactamente r , que es la tasa del activo libre de riesgo.

En efecto, la cobertura de un instrumento financiero implica que para el portafolio de cobertura existe una evolución o desarrollo neutral al riesgo del título financiero $S(t)$, conocida como *medida neutral al riesgo* o *libre de riesgo*.

Por último, es importante mencionar los supuestos sobre los mercados financieros que se realizan para la obtención de la ecuación de Black-Scholes (Baaquie, 2004; Hull, 2008; Stampfli y Goodman, 2003).

- ▶ El precio del activo subyacente se comporta de acuerdo con una caminata aleatoria en tiempo continuo y la distribución de los posibles valores de este precio es lognormal. Si el precio de la acción sigue un proceso estocástico más general que incluye saltos discontinuos, entonces es posible demostrar que el portafolio no se puede cubrir perfectamente, y por tanto ya no es pertinente el análisis Black-Scholes (Bouchaud y Potters, 2003; Merton, 1976).⁶¹
- ▶ El mercado funciona sin fricciones, es decir, no existen costos de transacción, de información, requerimientos de margen, ni impuestos y los activos son perfectamente divisibles.
- ▶ Las transacciones tienen lugar en forma continua y existe plena capacidad para realizar compras y ventas en descubierto (“a crédito”) sin restricciones ni costos especiales. Así, para formar el portafolio cubierto Π la acción es infinitamente divisible.

⁶¹ MERTON, R. C., “Option Pricing when Underlying Stock Returns are Discontinuous”, *Journal of Financial Economics* (Vol. 3, 1976) pp. 125-144.

- ▶ Los agentes pueden prestar y endeudarse a una misma tasa r , que es la tasa de interés a corto plazo expresada en forma continua y que se supone conocida y constante en el horizonte de valuación de las opciones (esto se puede generalizar para una tasa de interés estocástica).
- ▶ Las opciones son Europeas y el activo subyacente no paga dividendos en el horizonte de valuación.
- ▶ El portafolio satisface la condición de ausencia de arbitraje.
- ▶ El portafolio Π se puede rebalancear continuamente.

Los supuestos anteriores no se cumplen del todo en los mercados financieros. En particular, el hecho de que los costos de transacción sean insignificantes. A pesar de ello, el mercado emplea el marco de valuación de opciones de Black-Scholes como una herramienta estándar, y forma la base de opciones más complejas.

Solución Neutral al Riesgo de la Ecuación de Black-Scholes

Existen diferentes formas de encontrar una solución para la ecuación de Black-Scholes. Un primer enfoque es resolver directamente la ecuación de Black-Scholes como una ecuación diferencial parcial.⁶² Sin embargo, una elegante y sencilla solución se obtiene utilizando el *principio de valuación neutral al riesgo*. De este modo, el objetivo de esta parte es ilustrar la valuación neutral al riesgo para una opción de compra Europea. Luego, a partir de la Ecuación (2.27) con $\tau = T - t$ se obtiene

$$S(T) = \exp[x(T)], \quad (2.34)$$

donde

$$x(T) = N \left[\ln S(t) + \left(\phi - \frac{\sigma^2}{2} \right) \tau, \sigma \sqrt{\tau} \right]. \quad (2.35)$$

El principio de valuación neutral al riesgo implica que el valor presente de una opción de compra Europea es el valor esperado del pago final $E[\max\{S - K, 0\}]$, descontado con la tasa de interés libre de riesgo. Esta distribución de probabilidad neutral al riesgo, también conocida como *medida de martingala*, satisface la condición de martingala dada por la siguiente Ecuación (2.36) (Baaquie, 2004)

$$S(t) = E[\exp(-r\tau)S(T) | S(t)] = \int_{-\infty}^{+\infty} \exp(x) P_m(x) dx. \quad (2.36)$$

Al usar la distribución de probabilidad lognormal para el precio de una acción representada por las Ecuaciones (2.34) y (2.35) y con el fin de resolver la condición de martingala se llega a que $\phi = r$. De este modo, si $\ln S(t) = x(t)$ y $x(T) = x$, y utilizando las Ecuaciones (2.25) y (2.27), la distribución de probabilidad de martingala está dada por

⁶² Baaquie (2004) presenta otros marcos utilizando técnicas basadas en Hamiltonianos e Integral de Caminos o de Trayectoria (*Path Integration*).

$$P_m(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2\tau}} \exp\left[-\frac{1}{2\sigma^2\tau} \left[x - x(t) - \left(r - \frac{\sigma^2}{2}\right)\tau\right]^2\right], \quad (2.37)$$

donde en la Ecuación (2.35) ϕ ha sido reemplazada por r para obtener la función de distribución de probabilidad $P_m(x)$, de acuerdo al principio de valuación neutral al riesgo.

Así pues, el precio actual de una opción es su valor futuro traído al presente utilizando para ello la medida de martingala. Luego, ya que $S(T) = \exp(x)$ se llega a

$$C = \exp(-r\tau) E[\text{máx}\{S - K, 0\}] = \exp(-r\tau) \int_{\ln K}^{+\infty} [\exp(x) - K] P_m(x) dx. \quad (2.38)$$

Más adelante se obtiene el valor de la integral que se encuentra implícita en la Ecuación (2.38). Entonces, el precio de una opción de compra Europea se encuentra definido por

$$C(\tau, S, K, r) = SN(d_+) - K \exp(-r\tau) N(d_-), \quad (2.39)$$

donde la función de distribución normal acumulativa para la variable aleatoria normal $N(x)$ está definida por la siguiente Ecuación (2.40)

$$N(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x \exp[-(1/2)z^2] dz, \quad (2.40)$$

con

$$d_{\pm} = \frac{\ln\left(\frac{S}{K}\right) + \left(r \pm \frac{\sigma^2}{2}\right)\tau}{\sigma\tau}. \quad (2.41)$$

Baaquie (2004) discute dos importantes limitaciones del modelo Black-Scholes descrito por la Ecuación (2.39).

► Es necesario estimar el parámetro de volatilidad dado por σ . En principio, σ es independiente del precio de ejercicio K , pero esto no es consistente con los datos. Por consiguiente, en vez de predecir el precio de una opción mediante el uso de la Ecuación (2.39), los profesionales de las finanzas (*practitioners*) y los operadores (*traders*) arreglan el precio observado de una opción para cada precio de ejercicio K , ajustando la volatilidad. Esto produce una volatilidad dependiente del precio de ejercicio $\sigma(K)$, denominada *volatilidad implícita*, que no es una constante según lo señalado por el análisis Black-Scholes y que, a su vez, es utilizada por los operadores como una guía para su estrategia de negociación.

► Para una distribución Gaussiana, definida por la Ecuación (2.37), la probabilidad de que el precio de una acción tenga valores $x(T)$ diferentes a su valor inicial $x(t)$ disminuye marcadamente⁶³ una vez que la diferencia es mayor que $\sigma\sqrt{T-t}$. Sin embargo, en la práctica se observa que la diferencia es mucho mayor que lo predicho por la distribución Gaussiana, y se conoce como el fenómeno de “cola pesada” (*“fat tail”*). Se han sugerido otras distribuciones no

⁶³ Se está ignorando el término de la deriva o tendencia (*drift*), ya que no marca alguna diferencia en la discusión (Baaquie, 2004).

Gaussianas, como la distribución de probabilidad de Levy, para explicar este rasgo de la evolución del precio de una acción.

Precios Black-Scholes para Opciones de Compra y Venta Europeas

Debido a su amplio uso, se realiza una derivación explícita del precio de las opciones de compra y venta Europeas. Primero, si para una opción de compra $S(T) = \exp(x)$, $x_0 = \ln S + \tau[r - (\sigma^2/2)]$ y si $\text{máx}\{x, 0\} = [x]^+$, entonces a partir de las Ecuaciones (2.37) y (2.38) el precio de una opción de compra Europea está determinado por⁶⁴

$$C = \exp(-r\tau) \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{dx}{\sqrt{2\pi\tau\sigma^2}} [\exp(x) - K]^+ \exp\left[-\frac{1}{2\tau\sigma^2}(x - x_0)^2\right] \Rightarrow$$

$$C = \exp(-r\tau) \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{dx}{\sqrt{2\pi\tau\sigma^2}} [\exp(x + x_0) - K]^+ \exp\left(-\frac{1}{2\tau\sigma^2}x^2\right),$$

haciendo el cambio pertinente en el límite inferior de la integral definida para que de esta forma se inhíba la función $\text{máx}\{x, 0\} = [x]^+$ se obtiene

$$C = \exp(-r\tau) \int_{\ln K - x_0}^{+\infty} \frac{dx}{\sqrt{2\pi\tau\sigma^2}} [\exp(x + x_0) - K] \exp\left[-\frac{1}{2\tau\sigma^2}x^2\right] \Rightarrow$$

$$C = S \left[\int_{\ln K - x_0}^{+\infty} \frac{dx}{\sqrt{2\pi\tau\sigma^2}} \exp\left[-\frac{1}{2\tau\sigma^2}(x - \tau\sigma^2)^2\right] \right] -$$

$$K \exp(-r\tau) \left[\int_{\ln K - x_0}^{+\infty} \frac{dx}{\sqrt{2\pi\tau\sigma^2}} \exp\left(-\frac{1}{2\tau\sigma^2}x^2\right) \right] \Rightarrow$$

$$C = SN(d_+) - K \exp(-r\tau)N(d_-). \quad (2.42)$$

En forma similar, para una opción de venta Europea se obtiene que

$$P = K \exp(-r\tau)N(-d_-) - SN(-d_+). \quad (2.43)$$

Por último, para entender las implicaciones de un modelo de valuación de opciones, es necesario examinar la sensibilidad del mismo y/o del portafolio de cobertura, ante los cambios de cada uno de sus parámetros. Estos parámetros incluyen el precio del activo subyacente, la volatilidad del precio de éste, la tasa de interés y el tiempo. De este modo, como consecuencia de esta

⁶⁴ En la amplia literatura sobre productos derivados y opciones financieras es común designar como c , p , C y P , a los valores de opciones de compra y venta Americanas, y compra y venta Europeas, respectivamente. O viceversa, algunos autores designan (con estas letras) las mayúsculas para opciones Americanas y las minúsculas para opciones Europeas.

necesidad se tienen las medidas de sensibilidad a quienes la literatura sobre productos derivados y opciones han decidido denominar como *letras griegas*.⁶⁵

Si $F(S, t)$ representa el valor genérico de una opción, entonces se tienen las siguientes letras griegas (Brandimarte, 2006)

$$\Delta = \frac{\partial F(S, t)}{\partial S}, \quad \Gamma = \frac{\partial^2 F(S, t)}{\partial S^2}, \quad \Theta = \frac{\partial F(S, t)}{\partial t}, \quad \rho = \frac{\partial F(S, t)}{\partial r}, \quad \nu = \frac{\partial F(S, t)}{\partial \sigma}.$$

2.2.6 Modelo de Árboles Binomiales

Un método relativamente simple pero a la vez ilustrativo para la valuación de opciones es el referente a la modelación discreta con base en el Modelo de Árboles Binomiales.⁶⁶ Este modelo tiene como base el supuesto de que el precio actual de una acción S puede cambiar en un momento siguiente tomando un valor superior Su o un valor inferior Sd (donde $u > 1$ y $0 < d < 1 \Rightarrow 0 < d < u$)⁶⁷ y así sucesivamente para los siguientes instantes de tiempo (Figura 2.1). Exactamente, u representa el movimiento multiplicativo al alza del precio del activo en un período, con una probabilidad asociada q (que más adelante se define) y d representa el movimiento multiplicativo a la baja del precio del activo en un período, con una probabilidad asociada $(1 - q)$.

Este Modelo de Árboles Binomiales, también debe cumplir con la condición de ausencia de arbitraje. Por ello, es necesario que $Sd < S \exp(r\tau) < Su$, o eliminando S se obtiene (Björk, 2009; Shreve, 2004)

$$d < \exp(r\tau) < u.$$

Ésto afirma que una inversión libre de riesgo no tiene un mejor, peor o un rendimiento igual al de una inversión con riesgo. Si esto no es verdad, entonces el activo con riesgo no es en absoluto riesgoso. Si $\exp(r\tau) < d < u$, siempre sería mejor adquirir el activo subyacente (activo con riesgo) en vez del activo libre de riesgo. Si $d < u \leq \exp(r\tau)$, nadie compraría el activo subyacente a los precios actuales. Los mercados bajarían el precio del activo subyacente hasta el nivel en que se cumpla $d < \exp(r\tau) < u$.

⁶⁵ Por límite de espacio no se analizan las letras griegas, sin embargo, existe una amplia literatura al respecto como las obras de Albanese y Campolieti (2006), Björk (2009), Choudhry (2005), Hull (2008), Mun (2002), Stampfli y Goodman (2003) y Wilmott (1998).

⁶⁶ Quizas, el artículo más conocido y citado sobre el Modelo de Árboles Binomiales es el de Cox, Ross y Rubinstein (1979). Sin embargo, casi de forma simultánea, Rendleman y Bartter (1979) presentaron el mismo modelo de una forma ligeramente diferente (para más detalles ver Chance (2008)).

⁶⁷ Si $d > u$ se puede conseguir que $u > d$ reetiquetando estos factores, similar a la reetiquetación de las caras de una moneda cuando se experimenta un lanzamiento. Si $d = u$, entonces el precio de una acción en el tiempo uno no es realmente aleatorio y el modelo deja de tener interés (Shreve, 2004).

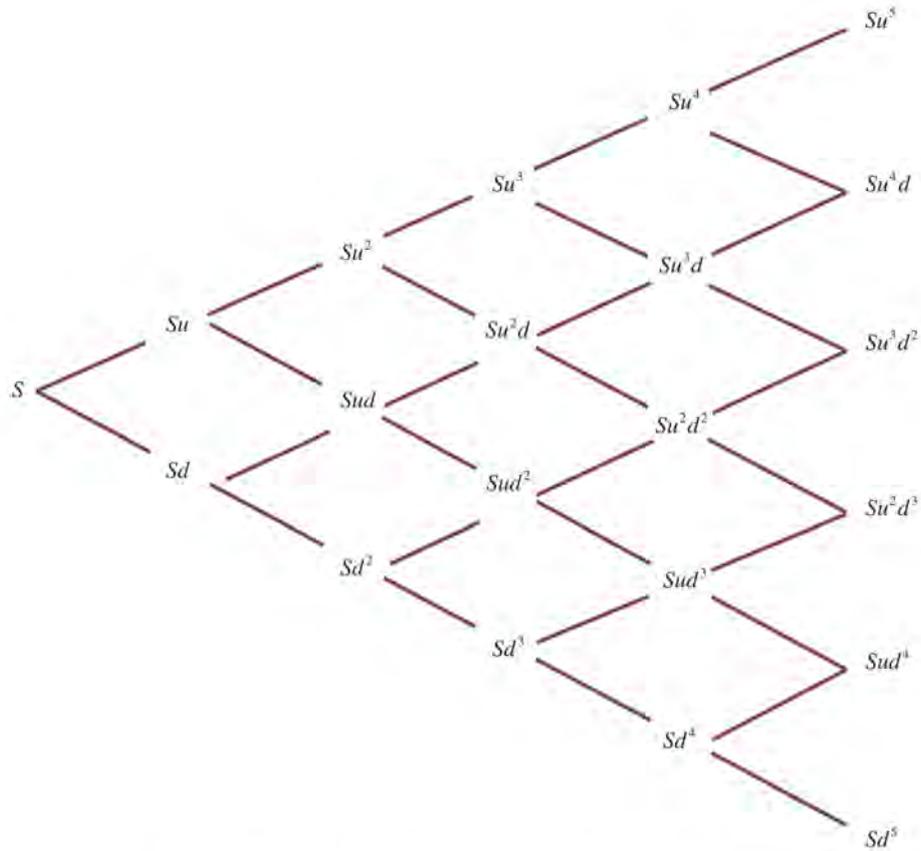


Figura 2.1: Árbol Binomial con Cinco Períodos

Al comenzar con el primer paso del árbol binomial, si el precio actual de la opción es igual a F_0 y si además en un siguiente instante F_u y F_d denotan el precio de la opción cuando S se mueve hacia arriba o hacia abajo, respectivamente. Luego, si se posee un portafolio que consta de Δ acciones con posición larga y una opción con posición corta. Entonces, este portafolio estará libre de riesgo si su valor no depende del movimiento de la acción ya sea hacia arriba o hacia abajo, es decir,

$$Su\Delta - F_u = Sd\Delta - F_d. \quad (2.44)$$

De esta manera, el número de acciones en este portafolio es igual a

$$\Delta = \frac{F_u - F_d}{Su - Sd}. \quad (2.45)$$

El portafolio libre de riesgo cuyo valor actual es $(S\Delta - F_0)$ tiene como valor futuro $(Su\Delta - F_u) = (Sd\Delta - F_d)$. Luego, si el intervalo de tiempo se designa como $\tau = \delta t$ y la tasa de interés libre de riesgo es r , la relación entre el valor presente y el valor futuro del portafolio se encuentra definida por

$$(S\Delta - F_0)\exp(r\tau) = Su\Delta - F_u, \quad (2.46)$$

por lo que combinando las Ecuaciones (2.45) y (2.46) se llega a

$$F_0 = \exp(-r\tau) \left[\frac{-F_d[\exp(r\tau) - u]}{u - d} - \frac{F_u[u - \exp(r\tau)]}{u - d} + F_u \right] \Rightarrow$$

$$F_0 = \exp(-r\tau) [qF_u + (1-q)F_d], \quad (2.47)$$

donde

$$q = \frac{\exp(r\tau) - d}{u - d}. \quad (2.48)$$

Los factores q y $(1-q)$ en la Ecuación (2.47) tienen el sentido de probabilidades con las cuales el precio de la acción puede moverse hacia arriba o hacia abajo, respectivamente (Figura 2.2). La condición de no arbitraje $d < \exp(r\tau) < u$, garantiza que $0 < q < 1$. Por ello, la Ecuación (2.47) puede ser considerada como una cierta clase de fórmula de esperanza o valor esperado: $F_0 = \exp(-r\tau)E_q[F]$, donde el valor esperado está tomado bajo la medida de probabilidad q . De esta manera, en algún momento futuro, el valor esperado de la opción es el mismo que el del activo libre de riesgo: es irrelevante adquirir la opción o invertir una cantidad de dinero equivalente en el activo financiero libre de riesgo; en todo caso, se espera que la inversión crezca con la tasa de interés libre de riesgo. Así, a esta medida de probabilidad se le denomina como *medida de probabilidad neutral al riesgo* (o *medida de martingala*) (ver Bingham y Kiesel (2010), Björk (2009), Harrison y Kreps (1979), Schmidt (2005)).

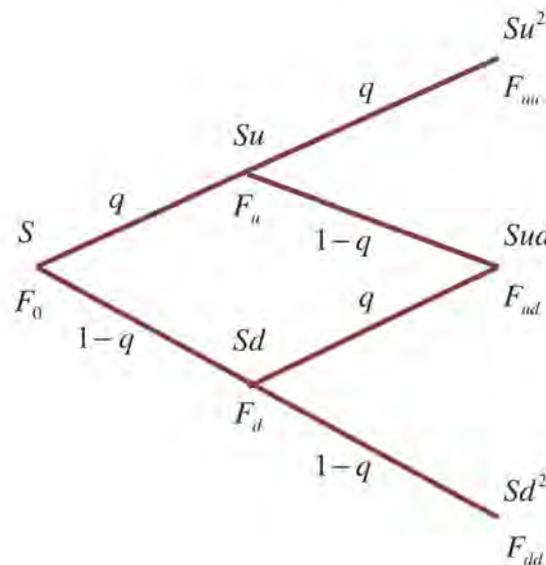


Figura 2.2: Árbol Binomial con Dos Períodos y Probabilidades Neutras al Riesgo

Luego, el valor esperado del precio de la acción en el tiempo τ está dado por

$$E[S(\tau)] = E[qSu + (1-q)Sd] = S \exp(r\tau). \quad (2.49)$$

Esto significa que en promedio el precio de la acción crece con la tasa libre de riesgo. Como ya se mencionó, el marco mediante el cual los activos financieros crecen con la tasa libre riesgo es conocido como el *principio de valuación neutral al riesgo*. En efecto, la violación de la Ecuación (2.46) implica que existiría una oportunidad de arbitraje para el portafolio. Por ejemplo, si en la Ecuación (2.46) el lado izquierdo es mayor que el derecho, $\exp(r\tau) > [(Su\Delta - F_u)/(S\Delta - F)]$, de forma inmediata se podría obtener una ganancia o beneficio mediante la venta del portafolio y la compra del activo libre de riesgo.

Prestando atención ahora al segundo paso temporal del árbol binomial de la Figura 2.2 y a partir de la Ecuación (2.47) se obtienen las siguientes relaciones entre los precios de la opción

$$F_u = \exp(-r\delta t)[qF_{uu} + (1-q)F_{ud}], \quad (2.50)$$

$$F_d = \exp(-r\delta t)[qF_{ud} + (1-q)F_{dd}]. \quad (2.51)$$

Luego, la combinación de la Ecuación (2.47) con las Ecuaciones (2.50) y (2.51), y tomando en cuenta que $\tau = 2\delta t$, se obtiene el precio actual de la opción en términos de los precios correspondientes al segundo paso temporal δt , es decir,

$$F_0 = \exp(-r\delta t)[qF_u + (1-q)F_d] \Rightarrow$$

$$F_0 = \exp(-r\tau)[q^2F_{uu} + 2q(1-q)F_{ud} + (1-q)^2F_{dd}]. \quad (2.52)$$

Este enfoque se puede generalizar para un árbol con un número arbitrario de pasos o períodos. Esto es, en cada nodo se calculan los precios de las acciones yendo hacia delante en el árbol, a partir del primer nodo hasta los nodos finales. Luego, cuando en los nodos finales se conocen los precios de la acción, es posible determinar los precios de la opción en estos nodos utilizando la relación pertinente del pago final (*payoff*) (por ejemplo, la Ecuación (2.5) para una posición larga en una opción de compra). Así, los precios de la opción se calculan en los nodos restantes yendo hacia atrás a partir de los nodos finales y hasta el primer nodo, empleando las relaciones recurrentes y análogas a las Ecuaciones (2.50) y (2.51).

En términos explícitos, si primero se toma en cuenta la siguiente notación en donde $F(S)$ es la función de pago final de la opción

$$F_{uu} = F(Su^2), \quad F_{ud} = F(Sud), \quad F_{dd} = F(Sd^2).$$

Entonces, la Ecuación (2.52) se puede reescribir como

$$F_0 = \exp(-r\tau)[q^2F(Su^2) + 2q(1-q)F(Sud) + (1-q)^2F(Sd^2)],$$

o lo que es lo mismo

$$F_0 = \exp(-r\tau) \sum_{j=0}^2 \binom{2}{j} q^j (1-q)^{2-j} F(Su^j d^{2-j}). \quad (2.53)$$

Si ahora se tiene en cuenta que esta fórmula funciona para un modelo de N períodos, donde $\tau = N\delta t$, se obtiene entonces⁶⁸

$$F_0 = \exp(-r\tau) \sum_{j=0}^N \binom{N}{j} q^j (1-q)^{N-j} F(Su^j d^{N-j}). \quad (2.54)$$

Los pagos finales en cada nodo extremo en el modelo de N períodos se pueden expresar como funciones de los pagos finales en un modelo de $N+1$ períodos, es decir,

$$F(Su^j d^{N-j}) = \exp(-r\delta t) [qF(Su^{j+1} d^{N-j}) + (1-q)F(Su^j d^{N+1-j})]. \quad (2.55)$$

De esta manera, al sustituir la Ecuación (2.55) en la Ecuación (2.54) se llega a que

$$\begin{aligned} F_0 &= \exp[-r(\tau + \delta t)] q^{N+1} F(Su^N) \\ &+ \exp[-r(\tau + \delta t)] \sum_{j=1}^N \left[\binom{N}{j} + \binom{N}{j-1} \right] q^j (1-q)^{N-j} F(Su^j d^{N-j}) \\ &+ \exp[-r(\tau + \delta t)] (1-q)^{N+1} F(Sd^N), \end{aligned}$$

puesto que $\binom{N}{j} + \binom{N}{j-1} = \binom{N+1}{j}$ y considerando que $\tau + 1 = (N+1)\delta t$, se tiene

$$F_0 = \exp[-r(N+1)\delta t] \sum_{j=0}^{N+1} \binom{N+1}{j} q^j (1-q)^{N+1-j} F(Su^j d^{N+1-j}),$$

lo cual confirma que la fórmula también es válida para un modelo de $N+1$ períodos. Dado que se cumple la Ecuación (2.47), por inducción, la Ecuación (2.54) se cumple para toda N . Ya que los coeficientes $\binom{N}{j} q^j (1-q)^{N-j}$ suman 1 (la suma de las probabilidades es igual a 1), se puede expresar que $F_0 = \exp(-r\tau) E_q[F]$, donde q es la *medida de probabilidad neutral al riesgo*.

Por lo tanto, como también se observó en el Modelo Black-Scholes-Merton, el precio de una opción no depende en absoluto de la tasa de crecimiento ϕ (subjettiva) del activo subyacente. Esto es claro si se toma en cuenta el hecho de que en realidad se está suponiendo que la opción se encuentra perfectamente replicada en cada paso temporal δt antes de que el precio del activo subyacente cambie, de modo que se tiene la posibilidad de predecir su precio correcto en un

⁶⁸ Básicamente, la Ecuación (2.54) indica que el valor de una opción es tan sólo el valor presente de la suma de los posibles valores intrínsecos positivos ponderados cada uno por su probabilidad de ocurrencia. Por otra parte, de acuerdo con la definición de la función de probabilidad de la distribución Binomial

$$b(j, N, q) = \binom{N}{j} q^j (1-q)^{N-j},$$

para $j = 0, 1, 2, \dots, N$ y con $\binom{N}{j} = \frac{N!}{j!(N-j)!}$.

mercado libre de arbitraje. Así, cualquier estimación de la magnitud de ϕ es irrelevante en la determinación de los precios de las opciones.

El hecho de que la tasa de crecimiento de una opción sea igual al de un activo financiero libre de riesgo, refleja la esencia de neutralidad al riesgo. Como se ha visto tanto en el modelo estocástico como en el Modelo de Árboles Binomiales, si la opción es replicable entonces se puede considerar como análoga a un activo libre de riesgo.

Es importante hacer una pausa y mencionar en esta parte los supuestos del Método Binomial desarrollado por Cox, Ross y Rubinstein (1979):

- ▶ Eficiencia y profundidad de los mercados.
- ▶ Ausencia de costos de transacción.
- ▶ Es posible comprar y vender en descubierto; sin límite.
- ▶ Los activos son perfectamente divisibles.
- ▶ Se puede prestar y tomar prestado a la misma tasa de interés.
- ▶ Todas las transacciones se pueden realizar de forma simultánea.
- ▶ El precio del activo subyacente evoluciona según un proceso binomial multiplicativo.

Determinación de los Parámetros u , d y q

Los factores que determinan el cambio de precio, u y d , se pueden deducir a partir de la volatilidad (conocida) del precio de la acción. En particular, se considera que los precios siguen un movimiento Browniano geométrico, como lo indican las Ecuaciones (2.11) y (2.20)

$$dS = \phi S dt + \sigma S dz, \quad (2.56)$$

donde ϕ y σ son los parámetros de deriva (movimiento o tendencia (*drift*))⁶⁹ y de difusión, respectivamente, y dz es un proceso de Wiener estándar. De esta manera, los cambios en el precio se encuentran definidos por la distribución lognormal (Ecuación (2.35))⁷⁰

$$\ln S(T) = N \left[\ln S(t) + \left(\phi - \frac{\sigma^2}{2} \right) \tau, \sigma \sqrt{\tau} \right], \quad (2.57)$$

donde $N(m, \sigma)$ es la distribución normal con media m y desviación estándar σ . Luego, se sigue de la Ecuación (2.57) y de la identidad $Var[S(T)] = E[S(T)^2] - E[S(T)]^2$ que en el tiempo T el valor esperado del precio de la acción y su varianza están dadas como⁷¹

⁶⁹ La *tasa drift* (*drift rate*) es el incremento normal (promedio) de una variable estocástica por cada unidad de tiempo. En los modelos con variables financieras la tasa *drift* esperada es sustituida por una tasa *drift* constante.

⁷⁰ Recordando que $\tau = T - t$.

⁷¹ En el cálculo de la varianza, para determinar $E[S(T)^2] = E[S(t)^2 \exp(2\phi T)]$ con $S(T) = S(t) \exp(\phi T)$, se puede utilizar la Ecuación (2.27) y aplicar el cálculo de Itô a $2\left[\phi - (\sigma^2/2)\right]\tau + 2\sigma\tau Z$ para hallar

$$E[S(T)] = S(t) \exp(\phi T), \quad (2.58)$$

$$\text{Var}[S(T)] = S^2(t) \exp[2\phi T + \sigma^2 T] - S^2(t) \exp(2\phi T). \quad (2.59)$$

Asimismo, la Ecuación (2.49) conduce a

$$\exp(rT) = qu + (1 - q)d. \quad (2.60)$$

De este modo, utilizando las Ecuaciones (2.58), (2.59) y (2.60), y de nuevo la identidad $\text{Var}[S(T)] = E[S(T)^2] - E[S(T)]^2$, se obtiene la siguiente relación

$$\exp(2rT + \sigma^2 T) = qu^2 + (1 - q)d^2. \quad (2.61)$$

Las Ecuaciones (2.60) y (2.61) definen un conjunto de dos ecuaciones con tres incógnitas u , d y q , por lo que para hallar estas tres incógnitas se requiere de otra ecuación. Es decir, como este conjunto de dos ecuaciones determina todas las propiedades estadísticamente importantes de la caminata aleatoria discreta, la elección de la tercera ecuación es un tanto arbitraria. Así, existen dos elecciones comunes que son $u = 1/d$ y $q = 1/2$ (Wilmott *et al.*, 1995).⁷²

Caso $q = \frac{1}{2}$

A partir de las Ecuaciones (2.60) y (2.61) y al fijar $q = 1/2$ se obtiene que

$$u + d = 2 \exp(r\delta t),$$

$$u^2 + d^2 = 2 \exp(2r\delta t + \sigma^2 \delta t).$$

Las ecuaciones son claramente invariantes bajo el intercambio de u y d , de modo que se deben buscar soluciones de la forma $u = B + C$, $d = B - C$, para hallar que

$$\begin{cases} u = \exp(r\delta t) \left[1 + \sqrt{\exp(\sigma^2 \delta t) - 1} \right], \\ d = \exp(r\delta t) \left[1 - \sqrt{\exp(\sigma^2 \delta t) - 1} \right], \\ q = \frac{1}{2}. \end{cases} \quad (2.62)$$

$$2\left[\phi - (\sigma^2/2)\right]d\tau + (1/2)(2\sigma)^2 d\tau + 2\sigma\tau Z = (2\phi + \sigma^2)d\tau + 2\sigma\tau Z.$$

Esto significa que $\exp[2\phi T]$ tiene media $\exp[2\phi T + \sigma^2 T]$.

⁷² Para detalles e implementación de los Modelos de Árboles Binomiales Cox-Ross-Rubinstein, Modelo de Árboles Binomiales Jarrow-Rudd, Modelo de Árboles Binomiales Leisen-Reimer y el Algoritmo Hull-White ver Brandimarte (2006), Douglas y Vainberg (2007), Jackson y Staunton (2001), London (2005) y Stampfly y Goodman (2003).

Caso $d = \frac{1}{u}$

Cox, Ross y Rubinstein (1979) asumen en su modelo original que $ud = 1$. Luego, a partir de las Ecuaciones (2.60) y (2.61) se encuentra que

$$q = \frac{\exp(r\delta t) - d}{u - d} = \frac{\exp(2r\delta t + \sigma^2\delta t) - d^2}{u^2 - d^2},$$

de modo que

$$u + d = \frac{\exp(2r\delta t + \sigma^2\delta t) - d^2}{\exp(r\delta t) - d}.$$

Luego, si se utiliza $d = 1/u$ para eliminar d , entonces se obtiene la siguiente ecuación cuadrática⁷³ (London, 2005; Brandimarte, 2006; Wilmott *et al.*, 1995)

$$u^2 - 2Au + 1 = 0,$$

donde A se encuentra definida como

$$A = \frac{1}{2} [\exp(-r\delta t) + \exp(r\delta t + \sigma^2\delta t)].$$

Resolviendo para u se obtiene

$$\begin{cases} u = A + \sqrt{A^2 - 1}, \\ d = \frac{1}{u}, \\ q = \frac{\exp(r\delta t) - d}{u - d}. \end{cases} \quad (2.63)$$

Sin embargo, el conjunto de ecuaciones más común y directo que definen los parámetros u , d y q , viene dado por la aproximación lineal de las Ecuaciones (2.60), (2.61) y $d = 1/u$, así se llega a que (London, 2005; Brandimarte, 2006)

$$\begin{cases} u = \exp(\sigma\sqrt{\delta t}), \\ d = \frac{1}{u} = \exp(-\sigma\sqrt{\delta t}), \\ q = \frac{\exp(r\delta t) - d}{u - d}. \end{cases} \quad (2.64)$$

El conjunto de Ecuaciones (2.64) se obtiene a partir de (2.63), ya que en términos explícitos una raíz de $u^2 - 2Au + 1 = 0$ viene dada por (Brandimarte, 2006)

⁷³ De hecho, es fácil observar que d satisface la misma ecuación cuadrática, es decir, $d^2 - 2Ad + 1 = 0$.

$$u = \frac{[1 + \exp(2r\delta t + \sigma^2\delta t)] + \sqrt{[1 + \exp(2r\delta t + \sigma^2\delta t)]^2 - 4\exp(2r\delta t)}}{2\exp(r\delta t)}.$$

Luego, esta última expresión se puede simplificar haciendo uso de las expansiones de primer orden, restringidas a potencias de orden δt . De esta manera, en el caso del radicando se obtiene que (Brandimarte, 2006)

$$[1 + \exp(2r\delta t + \sigma^2\delta t)]^2 - 4\exp(2r\delta t) \approx [2 + (2r + \sigma^2)\delta t]^2 - 4(1 + 2r\delta t) \approx 4\sigma^2\delta t.$$

Entonces,

$$\begin{aligned} u &\approx \frac{2 + (2r + \sigma^2)\delta t + 2\sigma\sqrt{\delta t}}{2\exp(r\delta t)} \\ &\approx [1 + r\delta t + (\sigma^2/2)\delta t + \sigma\sqrt{\delta t}](1 - r\delta t) \\ &\approx 1 + r\delta t + (\sigma^2/2)\delta t + \sigma\sqrt{\delta t} - r\delta t \\ &= 1 + \sigma\sqrt{\delta t} + (\sigma^2/2)\delta t. \end{aligned}$$

Notando que la última igualdad es la expansión, hasta segundo orden, de $\exp(\sigma\sqrt{\delta t})$; entonces, se obtiene el conjunto de Ecuaciones (2.64) (Brandimarte, 2006).

La elección $d = 1/u$, conduce a un árbol en el cual el precio inicial del activo reaparece en cada paso temporal par y además es simétrico con respecto a este precio. También, es importante notar que a medida que se trazan los movimientos hacia abajo, se aproximan a cero, es decir,

$$\lim_{n \rightarrow \infty} d^n = 0. \quad (2.65)$$

De igual forma el modelo Cox-Ross-Rubinstein es estable con (Schulmerich, 2010)⁷⁴

$$\delta t \leq \frac{\sigma^2}{|r - (1/2)\sigma^2|^2}.$$

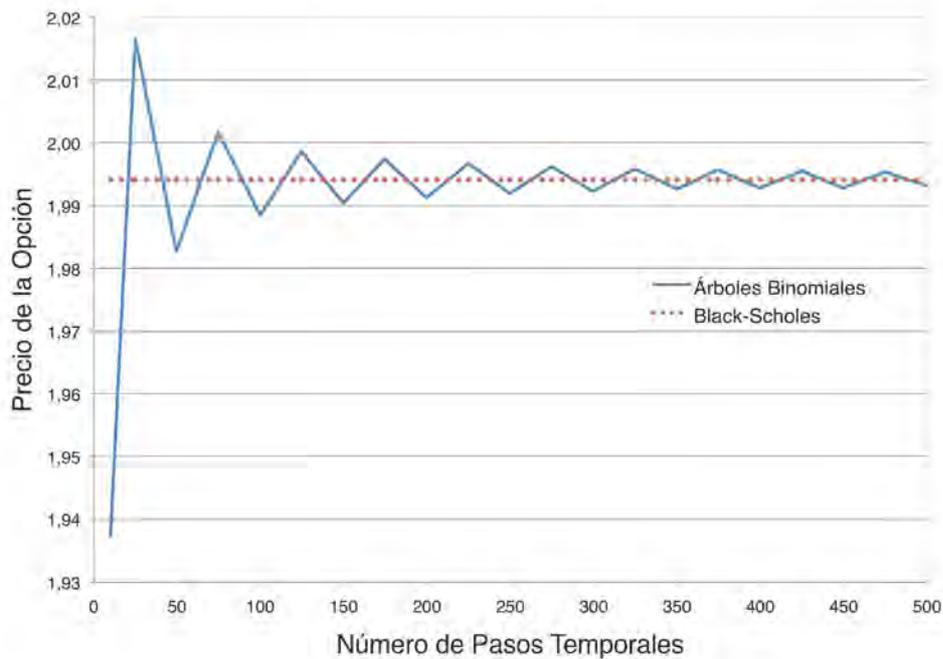
El modelo de árboles binomiales se puede generalizar en varias formas. En particular, se pueden incluir dividendos y tasas de interés variables. También, se puede considerar el modelo de árbol trinomial. En este último modelo, el precio de la acción tiene la posibilidad de moverse hacia arriba o hacia abajo, o puede permanecer igual (Hull, 2008; London, 2005; Wilmott, 1998).⁷⁵

⁷⁴ Para más detalles sobre la estabilidad, precisión y eficiencia del Modelo de Árboles Binomiales Cox-Ross-Rubinstein ver Schulmerich (2010) y TRIGEORGIS, L., "A log-Transformed Binomial Numerical Analysis Method for Valuing Complex Multi-Option Investments", *Journal of Financial and Quantitative Analysis* (Vol. 26, No. 3, 1991) pp. 309-326.

⁷⁵ Sin embargo, en la práctica, el uso de Árboles Trinomiales se debe a que se consigue un nivel de convergencia más rápido hacia el valor correcto de la opción en comparación con los Árboles Binomiales. En el límite, ambos arreglos, binomial y trinomial, producen el mismo resultado (Mun, 2003).

Por último, la Gráfica 2.2 muestra cómo el precio obtenido con el modelo Cox, Ross y Rubinstein (1979), es decir, $d=1/u$, converge hacia el precio Black-Scholes a medida que aumenta el número de pasos temporales. En este caso, se tiene una opción de venta Europea con $S=30$, $K=30$, $T=0.4167$, $r=0.05$, $\sigma=0.30$ (Douglas y Vainberg, 2007).

Gráfica 2.2: Convergencia del Precio Binomial hacia el Precio Black-Scholes para una Opción de Venta Europea



Fórmulas Recursivas del Método Binomial

Mediante el uso del modelo binomial es posible estimar el valor una opción ya sea con la fórmula recursiva dada por la Ecuación (2.47) o con la fórmula del valor esperado (esperanza matemática) neutral al riesgo definida por la Ecuación (2.54). Como es de suponer y con base en la Gráfica 2.2 el proceso binomial se aproxima al proceso lognormal del precio de un activo con una precisión cada vez mayor a medida que aumenta el número de períodos utilizado N (ver Bingham y Kiesel (2010), Shreve (2004), Stampfli y Goodman (2003) y Wilmott *et al.* (1995)).

Luego, es claro a partir de la Figura 2.1 que si τ está dividido en N períodos, los nodos extremos en un árbol binomial iterado determinan $N+1$ precios posibles de una acción. Al utilizar los valores de u , d y q , definidos por alguno de los conjuntos de las Ecuaciones (2.62), (2.63) o (2.64), es posible calcular el j -ésimo precio de una acción en el tiempo $t = n\delta t$, es decir,

$$S_j^n = Su^j d^{n-j}, \quad (2.66)$$

con $0 \leq j \leq n$. Al vencimiento $T = t = N\delta t$, se conocen con certeza los precios de una opción de modo que si $F(\cdot)$ es la función de pago final (*payoff*) de esta opción, entonces es posible asignarle un precio a dicha opción definido por

$$F_j^N = F(S_j^N) = F(Su^j d^{N-j}). \quad (2.67)$$

Por ejemplo, para el caso de una opción de venta o de compra Europeas con precio de ejercicio K se tiene, respectivamente,⁷⁶

$$F_j^N = [K - S_j^N]^+,$$

$$F_j^N = [S_j^N - K]^+.$$

De esta manera, teniendo en cuenta los pagos finales de la opción Europea en los nodos finales del árbol binomial F_j^N para toda $0 \leq j \leq n$, se sigue de la Ecuación (2.47) que los N valores anteriores se pueden calcular por medio de la siguiente fórmula recursiva

$$F_j^{n-1} = \exp(-r\delta t) [qF_{j+1}^n + (1-q)F_j^n], \quad (2.68)$$

donde $0 \leq j \leq n-1$.

En resumen, una vez que están fijos u , d y q , se utiliza la Ecuación (2.68) para calcular los valores de la opción Europea recursivamente. Esto es, se retrocede en el árbol a partir de los valores de pago final aplicando esta fórmula en cada nodo y, eventualmente, se recupera el valor de la opción en el momento cero.

Por otra parte, el Método Binomial vuelve relativamente fácil la valuación de una opción Americana. En un árbol binomial, en cada nodo se tiene la posibilidad de tomar la decisión de ejercer o no la opción. Entonces, el valor de la opción en cada nodo es el máximo de los dos valores posibles: el valor esperado (esperanza) neutral al riesgo del precio de la opción (en caso de retener) o el pago final (en caso de ejercer). En palabras más simples, el Método Binomial puede utilizarse paso a paso para comprobar en cada nodo si la opción vale más muerta que viva y entonces utilizar el máximo de ambos valores.

De esta manera, utilizando el mismo modelo de árbol iterado con $N+1$ nodos en el tiempo $t = n\delta t$. Luego, si S_j^n representa el precio del activo como se define en la Ecuación (2.66); F_j^n es el valor de la opción, entonces

$$F_j^n = F(Su^j d^{n-j}, n\delta t), \quad (2.69)$$

con $0 \leq n \leq N$ y $0 \leq j \leq n$. Si $f(\cdot)$ es la función de pago final (*payoff*), entonces para opciones de venta o compra Americanas con precio de ejercicio K se tiene en el nodo (j, n) , respectivamente,

$$f_j^n = [K - S_j^n]^+,$$

$$f_j^n = [S_j^n - K]^+.$$

⁷⁶ Recordando la identidad $\max\{x, 0\} = [x]^+$.

En los nodos extremos (al vencimiento T), el valor de la opción es igual a los pagos finales, es decir, f_j^N . Así, teniendo los parámetros apropiados u , d y q , los valores precedentes se pueden calcular por medio de la siguiente fórmula recursiva

$$F_j^{n-1} = \text{máx}\left\{\exp(-r\delta t)\left[qF_{j+1}^n + (1-q)F_j^n\right], f_j^{n-1}\right\}, \quad (2.70)$$

donde $0 \leq j \leq n-1$. De esta manera, al igual que la Ecuación (2.68) para el caso de opciones Europeas, este procedimiento conduce de forma automática al valor correcto (valor presente) de la opción Americana que está dado por F_0^0 .

2.3 Teoría de Opciones Reales

2.3.1 Presentación de la Teoría de Opciones Reales

Como punto de partida, conviene precisar qué se entiende por una opción real u opciones reales. En su analogía más pura con las opciones financieras, una opción real se puede definir de la siguiente forma:

Una opción real es el derecho, pero no la obligación, de llevar a cabo una acción como diferir, expandir, contraer, aprender, abandonar, intercambiar, etc., a un precio determinado llamado precio de ejercicio, durante un período de tiempo también determinado (vida de la opción real).

Estrictamente, el concepto de opciones reales⁷⁷ es la extensión de la Teoría de Opciones Financieras a las opciones sobre activos reales (no financieros). Mientras que las opciones financieras se detallan en un contrato, una opción real (que no es un contrato que se negocie en algún mercado), producto de inversiones estratégicas, debe ser identificada, especificada y valuada (Amram y Kulatilaka, 1999). Para Broyles (2003) una opción real es el derecho de realizar elecciones futuras favorables con respecto a inversiones en activos reales. En términos más precisos, este autor indica que una opción real es una oportunidad para la inversión futura voluntaria en un activo no financiero cuando al menos una parte de la inversión requerida es segura o, en cambio, cuando al menos una parte de la inversión requerida no se encuentra perfectamente correlacionada de manera positiva con el valor presente del proyecto.

Asimismo, en términos directos y simples, la Teoría de Opciones Reales se ocupa de las opciones que se encuentran incorporadas en las inversiones reales en contraposición a las inversiones financieras. Aunque inicialmente se aplicó esta teoría a proyectos de minería, petróleo y gas, la valuación con opciones reales se ha estado ampliando, desde entonces, a un amplio rango de opciones administrativas que afectan el valor de una empresa. Para muchos analistas financieros, la presencia de opciones reales no es del todo evidente, e incluso siendo conocidas, no son muy claros la mayor parte de los análisis en relación a cómo valorar tales opciones. Por ejemplo, esta insuficiencia conduce a los analistas a valorar las empresas de forma incorrecta y a menudo con un amplio margen de error. Por lo general, la valuación de opciones reales es mucho más complicada que la valuación de opciones financieras debido a que con frecuencia no son fácilmente observables los valores de los parámetros de entrada o *inputs*, como el precio de ejercicio, la tasa de descuento y el tiempo al vencimiento. Además, aunque las

⁷⁷ Para Boer (2002) el término "real" es algo desafortunado, ya que en su opinión connota un relación con activos físicos. Sin embargo, aunque la Teoría de Opciones Financieras se aplica al lado tangible de las transacciones comerciales (*business transactions*), puede ser incluso más importante cuando se aplica al lado intangible y/o estratégico del capital.

opciones reales no aparecen en el balance general de una empresa, un analista financiero serio en la valuación de activos o títulos financieros debe ser capaz de identificarlas y valorarlas (Chance y Peterson, 2002).

Las opciones reales pueden tener un importante valor, no sólo para las empresas que las poseen sino que también para los analistas financieros que examinan estas empresas. No obstante, analizar el valor que ofrecen las opciones reales es una tarea que exige mucho esfuerzo. Por otro lado, existe gran cantidad de literatura acerca de la Teoría de Opciones Reales, siendo una parte de ella técnicamente complicada y otra parte simplifica demasiado la complejidad que se encuentra en la valuación de opciones reales (Chance y Peterson, 2002). El Cuadro 2.3 exhibe parte de la literatura (libros) que existe en el estudio del tópico de Opciones Reales, distinguiendo los que tienen un enfoque teórico-técnico y de modelaje matemático (es decir, más académicos) de aquellos que se centran en la aplicación práctica de la Teoría de Opciones Reales.

El Análisis con Opciones Reales (*Real Options Analysis*, ROA) ofrece un nuevo enfoque en la valuación de proyectos de inversión, pero es conveniente precisar y subrayar que no es un sustituto del Modelo de Flujo Libre de Efectivo (o Modelo de Flujos de Efectivo Descontados (*Discounted Cash Flow*, DCF)), la Simulación Monte Carlo, y el Análisis con Árboles de Decisión (*Decision Tree Analysis*, DTA). Esto es, el Análisis con Opciones Reales utiliza como base flujos de efectivo descontados y, cuando se requiere, permite integrar el Método de Árboles de Decisión dentro de un marco más sofisticado que provee de mejor información a los analistas financieros y a los tomadores de decisiones. El método de simulación también se puede emplear en la resolución de problemas que incluyen opciones reales y, en conjunto, se puede llegar a una metodología total de solución (Kodukula y Papudesu, 2006).

Finalmente, Rogers (2009) argumenta que el marco con opciones reales tiene el potencial para vincular un análisis de valor a los problemas de incertidumbre, discontinuidad, asignación de recursos (*resource allocation*), flexibilidad administrativa, administración de la innovación, y comunicación estratégica para accionistas y mercados financieros.

Antecedentes y Metodología

Aunque, en general el Modelo de Flujo Libre de Efectivo es bien aceptado, no captura la valuación real de una inversión. Es decir, muchas inversiones en activos reales presentan oportunidades como abandonar, expandir y diferir, que pueden alterar los flujos de efectivo futuros de la inversión y, por consiguiente, su valor. La importancia de la Valuación con Opciones Reales (*Real Options Valuation*, ROV) tiene como base el hecho de que los métodos tradicionales de valuación no toman en cuenta directamente la *flexibilidad administrativa* que se presenta en muchas decisiones de inversión y, por tanto, estos métodos tienden a subestimar el valor de las inversiones.

Cuadro 2.3: Algunos Títulos de Libros que tratan la Teoría de Opciones Reales⁷⁸

Con Orientación Académica	Con Orientación Práctica y de Aplicación
<ul style="list-style-type: none"> ● <i>A Stochastic Control Framework for Real Options in Strategic Valuation</i> (Vollert, 2003). ● <i>Investment Under Uncertainty</i> (Dixit y Pindyck, 1994) ● <i>Portfolios of Real Options</i> (Brosch, 2008) ● <i>Project Flexibility, Agency, and Competition. New Developments in the Theory and Application of Real Options</i> (Brennan y Trigeorgis, 2000) ● <i>Real Options. A Practitioner's Guide</i> (Copeland y Antikarov, 2001) ● <i>Real Options. Managerial Flexibility and Strategy in Resource Allocation</i> (Trigeorgis, 1996) ● <i>Real Options and Energy Management. Using Options Methodology to Enhance Capital Budgeting Decisions</i> (Ronn, 2002). ● <i>Real Options and Intellectual Property. Capital Budgeting Under Imperfect Patent Protection</i> (Baecker, 2007) ● <i>Real Options and Investment Incentives</i> (Friedl, 2010) ● <i>Real Options and Investment under Uncertainty. Classical Readings and Recent Contributions</i> (Schwartz y Trigeorgis, 2004) ● <i>Real Options in Capital Investment. Models, Strategies, and Applications</i> (Trigeorgis, 1995) ● <i>Real Options in Engineering Design, Operations, and Management</i> (Black y Aktan, 2010) ● <i>Real Options Theory</i> (Reuer y Tong, 2007) ● <i>Real Options Valuation. The Importance of Interest Rate Modelling in Theory and Practice</i> (Schulmerich, 2010) ● <i>Real R&D Options</i> (Paxson, 2003) ● <i>Strategic Investment. Real Options and Games</i> (Smit y Trigeorgis, 2004) ● <i>The Automotive Development Process. A Real Options Analysis</i> (Sörensen, 2006) 	<ul style="list-style-type: none"> ● <i>An Applied Course in Real Options Valuation</i> (Shockley, 2007) ● <i>Financial Management and Real Options</i> (Broyles, 2003) ● <i>Project Valuation Using Real Options. A Practitioner's Guide</i> (Kodukula y Papudesu, 2006) ● <i>Opciones Reales. Aplicaciones de la Teoría de Opciones a las Finanzas Empresariales</i> (García, 2001) ● <i>Opciones Reales y Valoración de Activos</i> (Mascareñas et al., 2004) ● <i>Project Valuation Using Real Options. A Practitioner's Guide</i> (Kodukula y Papudesu, 2006) ● <i>Real Options Analysis. Tools and Techniques for Valuing Strategic Investments and Decisions</i> (Mun, 2002) ● <i>Real Options Analysis Course. Business Cases and Software Applications</i> (Mun, 2003) ● <i>Real Options and Investment Valuation</i> (Chance y Peterson, 2002) ● <i>Real Options in Practice</i> (Brach, 2003) ● <i>Real Options in Theory and Practice</i> (Guthrie, 2009) ● <i>Real Options. Managing Strategic Investment in an Uncertain World</i> (Amram y Kulatilaka, 1999) ● <i>Strategy, Value and Risk. The Real Options Approach</i> (Rogers, 2009). ● <i>Technology Valuation Solutions</i> (Boer, 2004) ● <i>The Real Options Solution. Finding Total Value in a High-Risk World</i> (Boer, 2002) ● <i>Valuation in Life Sciences. A Practical Guide</i> (Bogdan y Villiger, 2010)

Fuente: Elaboración propia.

⁷⁸ Esta división no es estricta, ya que algunas obras se encuentran dirigidas hacia ambas audiencias: académica y profesional.

Dentro de las inversiones de capital, la flexibilidad administrativa es el punto esencial de la Teoría de Opciones Reales; es decir, en la toma de decisiones cada proyecto de inversión presenta algún grado de flexibilidad. Así, el primer reto es identificar las opciones inherentes en las decisiones de inversión. El segundo reto, es valorar estas opciones e incorporarlas en el proceso total de valuación (Chance y Peterson, 2002). La flexibilidad administrativa puede definirse como la habilidad con la que un sistema económico reacciona ante cambios inesperados en el interior y exterior para alcanzar o reformular una meta específica. En otras palabras, la flexibilidad mide la capacidad de adoptar nuevas estrategias como respuesta a información reciente. De esta forma, es crucial considerar la flexibilidad administrativa para conocer el verdadero valor de un proyecto de inversión (Vollert, 2003). La Figura 2.3 muestra la relación que tiene la flexibilidad administrativa con el comportamiento asimétrico del riesgo.

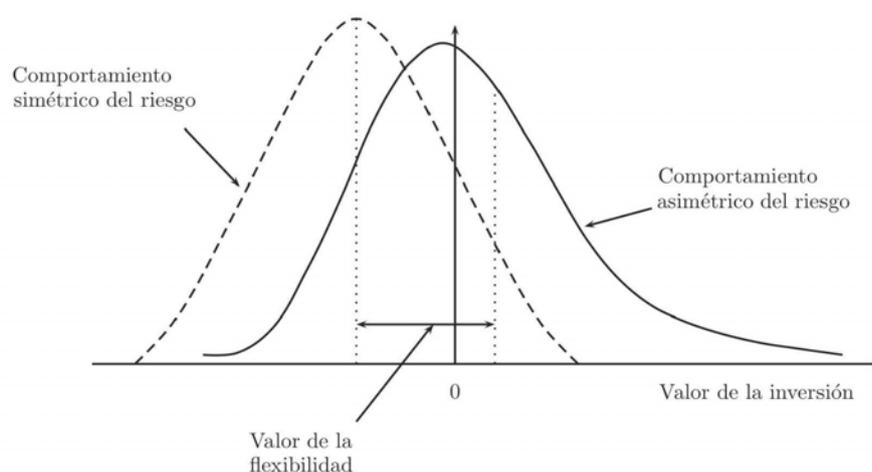


Figura 2.3: Comportamiento Asimétrico del Riesgo originado por la Flexibilidad Administrativa (Vollert, 2003)

El significado de la flexibilidad administrativa en las decisiones de inversión se encuentra predeterminada siempre y cuando la decisión deba efectuarse bajo *incertidumbre* e *irreversibilidad*. La incertidumbre se presenta cuando los directivos no cuentan con información perfecta, tanto de la situación actual, así como de las consecuencias de cada alternativa. Si todas las decisiones fueran completamente reversibles, es decir, si las decisiones tuvieran la característica de poderse cambiar en cualquier momento sin pérdida alguna, entonces esta situación es similar a la ausencia de riesgo. Así, las inversiones irreversibles requieren de un buen análisis, ya que una vez adjudicados los activos, ya no se puede modificar la inversión sin perder gran parte de su valor (Amram y Kulatilaka, 1999). El Cuadro 2.4 muestra algunos ejemplos de riesgos altamente irreversibles y riesgos con cierto grado de irreversibilidad. Todos estos riesgos son casuísticos. Una vez que se establecen los hechos, se establecen para siempre o al menos por un largo período de tiempo. También, en principio, todos estos riesgos son diversificables (Boer, 2002). Como también se observa en el Cuadro 2.4, la irreversibilidad puede surgir a partir de regulaciones gubernamentales o de disposiciones institucionales (Dixit y Pindyck, 1994).

Cuadro 2.4: Ejemplos de Riesgos Altamente Irreversibles y Riesgos con Cierta Grado de Irreversibilidad

Riesgos Altamente Irreversibles	Riesgos con Cierta Grado de Irreversibilidad
La probabilidad de que una molécula muestre una actividad biológica deseable	La probabilidad de que una nueva aeronave falle con los estándares de ruido que impone cierta agencia gubernamental
La probabilidad de que la agencia gubernamental correspondiente niegue la solicitud de patente	La probabilidad de que un proveedor clave sufra el cierre imprevisto de una planta
La probabilidad de que un competidor introduzca un nuevo producto que supere al propio	La probabilidad de que un nuevo fármaco tenga efectos secundarios peligrosos de largo plazo que no fueron descubiertos en los correspondientes ensayos clínicos
La probabilidad de encontrar petróleo crudo bajo una formación geológica prometedora	La probabilidad de que un importante mercado del exterior sea destruido por inestabilidades políticas internas

Fuente: Boer (2002).

Myers (1977 y 1984) de la *Sloan School of Management* del MIT, ideó el término *opciones reales* para llenar el vacío existente entre la planeación estratégica y las finanzas (Amram y Kulatilaka, 1999; Brach, 2003). Myers (1977) analiza el valor de una empresa en dos componentes, es decir, por un lado el valor presente de los activos actuales y por otro el valor presente de las oportunidades de crecimiento futuras. Gran parte de la primera oleada de investigación académica que siguió el trabajo de Myers (1977) se centró en las industrias minera, petrolera y de gas. Sin embargo, con el paso del tiempo los investigadores han explorado y propuesto diversas opciones o flexibilidades administrativas que se encuentran inherentes en las decisiones de inversión.

Valor Presente Neto Expandido (Estratégico)

En Finanzas Corporativas, la creación de valor para los accionistas de una empresa es el criterio aceptado para la toma de decisiones de inversión o para seleccionar alternativas de negocio. Un supuesto estándar, es que los mercados financieros son eficientes y que los precios de todos los títulos financieros negociados se ajustan rápidamente para reflejar la nueva información relevante. Asimismo, en la valuación de un título financiero y bajo el supuesto de un mercado financiero perfectamente competitivo, todos los inversionistas aplicarán el mismo rendimiento requerido, ajustado al riesgo, para descontar el flujo de efectivo esperado. Los métodos estándar de valuación, como el Valor Presente Neto (VPN), tienen como objetivo seleccionar inversiones que produzcan valor para los accionistas; es decir, seleccionar inversiones que produzcan un

rendimiento esperado mayor al rendimiento requerido en los mercados financieros de títulos financieros con un riesgo comparable (Shockley, 2007; Smit y Trigeorgis, 2004).

No obstante, la mayor parte de los mercados reales tienen importantes barreras de entrada y son menos competitivos. De este modo, en estos mercados reales imperfectos, una empresa tiene la posibilidad de obtener, de forma sistemática, retornos o rendimientos que superen el rendimiento ajustado al riesgo o el costo de oportunidad de capital. Las empresas sólo pueden obtener importantes retornos debido a ciertas ventajas competitivas, como alcanzar costos más bajos o ganando una prima en los precios de los productos. También, las empresas pueden lograr importantes rendimientos debido a una administración más creativa, a una planeación estratégica adaptativa, o a capacidades organizacionales que le permiten a una empresa adaptarse mejor a los cambios del entorno y a los movimientos competitivos (Smit y Trigeorgis, 2004).

Es así que mediante un análisis con el VPN estándar resulta poco práctico capturar el valor total de una estrategia de inversión que incluye opciones reales. El método del VPN toma en cuenta de forma implícita el precompromiso para los planes futuros y define una decisión de inversión como una propuesta de “ahora o nunca”; esto es, no considera correctamente en la toma de decisiones el valor de una estrategia de “espera para ver qué pasa” a medida que evoluciona el valor del proyecto y se determina la incertidumbre (Smit y Trigeorgis, 2004).

Así, las decisiones de inversión deben basarse en el criterio del VPN Expandido (Estratégico) que incorpora, junto con el VPN directo de los flujos de efectivo esperados de una inversión inmediata, el valor de la flexibilidad administrativa definida en las opciones implícitas en un proyecto de inversión. Es decir,

$$VPN \text{ Expandido (Estratégico)} = VPN \text{ Pasivo (Estático)} + Valor \text{ de la Flexibilidad (Opción)}. \quad (2.71)$$

Según Smit y Trigeorgis (2004), un importante paso siguiente en la conexión del puente entre la teoría financiera corporativa tradicional y la planeación estratégica, es combinar este marco con la teoría de juegos, tomando en cuenta las contrarreacciones competitivas. De este modo, las decisiones de inversión de la administración se llevan a cabo con el reconocimiento explícito de que pueden influir en la reacción de la competencia, lo que a su vez afecta el valor de la oportunidad de inversión de la empresa.

En comparación con una estrategia de esperar y ver, en el marco del VPN Expandido o Estratégico la inversión tiene dos efectos principales sobre el valor de la empresa: (1) *Un efecto de flexibilidad o valor de opción*. Esto refleja la capacidad de la administración para esperar invertir bajo condiciones de incertidumbre. En comparación con una estrategia de esperar y ver, la inversión anticipada si bien aumenta el valor del compromiso de las futuras oportunidades de crecimiento, sacrifica el valor de la flexibilidad. (2) *Un efecto de compromiso estratégico*. La inversión temprana o anticipada puede manifestar un compromiso confiable que podría influir en las decisiones de inversión de los competidores (Smit y Trigeorgis, 2004).

En un contexto más amplio, la incorporación de la flexibilidad administrativa y de los factores estratégicos que se dan en la interacción competitiva, junto con el valor de los flujos de efectivo establecidos pasivamente a planes futuros, conduce a que el VPN Expandido, definido en la Ecuación (2.71), tome la siguiente forma (reflejando el valor total de mercado) (Smit y Trigeorgis, 2004)

$$VPN \text{ Expandido (Estratégico)} = VPN \text{ Pasivo (Estático)} + Valor \text{ de la Flexibilidad (Opción)} + Valor \text{ Estratégico (Juego Teórico)}. \quad (2.72)$$

Este enfoque expandido definido por la Ecuación (2.72) permite combinar los tres componentes principales de valor presentados en la Figura 2.4 (ver Smit y Trigeorgis (2004)).

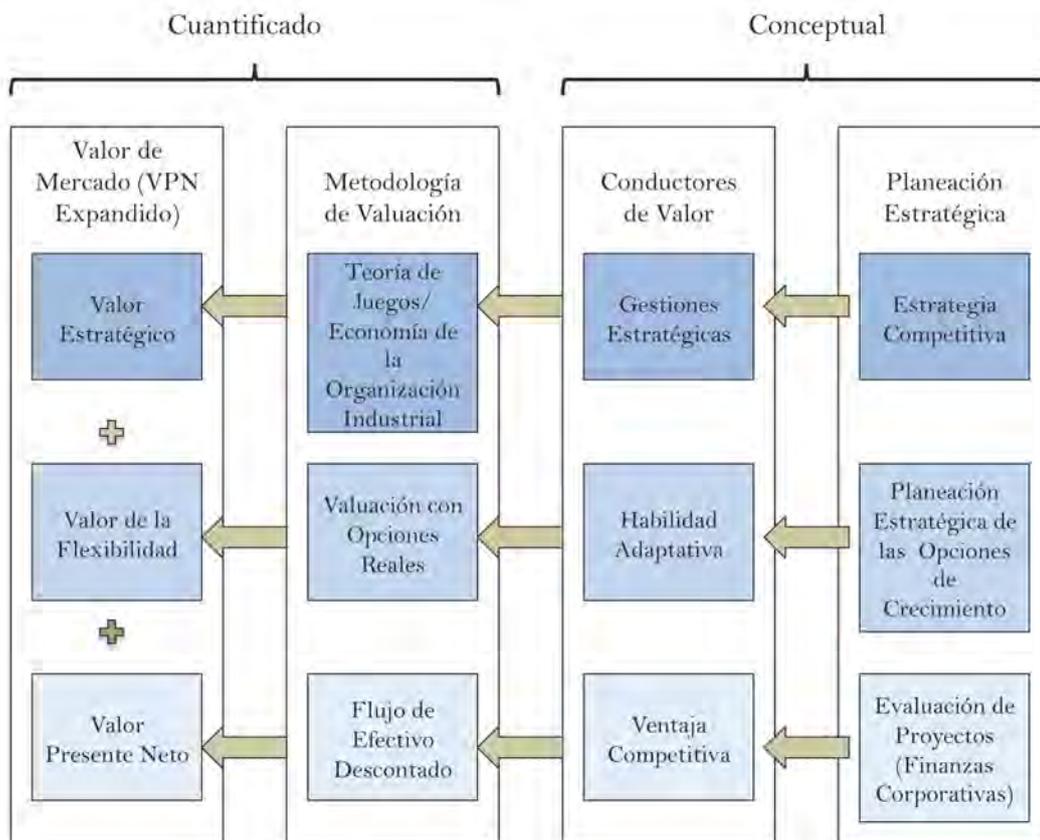


Figura 2.4: Impacto de la Planeación Estratégica Corporativa sobre el Valor de Mercado de la Empresa (Smit y Trigeorgis, 2004)

A partir de la Figura 2.4 se observa que el marco de una estrategia más amplia basado en opciones y juegos reconoce tres niveles de planeación que tienen un efecto en el valor de mercado (VPN Expandido) de las oportunidades de inversión. En el primero (cuadros de más abajo), la evaluación de proyectos de las finanzas corporativas espera determinar el efecto sobre el VPN de los flujos de efectivo proyectados que resultan de la creación de una ventaja competitiva. Segundo, la planeación estratégica de las oportunidades de crecimiento espera capturar el valor de la opción de crecimiento que resulta de las habilidades adaptativas de la empresa a través de la Valuación con Opciones Reales. Tercero, la estrategia competitiva espera capturar el valor estratégico a partir de la creación, mejoramiento o la postergación de una posición estratégica frente a los competidores basada sobre un análisis de teoría de juegos y economía de la organización industrial (Smit y Trigeorgis, 2004).

Alcances del Análisis con Opciones Reales

El Análisis con Opciones Reales es más valioso cuando existe una alta incertidumbre en relación al valor del activo subyacente, y la administración tiene flexibilidad para cambiar el curso de un proyecto hacia una dirección favorable y está dispuesta a ejercer las opciones

incluidas en ese proyecto. Por lo tanto, el Análisis con Opciones Reales tiene poco valor cuando existe poca incertidumbre y no hay mucho lugar para la flexibilidad administrativa (Figura 2.5).

Flexibilidad Administrativa	Alta	Opción con un valor intermedio	Opción con un valor alto
	Baja	Opción sin valor	Opción con un valor pequeño
		Baja	Alta

Incetidumbre

Figura 2.5: Situaciones en que una Opción Real proporciona Valor (Brach, 2003; Kodukula y Papudesu, 2006)

Asimismo, el Análisis con Opciones Reales no proporciona un mayor valor en las decisiones de inversión que comprenden proyectos con un VPN muy alto, debido a que estos proyectos son por sí mismos atractivos para invertir y el valor adicional que puede proporcionar un Análisis con Opciones Reales no cambiaría la decisión. Por otro lado, en aquellos proyectos de inversión con un VPN muy bajo, el valor adicional que puede proveer un Análisis con Opciones Reales sería con mucha probabilidad tan insignificante que la decisión seguiría siendo no invertir. Entonces, el marco de opciones reales ofrece un importante valor en aquellos proyectos de inversión que cuenten con un VPN cercano a cero, ya sea positivo o negativo, y que se desenvuelvan en un entorno de alta incertidumbre (Figura 2.6) (Kodukula y Papudesu, 2006).

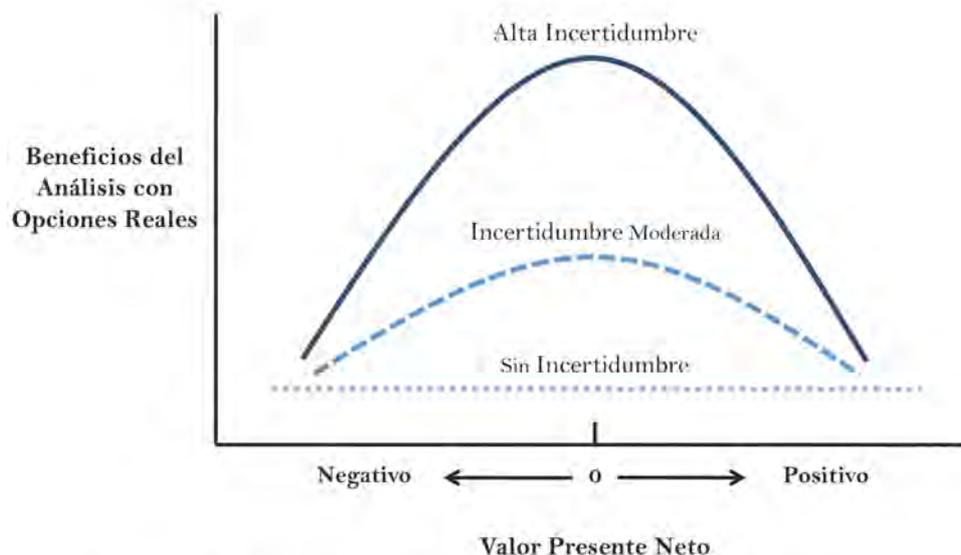


Figura 2.6: Beneficios del Análisis con Opciones Reales con Relación al Valor Presente Neto (Kodukula y Papudesu, 2006)

Si un proyecto de inversión incorpora una opción (u opciones) con un alto valor, entonces refleja implícitamente una alta incertidumbre y un alza potencial. Es decir, es posible obtener más información acerca de este proyecto con la finalidad de analizar y resolver la incertidumbre, para luego comprender de mejor manera las futuras decisiones contingentes. Así, en vez de realizar una inversión completa en un proyecto o de ejecutarlo, se tiene la posibilidad de llevar a cabo un estudio de mercado o de ejecutar una presentación del producto en una prueba limitada de mercado para, en primera instancia, resolver la incertidumbre. De este modo, si los resultados son favorables, la estrategia sería continuar con el proyecto a gran escala. Por otro lado, en el caso de tener resultados desfavorables, existe la posibilidad de reducir o abandonar el proyecto en su totalidad, limitando así las pérdidas que corresponden a la inversión relativamente pequeña que se hizo para resolver la incertidumbre.

Cabe decir que a las pequeñas inversiones que se llevan a cabo para despejar la incertidumbre se les denomina aprendizaje activo (*active learning*). También se puede tener una posición de no invertir en lo absoluto y permitir que el tiempo tome su curso para resolver la incertidumbre, lo que puede ocurrir debido a cambios en las condiciones de los mercados. Y precisamente, a esto último se le conoce como aprendizaje pasivo (*passive learning*) (Kodukula y Papudesu, 2006).

Si la incertidumbre privada es alta y se encuentra relacionada con la efectividad de cierta tecnología, entonces la resolución de la incertidumbre de mercado es necesaria pero no suficiente para capturar el verdadero valor de las opciones.⁷⁹ Por ejemplo, podría ser necesario construir un prototipo para demostrar el funcionamiento de cierta tecnología, o que un fármaco debe pasar las pruebas clínicas para probar su efectividad.

Mientras que el Modelo de Flujo Libre de Efectivo proporciona una trayectoria rígida para las decisiones de inversión, el Análisis con Opciones Reales ofrece un mapa estratégico que esboza las decisiones contingentes, en particular, aquellas que tienen relación con la incertidumbre tanto privada como de mercado. Así, el Análisis con Opciones Reales permite evaluar las posibles alternativas y, por consiguiente, aprovechar el rendimiento potencial de un proyecto mientras que se minimiza el riesgo. Sin embargo, como ya se mencionó, el Análisis con Opciones Reales no es un sustituto sino que es una extensión del Modelo de Flujo Libre de Efectivo. Cada valuación con opciones reales comienza con el valor del activo subyacente, que corresponde al retorno (*payoff*) esperado obtenido por medio del Modelo de Flujos de Efectivo Descontados, en el cual, como ya se analizó en el capítulo anterior, se suma una prima por riesgo a la tasa de descuento tomando en cuenta la incertidumbre. Luego, se realizan los ajustes necesarios a este valor considerando las decisiones contingentes. Por lo tanto, el Análisis con Opciones Reales lleva al Modelo de Flujo Libre de Efectivo a un siguiente nivel, forjándolo como una herramienta más sofisticada.

El Análisis con Opciones Reales ofrece valiosa información que respalda la decisión de proceder o no en una inversión, basándose no solo en la evaluación y en el propio merito de los proyectos sino que también por el impacto que puede tener una inversión en relación con otros proyectos que compiten y forman parte de un portafolio.⁸⁰ Esto es, cuando el valor de una opción (flexibilidad administrativa) tiene un peso importante en un proyecto poco atractivo (según el Modelo de Flujos de Efectivo Descontados), este proyecto puede mejorar su posición en el

⁷⁹ Tal es el caso de las inversiones en biotecnología como se verá en capítulos posteriores.

⁸⁰ Pero no sólo se habla de portafolios de proyectos, sino que como consecuencia de las posibles interdependencias entre las decisiones de inversión desde una perspectiva de opciones reales, la valuación y administración de portafolios de opciones reales se vuelve una tarea compleja. Brosch (2008) discute ampliamente este tema y plantea un modelo general de portafolios de opciones reales que proporciona un marco cuantitativo para la valuación de problemas de inversión específicos.

“*ranking*” y recibir la aprobación para invertir en él, desplazando así a otros proyectos de inversión. De este modo, el Análisis con Opciones Reales puede convertirse en un criterio de desempate en el que dos o más proyectos compiten por la inversión y presentan un VPN similar.

Como ya se indicó, el Análisis con Opciones Reales no es una herramienta que permite justificar la realización de ciertos proyectos que en principio se deben rechazar. Es decir, si un proyecto de inversión presenta un VPN demasiado negativo, es claro que este proyecto debe rechazarse, por lo que tratar de justificar la inversión en dicho proyecto a través del Análisis con Opciones Reales es una tarea que no tendría mucho sentido (Kodukula y Papudesu, 2006).

Cuando existen riesgos de mercado y riesgos privados así como la oportunidad de tomar decisiones contingentes que pueden cambiar el futuro de un proyecto, entonces la combinación del Análisis con Opciones Reales y el Análisis con Árboles de Decisión puede dar lugar a una mejor valuación. De esta forma, el Análisis con Opciones Reales complementa e integra las herramientas financieras tradicionales para dar forma a una técnica de valuación más sofisticada.

Diferencias entre Opciones Financieras y Opciones Reales

Existen importantes diferencias estructurales entre opciones reales y opciones financieras, lo que intrínsecamente vuelve más complejas a las primeras. Algunas de las diferencias más significativas son las siguientes (Boer, 2002; Mascareñas *et al.*, 2004; Mun, 2002):

- ▶ Las opciones reales pueden no tener un precio de ejercicio fijo; de hecho, el costo de ejercicio puede tener su propio patrón estocástico.
- ▶ Los activos subyacentes de las opciones financieras son altamente líquidos y negociables, y se encuentra disponible información histórica. En opciones reales, los activos son, por lo general, ilíquidos y no negociables (*nontradable*).
- ▶ Las opciones reales no expiran o vencen en una fecha segura, como sí lo hacen las opciones financieras. De hecho, en opciones reales la longitud de la fecha de vencimiento supera la correspondiente a opciones financieras.
- ▶ El ejercicio de una opción real no es necesariamente instantáneo. El supuesto de que el ejercicio de una opción es instantáneo es un supuesto básico en los modelos de valuación de opciones financieras, supuesto que no se cumple en muchas opciones reales, porque el ejercicio puede implicar realizar ciertos desembolsos y operaciones que involucran varios años. Además esto implica que el verdadero valor de la vida de una opción sea inferior al calculado inicialmente.
- ▶ Por lo general, las opciones reales tienen liquidez muy limitada.
- ▶ Los costos de transacción implícitos en opciones reales pueden llegar a ser más altos que los correspondientes en opciones financieras.
- ▶ El valor de una opción financiera es relativamente pequeño en comparación con los valores significativos que se tienen en opciones reales.

El Cuadro 2.5 muestra algunas de las diferencias entre opciones financieras y opciones reales en función de las variables o parámetros de entrada.

Cuadro 2.5: Variables en las Opciones Financieras y Opciones Reales

Variable	Opción de Compra Financiera	Opción Real de Compra
S	Precio actual del activo financiero	Valor presente de los activos operativos que se van adquirir o valor presente de los flujos de efectivo futuros de un activo
K	Precio de ejercicio	Inversión requerida para adquirir los activos de un proyecto (inversión inicial)
T	Tiempo hasta el vencimiento	Tiempo que se puede demorar la decisión de inversión. Tiempo hasta que desaparece la oportunidad
σ	Volatilidad de los rendimientos del activo financiero	Riesgo de los activos de un proyecto o incertidumbre sobre el valor de un proyecto
r	Tasa de interés libre de riesgo	Valor del dinero en el tiempo. Tasa de interés libre de riesgo
D	Dividendos del activo subyacente	Flujos de efectivo a los que se renuncia por no ejercer la opción
	Su valor no depende de la revaloración esperada del activo financiero (acción)	Su valor depende de la revaloración esperada de los flujos de efectivo

Fuente: Amram y Kulatilaka (1999); Brach, 2003; García (2001); Mascareñas *et al.* (2004); Trigeorgis (1995).

2.3.2 Métodos Tradicionales de Valuación y Opciones Reales

Los directivos de una empresa hacen frente a la incertidumbre cuando estiman los costos de una inversión así como los beneficios que tendrá un proyecto en el futuro. La incertidumbre surge de diferentes fuentes, dependiendo del tipo de inversión que se esté considerando, así como de las circunstancias y la industria en la que se esté operando. La incertidumbre puede surgir de factores económicos, condiciones del mercado, impuestos y tasas de interés, y otras importantes fuentes.

Estas fuentes de incertidumbre influyen en los flujos de efectivo futuros. Por consiguiente, los directivos requieren estimar la incertidumbre asociada con los flujos de efectivo de un proyecto con la finalidad de seleccionar aquellos proyectos que agregan valor. Así, uno de los desafíos en

la evaluación de una oportunidad de inversión es capturar las opciones de flexibilidad que ofrece un proyecto. Un enfoque para analizar estas opciones de flexibilidad es mediante el uso de los métodos financieros tradicionales que han sido desarrollados y utilizados para capturar cierto grado de incertidumbre que se tiene en un proyecto. Otro enfoque corresponde en valuar el proyecto por medio de la Valuación con Opciones Reales.

En lo que concierne a las herramientas tradicionales de valuación, en las que están incluidas el Modelo de Flujo Libre de Efectivo (o Modelo de Flujos de Efectivo Descontados) y el Análisis con Árboles de Decisión, éstas han sido empleadas durante varias décadas en la evaluación de proyectos. Es importante mencionar que estas herramientas han sido y serán efectivas en muchas aplicaciones, sin embargo, enfrentan diversos problemas bajo ciertas condiciones específicas.

Kodukula y Papudesu (2006) indican que cada ciclo de vida de inicio a fin de un proyecto de inversión se caracteriza por tres distintas fases que son:

- ▶ Evaluación o Cálculo
- ▶ Desarrollo
- ▶ Producción

En la fase de evaluación, se inician las ideas de un proyecto y se comparan con las de otros proyectos participantes. Las diversas ideas pasan a través de un filtro o filtros, lo cual ayuda a seleccionar aquellas ideas que se consideren valiosas para invertir en ellas y rechazar aquellas que no lo sean. Las ideas seleccionadas se convierten en proyectos “formales” y entran a la siguiente fase. El objetivo de la fase de desarrollo es crear el producto (o servicio) objetivo. En esta fase, existen filtros adicionales que facilitan las decisiones contingentes de la administración (diferir la inversión, abandonar, expandir, contratar, o continuar el proyecto en la escala prevista). El final de esta fase se encuentra marcado por el lanzamiento del producto asociado al proyecto de inversión (Kodukula y Papudesu, 2006).

En la tercera y última fase, si el proyecto consiste en un producto, éste será elaborado y con posterioridad vendido. Por otro lado, si el proyecto consiste en ofrecer un servicio, simplemente, esta fase puede implicar su respaldo. Al final de la fase de producción, el producto o servicio puede volverse obsoleto, venderse o no ser apoyado más por la organización (Kodukula y Papudesu, 2006).

La calidad de la valuación de un proyecto está directamente relacionada con la validez de las herramientas que se emplean para este propósito y con la forma en que se toman en cuenta los siguientes tres factores importantes:

1. Flujos de efectivo (costos de inversión y costos de fase de producción e ingresos) durante el ciclo de vida total del proyecto.
2. La tasa de descuento utilizada para descontar los flujos de efectivo futuros y que incorpora la incertidumbre.
3. Disponibilidad de las decisiones contingentes de la administración para cambiar el curso de un proyecto.

Flujos de Efectivo de un Proyecto

Los flujos de efectivo de un proyecto representan tanto los beneficios como los costos de este proyecto. Estos flujos de efectivo se deben estimar para el ciclo de vida total del proyecto, incluyendo las fases de desarrollo y producción. En principio, existen dos flujos de efectivo: *costos de inversión e ingresos netos en la fase de producción*.

Por lo general, los costos de inversión se componen de los costos de las fases de desarrollo y de producción. En el último caso, un proyecto que involucra desarrollar un producto puede requerir, por ejemplo, la construcción de una planta de manufactura y costos de lanzamiento del producto. El segundo flujo de efectivo, se refiere comúnmente al retorno o rendimiento (*payoff*) de un proyecto, que se define como la diferencia entre los ingresos y los costos asociados a estos ingresos en la fase de producción del proyecto. Después de sustraer la depreciación, impuestos, capital de trabajo, etc., este flujo de efectivo se denomina Flujo Libre de Efectivo.⁸¹ Como se mencionó en el capítulo anterior, la esencia de la valuación de un proyecto radica en la estimación de estos flujos de efectivo durante el ciclo de vida del mismo y descontarlos al valor presente empleando una apropiada tasa de descuento, como puede ser el Costo Ponderado Promedio de Capital (*Weighted Average Cost of Capital*, WACC).

Desde el punto de vista empresarial, el Modelo de Flujo Libre de Efectivo analiza el desarrollo de una empresa, en los próximos años, teniendo como base las expectativas que se tengan sobre la misma. Se trata de un modelo multiperíodo cuya ventaja es que permite ligar el sendero de crecimiento deseable de una empresa con otras tendencias macroeconómicas y del sector. También, este modelo facilita sujetar las proyecciones a ciertos chequeos consistentes. Por último, este modelo probablemente sea hasta ahora el más eficiente y económico (UNAM-IMEF, 2002).

Tasa de Descuento

Como se advirtió en el capítulo previo, la tasa de descuento es la tasa que se emplea para convertir el valor futuro de los flujos de efectivo de un proyecto en un valor presente. Esta tasa se ajusta conforme al riesgo percibido y asociado al proyecto. De este modo, a medida que crezca el riesgo, mayor será la tasa de descuento. El riesgo del proyecto se establece a través de la incertidumbre de los flujos de efectivo.

Decisiones Contingentes

La mayor parte de los proyectos de inversión incluyen decisiones contingentes, en donde la administración superior puede cambiar el curso de un proyecto tomando la decisión de diferir la inversión; abandonar, expandir, o contraer el proyecto; mantener el *stato quo*; etc. De esta manera, existe un importante valor estratégico implícito en estas decisiones, el cual se puede aprovechar si la administración lo reconoce y está dispuesta a realizar las decisiones necesarias. Así, es preciso cuantificar el valor de estas decisiones con el fin de capturar el verdadero valor de un proyecto en su fase de evaluación. De otra manera, se puede rechazar un proyecto que concentra un importante valor estratégico futuro, ya que no puede competir con otros proyectos que forman un portafolio con base sólo en su valor de corto plazo.

⁸¹ Por lo general, se usan intercambiamente los términos ingresos netos (*net revenue*), retorno o rendimiento (*payoff*), y flujos libres de efectivo (*free cash flows*).

Método de Flujo Libre de Efectivo

Como ya se indicó, el VPN de un proyecto de inversión es el valor presente de los flujos de efectivo futuros esperados y descontados al costo de capital del proyecto menos el valor presente de los desembolsos de inversión del proyecto en cuestión. Literalmente, existen muchos modelos que tiene como base flujos de efectivo descontados, pero todos ellos tienen el mismo fundamento con el que parte el cálculo del VPN de un proyecto, tomando en cuenta los costos de inversión y los flujos de efectivo de la fase de producción. Si los costos de inversión incurrir durante un corto período de tiempo (que podría ser menor a un año), no es necesario realizar el descuento, sin embargo, para períodos de tiempo mayores, los costos de inversión se deben traer a valor presente (Chance y Peterson, 2002).

El Método o Modelo de Flujos de Efectivo Descontados comprende el uso de sólo un conjunto de variables de entrada o *inputs*, y esto lo vuelve un método determinista. Sin embargo, debido a que las variables de entrada se comportan de manera probabilística, una práctica común es llevar a cabo un análisis de sensibilidad cambiando estas variables para analizar su impacto en el VPN.

El Modelo de Flujos de Efectivo Descontados es eficaz en muchos escenarios donde la administración superior debe tomar decisiones en sus proyectos de inversión, sin embargo, este modelo falla en capturar ciertas realidades del mundo corporativo de hoy. Algunas de sus limitaciones más importantes son (Kodukula y Papudesu, 2006):

- ▶ El Modelo de Flujos de Efectivo Descontados toma un enfoque determinista basado sólo en un conjunto de valores de entrada o *inputs*. En el mundo corporativo de hoy, sin embargo, existe incertidumbre en los flujos de efectivo. Mediante un análisis de sensibilidad, se puede llegar a un mejor entendimiento alrededor de la incertidumbre, pero aún así cada escenario se encuentra basado en un resultado de trayectoria fija.
- ▶ El Modelo de Flujos de Efectivo Descontados supone una trayectoria fija o rígida para el resultado de un proyecto, no tomando en cuenta la flexibilidad administrativa que permite cambiar el curso del proyecto. No obstante, el ambiente de los negocios de hoy involucran muchas decisiones contingentes. Por ejemplo, se puede expandir un proyecto si los resultados iniciales son muy favorables. En el caso opuesto, se puede contraer o incluso abandonar un proyecto. El valor de estas decisiones contingentes no es capturado por el Modelo de Flujos de Efectivo Descontados, ya que asume que el proyecto toma una trayectoria predeterminada. En efecto, si los flujos de efectivo son contingentes con relación a las decisiones futuras, el valor de un proyecto puede llegar a ser mucho más grande que el VPN de los flujos de efectivo esperados.
- ▶ Para tomar en cuenta el riesgo asociado al rendimiento (*payoff*) de un proyecto, el Modelo de Flujos de Efectivo Descontados descuenta este flujo con una mayor tasa agregando una prima por riesgo a la tasa libre de riesgo. De este modo, si el riesgo es mayor, el valor de la prima también lo será. Esto significa que este método sólo considera el aspecto negativo del riesgo, sin tomar en cuenta los beneficios que puede acarrear. Sin embargo, a medida que se incrementa la cantidad en riesgo (*downside risk*), también aumenta el alza potencial (*upside potential*). Pero, si crece la tasa de descuento debido a un mayor riesgo, se ignora aún más el alza potencial.

Mientras que el Modelo de Flujos de Efectivo Descontados es un modelo determinista, el Análisis con Opciones Reales toma en cuenta los cambios en el valor del activo subyacente debido a la incertidumbre que se tiene durante la vida de un proyecto. A medida que cambia la

incertidumbre como función del tiempo, un Análisis con Opciones Reales considera un rango de posibles resultados durante la vida de un proyecto. Como resultado, el rango de los valores del activo tendrá la forma de una curva que se le conoce como “cono de la incertidumbre” (ver Amram y Kulatilaka (1999); Mun, 2002).

El Modelo de Flujos de Efectivo Descontados toma en cuenta el riesgo de un proyecto dentro de una tasa de descuento que se ajusta a este riesgo. Por otro lado, un Análisis con Opciones Reales captura el valor de un proyecto considerando su alza potencial, razón por la cual las decisiones directivas serán las apropiadas para limitar la cantidad en riesgo (*downside risk*). En conclusión, la Teoría de Opciones Reales es mucho más realista que la Teoría de Flujo Libre de Efectivo.

El Cuadro 2.6 resume las diferencias más importantes entre el Modelo de Flujos de Efectivo Descontados y la Valuación con Opciones Reales.

Cuadro 2.6: Comparación entre el Modelo de Flujos de Efectivo Descontados y el Análisis con Opciones Reales

Modelo de Flujos de Efectivo Descontados	Análisis con Opciones Reales
Estrategia de todo o nada. No captura el valor de la flexibilidad administrativa durante el ciclo de vida de un proyecto.	Reconoce el valor de la flexibilidad administrativa que permite cambiar el curso de un proyecto.
Las decisiones operativas no cambiarán en el futuro	Los cambios direccionales dependen de la llegada de nueva información
No se considera la incertidumbre asociada con los resultados futuros de un proyecto.	La incertidumbre es una factor clave que conduce al valor de la opción.
Subestima el activo que actualmente produce (o producirá en el corto plazo) un flujo de efectivo bajo o nulo.	Se toma en cuenta el valor estratégico de largo plazo de un proyecto debido a la flexibilidad en la toma de decisiones.
El rendimiento o retorno (<i>payoff</i>) esperado es descontado con una tasa ajustada al riesgo. El riesgo se expresa como una prima de descuento.	El rendimiento o retorno (<i>payoff</i>) se ajusta al riesgo y luego se descuenta con una tasa libre de riesgo. El riesgo se articula en la distribución de probabilidad del rendimiento.
Por lo general, los costos de inversión se descuentan con la misma tasa que se emplea para descontar el rendimiento (<i>payoff</i>), es decir, con una tasa ajustada al riesgo.	Los costos de inversión se descuentan con la misma tasa que se utiliza para descontar el rendimiento (<i>payoff</i>), es decir, con una tasa libre de riesgo.

Fuente: Brach (2003), Kodukula y Papudesu (2006).

Análisis de Sensibilidad

La estimación de los flujos de efectivo tiene como base ciertas consideraciones acerca de la economía, competidores, gustos y preferencias de los consumidores, costos de construcción, impuestos, entre otro número importante de probables observaciones. De este modo, es posible analizar la sensibilidad de los flujos de efectivo ante cambios en estos factores reestimando los flujos de efectivo para diferentes escenarios. El análisis de sensibilidad, también llamado análisis de escenarios, es un método de inspección de todos los posibles resultados, dado un cambio en uno de los factores en el análisis.

El análisis de sensibilidad muestra los efectos de los cambios en los factores de los flujos de efectivo, no obstante, este análisis no es muy realista, ya que se enfoca en un cambio a la vez. Como se sabe, no solo uno sino muchos factores pueden cambiar totalmente la vida de un proyecto.

Simulación Monte Carlo

En términos directos, un análisis de simulación permite al directivo financiero desarrollar una distribución de probabilidad de posibles resultados, dada una distribución de probabilidad para cada una de las variables que pueden cambiar.

Un análisis de simulación es más realista que un análisis de sensibilidad, ya que es capaz de introducir la incertidumbre de muchas variables. No obstante, este análisis puede volverse demasiado complejo debido a las interdependencias entre las distintas variables en un cierto año y las interdependencias entre las distintas variables en diferentes períodos de tiempo. Aún así, estas interdependencias a menudo pueden ser incorporadas en el análisis a cambio de una reducción en la velocidad (computacional) y un incremento en la complejidad.

El Método Monte Carlo, llamado así por el famoso juego en la ciudad de Mónaco, comprende la simulación de miles de probables escenarios de un proyecto de inversión, el cálculo del VPN del proyecto para cada escenario utilizando el Método de Flujos de Efectivo Descontados, y el análisis de la distribución de probabilidad de los VPN resultantes. La incertidumbre se refleja en la utilización de una tasa de descuento apropiada para descontar los flujos de efectivo. Este método se puede emplear de diferentes maneras, sin embargo, en el marco más habitual, se realiza cada escenario de un proyecto tomando un valor aleatorio para cada uno de los parámetros del Método de Flujos de Efectivo Descontados y se resuelve para el VPN. De esta manera, se tienen dos pasos básicos en los cálculos (Kodukula y Papudesu, 2006):

1. Definir la distribución de probabilidad para cada variable de entrada o *input* (costo de inversión y costos/ingresos para cada intervalo de tiempo seleccionado durante la fase de producción, etc.) que establece los flujos libres de efectivo identificando su valor promedio y desviación estándar de la distribución. Por lo general, esto se realiza con la utilización de datos históricos. Si no se tienen datos históricos de una variable de entrada con el fin de estimar su desviación estándar, es posible llevar a cabo, con base en el juicio de la administración, estimaciones pesimistas y optimistas que corresponden de forma aproximada a las probabilidades del 1% y 99%. Con estas estimaciones, se puede calcular la desviación estándar de la distribución de esa variable de entrada con la ayuda de tablas de distribución de frecuencias normal estándar o con algún software.

2. Extraer un valor para cada parámetro *input* a partir de su distribución y estimar el VPN empleando el Modelo de Flujos de Efectivo Descontados. Este proceso se debe repetir miles de veces utilizando algún programa de cómputo.

En otro enfoque basado en simulación Monte Carlo, es posible comenzar con un VPN promedio esperado del proyecto (estimado a través del Modelo de Flujos de Efectivo Descontados) utilizando un conjunto de valores de entrada y llevar a cabo miles de simulaciones alrededor de él. Este enfoque requiere la definición de la distribución de probabilidad del VPN promedio representada por su varianza esperada o desviación estándar. Debido a que normalmente esta información no se encuentra disponible, los escenarios del peor y mejor caso (correspondientes a los niveles de confianza del 1% y 99%) son establecidos por la administración para representar los extremos más bajos y altos de la distribución del VPN. Del mismo modo, la desviación estándar se puede calcular a partir de esta información utilizando las tablas de distribución de frecuencias normal estándar o algún programa de cómputo.

A diferencia del enfoque determinista del Modelo de Flujos de Efectivo Descontados, la simulación Monte Carlo proporciona un valor adicional, ya que toma en cuenta la incertidumbre de las variables de entrada. Así, es común primero calcular el VPN del proyecto empleando el modelo determinista de flujos de efectivo descontados, luego llevar a cabo un análisis de sensibilidad e identificar dos o tres variables de entrada que tengan un impacto importante en el VPN, y al final realizar las simulaciones enfocándose en estas variables.

En resumen, mientras que el Modelo de Flujos de Efectivo Descontados es un modelo determinista, el Método Monte Carlo da como resultado una distribución de probabilidad de los posibles Valores Presentes Netos (VPNs) del proyecto. Sin embargo, el método de simulación presenta las mismas desventajas, es decir, no toma en cuenta las decisiones contingentes y su impacto en la valuación de un proyecto.

Análisis con Árboles de Decisión

El Análisis con Árboles de Decisión es un método que permite examinar decisiones secuenciales que se encuentran sujetas a la incertidumbre del futuro. Un árbol de decisión es útil en el análisis de estas decisiones a través del uso de un mapa visual que indica puntos de decisión e incertidumbre. Un árbol de decisión es una colección de nodos que, por lo general se encuentran representados por círculos y cuadrados, y que a su vez se encuentran enlazados por ramas que están indicadas por líneas. Un árbol de decisión incorpora el análisis con flujos de efectivo descontados, proporcionando un mapa visual básico de VPNs alternativos a través de las decisiones más importantes adherentes a la inversión. La base del árbol es la decisión que se toma hoy. El supuesto en un análisis estándar con flujos de efectivo descontados es que ya se ha tomado cualquier decisión que se haría más adelante en la vida del proyecto, en tanto que un árbol de decisión permite cierto grado de flexibilidad (Chance y Peterson, 2002; Rogers, 2009).

El Análisis con Árboles de Decisión, al igual que el VPN, depende de la utilización de una tasa de descuento para valuar un proyecto de inversión. No obstante, los árboles de decisión son útiles para planear el proceso de decisión, en especial, cuando se presentan decisiones secuenciales. Como se verá más adelante, un marco de valuación de opciones depende fuertemente de la construcción de un árbol de resultados secuenciales muy similar a un árbol de decisión. Sin embargo, en contraste con el Análisis con Árboles de Decisión, la valuación de opciones no requiere de una tasa de descuento que refleje el riesgo o conocer las probabilidades actuales de los resultados. Aunque la valuación de opciones impone otros requerimientos, éstos son mucho menos exigentes.

Una ventaja al usar el Análisis con Árboles de Decisión se debe a su transparencia. Esto es, no es una caja negra (*black box*) con cálculos analíticos, sino que presenta un esbozo de toda la situación sujeta a análisis. Esta capacidad de ilustrar en forma concisa y clara los puntos de decisión y las incertidumbres, es lo que vuelve atractivo el Análisis con Árboles de Decisión. De esta manera, este análisis puede llegar a ser una mejor herramienta que el análisis basado en el VPN estándar, sin embargo, se debe replantear su estructura cuando existen opciones reales.

Cabe mencionar que a los árboles de decisión también se les conoce como redes de flujos de decisión (*decision flow networks*) y diagramas de decisión (*decision diagrams*). Las probabilidades que se emplean en un Análisis con Árboles de Decisión son subjetivas y son de las más importantes variables de entrada (*inputs*) en el proceso de valuación.

Asimismo, el Análisis con Árboles de Decisión es una herramienta más sofisticada que el Modelo de Flujos de Efectivo Descontados, y es muy valioso cuando se tiene un proyecto multifase o multietapa y cuando están implícitas decisiones contingentes. Como ya se mencionó, una diferencia importante con el Modelo de Flujos de Efectivo Descontados, es que el Análisis con Árboles de Decisión utiliza probabilidades acerca de los resultados en vez de tasas de descuento ajustadas al riesgo. Aunque los árboles de decisión toman en cuenta las decisiones contingentes, también tienen algunas limitaciones, como por ejemplo (Kodukula y Papudesu, 2006):

1. El Análisis con Árboles de Decisión puede incluir decisiones relacionadas tanto con riesgos privados como de mercado. Para tomar en cuenta estos riesgos se utilizan probabilidades de éxito en los resultados de la decisión. Como ya se indicó, las probabilidades se estiman de manera subjetiva, y varias de las críticas a este método van en el sentido de que los analistas y la administración pueden elegir los números para sesgar la decisión a su favor.
2. Como se mencionó en el Capítulo I, no existe consenso en la comunidad financiera acerca de cuál es la tasa de descuento más apropiada para descontar los flujos de efectivo dentro del árbol de decisión. Esto se debe esencialmente al riesgo decreciente a medida que hay un desplazamiento de izquierda a derecha en el árbol. Mientras que parece racional una tasa de descuento decreciente a través del árbol en esa dirección, se torna subjetivo el argumento en cuanto a la determinación de la tasa apropiada en un nodo específico de decisión. Además, no existe acuerdo en la comunidad financiera con referencia a si el riesgo privado gobierna los flujos de efectivo dentro del árbol, haciendo difícil seleccionar una tasa de descuento apropiada.

Como ya se discutió, el Análisis con Árboles de Decisión y el Análisis con Opciones Reales son herramientas que se aplican cuando existe incertidumbre alrededor de los resultados de un proyecto y cuando existe la oportunidad de tomar decisiones contingentes. Sin embargo, en la ausencia de riesgos de mercado, es más apropiado el Análisis con Árboles de Decisión para la valuación de proyectos, y el Análisis con Opciones Reales resulta ser una mejor herramienta cuando existen estos riesgos. Así, el marco de opciones reales no es un sustituto sino un complemento a los árboles de decisión. Cuando existen decisiones contingentes y riesgos tanto privados como de mercado, ambas herramientas se pueden integrar dentro de un marco que podría ser de mucha utilidad para el analista y el tomador de decisiones (Kodukula y Papudesu, 2006).

2.3.3 Tipos de Opciones Reales

Las opciones reales se pueden agrupar en dos categorías básicas: opciones simples (*simple options*) y opciones compuestas (*compound options*).⁸² Un ejemplo de una opción simple es la opción de diferir (*deferral option*), en la cual se tiene el derecho de retrasar un proyecto de inversión. Esta opción se presenta en cada proyecto. La opción de expandir o ampliar (*option to expand*) es otro ejemplo usual, donde se tiene el derecho de expandir un proyecto por medio de inversiones futuras adicionales. Ambas, son opciones de compra Americanas, donde la opción se puede ejercer en o antes de su fecha de vencimiento adquiriendo el derecho de invertir (comprar) en el proyecto.

La opción de contraer (*option to contract*) confiere el derecho de reducir un proyecto vendiendo algunos activos cuando las condiciones del mercado no son favorables para el inversionista. La opción de abandonar (*option to abandon*), la cual existe en cada proyecto, otorga el derecho de vender (liquidar) todos los activos y poner fin a un proyecto. Las opciones de contraer y abandonar representan opciones de venta Americanas, en donde se puede ejercer la opción en o antes de su fecha de vencimiento vendiendo los activos de un proyecto.

La opción de escoger o elegir (*chooser option*) es una opción que otorga el derecho de escoger una variedad de opciones, en las que se incluyen la de diferir, contraer y abandonar. Con una opción de rotación o cambio (*switching option*) se tiene el derecho de rotar o cambiar entre dos modos de operación; por ejemplo, la rotación entre gas natural y gasóleo como combustible para las calderas de una fábrica. Las opciones de escoger y de rotación pueden ser tanto opciones de compra como de venta Americanas.

El valor de una opción compuesta (*compound option*) depende del valor de otra opción en vez del valor del activo subyacente (en todo caso el activo subyacente es otra opción). Las opciones compuestas son comunes en muchos proyectos multifase o multietapa, como el desarrollo de ciertos productos y fármacos, en donde el inicio de una etapa depende de la terminación exitosa de la etapa precedente. Con las opciones compuestas, al final de cada etapa, se tiene la opción de continuar en la siguiente etapa, abandonar el proyecto, o diferirlo para más adelante.

De este modo, cada fase se convierte en una opción que es contingente hasta el ejercicio de las opciones anteriores. En el caso de proyectos por fases, es posible tener en un mismo momento dos o más fases (opciones paralelas (*parallel options*)) o en secuencia (opciones por fases o secuenciales (*staged or sequential options*)). La mayoría de estas opciones son Americanas con derecho a comprar (*call*) o vender (*put*).

Una opción compuesta se convierte en una opción de aprendizaje (*learning option*) si implica la resolución de la incertidumbre privada o de mercado. Las opciones de aprendizaje no son por sí mismas diferentes tipos de opciones, sino que simplemente son parte de las opciones compuestas que permiten despejar la incertidumbre por medio de un aprendizaje activo.

Existe otro grupo de opciones llamado opciones arco iris (*rainbow options*), que pueden ser simples o compuestas. Aquellas opciones en las cuales existen múltiples fuentes de incertidumbre se les llama opciones arco iris. La incertidumbre puede tener relación con uno o más parámetros de entrada utilizados en la valuación de opciones o con los componentes individuales que constituyen un parámetro de entrada.

⁸² Sin caer en redundancias, en el Capítulo IV se ahondará con mayor detalle sobre el tipo de opciones reales utilizadas específicamente en proyectos multietapa y en la industria farmacéutica/biotecnológica. Por lo tanto, en esta parte se presenta un panorama general del tipo de opciones reales.

A manera de resumen, el Cuadro 2.7 presenta los tipos de opciones reales más comunes.

Cuadro 2.7: Algunos Tipos de Opciones Reales

Tipo de Opción Real	Europea		Americana	
	De compra	De venta	De compra	De venta
Opción de Expandir, Ampliar o Crecimiento			⊙	
Opción de Diferir o Esperar			⊙	
Opción de Contraer				⊙
Opción de Abandonar				⊙
Opción de Escoger o Elegir			⊙	⊙
Opción de Rotación o Cambio			⊙	⊙

Fuente: Elaboración propia.

Finalmente, Pereiro (2002) indica que los cuatro tipos de opciones reales que son relevantes para la valuación de empresas son las de *expansión o crecimiento*, *diferir*, *abandonar* y *liquidación*. A continuación, se abordará con un poco más de detalle las opciones reales mencionadas y otras más.

Opción de Expansión

Uno de los tipos de opciones reales más comunes, sobre todo en empresas de alto crecimiento y, en particular, durante “booms” económicos, es la opción de crecimiento (*growth option*), algunas veces conocida como opción de expansión (*expansion option*) u opción para expandir o ampliar (*option to expand*). En términos formales, la opción de expandir es equivalente a una opción de compra Americana. Para ciertos proyectos, el VPN inicial puede ser marginal o poco rentable o incluso negativo, sin embargo, cuando existen oportunidades de crecimiento con alta incertidumbre, la opción de expandir puede proporcionar un importante valor. Esto es, en el corto plazo se puede aceptar un VPN bajo o negativo debido a que existe un alto potencial de crecimiento en el futuro. El no tomar en cuenta una opción de expansión, podría conducir a ignorar grandes oportunidades debido a una perspectiva de corto plazo. El precio de ejercicio es la inversión que se requiere para expandir. Esta opción se ejercerá si el rendimiento (*payoff*) esperado es mayor que el precio de ejercicio, por lo que, se habla de una opción de compra. (Chance y Peterson, 2002; Copeland *et al.*, 2000; Pereiro, 2002).

Cuando una empresa tiene una opción de crecimiento, se beneficia de la oportunidad de invertir fondos adicionales y expandir la escala de un proyecto en una fecha futura durante la vida del mismo. Las opciones de crecimiento se encuentran en proyectos de gran incertidumbre, donde los rendimientos son altamente volátiles y, por consiguiente, el valor del activo cambia de forma significativa durante el ciclo de vida del proyecto. Esta situación se presenta en industrias

con alta incertidumbre tecnológica y de mercado, como las de Internet, electrónica, hardware y software, biotecnología y similares; en estos sectores se tiene un enorme potencial de ganancias, pero también importantes riesgos de pérdida. La alta volatilidad conlleva a diversas interrogantes con respecto a la evolución del mercado, competidores y a la resolución de las complejidades tecnológicas inmersas en el desarrollo, manufactura, o comercialización del producto o servicio (Chance y Peterson, 2002; Pereiro, 2002).

La existencia de una opción de expansión convierte un proyecto inaceptable en un proyecto aceptable. Un ejemplo real es aquella empresa que invierte en un proyecto de inversión que es poco atractivo sin la opción de expansión. Una vez que el proyecto ha comenzado, esta empresa puede aprender valiosas lecciones acerca de la demanda de sus productos y sobre si su estructura sostendrá una expansión hacia otros productos. Es importante observar que las opciones de crecimiento se diferencian de las *oportunidades* de crecimiento. Es decir, muchas oportunidades de crecimiento no tienen ningún valor como opción, ya que pueden existir importantes obligaciones por adelantado y pocos beneficios de aprendizaje. En este caso, el valor de la oportunidad de crecimiento es simplemente el VPN Esperado. Las opciones de crecimiento son más valiosas, ya que le proporcionan a una empresa la oportunidad de usar la flexibilidad en sus operaciones para beneficiarse de la incertidumbre (Kettell, 2002).

Algunas de las consideraciones prácticas que están relacionadas con la opción de expandir tienen que ver con el factor de expansión, la volatilidad del valor del activo subyacente, el costo o costos de expansión (precio de ejercicio) y el tiempo hasta que vence la opción.

El factor de expansión se basa en el valor del activo subyacente, debido a que representa los flujos de efectivo no sólo de la operación actual sino que también de la posible expansión. Este factor se estima a través de las correlaciones entre la operación actual y la expansión futura. La volatilidad del valor del activo subyacente se mantiene constante debido al supuesto implícito de que es igual para la operación actual así como para la operación ampliada. Esta es una importante suposición, ya que el marco de la opción de expandir no será pertinente si la estructura de los flujos de efectivo (valor del activo subyacente y su volatilidad) difiere de manera significativa para la operación de expansión.

Como en el caso de muchas otras opciones reales, en el marco de una opción de expansión, casi con toda seguridad un profesional se verá desafiado por el problema relacionado sobre qué valor se debe utilizar para la fecha de vencimiento de la opción. Así, se podría no querer elegir un marco con un largo período de tiempo, ya que los competidores pueden entrar en el mercado y cambiar el perfil de los flujos de efectivo. De esta manera, la competencia puede convertirse en un factor importante si cierta tecnología no se encuentra protegida con patentes o las barreras de entrada son bajas. Otro factor que opera en contra de los largos períodos de tiempo tiene que ver con la vida de un producto, ya que en los mercados actuales disminuye constantemente, en especial, en productos con base tecnológica. Al utilizar mayores períodos de tiempo, también se puede terminar sobrevaluando la opción. Por otro lado, tampoco es deseable un corto período de tiempo para el vencimiento, ya que podría no haber suficiente tiempo para despejar la incertidumbre alrededor de los flujos de efectivo, por lo que no tendría sentido la valuación de la opción. Por consiguiente, es muy importante tomar en cuenta las implicaciones del tiempo y utilizar el valor apropiado para la fecha de vencimiento de la opción (Kodukula y Papudesu, 2006).

Opción de Diferir u Opción de Esperar

Muchos proyectos no requieren que una empresa inicie alguno de ellos hoy. Es decir, puede presentarse la posibilidad de realizar una inversión hoy y el proyecto comenzará a generar valor o, en todo caso, se puede diferir la inversión hasta una fecha posterior y a partir de entonces el proyecto empezará a generar valor. Aunque muchos proyectos exigen que la empresa sea presurosa, mediante la espera es posible obtener un importante valor, ya que se puede resolver una parte de la incertidumbre. Si bien esperar puede conducir a que los competidores consigan una ventaja, también puede revelar valiosa información acerca de la naturaleza del mercado.

La opción de esperar, también conocida como opción de diferir (*deferral option, option to defer, option to wait*), prácticamente se encuentra en cada proyecto de inversión. En términos formales, una opción de diferir una inversión es equivalente a una opción de compra Americana y proporciona a su propietario el derecho, pero no la obligación, a posponer la realización de un proyecto durante un plazo de tiempo determinado. Una empresa puede querer esperar invertir en un proyecto debido a que actualmente ostenta un VPN poco rentable o negativo y una alta incertidumbre, la cual cuando se haya resuelto, el proyecto puede inclinarse hacia una zona con un VPN mucho más alto. Altos valores de un VPN son el reflejo de rendimientos (*payoffs*) que exceden la inversión de un proyecto, la cual corresponde al precio de ejercicio en un Análisis con Opciones Reales. Si se espera que el rendimiento sea mayor que la inversión, la decisión será llevar a cabo la inversión en aquel momento o, en su caso, no realizar la inversión. Estas características hacen que la opción de esperar sea una opción de compra. Asimismo, las opciones de diferir son más valiosas en aquellos activos donde los propietarios poseen tecnología patentada o derechos exclusivos de propiedad y son altas las barreras de entrada, de modo que con la espera los propietarios no pierden ingresos debido a la competencia (Chance y Peterson, 2002; Copeland *et al.*, 2000).

La opción de diferir un proyecto es particularmente valiosa en todas las industrias de extracción de recursos naturales, agrícolas, papeleras e inmobiliarias. En opinión de Pereiro (2002) la opción de diferir se encuentra principalmente en:

- ▶ Patentes sobre el desarrollo y/o explotación de productos y tecnologías
- ▶ Licencias
- ▶ Franquicias (concesiones) sobre recursos naturales

El propietario de una patente podría no querer de forma inmediata desarrollar y comercializar un producto debido a que, en ese momento, el rendimiento (*payoff*) no es atractivo. Mientras que en estas situaciones la opción de esperar tiene el máximo beneficio, existen pérdidas potenciales por ingresos con cada año que se retrasa un proyecto debido a la vida finita de una patente, haciendo más pequeño el valor total del activo subyacente. A esto último se le conoce como descuento por fuga o merma (*leakage*) y es equivalente a los dividendos de los títulos financieros, que como se sabe disminuyen el valor total de un activo.

El descuento por merma es común en la valuación de patentes, arrendamientos de explotación petrolera (*oil leases*), propiedades o bienes con derechos exclusivos, etc. Dependiendo del proyecto, el descuento por merma puede ser: a una tasa constante o a tasas cambiantes, un pago único al contado, o variable con el tiempo o con los valores del activo. Para que sea realista el valor de la opción, es importante ajustar el modelo de la opción para tomar en cuenta estas mermas.

Por último, cabe decir que la diferencia entre una opción de expansión o crecimiento y una opción de diferir es que el primer tipo de opción exige una inversión inicial en un proyecto para

obtener el derecho de realizar las siguientes inversiones; con la opción de diferir, la inversión inicial es de hecho el pago por adelantado de un derecho o de ninguno en absoluto (Pereiro, 2002).

Opción de Abandonar

Boer (2002) indica que, probablemente, la opción de abandonar es la opción más importante pero menos entendida en la administración del riesgo. Esta opción real es muy útil, ya que el tiempo y la información transforman el riesgo. Durante la vida de un proyecto, una empresa puede elegir finalizar un proyecto no invirtiendo más en él. A esta elección se le conoce como una opción de omisión (*option to default*). Algunas opciones de omisión están acompañadas con la oportunidad de obtener un valor de rescate de un proyecto. Normalmente, a este tipo de opción se le conoce como opción de abandono (*abandonment option, option to abandon*).

Potencialmente, la opción de abandonar se encuentra en cada proyecto. En particular, esta opción tiene un importante valor en situaciones en las cuales el VPN es poco rentable pero existe un gran potencial de pérdidas. A medida que se despeja la incertidumbre alrededor del rendimiento y si este último resulta no ser atractivo, se puede abandonar de manera temprana sin incurrir en pérdidas importantes. Las pérdidas se pueden minimizar liquidando los activos del proyecto ya sea con entrega inmediata (*spot*) o preferentemente mediante contratos acordados de antemano. En esta opción real, la decisión contingente es abandonar el proyecto si el rendimiento esperado (valor del activo subyacente) cae por debajo de su valor de rescate (precio de ejercicio). Por tanto, esta opción tiene las características de una opción de venta.

La opción de abandonar se refiere a una opción de venta en la cual se genera valor si el activo subyacente cae por debajo del precio de ejercicio y este valor se incrementa a medida que crece el precio de ejercicio (ver Ecuación (2.7)). En contraste, una opción de compra no tiene valor si el activo subyacente está por debajo del precio de ejercicio y su valor crece a medida que disminuye el precio de ejercicio (ver Ecuación (2.5)). A través de un análisis de sensibilidad, se puede calcular el precio de ejercicio "crítico" por debajo del cual la opción de venta no tiene valor. También, este análisis puede ayudar a definir y negociar alternativas de abandono, como el precio del activo liquidado (*sell-off price*), contratos de seguros, etc.

Kodukula y Papudesu (2006) señalan las siguientes cuestiones relacionadas con el precio de ejercicio de una opción de abandono:

1. El valor de rescate no se puede determinar con total certidumbre.
2. El precio de ejercicio puede cambiar de un año a otro durante la vida de la opción. Este problema de precios cambiantes es común en la industria de la alta tecnología, donde los activos pueden perder un importante valor al transcurrir cada año debido a la corta vida útil de un producto.
3. El abandono de un proyecto puede incluso tener un costo tan alto como una empresa (en vez de proporcionar un valor de rescate positivo) debido a la limpieza ambiental (*environmental cleanup*), salarios de división (*severance wages*), o algún otro factor importante.

El uso sistemático de la opción de abandono es una importante y relativamente nueva herramienta en la administración del riesgo tecnológico. Su poder se deriva de dos hechos: (1) por lo general, el riesgo de fracaso en un nuevo proyecto es muy alto y (2) los costos crecen con rapidez a medida que los proyectos progresan en su desarrollo.

Opción de Contraer

La opción de contraer (*option to contract*) es importante en los mercados competitivos de hoy, en donde las empresas necesitan redimensionar o subcontratar (*outsource*) con rapidez a medida que cambian las condiciones externas. Las empresas pueden cubrirse a través de opciones diseñadas estratégicamente para contratar. Así, la opción de contraer tiene las mismas características de una opción de venta, debido a que el valor de la opción crece cuando disminuye el valor del activo subyacente (ver Ecuación (2.7)).

En términos precisos, la opción de contraer la escala de un proyecto proporciona a su poseedor el derecho, pero no la obligación, de reducir el tamaño de las operaciones a cambio de un ahorro adicional (precio de ejercicio) si las condiciones resultan desfavorables. Este tipo de opción puede ser muy útil en el caso de la introducción de nuevos productos en mercados inciertos, o en el caso de tener que elegir entre tecnologías o plantas industriales con diferentes relaciones construcción-mantenimiento en cuanto a costos (Mascareñas *et al.*, 2004).

Todas las opciones reales tienen un valor efectivo sólo si la administración toma la decisión de maximizar su valor cuando hace frente a las elecciones examinadas en un Análisis con Opciones Reales. Sin embargo, en el mundo real, las decisiones se hacen con base no sólo en datos cuantitativos, que se pueden obtener a través de un Análisis con Opciones Reales, sino que también con base en consideraciones de política y hasta emocionales. En particular, la opción de contraer es sensible a estas cuestiones, y puede involucrar la pérdida de trabajos y la venta de activos financieros. Por consiguiente, se debe tener cautela en el marco y la valuación de una opción de contraer (Kodukula y Papudesu, 2006).

Opción de Escoger o Elegir

La opción de escoger o elegir (*option to choose*) consta de varias opciones dispuestas como una opción individual. Estas opciones pueden ser de abandono, expansión o de contracción. La razón por la cual se le conoce como opción de elegir, es que se puede optar en mantener la opción abierta y continuar con el proyecto o elegir cualquiera de las opciones de expandir, contraer o abandonar. La principal ventaja de esta opción es la capacidad de seleccionar. Esta es una opción única en el sentido de que, dependiendo de la opción que se tome, abre la posibilidad de tener una opción de venta (abandono o contracción) o una opción de compra (expansión).

El valor de una opción de elegir siempre será menor o igual a la suma de las opciones individuales que la constituyen. Al igual que otras opciones ya discutidas, con esta opción se tiene la posibilidad de cambiar el valor de rescate, analizar el impacto de la volatilidad, estimar la probabilidad de ejercer una opción en una fecha determinada, etc. El Modelo de Árboles Binomiales es ideal para la valuación de esta opción, ya que despliega la flexibilidad y los cálculos, y esto permite que los resultados se puedan entender y comunicar a la administración superior con relativa facilidad. En una opción de elegir no es necesario incluir las tres opciones (abandono, expansión y contracción), por lo que existe la posibilidad de tener una opción que sólo incluya dos de estas opciones y valuarla de la misma forma. Por último, cabe recordar que una opción de escoger o elegir es representada como una opción de compra o venta Americanas.

Opciones Barrera

Una opción barrera o con barrera (*barrier option*) es una opción en la cual la decisión de su ejercicio por parte de un directivo depende no solo del precio de ejercicio y del valor del activo subyacente, sino que también de un precio “barrera” predefinido. Esta opción puede ser tanto una opción de compra como una opción de venta, por ejemplo una opción de esperar o una opción de abandonar, respectivamente. De acuerdo con el Cuadro 2.2, una opción de compra tradicional está “en dinero” cuando el valor del activo subyacente se encuentra por arriba del precio de ejercicio, en tanto que una opción de compra barrera está “en dinero” cuando el valor del activo subyacente se encuentra por arriba del precio barrera, el cual está predefinido con un valor mayor que el precio de ejercicio. Suponiendo un inversionista racional, la opción de compra barrera se ejerce sólo cuando el valor del activo subyacente está por encima del precio barrera, con independencia del precio de ejercicio. De la misma forma, la opción de venta barrera se ejerce sólo cuando el valor del activo subyacente está por debajo del precio barrera, el cual se fija con un valor inferior al precio de ejercicio. Para entender mejor estas opciones, a continuación, se analizan los casos de una opción de venta barrera (opción de abandonar) y una opción de compra barrera (opción de esperar) (Kodukula y Papudesu, 2006; Mun, 2003).

Opción de Venta Barrera

En la práctica, a menudo los participantes de un proyecto son renuentes para tomar la decisión de abandonarlo si el valor esperado de un proyecto cae por debajo de su valor de rescate. Varios factores (por ejemplo, interés psicológico del participante y cuestiones de política implicados con el cierre del proyecto) contribuyen a lo que algunas personas llaman “rigidez de proyectos (*project stickiness*)”. El problema tradicional de la opción de abandono está enmarcado en el supuesto de que la decisión de abandonar será totalmente racional; es decir, una vez que el valor esperado del activo subyacente cae por debajo del valor de rescate, la decisión será abandonar un proyecto. Así, el valor de la opción calculado bajo este supuesto no toma en cuenta los escenarios donde otros factores, como la rigidez de proyectos, pueden influir en la decisión de abandonar, por lo que no representa el verdadero valor de un proyecto. Una forma de tomar en cuenta estos factores es tratar la opción como una opción barrera. Los participantes de un proyecto pueden acordar un valor barrera (menor que el valor de rescate) por debajo del cual y sin duda el proyecto será abandonado. Así, se presume que el valor estimado de la opción utilizando el valor barrera representará el verdadero valor de dicho proyecto.

Opción de Compra Barrera

Los ejecutivos de un proyecto no necesariamente desean invertir en él cuando el valor esperado del activo subyacente está por encima del precio de ejercicio pero sólo por un pequeño margen. De este modo, estos ejecutivos podrían desear niveles de confianza superiores en los que el valor del activo subyacente es mayor que el precio de ejercicio. Una forma de aumentar dicha confianza es tratar este asunto como una opción barrera, en donde se ejercerá la opción si el valor del activo subyacente está por encima de un precio barrera predefinido.

Opciones Compuestas

Muchas iniciativas de proyectos (investigación y desarrollo, ampliación de capacidad, lanzamiento de nuevos productos y servicios, etc.) representan inversiones en proyectos multifase (o multietapa) en donde la administración puede tomar la decisión de expandir,

reducir (*scale back*), mantener el *statu quo*, o abandonar un proyecto después de adquirir nueva información que permite resolver la incertidumbre. Por ejemplo, un proyecto de inversión dividido en múltiples fases, que incluye permisos, diseño, ingeniería y construcción, puede terminarse o en su caso continuar en la siguiente fase dependiendo de las condiciones del mercado al final de cada fase. En este caso se habla de opciones compuestas, donde el ejercicio de una opción genera otra opción. Es decir, el valor de una opción compuesta proviene de otra y no del valor del activo subyacente (o en todo caso el activo subyacente es otra opción). La primera inversión crea el derecho, pero no la obligación, de realizar una segunda inversión, la cual a su vez brinda la opción de realizar una tercera inversión, y así sucesivamente. De esta manera, se tiene la opción de abandonar, diferir, contratar o ampliar de escala un proyecto en cualquier momento de su vida (Boer, 2002; Copeland *et al.*, 2000).

Una opción compuesta puede ser *secuencial* o *paralela*, conocida esta última también como *simultánea*. Se habla de una opción secuencial cuando se ejerce una opción para crear otra. Por ejemplo, es necesario primero completar la fase de diseño de una fábrica antes de comenzar a construirla. Así, una opción compuesta secuencial existe cuando un proyecto tiene múltiples fases y una fase posterior depende del éxito de la fase previa. Por otra parte, en una opción paralela ambas opciones se encuentran disponibles en el mismo momento. En lo esencial, salvo pequeñas diferencias, los cálculos de valuación son los mismos tanto para opciones secuenciales como paralelas (Mun, 2002).

Por último, si se tienen interacciones entre las opciones reales dentro de un portafolio, entonces este portafolio no puede ser representado por la suma de dichas opciones reales. Así, este puede ser el caso cuando se tienen opciones compuestas, u opciones sobre opciones, donde el pago final (*payoff*) es otra opción (Rogers, 2009).

Opciones Arco Iris

Un parámetro clave en cualquier problema que involucre un Análisis con Opciones Reales es el factor volatilidad que representa la incertidumbre asociada al valor del activo subyacente. Normalmente, se estima como un factor total a partir de varias incertidumbres asociadas. Por ejemplo, la volatilidad total que se emplea en un Análisis con Opciones Reales de un proyecto para desarrollar un producto representa y es una función de múltiples incertidumbres, en donde se incluyen el precio por unidad, número de unidades vendidas, costo unitario variable, etc. Si una de las fuentes de incertidumbre en comparación con las otras tiene un fuerte impacto en el valor de las opciones o si las decisiones de la administración se encuentran ligadas a una fuente particular de incertidumbre, es conveniente mantener separadas las incertidumbres en los cálculos de valuación de las opciones. Por ejemplo, en el caso de alguien que posee un arrendamiento sobre una reserva petrolera no desarrollada, se enfrenta a dos incertidumbres separadas que son el precio del petróleo y la cantidad de petróleo en la reserva. De esta manera, es favorable incorporar estas incertidumbres por separado en la Valuación con Opciones Reales.

Así, cuando se toman en cuenta múltiples fuentes de incertidumbre, a las opciones con esta característica se les conoce como opciones arco iris (*rainbow options*), en las cuales se avala el uso de diferentes factores de volatilidad (uno para cada fuente de incertidumbre) en su valuación. La mayor parte de los programas de Investigación y Desarrollo (*Research and Development*, R&D) tienen al menos dos fuentes de incertidumbre, a saber, incertidumbre tecnológica (técnica o científica) e incertidumbre acerca del mercado-producto. Sin embargo, en el mundo de las opciones reales, las múltiples fuentes de incertidumbre pueden provenir de los precios, cantidades, tecnologías, regulación y tasas de interés. Además, las opciones reales no sólo pueden tener múltiples fuentes de incertidumbre sino que también aparecer en múltiples etapas,

en cuyo caso la opción real se define como una *opción compuesta arco iris* (Copeland *et al.*, 2000; Copeland y Antikarov, 2001).

Opciones con Volatilidad Cambiante

En la mayor parte de los cálculos en un Análisis con Opciones Reales, la volatilidad del rendimiento o pago final (*payoff*) del proyecto se asume como relativamente constante durante la vida de la opción y se representa por un factor individual total. De esta manera, en la representación binomial de la opción se hace uso de este factor individual total, sin embargo, con los debidos ajustes es posible incorporar una volatilidad cambiante durante la vida de la opción. Esto es, al inicio del árbol binomial se incorpora el primer factor de volatilidad y en cada nodo se calculan los respectivos valores a la alza y a la baja del activo subyacente hasta el momento donde cambia la volatilidad. A partir de ese instante, se calculan los valores del activo subyacente empleando los nuevos factores a la alza y a la baja que tienen relación con la nueva volatilidad, al final, se tendrá un arreglo o red no recombinante (ver Mun (2002)). Para encontrar el valor de la opción se emplea la forma común de inducción inversa, es decir, utilizando las fórmulas recursivas definidas por las Ecuaciones (2.68) y (2.70).

2.3.4 Análisis de la Teoría de Opciones Reales

Chance y Peterson (2002) indican que la Teoría de Opciones Reales es una herramienta que le permite a los inversionistas establecer si la acción de una empresa se encuentra subvaluada o por el contrario sobrevaluada. Las métricas de valuación tradicionales no explican las valuaciones de muchas empresas en las que se cree que existen importantes opciones reales. Sin embargo, esta teoría no siempre explica las diferencias que se pueden presentar entre los valores de mercado y los que se obtienen con alguna herramienta tradicional de valuación. Más bien, para cierto tipo de empresas, la Teoría de Opciones Reales puede explicar alguna parte de estas diferencias.

Dificultades en la Valuación de Opciones Reales

Hasta ahora se ha analizado lo atractivo que puede ser para analistas financieros y corporaciones el utilizar la Teoría de Opciones Reales en el tema de la valuación. No obstante, se puede tener la impresión de que con esta metodología la valuación es una tarea sencilla o que es una herramienta financiera infalible. Chance y Peterson (2002) argumentan que gran parte de la literatura sobre opciones reales deja ver una ausencia notoria de críticas y limitaciones. Hasta cierto punto, algunas de estas críticas son menores, pero otras son muy importantes. Así, la metodología de valuación con base en opciones reales resulta ser una poderosa herramienta, pero al igual que todas las herramientas, debe emplearse reconociendo sus limitantes y debilidades.

Interacciones Internas y Externas

Como ya se indicó, la Teoría de Opciones Financieras es la que da forma a la Valuación con Opciones Reales. Desafortunadamente, esta metodología de valuación presenta ciertos problemas un tanto delicados que a menudo parten de los supuestos que existen en la valuación de opciones financieras. Chance y Peterson (2002) ejemplifican el caso de una opción financiera común en la que un inversionista compra una opción sobre las acciones de Microsoft (MSFT).

Como se ha visto, el valor de la opción tiene como fundamento los rendimientos potenciales que se encuentran establecidos por el comportamiento de MSFT. Exceptuando a Bill Gates, presidente de Microsoft, u otro alto ejecutivo de la empresa, un inversionista no puede influir en el comportamiento de MSFT. Sin embargo, cuando se tienen presentes opciones reales, los tenedores (*holders*) y vendedores (*writers*) de estas opciones son, por lo general, las empresas cuyo comportamiento es el activo subyacente. Luego, es claro que una empresa puede influir en el valor de sus acciones. Así, en el caso de opciones reales, el tenedor de la opción puede influir en el valor del activo subyacente y esta posibilidad viola los supuestos en los que se basan los modelos de valuación de opciones (financieras).

Chance y Peterson (2002) argumentan que al considerar una opción real en la que una empresa puede abandonar un proyecto y recibir un valor de rescate si así lo desea, tal empresa puede incrementar el valor de esta opción interactuando con ciertas actividades que acrecienten la volatilidad del valor del activo subyacente. Estas actividades permiten que potencialmente la empresa gane en la alza (*upside*) aunque no sea necesaria la opción y, sin embargo, no pierde en caso contrario (*downside*) si el resultado es malo. Se complica más este asunto con el hecho de que si la empresa incrementa la volatilidad del valor del activo subyacente, el valor de este activo debe disminuir. De este modo, tiene sentido económico para la empresa tomar acciones que fijen la volatilidad del activo hacia un nivel en el que se maximice el valor total del proyecto más la opción. En la ausencia de la opción, la empresa podría no intentar aumentar la volatilidad del valor del activo subyacente. Sin embargo, los modelos de valuación de opciones financieras requieren que el activo subyacente sea valuado de forma separada sin los efectos de la opción. Así, este valor y la volatilidad entran de manera exógena en la valuación de la opción.

Por consiguiente, las interacciones entre el poseedor de la opción y el valor del activo subyacente pueden complicar el Análisis con Opciones Reales. Sin embargo, surge la pregunta si este problema es único para el caso de opciones reales. Chance y Peterson (2002) indican que no, incluso algunas opciones financieras se encuentran sometidas a esta cuestión. Por ejemplo, cuando una empresa emite un bono (obligaciones convertibles en acciones (*convertible bond*)), de hecho vende una opción de compra sobre la acción para los tenedores de bonos. Estos últimos no influyen en el valor del activo subyacente, sino que lo hace la empresa, que es la vendedora de la opción. La empresa podría realizar ciertas actividades que lograrían disminuir la volatilidad del valor del activo subyacente y con esto incitar a que la opción sea menos valiosa. De forma similar, si una empresa emite *warrants* sobre sus propias acciones, de nuevo, la empresa podría afectar el valor subyacente. En resumen, el vendedor de la opción puede, con ciertas actividades, influir en el valor del activo subyacente.

En el mismo sentido, no sólo los vendedores de opciones financieras pueden influir en el valor del activo subyacente. Esto es, en el caso de opciones sobre acciones de los ejecutivos de una empresa (*executive stock options*), es claro que los ejecutivos pueden influir en el comportamiento del activo subyacente.

Además de la potencial influencia del poseedor de una opción en el valor del activo subyacente, la Valuación con Opciones Reales se complica aún más por la posibilidad de las reacciones de la competencia, ya que pueden influir en el valor del activo subyacente. Como se mencionó en el caso de la opción de abandono, una empresa que ejerce esta opción lo hace pensando que es por sí misma una decisión óptima, es decir, el valor de rescate debe ser mayor que el valor de mercado del proyecto. Sin embargo, si la empresa abandona el proyecto en cuestión, entonces los competidores, al darse cuenta de esta oportunidad, intensifican sus esfuerzos para mantener a los clientes de la empresa, desviando o extrayendo potencialmente el negocio de otra parte de la empresa.

Por esta razón, muchas empresas captan actividades poco provechosas o incluso actividades que tienen importantes pérdidas debido al miedo que originan los competidores en relación a la pérdida de clientes. Por consiguiente, una empresa puede incluso ejercer una opción fuera de dinero o no poder ejercer una opción que expira en dinero. En entornos altamente competitivos, las opciones reales que se presentan son extremadamente complejas debido a este elemento adicional de incertidumbre producto de las reacciones de los competidores (Chance y Peterson, 2002).

Chance y Peterson (2002) argumentan que estas cuestiones se pueden resumir indicando que la mayor parte de las opciones financieras se adhieren a la regla de que el valor del activo subyacente no se ve influido de ninguna forma si se ejerce la opción. Sin embargo, en la Teoría de Opciones Reales no se cumple esta regla.

Valuaciones Ilógicas

Cuando un proyecto de inversión incorpora algún tipo de opción real, por lo general, este proyecto tiene un valor propio (sin la opción) que es superior al valor de la opción. De hecho, para la mayor parte de opciones, el valor del activo subyacente es varias veces el valor de la opción. Esta observación se puede trasladar al caso de opciones reales y poner en duda la noción referente a que una opción real puede conducir a una empresa a tener un valor superior a su valor intrínseco o fundamental.

Ciertamente, una empresa que mantiene una opción real con mucha probabilidad tendrá otras opciones reales. De este modo, los valores combinados de estas opciones pueden producir una importante cantidad, sin embargo, sería poco probable que se presente el caso en que una empresa se vea lo suficientemente beneficiada con diferentes opciones reales de modo que su valor sea varias veces su valor fundamental. Asimismo, cuando una empresa mantiene múltiples opciones reales, por lo general, estas opciones no son independientes unas de otras. De este modo, en estricto sentido sus valores no son aditivos. Por lo tanto, es muy discutible si la presencia de opciones reales puede explicar los precios aparentemente irracionales que se tuvieron en muchas acciones de empresas de Internet en años recientes. Las opciones reales sin duda explican algunas, pero ciertamente no todas, las diferencias de valor (Chance y Peterson, 2002).

Riesgo de Modelo

Chance y Peterson (2002) indican que el riesgo de modelo se suele definir como el riesgo en el que se incurre a través del uso de un modelo incorrecto, con el uso de parámetros de entrada equivocados en un modelo correcto o por medio de la utilización errónea de un modelo correcto. El riesgo de modelo incluye problemas como errores de programación y errores en incorporar los parámetros correctos (ver también Mascareñas *et al.* (2004)). Rogers (2009) indica que el riesgo de modelo es el riesgo, de que en cierto momento, exista una diferencia significativa entre el valor modelado de un activo complejo y/o ilíquido y el valor realizado de ese mismo activo.

Según Chance y Peterson (2002), el riesgo de modelo ha surgido como un área que es de considerable preocupación para los especialistas en opciones. Cabe mencionar que el riesgo de modelo es menos severo en el caso de opciones financieras Europeas simples en comparación con las opciones Americanas. Por lo general, el riesgo de modelo llega a convertirse en un asunto más importante a medida que la opción se vuelve más compleja. Así, en el caso de

opciones reales, existe un mayor peligro cuando se emplea un modelo incorrecto o parámetros de entrada erróneos en un modelo correcto. Ante esta situación, en la Valuación con Opciones Reales es necesario tener presente diseñar un modelo correcto así como también obtener los *inputs* correctos dentro del modelo y, en la medida de lo posible, evitar equivocaciones en la etapa de implementación.

Incumplimiento en los Supuestos de los Modelos

En principio, no se debe calificar un modelo tomando como base sólo los supuestos que tiene sobre la realidad. Los científicos teóricos que proponen modelos, realizan ciertas hipótesis con el propósito de simplificar la realidad y con la esperanza de que las características esenciales de un proceso o fenómeno complejo puedan ser capturadas e incorporadas dentro de un marco que conduzca a explicaciones realistas y/o a predicciones de resultados. Entonces, un buen modelo lo llega a ser no debido a que se ajusta perfectamente a sus supuestos sino porque explica la realidad (Chance y Peterson, 2002).

No obstante, en algunos casos, la realidad se aparta de forma significativa de los supuestos de un modelo, por lo que antes de ser utilizado se comienza a cuestionar su conveniencia. Cabe resaltar que esta circunstancia es más crítica en la valuación de opciones reales. Es decir, la eficacia de un modelo viene determinada con frecuencia mediante la examinación de los resultados de estudios empíricos. Desafortunadamente, la valuación de opciones reales no se presta con facilidad a la validación empírica. Aunque se han hecho algunos *tests* en los modelos de opciones reales, la aceptación de su validez se deriva ampliamente de la confianza que se tenga en ellos. Por tanto, la validez de los supuestos tiene más trascendencia que en el caso de otros modelos financieros para los cuales la abundancia de datos estadísticos hace que los análisis empíricos sean mucho más fáciles (Chance y Peterson, 2002).

Supuestos más Importantes

Los supuestos más importantes en la valuación de opciones reales son lognormalidad, aleatoriedad, y volatilidad conocida y constante a lo largo del tiempo (Chance y Peterson, 2002; Vollert, 2003).

Lognormalidad

Como se indicó al inicio de este capítulo, uno de los supuestos más importantes en los modelos de valuación de opciones es que la tasa de rendimiento del activo subyacente se encuentre distribuido lognormalmente. Esto es, los modelos de valuación de opciones consideran que el rendimiento logarítmico sigue una distribución normal, lo que significa que el rendimiento en sí mismo (es decir, sin tomar el logaritmo) sigue una distribución lognormal. Se suele recurrir al proceso lognormal para la representación de la evolución de los precios de los activos, ya que de esta forma los precios nunca están por debajo de cero lo que es consistente con la responsabilidad limitada del capital (Amram y Kulatilaka, 1999).

La distribución lognormal es una distribución particularmente atractiva en los modelos financieros basados en los rendimientos de las acciones. Una distribución normal permite pérdidas ilimitadas, pero una distribución lognormal trunca las pérdidas, que es consistente con el hecho de que los accionistas tienen responsabilidad limitada. Además, existe consenso

señalando que la distribución lognormal provee un mejor ajuste en los datos actuales, dado que también tiene asimetría (o sesgo) positiva.

Sin embargo, Chance y Peterson (2002) argumentan que el supuesto de lognormalidad es controvertido para muchos tipos de opciones. Por ejemplo, la mayoría de expertos coinciden en que los precios de los productos de energía no siguen el supuesto de lognormalidad, no obstante, las opciones sobre estos productos se valúan a menudo usando el supuesto de lognormalidad. También, las opciones sobre bonos y tasas de interés se valúan tomando en cuenta la lognormalidad, aunque con mucha probabilidad este supuesto no se cumple. Sin embargo, lo que es más importante para el tema en cuestión, es si los valores de los activos subyacentes de las opciones reales siguen el supuesto de lognormalidad. Es altamente probable que no lo hagan, pero esta conclusión no implica que se deba rechazar el modelo. Las ventajas que se adquieren cuando el supuesto de lognormalidad se aleja de la realidad se consideran como provechosas en la mayoría de aplicaciones. En ciertos casos, se tiene la posibilidad de tomar de manera adecuada las desviaciones de la lognormalidad (Chance y Peterson, 2002).

Así pues, surge la pregunta de si este supuesto de lognormalidad representa un posible problema en la valuación de opciones reales. Sin duda, los valores de los activos (reales) subyacentes presentan propiedades que originan un comportamiento distinto al que tienen los activos financieros. Por ejemplo, los activos reales no se negocian en un mercado abierto, líquido y con (relativa) eficiencia. De esta manera, se torna difícil concluir si estas diferencias contravienen el supuesto de lognormalidad lo suficientemente como para respaldar el rechazo de los modelos de valuación de opciones reales. Asimismo, estas diferencias causan cierta preocupación en los usuarios e interesados en opciones reales y de algún modo tales divergencias crean un entorno de advertencia.

Aleatoriedad

Es importante primero recordar qué es una caminata (camino) aleatoria (aleatorio). En términos simples, es un proceso en el cual los cambios sucesivos para el valor de una variable aleatoria se encuentran idénticamente distribuidos según una distribución normal, están no correlacionados (o incorrelacionados), y tienen un valor esperado igual a cero.

Prácticamente todos los modelos que se emplean en la valuación de instrumentos financieros se basan en la noción de que los precios evolucionan aleatoriamente. La aleatoriedad es un componente ineludible en los modelos financieros, debido a que asegura que los mercados son competitivos y que ningún participante o grupo de participantes tienen un dominio sobre los demás. En términos financieros, para asegurar la competitividad que permite dar funcionamiento a los modelos de valuación, los mercados se encuentran obligados a ser eficientes o al menos lo suficientemente eficientes.⁸³

Por lo general, se considera que las opciones sobre activos financieros cumplen con este requisito de aleatoriedad. Los mercados de acciones, bonos y cambiario son relativa, y quizá sumamente, eficientes (Chance y Peterson, 2002). Pero los mercados de los activos que subyacen en las opciones reales no son necesariamente eficientes. Estos activos subyacentes representan proyectos, productos, e inversiones de capital y, como corresponde, se conocen como mercados de activos reales y ciertamente son mercados no eficientes. Como evidencia de este hecho es la presencia de VPNs positivos que las empresas persiguen y algunas veces generan en su objetivo de maximizar la riqueza del accionista (Shockley, 2007). Las empresas y

⁸³ Boer (2002) explica algunos inconvenientes del enfoque de caminata aleatoria.

de manera particular las nuevas, operan en mercados altamente ineficientes explotando nuevas ideas y tecnologías para producir valores de VPNs positivos. Así, el activo subyacente es un instrumento que no se negocia en un mercado eficiente. Sin embargo, los modelos de valuación de opciones reales se basan en el supuesto de que el activo subyacente se negocia en un mercado eficiente. De este modo, no está claro si este problema es lo suficientemente importante para invalidar los modelos de opciones reales, pero es una advertencia que se debe tener presente (Chance y Peterson, 2002).

Volatilidad Constante y Conocida

Como se mencionó en el apartado de Teoría de Opciones Financieras, existen algunos modelos avanzados de valuación de opciones que incorporan cambios en la volatilidad, no obstante, el supuesto de que la volatilidad es conocida y que no cambia a través del tiempo es un asunto común y crítico. También, como ya se apuntó, los modelos de valuación de opciones son notoriamente sensibles a la volatilidad. Asimismo, la volatilidad es la única variable en los modelos de valuación estándar que no es directamente observable y es relativamente fácil de obtener. Cabe recordar que los modelos de valuación de opciones necesitan el precio de ejercicio, la fecha de vencimiento, el precio del activo subyacente, la tasa de interés libre de riesgo y la volatilidad. Los primeros dos elementos se encuentran señalados dentro del contrato de una opción; el precio del activo subyacente es, por lo general, observable en el mercado. Sin embargo, la volatilidad no es un parámetro directamente observable y se debe estimar. Para hacer más difícil el problema, ciertamente la volatilidad es en sí misma volátil. Así, el día de hoy, un mercado puede ser más o menos volátil de lo que fue ayer. La idea de una volatilidad de la volatilidad incrementa el número de problemas tanto en la valuación de opciones financieras como de opciones reales (Chance y Peterson, 2002; Mascareñas *et al.*, 2004).

Aunque los modelos de valuación de opciones tienden a requerir una volatilidad conocida y constante, en la realidad sucede lo contrario, es decir, la volatilidad no es ni conocida ni constante. De este modo, las consecuencias de este problema pueden volverse muy serias en ciertos casos. Aunque la sensibilidad de los precios de las opciones respecto a la volatilidad tal vez no sea un problema tan profundo en el marco de opciones reales, sí lo es para el caso de opciones financieras, pero la propia determinación de la volatilidad es un asunto con más importancia en el caso de opciones reales.

Supuestos de Poca Importancia

Chance y Peterson (2002) indican que los supuestos de poca importancia en la valuación de opciones reales se refieren a una tasa libre de riesgo conocida y constante, a la ausencia de impuestos y costos de transacción, y que no hay flujos de efectivo en el activo subyacente. Estos supuestos son un tanto menos críticos en comparación con los supuestos de lognormalidad, aleatoriedad y volatilidad constante.

Tasa de Interés Libre de Riesgo Conocida y Constante

En general, los modelos de valuación de opciones suponen una tasa de interés libre de riesgo conocida y constante. La mayor parte de los modelos de valuación de opciones no son muy sensibles a la tasa libre de riesgo. Chance y Peterson (2002) señalan que, a nivel internacional, la tasa de un *Treasury Bill* (letra del Tesoro de Estados Unidos a corto plazo) es la más utilizada como representante de la tasa libre de riesgo, pero advierten que otros autores sostienen que es

más apropiada una tasa de un prestatario privado de alta calidad. No obstante, los valores que se obtienen al usar los modelos de valuación de opciones, con excepción de aquellas opciones en las que el activo subyacente es un bono o tasa de interés, no son muy sensibles a la tasa libre de riesgo.

Vollert (2003) argumenta que en el caso de opciones reales el supuesto de que la tasa de interés libre de riesgo es conocida y constante sólo se puede justificar para cortos períodos de tiempo. De este modo, cuando se tienen horizontes de tiempo lejanos, la tasa de interés libre de riesgo debe modelarse como una variable aleatoria. Este autor también señala que este punto no se ha tomado en cuenta en muchas aplicaciones de opciones reales, ya que complica demasiado los modelos matemáticos, aunque se obtienen resultados interesantes. En este mismo sentido, Schulmerich (2010) argumenta que existen muchos métodos analíticos y numéricos para valorar opciones financieras y opciones reales, y algunos de ellos incorporan la noción de una tasa de interés libre de riesgo estocástica, sin embargo, la mayor parte de estos métodos fueron desarrollados para valorar opciones financieras y no consideran o analizan los proyectos de la vida real que se encuentran caracterizados por situaciones complejas de opciones reales.

Para más detalles sobre este interesante tópico se puede consultar la obra de Schulmerich (2010), quien enfoca su trabajo en un análisis riguroso con distintas opciones reales complejas combinado con diversos modelos de estructura estocástica aplicados a través de simulación, y haciendo uso de un *backtesting* con datos históricos para la respectiva evaluación. Así, este autor aplica los métodos numéricos de valuación comunes y los modifica para dar cabida a tasas de interés variables.

Ausencia de Impuestos y Costos de Transacción

Los modelos financieros, en su gran mayoría, consideran la ausencia de impuestos y costos de transacción. Estas simplificaciones facilitan la captura de los elementos más importantes del proceso económico que se está modelando. Como es de suponer, este asunto tiene un menor impacto en los modelos de valuación de opciones reales, caso contrario a lo que sucede en los modelos de valuación de opciones financieras. Normalmente, el valor de mercado del activo subyacente se obtiene a través del análisis estándar de flujos de efectivo descontados, el cual a menudo incorpora los impuestos y todos los costos asociados con la posesión del activo. Además, en el modelo se capturan cualesquiera otros costos relacionados con la propiedad de opciones reales. Así, en un modelo de opciones reales cualquier impuesto puede y debe incorporarse en los flujos de efectivo y valores de mercado.

Ausencia de Flujos de Efectivo en el Activo Subyacente

Como se analizó en la primera parte de este capítulo, los modelos estándar de valuación de opciones, Black-Scholes y Binomial, están planteados para el caso de una opción sobre una acción individual. En el caso más simple, la acción no paga dividendos y, por consiguiente, no se tienen flujos de efectivo en el activo subyacente. En caso de que la acción pague dividendos, no es difícil incorporarlos dentro del análisis, el problema real es que se tiene la posibilidad de utilizar diferentes métodos y no siempre es claro cuál es el mejor.

No obstante, en el caso de opciones reales, los flujos de efectivo del activo subyacente son una parte importante dentro del análisis. Además, normalmente el activo subyacente es un proyecto, el cual genera flujos de entrada y de salida de efectivo. Como ya se indicó, estos flujos de efectivo afectan el valor de la opción real y se deben incorporar en el análisis.

Opciones Estilo Europeo

Como ya se mencionó, una opción Europea es aquella que sólo se puede ejercer en la fecha de vencimiento. Por otro parte, una opción Americana es aquella que se puede ejercer en cualquier momento anterior o en la fecha de vencimiento y su valuación se realiza de forma apropiada con el uso de árboles binomiales. Debido a la gran flexibilidad que ofrecen, las opciones reales se modelan con frecuencia como opciones Americanas. Por consiguiente, en muchas situaciones se utilizan los árboles binomiales para la valuación de opciones reales. Aunque el Modelo de Árboles Binomiales agrega cierta complejidad y es exigente en recursos computacionales, proporciona la flexibilidad que se requiere para la mayoría de problemas con opciones reales.

Problemas con la Estimación de los *Inputs*

Una de las mayores críticas a la Valuación con Opciones Reales, se refiere a que es relativamente complicado estimar los parámetros de entrada que se requieren en el modelo. Sin embargo, esta situación también se encuentra en el caso del Modelo de Flujos de Efectivo Descuento y del VPN. Chance y Peterson (2002) indican que incluso los requerimientos son mucho menores en el caso de opciones reales.

Como ya se indicó, para valuar una opción se requiere conocer el valor de mercado del activo subyacente (S), el precio de ejercicio de la opción (K), la tasa de interés libre de riesgo (r), la fecha de vencimiento (T), la volatilidad del activo subyacente (σ) y los dividendos (D). Cada uno de estos *inputs* se analiza a continuación.

Valor de Mercado del Activo subyacente

En el caso de opciones reales, el valor de mercado del activo subyacente corresponde al valor del proyecto en el que se encuentra basado el activo real. Por lo general, este valor se estima con base en un análisis de flujo de efectivo descontado. Las empresas de forma sistemática desarrollan el análisis correspondiente utilizando el VPN. Aunque la determinación apropiada de la tasa de descuento, la vida de un proyecto y de todos los flujos de efectivo pareciera ser una tarea complicada, estos problemas han existido inclusive antes de que se surgiera la Teoría de Opciones Reales.

En el caso de una opción financiera, lo normal es conocer con certeza el valor del activo financiero subyacente, mientras que en el caso de opciones reales en muchas ocasiones sólo se conoce en forma aproximada el valor presente del activo real subyacente. Por lo tanto, es necesario comprender ciertas consideraciones técnicas cuando se determina el valor del activo real o proyecto subyacente. Chance y Peterson (2002) indican que la literatura sobre opciones reales ha pasado por alto este problema.

Aunque las opciones reales y sus activos subyacentes no se negocian en algún mercado, esto no implica que sea violada la hipótesis de mercado completo para los activos subyacentes, pues basta con encontrar activos negociables con la misma estructura de riesgo tanto del proyecto de inversión así como de sus opciones reales. Por consiguiente, la Valuación con Opciones Reales no se encuentra restringida por la falta de liquidez como sucede con las opciones financieras. Lo que resulta más problemático en el caso de opciones reales, es encontrar activos o portafolios

(negociados) con la misma estructura de riesgo del activo subyacente de la opción real (Vollert, 2003).

Precio de Ejercicio

En opciones reales, el precio de ejercicio es la cantidad que se pagaría o que se recibe si se ejerce una opción real (por ejemplo, en un proyecto de inversión, será el desembolso inicial). Por ejemplo, en la opción de abandonar, el proyecto se finaliza de forma anticipada si la cantidad que se puede recibir con la cancelación del proyecto es mayor que el valor de mercado de ese proyecto. Sin embargo, es bastante difícil determinar la cantidad que se puede recibir de un proyecto en una fecha futura. Chance y Peterson (2002) ponen el ejemplo de una planta que una empresa puede querer abandonar. La empresa tendría que determinar el precio de ejercicio basado en la estimación del potencial valor de mercado futuro de la planta. Tal situación da lugar a la idea de que el precio de ejercicio, así como el valor de mercado del activo subyacente, podrían ser una misma variable. Aunque se torna complejo el tratamiento de esta situación, la teoría de valuación de opciones no incorpora modelos que tengan espacio para estos casos.⁸⁴

Tasa de Interés Libre de Riesgo

En este caso, la valuación de opciones reales no presenta serios problemas. Simplemente se necesita conocer el costo de oportunidad del dinero. Aunque algunas cuestiones menores se discuten en la distinta literatura, por lo general, es aceptado obtener una estimación para la tasa libre de riesgo calculando la tasa de un activo cupón cero libre de riesgo (*default-free zero-coupon security*) (Chance y Peterson, 2002; Fernández, 2002b).

Fecha de Vencimiento

En principio, los contratos de opciones financieras tienen una fecha de vencimiento bien definida. Aunque una opción Americana se puede ejercer de manera temprana, no se puede prolongar el ejercicio más allá de la fecha de vencimiento establecida. Sin embargo, en el caso de opciones reales claramente no son contractuales. Esto es, las opciones reales involucran oportunidades informales con vencimientos algunas veces no muy bien definidos o imprecisos. Chance y Peterson (2002) ponen el ejemplo de una empresa que podría tener la opción de abandonar un proyecto y recibir un valor de rescate, sin embargo, podría no ser claro cuánto tiempo debe mantener el proyecto la empresa antes de abandonarlo para tener derecho al valor de rescate. También, podría no estar definido cuánto tiempo una empresa puede diferir un proyecto y que aún tenga la posibilidad de invertir en él, recibiendo los flujos de efectivo que originalmente supuso podría obtener.

Al igual que en los otros parámetros de entrada, cuando los proyectos tienen fechas de vencimiento inciertas, una empresa debe tener claro que debe lograr una estimación confiable y tener claras las consecuencias de los errores o en su caso emplear modelos más sofisticados.

⁸⁴ Chance y Peterson (2002) indican que el modelo de intercambio de Margrabe (1978) es relativamente apropiado para este escenario.

Volatilidad

La volatilidad es una de las variables más críticas en un modelo de valuación de opciones. Por lo general, en la valuación de opciones financieras es la única variable no observable. Asimismo, es trascendental obtener una buena estimación de la volatilidad, que es mucho más fácil de decir que hacer y de manera especial en el caso de opciones reales. En teoría, si se tiene la posibilidad de encontrar un portafolio negociable que duplique el comportamiento de la fuente de incertidumbre, entonces el problema se reduce a determinar la volatilidad del portafolio duplicador, para lo cual existe información disponible (Vollert, 2003).

Por lo general, en el caso de opciones financieras se pueden usar dos enfoques para la estimación de la volatilidad: la volatilidad histórica y la volatilidad implícita. El enfoque de la volatilidad histórica emplea una muestra relativamente reciente del valor del activo subyacente. Estos valores se convierten en tasas de rendimiento, que son simplemente cambios porcentuales. Luego, estas tasas de rendimiento se convierten en tasas de rendimiento compuestas continuamente tomando el logaritmo natural de uno más el rendimiento. A partir de allí, simplemente se estima la desviación estándar de la muestra. Si los rendimientos no están basados en datos anuales, entonces se debe anualizar la desviación estándar resultante.

Los modelos de valuación de opciones requieren como un *input* la volatilidad durante la vida de la opción, esto es, requieren una volatilidad futura. No obstante, la volatilidad histórica es una volatilidad del pasado. Así pues, en su uso, se está haciendo el supuesto de que la volatilidad pasada puede ser extrapolada directamente hacia la volatilidad futura, lo que rara vez se cumple, ya que la volatilidad cambia frecuentemente. Aunque el pasado es un buen punto de partida para la medición del futuro, no se debe tomar como algo determinante.

En el caso de valuación de opciones reales, la volatilidad basada en datos históricos representa un problema todavía más complejo, ya que a menudo no se tiene pasado (información histórica). En particular, un proyecto puede ser por completo nuevo e innovador. En ciertos casos, es posible usar una variable substituta (*proxy*) para estimar la volatilidad pasada, como el precio de la acción de una empresa minera que extrae oro o el precio del oro si se está valuando una opción para cerrar una mina de oro. Sin embargo, en opinión de Chance y Peterson (2002), son considerables los errores potenciales que se tienen con el uso de una variable substituta representante, además que la volatilidad basada en datos históricos obtenida de una variable substituta podría no ser un cálculo confiable de la propia volatilidad futura de dicha variable substituta.

El otro marco que se tiene para determinar el valor de la volatilidad es la volatilidad implícita. Ésta es la volatilidad implícita en el precio de una opción observado en el mercado. Este marco es una medida muy común de volatilidad y proporciona una idea del nivel de precios en los mercados de opciones. A menudo los analistas financieros determinan volatilidades implícitas a partir de opciones negociadas frecuentemente sobre ciertas acciones y las emplean para establecer los precios de opciones con menos negociación sobre las mismas acciones. Sin embargo, Chance y Peterson (2002) indican que la utilización de la volatilidad implícita es escasa en la valuación de opciones reales.

Dividendos

En general, por dividendos se entiende como aquel dinero líquido generado por el activo subyacente durante el tiempo que el tenedor o propietario de la opción la posee y no la ejerce. En el caso de opciones reales de compra, es el dinero que genera el activo real subyacente (o al

que se renuncia) mientras que el propietario de aquella no la ejerza. Esto es, en el marco de opciones reales, es importante distinguir el caso en que los dividendos se pagan al poseedor del activo subyacente, de los que se pagan al poseedor de la opción real, ya que los primeros son flujos de efectivo que se recibirán si se ejerce la opción, en tanto que los segundos se pueden ver como el flujo de efectivo ganado por concepto de una opción de crecimiento en un proyecto (Vollert, 2003).

2.3.5 Teoría de Opciones Reales y Valuación en Mercados Emergentes

Sobre este tema, Pereiro (2002) indica que la Teoría de Opciones Reales es una técnica atractiva para la valuación de oportunidades futuras; sin embargo, este autor argumenta que en la práctica, sus hipótesis fundamentales apenas se sostienen cuando se aplican al caso de mercados emergentes, por las siguientes razones:

- ▶ En primer lugar, se torna difícil concebir los portafolios replicadores, en la medida de que los mercados accionarios son pequeños y subdesarrollados, y proporcionan muy pocas y confusas referencias de valor para el analista o profesional.⁸⁵
- ▶ En segundo lugar, en comparación con los mercados desarrollados, los precios de las acciones tienden a ser más inestables en los mercados emergentes. Por lo tanto, se torna disminuida aún más la aplicación de los modelos estándares de valuación de opciones (como el Modelo de Black-Scholes), que suponen un proceso de valuación continuo.

⁸⁵ En términos simples, el principio de incertidumbre del físico Heisenberg indica que en el intento para determinar la posición y movimiento de una partícula, se requiere realizar una medida. Sin embargo, la propia medición perturba la naturaleza intacta y cambia el movimiento. Brach (2003) adapta este importante concepto de la Mecánica Cuántica al mundo de las inversiones estratégicas corporativas y a la valuación de opciones reales señalando que: una empresa que replica una decisión de inversión con un título financiero negociado y perfectamente correlacionado para fijar el valor de su opción real es probable que altere el *momentum* de ese mismo título financiero ejerciendo su opción real y entrando al mercado con su producto.

Capítulo III. La Industria Farmacéutica/Biotecnológica en el Extranjero y en México

3.1 Introducción

En los últimos 25 años la biotecnología moderna, es decir, aquella que se basa en las técnicas de la ingeniería genética y la fusión celular, ha proporcionado un renovado empuje a la industria farmacéutica tradicional. Esto se aprecia en el hecho de que alrededor del 20% de los nuevos fármacos llevados al mercado en los últimos tiempos se producen a partir de la biotecnología moderna. Además, se espera que para la siguiente década alrededor de la mitad de los nuevos fármacos serán de origen biotecnológico y que técnicas propias de la biotecnología se utilicen en alguna o varias de las etapas del desarrollo de todos los demás fármacos (Ramírez y Uribe, 2007). En 1980, la industria biotecnológica apenas existía, y ahora es un negocio con ganancias multimillonarias, y bien puede ser la industria más importante del próximo siglo (Ottoo, 1998).

En la actualidad, el avance del conocimiento científico ha permitido que muchas enfermedades importantes que hasta hace relativamente poco tiempo se consideraban como incurables, ahora puedan ser curadas. En gran medida, este éxito se debe al desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la leucemia y otros tipos de cáncer, enfermedades inmunológicas como el sida y otras (Juaristi, 2007a).

Es así que en este tercer capítulo se analizan algunos aspectos generales y, tal vez, los más importantes de la industria farmacéutica/biotecnológica tanto en el extranjero (principalmente en Estados Unidos) como en México. De esta manera, se estudian en el presente capítulo temas como los antecedentes de esta industria, las características de las empresas farmacéuticas/biotecnológicas, la importancia de la propiedad industrial, el proceso de desarrollo y producción de fármacos, etc. Al final, de forma muy breve se expone la situación actual de la industria farmacéutica/biotecnológica⁸⁶ en México, ya que la parte central de este trabajo es precisamente valorar una empresa biotecnológica mexicana con la Teoría de Opciones Reales.

3.2 Antecedentes y Desarrollo de la Industria Farmacéutica/Biotecnológica

En términos generales, se tiende a definir a la biotecnología moderna como “la utilización de organismos vivos, o parte de los mismos, para obtener o modificar productos, mejorar animales o plantas, o desarrollar microorganismos para fines específicos”. Este concepto incluye la biotecnología tradicional y la moderna. En esta última se incluye el uso industrial de las técnicas de ADN recombinante, la producción de anticuerpos monoclonales, los bioprocesos, la ingeniería de proteínas y el uso de enzimas (Soberón y Montero, 2007; Sweeny, 2002). La biotecnología moderna ha representado ser un área de conocimiento muy importante, ya que busca hacer un uso inteligente, respetuoso y sustentable de la biodiversidad, mediante el desarrollo de tecnología eficaz, limpia y competitiva, para facilitar la solución de problemas importantes que enfrenta la humanidad como el de la salud, el agropecuario, el industrial y del medio ambiente. La biotecnología moderna surge de la capacidad de poder diseñar y construir

⁸⁶ En este trabajo cuando se mencionen los términos “industria farmacéutica/biotecnológica” y “empresas farmacéuticas/biotecnológicas”, se entienden en el contexto de las aplicaciones industriales de la biotecnología en la producción de fármacos.

organismos genéticamente modificados, a través del uso de las técnicas de ingeniería genética (Bolívar, 2007a).

Alrededor del mundo, se hace referencia frecuentemente a la biotecnología como la más importante tecnología de inicios del siglo XXI, también se indica la reorientación de grandes empresas hacia la biotecnología como su base tecnológica fundamental (Bolívar, 2007a). Como es conocido, la biotecnología cae dentro de la definición de alta tecnología puesto que la “alta” tecnología se distingue de la “baja” tecnología teniendo en cuenta tres características especiales: una inversión intensiva en Investigación y Desarrollo (I+D) (*Research & Development*, R&D), un papel crucial en el capital de conocimiento (*knowledge capital*) para la creación de valor, y altas oportunidades de crecimiento (Hand, 2003).

En los orígenes de la biotecnología, los trabajos pioneros de científicos como Antonie van Leeuwenhoek y Louis Pasteur, demostraron la existencia de los microorganismos y su participación en la transformación de sustancias orgánicas. Junto a estos descubrimientos aparecieron otros y entre todos proporcionaron los sustentos iniciales de la biotecnología (Gosset y Bolívar, 2007).

Existe consenso respecto al comienzo de la industria biotecnológica que fue a partir de la década de 1970, teniendo esencialmente como base una nueva técnica del ADN recombinante (*recombinant DNA technique*), cuyos detalles se publicaron en 1973 por Stanley Cohen de la Universidad de Stanford y Herbert Boyer de la Universidad de California en San Francisco. Gracias a estas técnicas, es posible hoy en día aislar genes específicos de un organismo y transferirlos a otro, generándose así los organismos transgénicos u organismos genéticamente modificados (OGMs). Gilsing y Nooteboom (2006) señalan que la biotecnología como tal no es una industria, sino que se refiere más a un conjunto de tecnologías que afecta intensamente a otras industrias como la agricultura, el procesamiento de alimentos y la relativa a la salud humana. Goeschl y Swanson (2003) argumentan que el sector biotecnológico es presentado como aquella área de empresa o iniciativa humana (*human enterprise*) dedicada al mantenimiento de la estabilidad del “sector de producción biológica” y que genera innovaciones dentro de la competencia biológica.

Hoy en día, la tecnología del ADN recombinante representa un método para la producción de proteínas, como por ejemplo la insulina para humanos. En 1974, la industria de la biotecnología logró otro importante avance tecnológico cuando Cesar Milstein y George Köhler, descubrieron cómo fusionar una célula productora de anticuerpos (*antibody-producing cell*) con una célula cancerosa, permitiendo la combinación resultante (hibridoma) para producir grandes cantidades de anticuerpos idénticos (denominados anticuerpos monoclonales (*monoclonal antibodies*)) (Keegan, 2008; Roijackers, 2003).⁸⁷

En 1976, nació la industria de la biotecnología enfocada a la salud tal como se conoce hoy, y esto se debió a que el 7 de abril de ese año, Herbert Boyer y Robert Swanson fundaron la

⁸⁷ Palomares y Ramírez (2007) señalan que los anticuerpos monoclonales son quizás el grupo de proteínas recombinantes de mayor importancia en el campo farmacéutico. De hecho, Sweeny (2002) indica que los principales tipos de fármacos biotecnológicos en alcanzar el mercado han sido los anticuerpos monoclonales. De esta manera, existen en la actualidad al menos 19 anticuerpos monoclonales en el mercado y más de 370 en distintas etapas de desarrollo. Cabe decir que los anticuerpos monoclonales son proteínas que se encuentran en el cuerpo y son parte del sistema inmunológico que hace frente a las enfermedades. Estos anticuerpos se hacen mediante un proceso de generación de anticuerpos en ratones, luego se fusionan con células cancerosas inmortales (*immortal cancer cells*) que producen otras cantidades de anticuerpos a través de la multiplicación. El anticuerpo es entonces separado del cultivo.

empresa denominada Genentech (Boer, 2002). Este entusiasmo por la nueva industria atrajo nuevo capital y el 14 de octubre de 1980, Genentech se listó en bolsa, logrando así un capital de US\$35 millones de dólares con un precio que paso de US\$35 dólares por acción a un nivel de US\$88 dólares después de menos de una hora en el mercado. Este fue uno de los más importantes períodos a la alza de una acción (Keegan, 2008). Además, este acontecimiento demostró que una empresa que no genera ingresos a través de un producto podía reunir importantes cantidades de capital en los mercados bursátiles.

También durante la segunda mitad de la década de 1970, junto a Genentech aparecieron otras empresas de biotecnología como Amgen, Biogen y Cetus, que hicieron de la producción de proteínas derivadas de la expresión de genes de origen humano insertados en bacterias, un nuevo y muy próspero negocio en Estados Unidos y Europa (Barrera *et al.*, 2007). Es así que las pequeñas empresas biotecnológicas emprendedoras, tuvieron un papel determinante durante la década de 1980 cuando la primera biotecnología llegó a ser relevante para la industria farmacéutica. Sin embargo, la década de 1990, muestra un patrón con grandes empresas farmacéuticas establecidas y dominantes, y actuando como los principales jugadores en múltiples asociaciones con otras empresas. Cabe decir que la base de conocimiento que habían acumulado estas empresas farmacéuticas establecidas formó una barrera muy importante para la absorción de la biotecnología en la década de 1980. (Roijsackers, 2003; Roijsackers y Hagedoorn, 2006).

El Cuadro 3.1 muestra las primeras empresas biotecnológicas así como el año de su fundación. A partir del Cuadro 3.1 se observa que hoy por hoy se entienden las razones por las cuales Estados Unidos es líder en lo que se refiere a biotecnología y, en particular, en biotecnología utilizada en la producción de fármacos.

Cuadro 3.1: Primeras Empresas Biotecnológicas

Empresa	Año de Fundación	País de Origen
Cetus	1971	Estados Unidos
Genentech	1976	Estados Unidos
Genex	1977	Estados Unidos
Biogen	1978	Estados Unidos
Centacor	1979	Estados Unidos
Amgen	1980	Estados Unidos
Inmunex	1981	Estados Unidos
Chiron	1981	Estados Unidos
Genzyme	1981	Estados Unidos

Fuente: Elaboración propia.

En la década de 1980, las empresas capital de riesgo (*venture capital firms*) invirtieron importantes cantidades de dinero en proyectos de I+D de recursos intensivos llevados a cabo por pequeñas empresas biotecnológicas recién fundadas. Basadas originalmente en la investigación académica que llevaría a importantes cambios tecnológicos, la mayor parte de empresas biotecnológicas se fundaron con el fin de explotar comercialmente las nuevas tecnologías prometedoras, como la ingeniería genética y la fusión celular. Incapaces aún de producir su propio capital de explotación (*working capital*), casi todas las empresas incipientes

dependieron fuertemente de los capitalistas de riesgo (*venture capitalists*) como la fuente más importante de sus fondos. A fines de la década de 1980, la principal fuente de financiamiento de las empresas biotecnológicas cambió de empresas de capital de riesgo a empresas farmacéuticas, lo que puso de manifiesto el crecimiento de las asociaciones farmacéuticas biotecnológicas a inicios de la década de 1990 (Roijsackers y Hagedoorn, 2006).

En 1980, también surgieron otros dos factores que contribuyeron a la aparición del sector biotecnológico. Por un lado, la Suprema Corte de los Estados Unidos en el caso *Diamond vs. Chakrabarty* dictaminó que es posible patentar organismos genéticamente creados o transgénicos (*genetically engineered organisms*), de tal manera que preparó el terreno para que las empresas biotecnológicas pudieran proteger sus inventos. Por otro lado, también en Estados Unidos, la *Bayh-Dole Act* y una ley relacionada, la *Stevenson-Wydler Act*, aumentaron los incentivos de las universidades para la transferencia de tecnología, comercialización y la formación de empresas (*start-up*),⁸⁸ de esta manera se proporcionaban estímulos a los científicos para que su trabajo lo consideraran desde una perspectiva más emprendedora (Keegan, 2008).

Por otra parte, en Europa y, en particular, Londres, que ha sido y es uno de los más importantes mercados financieros, las normas de la *London Stock Exchange* señalaban que sólo las empresas con importantes ingresos, utilidades o antecedentes de negociación (*trading histories*) podían convertirse en empresas con acciones en bolsa (públicas). No fue sino hasta 1992 que la *London Stock Exchange* cambió sus normas referentes a la cotización bursátil para permitir que las empresas biotecnológicas cotizaran en bolsa, esto quedó establecido cuando se presentaron las reglas sobre el derecho a cotizar en bolsa del “*Chapter 20*”. De esta manera, el 1° de julio de 1992, fue cuando la *British Biotechnology Limited* se convirtió en la primera empresa biotecnológica en cotizar en bolsa. Siguiendo este ejemplo de la *London Stock Exchange*, diversos mercados accionarios europeos implementaron normas similares en el año de 1996 (Keegan, 2008).

Por otra parte, cabe decir que el primer fármaco natural comercial fue la morfina presentada por Merck en 1826 y el primer fármaco sintético fue la aspirina producida por Bayer en 1899 (Soberón y Golubov, 2007). En 1982, se aprobó el fármaco Humilin, que llegó a ser el primer fármaco genéticamente creado producto de la industria biotecnológica moderna. Este fármaco se elaboró empleando la tecnología del ADN recombinante⁸⁹ y es idéntico en estructura química a la insulina humana. Este acontecimiento anunció la interacción de la ingeniería genética con la producción farmacéutica compleja (Gilsing y Nooteboom, 2006). El fármaco fue elaborado por Genentech pero se ha comercializado por el importante socio farmacéutico Eli Lilly a partir de 1982. Esta alianza ha tenido una importante influencia en la forma en que el resto de la industria biotecnológica ha evolucionado y señalado que la colaboración en Investigación y

⁸⁸ En una primera fase de la creación empresarial y su financiación, en la cual la empresa no está creada, se realizarán planes de negocio y las ideas, por lo general son financiadas por los propios emprendedores, o por organismos gubernamentales; posteriormente, la necesidad de más recursos financieros origina la entrada de nuevos participantes, los llamados las 3F (*friends, fools and family*) o los llamados *Business Angels*. En una segunda fase de creación, si la empresa tiene más de un año de vida, se le considera como una *Start-Up*, que ya cuenta con prototipos y patentes, pero que aún no comercializa algún producto, habiéndose gastado el presupuesto inicial. Posteriormente, entra el llamado Capital de Riesgo, que son inversionistas externos, por lo general empresas inversionistas especializadas que no solo proporcionan el capital faltante sino que asesoran a la empresa con base en su experiencia (Rubio, 2006).

⁸⁹ Bolívar (2007b) señala que las técnicas del ADN recombinante han permitido el desarrollo de una biotecnología moderna en el cual es posible diseñar organismos con nuevas propiedades; a través de incorporarles genes de diversas fuentes; y así lograr la producción de nuevas proteínas y metabolitos de interés comercial.

Desarrollo (I+D) puede ser una alternativa como medio de financiamiento para las empresas biotecnológicas. Otra primicia de Genentech sucedió en 1985 cuando se lanzó Protropin (hormona de crecimiento humano) que fue el primer producto biotecnológico.

El desarrollo de la industria en los últimos casi 25 años se puede determinar por medio del *Ernst & Young Global Biotechnology Report* con su primera publicación en 1986. En este año, Estados Unidos tenía 150 empresas biotecnológicas que cotizaban en bolsa y aproximadamente 700 empresas de capital privado mientras que la industria iba emergiendo en Europa y Japón. En 2008, el número de empresas que cotizaban en bolsa en Estados Unidos había llegado a 386 (Keegan, 2008).

Según Keegan (2008), es improbable que se presente en el futuro inmediato una euforia pública como la que envolvió el sector biotecnológico en los años 1999-2000. La promesa de la traducción inmediata de la secuencia del genoma humano y de tecnologías de plataforma en productos ayudó en el empuje de la burbuja genómica. Esta burbuja en parte también tuvo como base la carrera en la secuenciación del genoma humano en la que hubo colaboración entre la academia y la empresa Celera Genomics.⁹⁰ En esta época de la burbuja genómica, la atención de los medios se centró en la secuencia del genoma humano y esto en parte condujo a valuaciones extremas de las acciones de empresas biotecnológicas que cotizaban en bolsa. El 3 de marzo de 2000, la burbuja reventó y pronto el sector volvió hacia niveles más tradicionales.⁹¹

También en el año 2000, la industria biotecnológica alcanzó la impresionante cantidad de US\$39,000 millones de dólares con US\$8,500 millones de dólares habiendo sido incrementados a través de la oferta pública inicial de acciones (*initial public offerings*, IPO). Tan sólo en Estados Unidos, US\$4,900 millones de dólares se alcanzaron a través de IPO y US\$14,900 millones de dólares por medio de ofertas posteriores a la inicial (*seasoned equity offerings*, SEO) (Keegan, 2008).

En 2006, la mayor parte de las empresas biotecnológicas que cotizaban en los mercados bursátiles tenían flujos de efectivo negativos y de las empresas rentables, el 89% estaba representado por sólo cinco empresas (Keegan, 2008). A pesar del crecimiento de la industria, sólo dos empresas, Amgen y Genentech, representaban el 64% de las ganancias generadas en el sector.

Hasta 2007, en Estados Unidos existían más de 2,300 fármacos y vacunas en la etapa de ensayos clínicos en humanos y otros más se estaban evaluando en la fase de descubrimiento. También, hasta ese año 2007 se tenían más de 400 productos farmacológicos y vacunas con base biotecnológica en ensayos clínicos que se están dirigiendo a más de 200 enfermedades, entre las que se incluyen diabetes, artritis, sida, lupus, insomnio, anemia falciforme, fibrosis quística, enfermedades cardiovasculares, tuberculosis, hepatitis, esclerosis múltiple, Parkinson, Alzheimer, asma y cáncer. Es así que se tiene previsto que para el período 2010-2015 la industria pueda lanzar un número importante de nuevos fármacos, teniendo en cuenta las fallas técnicas y un tiempo de desarrollo de seis años. También se espera la aparición de nuevos productos farmacéuticos/biotecnológicos para hacer frente a la amenaza de posibles agresiones

⁹⁰ Celera fue fundada en 1998 con la misión de secuenciar el genoma humano y proporcionar a clientes un acceso temprano a la información o datos resultantes (www.celera.com).

⁹¹ En general, cabe decir que cualquier noticia adversa acerca del desarrollo de un nuevo compuesto puede causar que caigan significativamente los precios de las acciones de las empresas farmacéuticas/biotecnológicas, destruyendo varios miles de millones de dólares en pocos minutos (Gassmann *et al.*, 2008).

terroristas con agentes biológicos, lo que ha llegado a ser una importante preocupación en el nuevo entorno mundial (Keegan, 2008; Ramírez y Uribe, 2007).

Una característica importante de la industria biotecnológica es el muy elevado porcentaje de las ventas que se dedica a I+D. Por ejemplo, en Estados Unidos este porcentaje llega a ser del 20% en promedio, es decir, cinco veces mayor de lo que la industria en general de ese país invierte en I+D.⁹² Según Ramírez y Uribe (2007), en el año 2000, los gastos de Estados Unidos y la Unión Europea destinados en I+D de biofarmacéuticos (*biopharmaceuticals*) o biológicos (*biologicals*)⁹³ fueron aproximadamente de US\$11,300 millones de dólares y US\$5,000 millones de dólares, respectivamente.

Por último, en la actualidad, la biotecnología se encuentra dividida en tres categorías: roja, blanca y verde. La biotecnología roja se refiere a las aplicaciones médicas (por ejemplo: farmacéutica, genómica, etc.); la biotecnología blanca se refiere a las aplicaciones industriales (por ejemplo: procesamiento de alimentos, tecnología enzimática, procesos industriales, etc.); la biotecnología verde se refiere a las aplicaciones en la agricultura (por ejemplo: aportaciones agrícolas, remediación al ambiente, etc.). Así, dado que la biotecnología se aplica a un amplio rango de actividades económicas, se vuelve complicado establecer fronteras claras alrededor de una industria biotecnológica bien definida (Lavoie, 2004).

3.2.1 Genómica, Proteómica, Bioinformática y Biotecnología en la Producción de Fármacos

Juaristi (2007b) señala que la mayor parte de los investigadores que se encuentran inmersos en el descubrimiento y desarrollo de fármacos está de acuerdo en que la *genómica* es una herramienta poderosa que acelera los procedimientos de investigación y acorta el tiempo necesario para lanzar nuevos fármacos al mercado. Esto se debe a que la genómica permite identificar el origen de una enfermedad y la metodología génica da las bases para sintetizar las moléculas necesarias para probar hipótesis acerca de los orígenes de tales enfermedades. Es así que la técnica llamada toxicogenómica se está utilizando para evaluar la viabilidad de posibles fármacos en las primeras etapas de su proceso de desarrollo.

La genómica también se concibe con un importante potencial para el desarrollo de medicina personalizada, ya que en principio ayudará a determinar qué paciente se beneficiará más de un cierto fármaco (Juaristi, 2007b). Al respecto, Hartmann y Hassan (2006) señalan que los fármacos hechos a la medida (farmacogenómica) probablemente causaran en el mediano o largo plazo una sucesión o al menos una modificación al modelo de negocio actual. Por otra parte, para el desarrollo de fármacos más efectivos, la *proteómica* tiene un papel cada vez más importante pues involucra el análisis de las proteínas producidas por un tipo específico de célula o tejido, así como las modificaciones producidas en una enfermedad (Juaristi, 2007b). La

⁹² Como se verá en el Capítulo V, en México, la empresa Instituto Bioclon, S.A. de C.V., invierte un poco más del 20% de sus ventas en I+D.

⁹³ “Los fármacos Biológicos son productos que poseen una sustancia activa, la cual es fabricada derivada de un organismo viviente, es decir, de origen biológico, tales como microorganismos; órganos y tejidos de origen animal o vegetal, y células o fluidos de origen humano o animal; entre otros. Los Biotecnológicos, por su parte, son productos biológico/tecnológicos que se obtienen a través de una proteína o ácido nucleico con tecnología DNA recombinante. Los medicamentos convencionales son, en cambio, de origen químico” (www.biofarmacos.org). Más adelante se discute con profundidad el tema de los fármacos biológicos.

proteómica es un análisis a gran escala de proteínas y constituye una herramienta muy valiosa para el entendimiento de la función de los genes (Klevenz, 2002).

Asimismo, la biotecnología moderna también tiene un papel destacado en la producción de proteínas con propiedades curativas (“medicinas biológicas”). Con el desarrollo de la tecnología del ADN recombinante (*recombinant DNA*, rDNA), hacia el último cuarto del siglo XX, se inició un nuevo camino dentro del campo médico y farmacéutico. De esta manera, la manipulación genética de diversos organismos posibilitó, por primera vez, la producción ilimitada de proteínas de interés profiláctico y terapéutico, que anteriormente sólo se podían obtener de forma ineficiente y en cantidades muy reducidas a partir de tejidos y cadáveres humanos (Juaristi, 2007b; Palomares y Ramírez, 2007).

La ingeniería genética formó un nombre genérico para un conjunto recién emergente de tecnologías complejas y multidisciplinarias, entre otras formada por el ADN recombinante, la tecnología de anticuerpos monoclonales, la terapia génica, y más tarde la química combinatorial y cribado químico ultrarrápido (*high throughput screening*). La aplicación de estas nuevas bases de conocimiento siguió dos clases de trayectorias tecnológicas como lo indican Gilsing y Nooteboom (2006). Una fue la aplicación de estas técnicas de ingeniería genética como una herramienta de proceso (*process tool*) para producir proteínas. La otra trayectoria consistió en una combinación de ingeniería genética y biología molecular, y actuó como una herramienta de investigación para mejorar la velocidad y la eficacia del proceso de descubrimiento de nuevos fármacos.

Juaristi (2007) señala que el desarrollo de fármacos basados en proteínas está creciendo a un ritmo tres veces más rápido en comparación con el crecimiento los fármacos tradicionales. Actualmente, el número de fármacos que se obtienen mediante biotecnología concierne ya al 27% de la producción mundial y existen más de 150 productos aprobados y más de 500 en ensayos clínicos, cuyos principios activos son proteínas recombinantes (biofármacos). La repercusión de la tecnología del ADN recombinante se expresa directamente en la magnitud del mercado mundial de productos biofarmacéuticos que, con un crecimiento anual mayor al 20%, ascendió en 2006 a más de US\$ 30,000 millones de dólares, correspondiendo este mercado a más del 10% del total de la industria farmacéutica (Palomares y Ramírez, 2007).

La *bioinformática* también se ve involucrada en la investigación post-genómica, ya que la gran cantidad de información que se obtiene de los proyectos genómicos y post-genómicos,⁹⁴ sólo se pueden integrar y manipular a través de las herramientas que se generen en esta disciplina de la bioinformática (Bolívar, 2007c). Es de notar que los productos biofarmacéuticos más importantes en cuanto a ventas, tienen como principio activo una glicoproteína recombinante. Asimismo, más de la mitad de los productos biofarmacéuticos en desarrollo y en evaluación bajo ensayos clínicos tienen como base glicoproteínas (Palomares y Ramírez, 2007).

3.2.2 La Industria Farmacéutica/Biotecnológica en Economías menos Desarrolladas

La innovación biotecnológica está ganando el reconocimiento de ser una herramienta muy importante en el mejoramiento de la salud mundial. Sin embargo, como señalan Salicrup y Fedorková (2006), el reto se encuentra en la definición del papel de la transferencia de

⁹⁴ Se menciona que actualmente se está presenciando el paso de la “Era Genómica” a una “Era post-Genómica” en la cual, se va analizar y comparar los genomas y se van a definir cuáles son las relaciones existentes entre su estructura y su función.

tecnología para desarrollar terapias enfocadas a enfermedades frecuentes en países en vías de desarrollo (*developing countries*). Durante la década pasada, apareció una gran disparidad entre el mundo desarrollado y el mundo en vías de desarrollo respecto al acceso a medicamentos debido a que la industria farmacéutica se orienta hacia donde es posible obtener las ganancias más grandes. Kremer (2002) señala que en los países más pobres el mercado de los productos farmacéuticos es minúsculo, en tanto que los mercados de países con ingresos medios son pequeños, pero comprenden una importante y creciente fuente de ingresos para las empresas farmacéuticas.

Salicrup y Fedorková (2006) indican que algunas naciones en vías de desarrollo con un enorme capital humano como la India, China, Brasil y Korea han podido demostrar sus capacidades y logros a través de distintas actividades en I+D en biotecnología. Otros países como México, Argentina, Chile, Sudáfrica, Egipto, Tailandia, Hungría y la República Checa están preparados y deseosos de seguir su ejemplo. Sin embargo, el camino a seguir es difícil para la mayor parte de las naciones en vías de desarrollo. El apoyo dirigido al desarrollo de terapias y productos para el tratamiento de enfermedades endémicas y abandonadas precisa de la construcción de una infraestructura sostenible en estas naciones. La ausencia de elementos como un nivel adecuado de educación de la población, excelencia científica, un sistema de derechos de propiedad intelectual, un sistema de infraestructura regulatoria y de asistencia sanitaria, pone enormes obstáculos a la naciente industria biotecnológica en estos países en vías de desarrollo.

Savedoff y Schultz (2000), Daar *et al.* (2002), y Salicrup y Fedorková (2006) concuerdan que cuando las familias con acceso a medicamentos se sienten confiadas que sus hijos vivirán más años, entonces aumentará el nivel de vida general en los países en vías de desarrollo, dando por resultado la expansión económica y la reducción en el crecimiento global de la población. Sin embargo, la realidad es que los fármacos producidos por empresas multinacionales son demasiado costosos y los individuos de los países en vías de desarrollo no tienen los suficientes recursos para tener acceso a ellos.

En general, las empresas multinacionales que hacen uso de la biotecnología muestran poco interés en los pequeños países en vías de desarrollo, ya que el mercado es pequeño y no es efectiva y eficaz la protección de la propiedad intelectual (Trouiller *et al.*, 2002).⁹⁵ Asimismo, en muchos países en vías de desarrollo se carece de la capacidad para conducir su propia I+D en biotecnología, así como el marco legal para las distintas pruebas de bioseguridad o prevención de riesgos, aplicación de patentes (*patent enforcement*), etc. (Tollens *et al.*, 2003).

En la actualidad, los países más pobres hacen frente principalmente a enfermedades como la malaria, tuberculosis, leishmaniasis y la enfermedad de Chagas, de las cuales no existe aún un tratamiento efectivo. Aún con esta situación, las grandes empresas farmacéuticas no están interesadas o tienen pocos incentivos para invertir en fármacos con el fin de atender estas enfermedades, además los pacientes de estos países no tienen la capacidad económica para hacer frente al alto costo de los fármacos requeridos y que permita a las empresas recuperar sus altas inversiones (Salicrup y Fedorková, 2006). Juaristi (2007b) indica que de los 1,556 nuevos fármacos desarrollados entre los años 1975 y 2004, sólo 18 se encontraban orientados al

⁹⁵ La llamada Brecha o Desequilibrio 10/90 (10/90 *Gap*), establece que menos del 10% de los recursos de los sectores públicos y privados que se destinan a la investigación en salud, está destinado al 90% de los problemas de salud del mundo. Vista de otro modo, la Brecha 10/90 significa que el 90% de los fármacos mundiales llegan sólo al 10% de la población. De esta manera, enfermedades como la diarrea, neumonía, malaria o la tuberculosis, entre otras, definen el 90% de la carga de las enfermedades mundiales y aún así reciben menos del 1% de recursos de los sectores públicos y privados que se destinan a la investigación en salud (Salicrup y Fedorková, 2005).

tratamiento de enfermedades poco “rentables”. *Medicins Sans Frontières* (Médicos sin Fronteras) ha estimado que en los últimos 30 años, fueron desarrollados sólo 15 nuevos fármacos para tratar enfermedades tropicales, en tanto que 179 nuevos fármacos fueron desarrollados para tratar enfermedades cardiovasculares (Thorsteinsdotir *et al.*, 2004; Salicrup y Fedorková, 2006). Asimismo, se calcula que sólo se invierte alrededor del 10 al 20% de I+D en salud mundial para enfermedades que afectan del 80 al 90% de la población mundial, principalmente a los países en vías de desarrollo (Moïse y Docteur, 2007).

En particular, la biotecnología puede ser un factor determinante para mejorar la salud de los habitantes de los países en vías de desarrollo, tal como se concluye en un reporte preparado por distinguidos científicos de diversas partes del mundo (Daar *et al.*, 2002; Ramírez y Uribe, 2007). Por sí misma la biotecnología no puede brindar una solución completa a la pobreza, sin embargo, sí puede ayudar a reducirla de manera importante (Pray y Naseem, 2003).

3.3 Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas

3.3.1 Características de las Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas

Ciertamente, las empresas de biotecnología se han diferenciado de las empresas farmacéuticas tradicionales por el uso de técnicas con base biotecnológica, es decir, en esencia equivale a una comparación entre la ingeniería recombinante y la síntesis química.⁹⁶ En un inicio, parecía que la industria de la biotecnología proponía un cambio de paradigma en el descubrimiento y desarrollo de medicamentos que dejarían obsoletas a las empresas farmacéuticas tradicionales. Sin embargo, las grandes empresas farmacéuticas no sucumbieron ante la introducción de las técnicas de la biotecnología, sino al contrario rápidamente aprendieron de las nuevas empresas nacientes o jóvenes (*start-ups*). Es así que esta clasificación no es muy apropiada como lo sugiere Keegan (2008), debido a que las empresas de los sectores biotecnológico y farmacéutico utilizan en mayor o menor medida todas las herramientas y técnicas disponibles. De esta manera, el término de empresa de biotecnología o biotecnológica hace referencia más a la filosofía subyacente del modelo de negocio y no tanto a los medios científicos y técnicos actuales que se emplean en el desarrollo de medicamentos.

Sin embargo, Bogdan y Villiger (2010) argumentan que existen dos principales diferencias entre una empresa farmacéutica y una empresa biotecnológica. El valor de una empresa farmacéutica se compone principalmente de productos que ya se encuentran en el mercado. Las empresas de biotecnología, por su parte, tienen sus proyectos aún en proceso de I+D y sus ventas potenciales no son aún del todo observables. Las proyecciones de ventas para empresas biotecnológicas con proyectos en desarrollo son altamente inciertas, sin considerar las tasas (probabilidades) de éxito, las cuales también deben determinarse. La segunda diferencia, es que el valor de una empresa farmacéutica es conducido por los beneficios de los próximos años. Estos años son fáciles de estimar en comparación con los años relevantes de valor para una empresa biotecnológica, que se extienden de 15 a 20 años en el futuro. Además, la ausencia de diversificación en una empresa biotecnológica es, por lo general, castigada por una tasa de descuento más alta.

Por lo general, las empresas biotecnológicas o de biotecnología (*biotechnology companies* o *biotech companies*) están representadas por pequeñas y medianas empresas que operan en la industria de I+D farmacéutica y su foco primario es el desarrollo de nuevos fármacos. La mayor parte de

⁹⁶ PhRMA indica que las empresas de biotecnología son aquellas cuya actividad primaria es el uso de procesos biológicos para desarrollar productos dirigidos al cuidado de la salud (www.phrma.org).

estas empresas tienen importantes valuaciones, incluso antes de que obtengan algún beneficio con la venta de sus productos (Keegan, 2008). Asimismo, muchas de las empresas biotecnológicas que se encuentran en su etapa inicial no tienen clientes. Por lo tanto, su éxito depende de sus expectativas futuras y requieren de una sólida base científica para atraer grandes inversiones (Hermans y Kauranen, 2003). Aunque en el siguiente capítulo se ahondará en el tema de la valuación, el Cuadro 3.2 muestra las características de los modelos de negocio y de las valuaciones en las industrias farmacéutica y biotecnológica.

Cuadro 3.2: Comparación entre la Valuación Farmacéutica y Biotecnológica

	Farmacéutica	Biotecnológica
Modelo de Negocio	<ul style="list-style-type: none"> • Relativamente conservadora • Técnicas establecidas • Una cantidad importante de experiencia (<i>know-how</i>) • Utilización de las ganancias para financiar I+D 	<ul style="list-style-type: none"> • Innovadora • Técnicas de vanguardia • Experiencia o práctica experimental (<i>experimental know-how</i>) • Utiliza el dinero de los inversionistas para financiar I+D
Valuación	<ul style="list-style-type: none"> • Modelos de negocio parecidos • Metodología constante (EV/EBITDA) • Instinto financiero (<i>finance driven</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Distintos modelos de negocio • Ninguna metodología cubre todo • Instinto de opinión/noticia

Fuente: Keegan (2008).

Según Darby y Zucker (2002), la probabilidad de que una empresa biotecnológica llegue a cotizar en algún mercado accionario se ve incrementada con la calidad de la base científica (uso de la técnica del ADN recombinante, número de artículos científicos trascendentes, número de patentes biotecnológicas, etc.) de la empresa. Todas las empresas que salen a bolsa, tienen la esperanza de ser el siguiente Genentech, pero sólo aquellas con una fuerte base científica son las que atraen grandes inversiones de capital.

Sweeny (2002) es muy pertinente al mencionar que mientras es útil distinguir las empresas farmacéuticas establecidas de las empresas biotecnológicas, en la práctica la distinción se está volviendo borrosa. Es decir, las empresas establecidas recurren cada vez más a las técnicas y enfoques biotecnológicos para descubrir y probar nuevos fármacos, o directamente a través de alianzas, en tanto que las empresas biotecnológicas también se encuentran realizando fármacos de molécula pequeña (*small molecule drugs*). Algunas de las más importantes empresas de biotecnología ya establecidas como Amgen (10,000 empleados aproximadamente e ingresos por US\$5,500 millones de dólares en 2002), comienzan a tener un tamaño que se compara con las empresas farmacéuticas tradicionales.

Por lo general, las empresas de alta tecnología (*high-tech companies*) han preferido utilizar sociedades de capital de riesgo para la aportación de capital (*equity joint ventures*) como un medio

importante de cooperación, pero de manera gradual han comenzado a experimentar con otras formas de cooperación como señalan Baeyens *et al.* (2005), Campart y Pfister (2007) y Roijackers y Hagedoorn (2006).

En su totalidad, el mercado mundial de los productos farmacéuticos con aplicaciones en humanos derivados de la biotecnología moderna supera los US\$40,000 millones de dólares (de los cuales alrededor de US\$28,000 millones de dólares corresponde al mercado norteamericano), valor que representa aproximadamente el 10% del total de la industria farmacéutica. Las cinco empresas biotecnológicas norteamericanas más importantes que son Genentech, Amgen, Biogen, Chiron y Genzyme, poseen alrededor de una quinta parte del mercado mundial del área biotecnológica (Ramírez y Uribe, 2007). Según Keegan (2008), las empresas biotecnológicas más grandes a fines de 2006 eran Amgen y Genentech, y tenían unos márgenes operativos del 27% y 34%, respectivamente, y márgenes de beneficios netos del 21% y 23%, respectivamente.

Por otro lado, la biotecnología moderna no se caracteriza por ser una industria intensiva en mano de obra. Según Ramírez y Uribe (2007), en Estados Unidos existían en 2001, alrededor de 1,460 empresas biofarmacéuticas que daban empleo aproximadamente a 191,000 personas. En 2000, en la Unión Europea existían 1,570 empresas en donde laboraban 65,000 empleados. De esta manera, el tamaño promedio de las empresas biotecnológicas es entre 40 y 130 empleados. Aunque esta rama industrial no genera un número importante de empleos directos, los empleos indirectos generados sí son apreciables. Además, los recursos humanos que precisa esta industria son de una muy alta especialización, lo cual es una característica que distingue a las empresas generadoras de riquezas y a los países económicamente desarrollados. De hecho, como lo indican Baeyens *et al.* (2005), las empresas de alta tecnología se consideran como importantes conductores de desarrollo económico.

Hand (2003) señala que hasta diciembre de 1999 existían entre 1,200 y 1,300 empresas biotecnológicas en Estados Unidos, de las cuales una cuarta parte cotizaban en algún mercado accionario. También, la industria biotecnológica norteamericana empleaba directamente más de 150,000 personas e indirectamente generaba casi 300,000 empleos a través de empresas que suministraban *inputs*, bienes, o servicios para la industria y empleados.

Keegan (2008) distingue tres distintas oleadas de formación de empresas biotecnológicas que son las siguientes:

1. 1976-1985: este período se caracterizó por empresas que se centraban en técnicas de biotecnología recombinante para desarrollar versiones humanas de proteínas terapéuticas y anticuerpos monoclonales. Las empresas incipientes se orientaban a tener un amplio rango de programas de descubrimiento y desarrollo, unido con el uso de tecnologías recombinantes para alcanzar sus objetivos. Aunque desde la perspectiva científica esto resultó bastante apasionante, desde un contexto terapéutico estos fármacos no fueron innovadores.

2. 1986-1992: este período tendió a centrarse en ciertas áreas de enfermedades y también se dirigió al desarrollo de fármacos de molécula pequeña, además de fármacos biológicos. El fenómeno de las alianzas con socios, sobretudo empresas farmacéuticas, se convirtió en un componente cada vez más importante para la estrategia de captación de recursos.

3. 1992-2000: se caracterizó por la oleada de la genómica impulsada por el *proyecto genoma humano*⁹⁷ y también alimentada por una enorme presión para transformar la productividad de I+D. Es en esta oleada donde comenzó la industrialización de la biotecnología y trajo al mercado una serie de empresas plataforma.

Kasch y Dowling (2008) estudian empíricamente los determinantes que afectan una estrategia de comercialización en la industria biotecnológica de Estados Unidos haciendo uso de un conjunto de datos de 101 productos de empresas biotecnológicas jóvenes. También sobre las empresas de biotecnología de Estados Unidos es importante lo que señala Lavoie (2004), ya que, en general, estas empresas invierten con una tasa más acelerada por período y enfrentan un régimen regulatorio nacional menos incierto y riesgoso, a diferencia de otras empresas biotecnológicas como las europeas y japonesas. Esta situación conduce a una asimetría en las estrategias para manejar la opción de invertir en I+D en biotecnología, es decir, las empresas norteamericanas imponen un criterio de decisión menos riguroso respecto de las empresas europeas y japonesas, para evaluar y administrar sus oportunidades de inversión en I+D en biotecnología.

McMillan y Thomas (2005) (ver también Bogdan y Villiger (2010)) encuentran que las empresas de biotecnología más antiguas tienen valuaciones bursátiles considerablemente más altas, y que estas empresas tienen pocas personas con nivel de estudios de doctorado que ocupaban el puesto de Director General (*Chief Executive Officer*, CEO). Estos resultados sugieren que a menudo los mercados bursátiles toman en cuenta de manera favorable a las empresas biotecnológicas más antiguas o maduras y que se encuentran dirigidas por administradores profesionales más que por científicos. Estos autores utilizan como metodología un grupo de indicadores de ciencia y tecnología para evaluar el desempeño bursátil de una empresa y proponen tres variables que pueden explicar las diferencias en cómo los inversionistas consideran (valúan) una empresa de biotecnología particular: la edad de la empresa, existencia o no de estudios de doctorado del CEO, el porcentaje del equipo de la alta dirección (*top management team*, TMT) que tiene estudios de Doctorado.

Es importante señalar que los resultados del estudio de McMillan y Thomas (2005), tienen como base una muestra relativamente pequeña de empresas biotecnológicas, lo que en términos estadísticos afecta la importancia de sus resultados. Sin embargo, estos estudios proporcionan un primer indicio de que el mercado bursátil no valúa las empresas de biotecnología sólo en función de sus características tecnológicas, sino que también toman en cuenta la confianza que poseen las empresas establecidas y la capacidad de los administradores profesionales. Por otro lado, Baeyens *et al.* (2005) encuentran que los inversionistas en biotecnología de etapa temprana, se enfocan a menudo en los aspectos tecnológicos más que en los aspectos del equipo directivo.

Por otra parte, y para tener una idea de cuáles son las empresas farmacéuticas y biofarmacéuticas más importantes en la actualidad en cuanto a ventas e inversión en I+D el Cuadro 3.3 presenta un resumen de las mismas.

⁹⁷ A principios de la década de 1980, mapear y secuenciar el genoma humano en su totalidad, era una idea muy aventurada. Sin embargo, estas ideas se formalizaron en la década de 1990 en uno de los proyectos más grandes de cooperación internacional, el proyecto genoma humano (Noguera y Ruiz, 2000).

Cuadro 3.3: Empresas Farmacéuticas y Biofarmacéuticas más Importantes en 2010 por Ventas e Inversión en I+D

Empresa Farmacéutica	Ingresos en 2010 (millones de dólares)	Empresa Biofarmacéutica	Ingresos en 2010 (millones de dólares)	Empresa Biofarmacéutica	Inversión en I+D en 2010 (millones de dólares)
Pfizer	US\$58,523	Roche	US\$35,629	Roche	US\$7,845
Novartis	US\$44,420	Amgen	US\$15,053	Amgen	US\$2,894
Merck & Co.	US\$39,811	Novo Nordisk	US\$10,835	Novo Nordisk	US\$1,712
Sanofi	US\$37,403	Merck Serono	US\$7,641	Merck Serono	US\$1,550
GlaxoSmithKline	US\$36,156	Baxter BioScience	US\$5,640	Biogen Idec	US\$1,248
AstraZeneca	US\$32,515	Biogen Idec	US\$4,547	Baxter	US\$915
Johnson & Johnson	US\$22,396	CSL Ltd.	US\$3,930	Genzyme	US\$847
Eli Lilly & Co.	US\$21,685	Genzyme	US\$3,417	Allergan	US\$805
Abbott Laboratories	US\$19,894	Allergan	US\$1,419	CSL Ltd.	US\$280
Bristol-Myers Squibb	US\$19,484	Alexion Pharma	US\$541	Alexion Pharma	US\$98
Teva	US\$16,121				
Takeda Pharma	US\$14,829				
Bayer Schering	US\$14,485				
Boehringer-Ingelheim	US\$12,883				
Astellas	US\$11,161				
Daiichi-Sankyo	US\$10,794				
EISAI	US\$8,542				
Otsuka Pharmaceutical	US\$8,440				
Gilead Sciences	US\$7,390				
Mylan	US\$5,404				

Fuente: www.contractpharma.com

3.3.2 Fusiones, Adquisiciones y Alianzas

Una ventaja de los contratos de sociedad o contratos de asociación (*contractual partnerships*) sobre las alianzas de aportación de capital (*equity alliances*), es que el primer grupo de contratos proporciona socios en investigación con un alto grado de flexibilidad y permite cambiar la investigación de un campo tecnológico a otro. Por otra lado, los contratos de investigación (*research contracts*) son ejemplos de contratos de asociación que regulan la cooperación en I+D en donde un socio, por lo general una empresa grande, contrata con otra, con frecuencia una empresa pequeña, para desarrollar una tecnología específica (Roijsackers y Hagedoorn, 2006).

Como ya se mencionó en forma breve, durante los inicios de la industria biotecnológica y en particular en el período 1975-1990, como lo indican Roijsackers y Hagedoorn (2006), la mayor parte de las grandes empresas farmacéuticas establecidas, comenzaron a explotar la biotecnología a través de un número pequeño de contratos de investigación con las primeras empresas biotecnológicas. Hoy en día, casi todas las empresas farmacéuticas dependen de forma importante de alianzas estratégicas con empresas de biotecnología (Hartmann y Hassan, 2006; Kellogg y Charnes, 2000; Demirer, Charnes y Kellogg, 2003 y 2007).

A este respecto, también Roijsackers y Hagedoorn (2006), señalan que las alianzas de aportación de capital son útiles para incrementar la interdependencia entre los socios de investigación mientras que los contratos de asociación son relaciones altamente flexibles. En un número de sectores de alta tecnología, como tecnología de la información y farmacéuticos, los altos costos en I+D y los ciclos tecnológicos cortos implican que la mayor parte de las empresas sean incapaces de permanecer actualizadas con respecto a los últimos desarrollos tecnológicos dependiendo solamente de su investigación interna. De esta manera, muchas empresas de alta

tecnología se acoplan en un portafolio de asociaciones de investigación flexibles basadas en contratos, y con esto tienen la capacidad de monitorear el desarrollo de diferentes tecnologías y al mismo tiempo pueden concentrar sus esfuerzos en investigación interna en pocos proyectos de desarrollo más prometedores.

En la segunda mitad de la década de 1980, muchas empresas farmacéuticas comenzaron a desarrollar estrategias de más largo plazo teniendo en cuenta la biotecnología. Una vez que estas empresas podían determinar qué tecnología sería crucial para su competitividad futura, comenzaron a desarrollar internamente esta competencia. Una forma trascendental de hacer esto más rápido fue mediante la adquisición de alguna empresa exitosa de biotecnología. Esto condujo a una ola de adquisiciones y fusiones entre empresas existentes y nuevas empresas durante la segunda mitad de la década de 1980 y la primera mitad de la década de 1990. Un ejemplo claro y conocido de esta nueva estrategia fue la adquisición de la primera y más grande de las empresas biotecnológicas, Genentech, por Hoffman-La Roche en 1990 (Roijsackers, 2003).

Para abordar de manera más efectiva sus dificultades iniciales, las primeras empresas de biotecnología podían seguir dos estrategias o, en ciertos casos, una combinación de ellas. La primera estrategia abierta a ellas, era actuar como un proveedor de “servicios de conocimiento” ya sea de información, consultoría, y contratos de I+D, o realizar productos intermedios como reactivos, enzimas, o equipo especializado para otras empresas farmacéuticas en lugar de producir nuevos fármacos. En este papel, las primeras empresas de biotecnología actuaban esencialmente como un departamento externo de I+D para una empresa farmacéutica, ya sea realizando investigación por contrato o a través de sociedades de I+D con estas empresas (Roijsackers, 2003).

La otra estrategia para las primeras empresas biotecnológicas era mantener sociedades entre empresas (*inter-firm partnerships*) con el fin de acceder a los fondos de las empresas farmacéuticas ya establecidas, compartiendo a cambio su experiencia en biotecnología. Estas sociedades entre empresas fueron un importante elemento para las estrategias iniciales de comercialización de las primeras empresas biotecnológicas (Campart y Pfister, 2007; Roijsackers, 2003).

En la década de 1990, una onda de fusiones de grandes empresas farmacéuticas transformó la estructura de la industria farmacéutica. Para el año 2000, las 10 empresas farmacéuticas más grandes representaban el 48% de las ventas farmacéuticas mundiales, más o menos alrededor del 20% en 1985 (Danzon *et al.*, 2004). Actualmente, ocho de las diez empresas más importantes son producto de las fusiones horizontales⁹⁸ entre dos o más empresas farmacéuticas grandes, de las cuales todas se llevaron a cabo desde 1989 (ver Cuadro 3.4). Robinson y Stuart (2002) realizan un interesante estudio en el que hacen un análisis pormenorizado de 126 contratos de alianzas estratégicas, que se firmaron para patrocinar investigación biotecnológica con base genómica en una primera etapa en pequeñas empresas de I+D. Todos estos contratos recomiendan realizar las decisiones de inversión en etapas o fases con el fin de capturar el valor de la opción referida a la resolución secuencial de la incertidumbre.⁹⁹

⁹⁸ Las fusiones horizontales se refieren a las agrupaciones de empresas que obtienen productos iguales o similares, y realizan sus operaciones en los mismos mercados. Con las fusiones horizontales se elimina competencia, se aumenta la cuota de ventas y se tiene la posibilidad de obtener efectos sinérgicos positivos.

⁹⁹ En el siguiente capítulo se explicará la forma en que entra la Teoría de Opciones Reales en el proceso de desarrollo de un fármaco.

Cuadro 3.4: Historial de Fusiones de las 10 Empresas Farmacéuticas más Importantes en 2004 por Ventas Mundiales

<i>Ranking</i> /Empresa Actual	Grandes Corporaciones que se han Fusionado desde 1989 para Crear la Empresa Actual
1. Pfizer	Pfizer, Warner-Lambert, Pharmacia, Upjohn, Monsanto
2. GlaxoSmithKline	Glaxo, Wellcome, SmithKline Beckman, Beecham
3. Sanofi-Aventis	Rhone-Poulenc, Rorer, Hoechst, Marion Merrell Dow, Sanofi
4. Johnson & Johnson	
5. Merck	
6. Novartis	Ciba-Geigy, Sandoz
7. Astrazenaca	Astra, Zeneca
8. Roche	Roche, Syntex, Genentech
9. Bristol-Myers Squibb	Bristol-Myers, Squibb, DuPont Pharmaceuticals
10. Wyeth	American Cyanamid, American Home Products, Genetics Institute

Fuente: The Congress of The United States. Congressional Budget Office (2006).

Desde hace poco tiempo las grandes empresas farmacéuticas que buscan importantes ganancias al menor costo posible han contratado a empresas más pequeñas de países como la India, China y de países de Europa del Este para llevar a cabo parte de los procesos de desarrollo y producción. De hecho, Kyle (2004) encuentra que las grandes empresas farmacéuticas pueden localizar sus laboratorios de I+D en una variedad de formas. Esto es, muchas de estas empresas tienen diversos laboratorios de descubrimiento de fármacos, localizados generalmente en al menos dos continentes. Otras, como Eli Lilly, que lleva acabo la mayor parte de su investigación en Indianápolis, Estados Unidos, tiene instalaciones de I+D lejos de la mayoría de laboratorios farmacéuticos de I+D y muy cerca de las principales universidades que hacen investigación.

Las alianzas son muy importantes para las empresas de biotecnología, así como para sus inversionistas. Producto de una buena alianza, una empresa de biotecnología se beneficia del efectivo recibido, por lo general, como forma de un pago adelantado y como pagos por una patente. Además de agregar valor, las alianzas entre empresas farmacéuticas y biotecnológicas también cumplen una función en el ámbito financiero al asignar una valuación adecuada a las pequeñas empresas de biotecnología. Es así que las empresas de biotecnología confían ampliamente en las alianzas con empresas farmacéuticas con el fin de financiar sus gastos en I+D, y las empresas farmacéuticas confían ampliamente en las alianzas para complementar su I+D interna (Keegan, 2008; Nicholson *et al.*, 2002). Según Bobulescu y Soulas (2006), las alianzas entre las pequeñas empresas de biotecnología y las grandes empresas farmacéuticas se llevan a cabo sobre una base de ganar-ganar. Así, estos autores detallan las ventajas de las grandes empresas farmacéuticas y de las pequeñas empresas biotecnológicas cuando mantienen una alianza.

En la opinión de Keegan (2008), las empresas biotecnológicas firman alianzas por muchas razones, entre las que se incluyen el acceso a la tecnología a otras empresas, señalización externa (*external signalling*), generación de efectivo y distribución del riesgo. En términos de la valuación de empresas de biotecnología que se encuentran en una etapa temprana, se ha visto que terceros (empresas e inversionistas) confían en la prominencia de los asociados de esas empresas para evaluar la calidad. Es decir, una de las consecuencias de las alianzas es que los

inversionistas analizaran qué empresas biotecnológicas están firmando acuerdos y la cuantía de los desembolsos, y harán conclusiones sobre la calidad de los productos de las mismas. Para empresas e inversionistas que financian el sector es una manera de descubrir qué empresas son de alta calidad y cuáles no. En el mismo sentido, Nicholson *et al.* (2002) encuentran que aquellas empresas de biotecnología que firman acuerdos reciben en esencia valuaciones más altas de capitalistas de riesgo y del mercado accionario. De este modo, una empresa biotecnológica que se encuentra desarrollando su primer producto se ve beneficiada de formar una alianza con una empresa farmacéutica, ya que enviará una señal positiva a los posibles o futuros inversionistas.

Sin embargo, las disputas que tuvieron la empresa farmacéutica Bristol-Myers Squibb y la empresa biotecnológica ImClone Systems relacionadas con su asociación para desarrollar un nuevo fármaco contra el cáncer ha puesto bajo escrutinio a todas las alianzas entre empresas innovadoras de investigación y las grandes empresas farmacéuticas.

En resumen, el crecimiento de asociaciones o sociedades en I+D en biotecnología farmacéutica, ante todo se debe a la necesidad de las grandes empresas farmacéuticas para acceder a la reciente explosión del conocimiento biotecnológico y a una diversidad de ideas y nuevos enfoques de investigación. Sin embargo, la evidencia empírica acerca de los efectos de las fusiones en el desempeño de las empresas farmacéuticas es escasa, y esto se debe a que la longitud del proceso de desarrollo de fármacos ocasiona que la evaluación del desempeño en I+D requiera de más años de información post fusión que la existente hasta ahora.

3.4 Propiedad Industrial, Capital Intelectual e I+D en la Industria Farmacéutica/Biotecnológica

3.4.1 Patentes

Dentro de los derechos de la propiedad industrial se tienen las patentes y los diseños industriales. En términos generales, se entiende por patente como aquel título legal que concede a su propietario el derecho exclusivo para hacer uso de una invención para una limitada área y tiempo disuadiendo a otros de, entre otras cosas, fabricar, usar o vender sin autorización. La explicación de porqué las patentes son muy importantes para las empresas farmacéuticas y biotecnológicas se sigue directamente del proceso de I+D. Esto es, por lo general, se invierten cientos de millones de dólares para descubrir, desarrollar y obtener la aprobación regulatoria de un nuevo fármaco, con la falta de protección de una patente, o alguna barrera equivalente, los imitadores podrían obtener sin gran esfuerzo la aprobación (como innovadores) de la correspondiente agencia regulatoria y duplicar el compuesto con una pequeña fracción de los costos del verdadero innovador, por lo que la protección por patente evita problemas de *free-riding*. En esencia, los costos de imitación en los productos farmacéuticos son extremadamente bajos en relación con los costos del innovador para el descubrimiento y desarrollo de un nuevo compuesto (Grabowski, 2002).

Nikulainen *et al.* (2006) indican que se deben emplear apropiadamente el uso de los términos “invención” e “innovación”.¹⁰⁰ Estos autores argumentan que una invención se define generalmente como una nueva idea, mientras que una innovación se define como una invención comercializada. Sin embargo, la línea entre estas dos definiciones con frecuencia es borrosa. En ocasiones, una invención, e incluso una patente, pueden tener un gran valor económico a pesar

¹⁰⁰ Para más detalles se puede ver SCHUMPETER, J., *The Theory of Economic Development: An Inquiry into Profits, Capital, Credit, Interest, and the Business Cycle* (Transaction Publishers, Estados Unidos, 1983).

de estar siendo comercializados como tales, y una patente comercializada puede agregar o emplear varias invenciones (Bobulescu y Soulas, 2006; Magazzini *et al.*, 2008).

Las patentes tienen una gran importancia para capturar el valor de los activos intangibles en un negocio de conocimiento intensivo (*knowledge-intensive business*). Potencialmente, las patentes pueden generar y respaldar los ingresos a través de dos formas: por un lado, pueden comercializarse (*traded*) o ser dadas en licencia o licenciadas (*licensed out*) a un tercero y, por otra parte, pueden otorgar importante protección para las tecnologías de producción o para los productos que se están negociando (Nikulainen *et al.*, 2006).

Las patentes son reconocidas por los investigadores económicos como un indicador implícito en la actividad que se relaciona con la innovación. Aunque existen otros instrumentos jurídicos para proteger la propiedad intelectual, las patentes siguen siendo las más comunes (Nikulainen *et al.*, 2006). Cabe señalar que si bien es cierto que las patentes proporcionan fuertes estímulos para asegurar la innovación al garantizar el retorno sobre la inversión en I+D, también es cierto que se generan distorsiones de mercado inherentes al monopolio, que limitan la actividad de la competencia y de los imitadores. “Así, en teoría, la duración óptima de una patente es aquella que permite que el beneficio marginal de un aumento en la protección, en términos de desempeño innovador, sea igual a su costo marginal en términos del bienestar social” (Guzmán y Zúñiga, 2004).

En Estados Unidos, la protección de las patentes tiene una duración aproximada de 17 años y en la Unión Europea está limitada a 10 años, después de la aprobación final, a partir de octubre de 2002 por el Parlamento Europeo. En México, las patentes tienen una duración de 20 años improrrogables. Ahora, la vida efectiva de una patente para fármacos dura aproximadamente de 11 a 12 años. Cuando vence la patente, otros fabricantes pueden producir el fármaco en forma genérica o bajo un nombre comercial distinto. Es importante también aclarar que las patentes no proporcionan un monopolio en el tratamiento de cierta enfermedad; es decir, otras empresas farmacéuticas o biotecnológicas tienen la libertad de producir distintos fármacos para tratar la misma enfermedad (Cassimon, *et al.*, 2004; KPMG, 2006).

Como se ha visto, una importante cuestión en la industria biotecnológica es la propiedad industrial, así algunos autores como Keegan (2008), argumentan que el ámbito de la protección de patentes de hecho define la industria. La protección de los fármacos exitosos a través de patentes es necesaria con el fin de compensar las pérdidas incurridas con aquellos fármacos que tienen un resultado no favorable o un fracaso. También, el registro de una patente se entiende como el premio que recibe un inventor por los descubrimientos que beneficiarán a la humanidad (Glaser, 2007). Como ya se mencionó, las patentes se utilizan no sólo para proteger el capital intelectual, sino que también pueden servir como un producto comercial (Nikulainen *et al.*, 2006).

Baeyens *et al.* (2005) señalan que aunque los derechos de propiedad industrial pueden proteger la tecnología de empresas biotecnológicas, no protegen a estas empresas contra tecnologías superiores o productos desarrollados por los competidores, ni contra la competencia directa de grandes empresas farmacéuticas. De esta manera, mantener un avance tecnológico se vuelve un factor de riesgo para las empresas biotecnológicas, ya que el largo período de desarrollo de un fármaco, incrementa la probabilidad de que una tecnología se vuelva obsoleta.

Según Nikulainen *et al.* (2006), el patentar reduce el nivel de información asimétrica entre inventores e inversionistas y proporciona para la empresa garantías o colaterales; ambos son importantes medios para controlar el riesgo de los inversionistas. El patentar proporciona en especial a empresas más pequeñas, una oportunidad para obtener financiamiento con términos

razonables. También cabe señalar que las grandes empresas tienen la capacidad y recursos para patentar incluso invenciones “insignificantes” en tanto que las empresas más pequeñas deben enfocarse en adquirir protección sólo para las invenciones más “importantes”. Las actividades de patentación también se pueden ver como una medida central respecto a la intensidad de innovación en las empresas.

Para compensar la corta vida efectiva de una patente¹⁰¹ que inevitablemente tienen los productos farmacéuticos, ha sido posible una extensión al período de protección legal (restablecimiento del período de patente (*patent term restoration*))¹⁰² desde 1984 en Estados Unidos y desde 1988 en Japón. De la misma manera, Europa ha introducido los *Supplementary Protection Certificates* (SPCs) para productos farmacéuticos que proporcionan un máximo de protección legal de 15 años después de la primera autorización para la comercialización en la Unión Europea, sujeto a un término máximo SPC de cinco años (Grabowski, 2002; Keegan, 2008).

Asimismo, en la industria farmacéutica/biotecnológica puede ser que haya extensiones disponibles a través de la administración del ciclo de vida de los fármacos mediante el uso de formas alternativas de otorgamiento pero se pierde en lo esencial la “composición de la sustancia o materia” de la patente. Esta patente cubre la composición química del fármaco. Las empresas también pueden intentar y extender el ciclo de vida de un cierto fármaco solicitando patentes adicionales que cubran nuevos usos, indicaciones, dosis y cambios en la composición del fármaco. De la misma forma, cuando llega a su fin la vigencia de una patente, la empresa farmacéutica deseará producir el fármaco de su interés con una forma cristalina distinta a la original con la finalidad de protegerlo mediante una patente con la nueva forma cristalina específica. Con este planteamiento, la empresa farmacéutica evitará que otras empresas competidoras produzcan una versión genérica con dicha forma cristalina (Glaser, 2007; Keegan, 2008).

La industria farmacéutica/biotecnológica se ve beneficiada también por la exclusividad de comercialización o exclusividad comercial (*marketing exclusivity*), que viene dada por la concesión de derechos exclusivos de comercialización. La exclusividad opera de manera independiente a la cobertura de la patente, y tiene distintos tiempos de vencimiento, por ejemplo, en Estados Unidos la exclusividad en pediatría tiene una duración de seis meses mientras que un incentivo (estímulo) para el tratamiento de enfermedades poco frecuentes o raras (por lo general, aquellas que afectan menos de 200,000 personas en Estados Unidos),¹⁰³ llamado condición o estatus de fármaco huérfano (*orphan drug status*),¹⁰⁴ tiene una duración de

¹⁰¹ La vida efectiva de una patente se refiere al tiempo que transcurre desde que se aprueba el fármaco para su comercialización hasta que expira la protección de los derechos de propiedad industrial.

¹⁰² En Estados Unidos, la Ley Hatch-Waxman (*Hatch-Waxman Act*) ha existido desde 1984. Esta ley proporciona el restablecimiento del término de una patente perdido durante los períodos de desarrollo clínico y de la aprobación regulatoria, hasta un máximo de cinco años adicionales a la vida de la patente (Grabowski, 2002).

¹⁰³ Agrupando las enfermedades raras, dejan de ser en absoluto “raras”. De hecho, según el *National Institutes of Health*, entre 25 y 30 millones de norteamericanos tienen una de las cerca de 7,000 enfermedades que son oficialmente denominadas como “raras” y que afectan cada una menos de 200,000 personas en Estados Unidos (PhRMA, www.phrma.org).

¹⁰⁴ En términos no formales, un producto farmacéutico es denominado “fármaco huérfano” cuando a pesar de su validez clínica no es rentable y, por esta razón, no es interesante para la mayoría de empresas que integran la industria farmacéutica/biotecnológica. Como se verá en el Capítulo V, el concepto de “fármaco huérfano” estará incorporado en el caso de valuación de la empresa biotecnológica mexicana Instituto Bioclon.

siete años en Estados Unidos y 10 años en Europa. Así, es importante advertir que un fármaco puede tener una patente y/o exclusividad o ninguna de ellas (Keegan, 2009).¹⁰⁵

3.4.2 Capital Intelectual

Hermans y Kauranen (2003) emplean el concepto de capital intelectual agrupándolo en tres categorías: capital humano (*human capital*), capital interno (*internal capital*) y capital relacional (*relational capital*). Teóricamente, las interacciones entre el capital humano, el capital interno y el capital relacional son importantes para la creación de valor en las empresas. El capital humano se compone de las habilidades y competencias de los empleados de una empresa. El capital estructural o interno se refiere a la capacidad de una empresa para organizar sus actividades de una manera tal que pueda convertir el conocimiento tácito o implícito en derechos de propiedad intelectual propiedad de la empresa. Por último, el capital relacional hace hincapié en la importancia de las conexiones externas, por ejemplo, con clientes u otros socios.

Por otra parte, Gleason y Klock (2006) analizan el concepto de capital intangible en la industria farmacéutica y, en particular, encuentran que el capital en I+D de la industria farmacéutica juega un papel muy importante en la valuación de empresas de esta industria. Rubio (2006) señala que el llamado capital intelectual, es lo que separa el Valor de Mercado de una empresa y su Valor Contable. Muchas empresas de nueva tecnología poseen un componente importante de capital intelectual, no representado en la información contable, y este elemento es el que precisamente generará valor para la empresa en el futuro.

3.4.3 Investigación y Desarrollo

Por lo general, la noción de Investigación y Desarrollo o I+D (*Research and Development, R&D*) se refiere a las actividades básicas, valga la redundancia, de investigación y desarrollo que tienen como objetivo incrementar el conocimiento científico y tecnológico, y la aplicación de este conocimiento en la creación de nuevos y mejores productos y procesos (Roijackers, 2003).

La mayor parte de la investigación en biotecnología se hace en empresas privadas, las cuales tienen establecidas sus oficinas centrales en países industrializados. Lavoie (2004) después de un análisis de simulación, da una explicación de porqué Estados Unidos es el líder mundial en biotecnología y, en general, de porqué mantiene un liderazgo en las industrias de alta tecnología, y expone que el elemento clave yace dentro de la estructura del proceso económico central de ese país al tener una capacidad madura para crear, desarrollar y comercializar nuevas tecnologías. Así, el liderazgo de Estados Unidos en biotecnología se estableció con el nacimiento de la industria, ya que los científicos de este país asumieron un liderazgo dominante en una edad temprana de la ciencia emergente.

Una de las razones por las cuales la I+D es demasiado costosa en la industria farmacéutica/biotecnológica, se debe a que la mayor parte de los candidatos a fármacos fracasan en llegar al mercado, esto es, de cada 13 fármacos que comienzan las pruebas en animales sólo uno llega al mercado. Este fracaso se puede deber a cuestiones de toxicidad, carcinogenicidad, dificultades en la fabricación, características poco convenientes en relación a la dosificación, escasa eficacia, factores económicos y competitivos, y a otros problemas diversos (Grabowski,

¹⁰⁵ Aunque no se trata en este trabajo, la valuación de patentes es un tema de mucha importancia, ya que su valor es necesario por ejemplo en la renovación, compra y venta de licencias. Para más detalles ver Pitkethly (1997) y Schwartz (2004).

2002). Favato (2001) indica algunos de los riesgos más comunes relacionados con la I+D farmacéutica, y éstos se muestran en el Cuadro 3.5.

Cuadro 3.5: Riesgos más Frecuentes Relacionados con la I+D Farmacéutica

Toxicología	Especificaciones no cumplidas para el rango de dosis requerido, carcinogenicidad, embriotoxicidad.
Farmacología Clínica	Biodisponibilidad desfavorable o adversa, interacción adversa con los fármacos comúnmente utilizados, interacción con los alimentos.
Desarrollo Clínico	Eficacia insuficiente, similitud con perfiles clínicos de competidores, efectos adicionales, problemas de seguridad, efectos adversos para ciertos grupos de edad o fenotipos genéticos.
Química	Formulación preferencial no factible o demasiado costosa.
Desarrollo Químico	Dificultades de exclusividad.
Costos	Actividades dentro del desarrollo que exceden el presupuesto.
Programa	Retrasos debido a problemas en la entrega de materiales para los ensayos clínicos, conflictos de prioridad entre los proyectos de desarrollo, problemas en el reclutamiento de pacientes, modificaciones al plan de desarrollo clínico.
Registro	Cambios en el entorno regulatorio, ausencia de directrices, distintos requisitos nacionales.
Comercialización	Participación en el mercado, desempeño competitivo, postura de los médicos, conformidad de los pacientes y erosión de la cuota de mercado de genéricos.

Fuente: Favato (2001).

3.4.4 Fármacos Biológicos

Los fármacos biológicos, biomedicamentos o biofármacos (*biologic drugs* o *biologicals*), que incluyen a los fármacos biotecnológicos (fármacos derivados de procesos biotecnológicos), tienen una oportunidad ligeramente mayor (en varios puntos porcentuales y al parecer está creciendo) de llegar al mercado (tienen una mejor probabilidad de éxito en los ensayos clínicos) con respecto a la que tienen las pequeñas moléculas tradicionales, aunque el costo de producción de los fármacos biológicos es significativamente mayor. Estos fármacos precisan de técnicas de fabricación sumamente sofisticadas y costosas, lo que significa que sus precios a menudo sean más altos que los correspondientes a los fármacos tradicionales (de pequeñas moléculas).

De esta manera, los fabricantes de fármacos biológicos deben programar una fuente viva para fabricar a gran escala un material biológico concreto. Por lo general, es más difícil asegurar la pureza en la fabricación de fármacos biológicos que en el caso de los fármacos tradicionales. Además, los fármacos biológicos a menudo se destruyen en el sistema digestivo, así que sólo se pueden administrar por inyección, aunque es importante mencionar que los fármacos biológicos tienen pocos efectos secundarios. Por otro lado, los fármacos tradicionales son compuestos de pequeña molécula que son químicamente sintetizados y, por lo general, constan de sustancias químicas puras. Son más fáciles de fabricar, y también más viables de analizar después de que son fabricados.

3.4.5 Fármacos Genéricos

Para las empresas farmacéuticas/biotecnológicas el factor tiempo es muy importante, ya que la patente de un fármaco en la mayor parte de los países tiene una vigencia de 20 años, durante los cuales estas empresas tienen derechos exclusivos sobre la venta del fármaco. Así, cuando vence la patente, otras empresas que no han enfrentado el costo de la investigación clínica, tienen la libertad de manufacturar el fármaco y venderlo como producto genérico sin pagar regalías al propietario original de la patente. Las empresas productoras de fármacos genéricos, solicitan a las autoridades o agencias regulatorias correspondientes, la aplicación o solicitud de genéricos para colocarlos dentro del mercado. Uno de los requerimientos que solicitan las agencias regulatorias para aprobar la venta de estos productos, es la realización de biodisponibilidad y bioequivalencia (Magos y Lorenzana-Martínez, 2009).

Asimismo, con el objeto de reducir los altos costos de los tratamientos médicos, tanto para los pacientes como para las empresas aseguradoras, la mayor parte de los países permiten ya la comercialización de los fármacos genéricos sin que los fabricantes repitan los costosos ensayos clínicos que ya condujeron los productores de los fármacos patentados originalmente (*brand name drugs*). Cuando caduca la patente de un fármaco, es posible para otras empresas farmacéuticas producir dicho fármaco en forma genérica, aunque todavía deberá aprobar las pruebas de calidad y consistencia especificadas en la farmacopea vigente. Sin embargo, estas empresas farmacéuticas podrán darle su propia marca (Glaser, 2007; Juaristi, 2007b).

En la industria farmacéutica/biotecnológica la pérdida de exclusividad puede ser muy costosa a medida que se permite la entrada de competencia con marcas genéricas. Un medicamento genérico es una versión equivalente de un producto farmacéutico original u originador (*originator*) que contiene la misma sustancia farmacéutica activa o principio farmacológico activo (*active drug substance*) pero, por lo general, es de 20 a 80% menos costoso. Por ejemplo, cuando se introdujeron en 2001 las versiones genéricas del antidepresivo Prozac (fluoxetina) de Eli Lilly, el volumen de Prozac cayó de forma estrepitosa, al perder en el plazo de 2 semanas el 73% de su participación en la expedición de nuevas recetas médicas. También es importante advertir que los genéricos en el mercado legal fueron producidos bajo las mismas reglas de control que los fármacos originales “de marca”. De esta manera, los genéricos se pueden administrar sin temor, ya que se tendrá de ellos el efecto esperado (Glaser, 2007; Keegan, 2008).

Es claro que las empresas que desarrollan por primera vez un fármaco exitoso intentarán patentar tantas formas polimórficas como sean posibles; en particular, las que sean más rentables, con la finalidad de impedir la aprobación de modificaciones genéricas que compitan con la original. De esta manera, el productor de un fármaco genérico debe buscar la manera de generar una forma cristalina distinta a la presentada en el fármaco original. Glaser (2007) señala que es una paradoja que si bien los fármacos genéricos no se pueden patentar, no es el

mismo caso de sus distintas formas polimórficas cristalinas. Por consiguiente, los fármacos genéricos como resultado de su forma polimórfica cristalina no necesariamente son una copia idéntica del fármaco original y es así que la insistencia por parte de las agencias controladoras para que un fármaco genérico sea bioequivalente al fármaco original garantiza que las moléculas del fármaco sean las mismas una vez que se disuelvan en el organismo del paciente.

En 2006, los fármacos genéricos representaban en Estados Unidos el 60% del total de fármacos expedidos pero constituían menos del 20% de la inversión farmacéutica (Keegan, 2008). En este mismo año, en los diez principales países productores de medicamentos a nivel mundial (Estados Unidos, Japón, Francia, Alemania, Italia, Reino Unido, España, Canadá, China y Brasil) las ventas de medicamentos genéricos (sin patente) creció 8.9% (logrando ventas por US\$54,800 millones de dólares), creciendo dos veces más rápido que los fármacos protegidos con patente (Juaristi, 2007b; Keegan, 2008).

Es importante señalar que no necesariamente las empresas que producen fármacos genéricos no realizan I+D, pues como indica Juaristi (2007b), estas empresas también mantienen laboratorios dedicados al descubrimiento de nuevos fármacos.

Por otra parte, no todas las entidades moleculares proporcionan funciones terapéuticas únicas. Un número importante de Nuevas Entidades Químicas (*New Chemical Entities*, NCEs) también se conocen como fármacos “yo también” (“*me-too*” drugs). A pesar de este nombre, estos fármacos no necesariamente son imitaciones de otros fármacos. En todo caso, pueden ser productos innovadores que perdieron la carrera como el primer fármaco en el mercado para una cierta clase terapéutica (como antidepresivos, antibióticos, o antihistamínicos). Estos productos pueden beneficiar a los consumidores al competir con y, en ocasiones superando, el fármaco pionero en una cierta clase terapéutica (The Congress of the United States. Congressional Budget Office, 2006).

3.4.6 Fármacos Huérfanos

El nombre de fármacos huérfanos (*orphan drugs*) se designa a los fármacos que se investigan y desarrollan para aplicarlos en el tratamiento de enfermedades poco frecuentes (*rare diseases*). La complejidad de la enfermedad tratada y el limitado potencial de consumo que tendrá el fármaco huérfano, vuelve muy difícil para las empresas el proceso de I+D y la venta de estos productos. En Estados Unidos, la FDA mantiene una oficina que brinda asistencia especial y da concesiones a científicos interesados en desarrollar y obtener la aplicación de un nuevo fármaco huérfano (Magos y Lorenzana-Jiménez, 2009). Como ya se mencionó, una enfermedad poco frecuente es aquella que se presenta en menos de 200,000 personas en el caso de Estados Unidos, o en menos de 5 de cada 10,000 individuos en el caso de la Unión Europea. La *Orphan Drug Act of 1983* de Estados Unidos le proporciona a las empresas ciertos incentivos para desarrollar fármacos, fármacos biológicos y otros terapéuticos dirigidos a tratar enfermedades raras, como beneficios o exenciones fiscales (*tax breaks*) y una exclusividad de 7 años sobre las ventas del producto. Estos incentivos están pensados de esta forma, ya que no sería rentable la fabricación de estos fármacos huérfanos debido a su pequeño mercado potencial (Rydzewski, 2008).

En Estados Unidos, existe *Rare Disease Therapeutics, Inc.*, que es una empresa biofarmacéutica que investiga y produce fármacos dirigidos a países con economías emergentes. Esta empresa fabrica productos farmacéuticos y suplementos alimenticios que se encuentran dirigidos a grupos de consumidores más pequeños. Asimismo, estos fármacos huérfanos se producen con el

fin de cubrir las necesidades de las personas que grandes empresas farmacéuticas ignoran debido principalmente a razones de costo-beneficio.

Cabe mencionar que para este trabajo el tema de los fármacos huérfanos es muy importante, ya que el caso analizado corresponde a la empresa mexicana de antivenenos Instituto Bioclon, S.A. de C.V., y esta empresa posee tres antivenenos con el estatus de fármacos huérfanos dentro de su portafolio de I+D. Como se observa, esta empresa mexicana se encuentra en la situación de que las afecciones hacia las que encuentran dirigidos sus productos exigen importantes inversiones y costos que podrían no amortizarse con las ventas previstas de sus productos.

3.5 Proceso de Desarrollo y Producción de Fármacos

3.5.1 Algunas Cifras y Datos

Hoy en día, la industria farmacéutica/biotecnológica beneficia a millones de personas en todo el mundo, sin embargo, es claro que la forma actual de desarrollar y producir nuevos fármacos es todavía ineficiente. Así, por ejemplo, a pesar de que en Estados Unidos, Europa, Japón y Australia se dedican cada vez más recursos a la investigación médica, no se ha visto un incremento importante en el número de nuevos medicamentos (Juaristi, 2007b). Sin embargo, Cockburn (2007) señala que la aparente desconexión entre el progreso en ciencia básica y el desarrollo de nuevos fármacos ha llevado a las agencias u organismos reguladores, investigadores académicos, analistas de inversión, y a otros participantes a la conclusión de que se ha degradado el mecanismo para traducir la ciencia en fármacos.

Cabe indicar que un fármaco ideal es aquel que es potente, eficaz y que son mínimos sus efectos secundarios no deseados. Sin embargo, la realidad es que no hay un fármaco 100% efectivo y libre de efectos secundarios. Según el *Tufts Center for the Study of Drug Development*, en promedio toma 15 años para que un nuevo fármaco se mueva a partir de la fase de descubrimiento, pase a las pruebas en animales a través de ensayos (o pruebas) clínicos, obtenga los permisos correspondientes de las autoridades reguladoras (o regulatorias) y llegue finalmente al mercado (ver también Baeyens *et al.* (2005)). La Figura 3.1 muestra hasta 2008 los fármacos de biotecnología que se encontraban en desarrollo. Por otro lado, el Cuadro 3.6 muestra algunas categorías seleccionadas de fármacos que se encontraban en desarrollo en 2010.

El descubrimiento y desarrollo de un nuevo agente terapéutico requiere una importante inversión de dinero y tiempo, siendo además este proceso muy riesgoso. Keegan (2008) señala con base en cálculos de la industria que de las 5,000 a 10,000 moléculas analizadas en el proceso de descubrimiento, sólo una de ellas se convertirá en un fármaco aprobado y colocado en el mercado (ver también Baeyens *et al.* (2005)).

Por lo general, el proceso de descubrimiento y desarrollo se puede dividir en cinco etapas diferentes, en las cuales la empresa farmacéutica/biotecnológica reunirá evidencia suficiente con la finalidad de convencer a las autoridades reguladoras correspondientes de que tiene la capacidad de fabricar de manera sistemática un compuesto seguro y eficaz para tratar la condición médica en cuestión. Al final de cada fase, la empresa utiliza la información tecnológica y de mercado revelada hasta ese momento para decidir si continua o abandona el proceso de desarrollo del compuesto (Keegan, 2008; Kellog y Charnes, 2000).

MEDICAMENTOS DE BIOTECNOLOGÍA EN DESARROLLO—POR CATEGORÍA TERAPÉUTICA*



*Algunos medicamentos están listados en más de una categoría.

Figura 3.1: Fármacos Biotecnológicos en Desarrollo hasta 2008 (PhRMA, www.phrma.org).

Cuadro 3.6: Categorías de Fármacos en Desarrollo en 2010

Afectación o Enfermedad	Número de Fármacos en Desarrollo
Alzheimer y otras demencias	98
Artritis	74
Cáncer	878
Cáncer de mama	125
Cáncer de colón	82
Cáncer de pulmón	120
Leucemia	119
Cáncer de piel	86
Trastornos cardiovasculares	237
Diabetes mellitus	193
VIH/SIDA	81
Trastornos mentales y del comportamiento	252
Enfermedad de Parkinson	25
Trastornos respiratorios	234
Enfermedades raras	303

Fuente: PhRMA (www.phrma.org).

Keegan (2008) indica que las cinco etapas del proceso de descubrimiento y desarrollo son las siguientes:

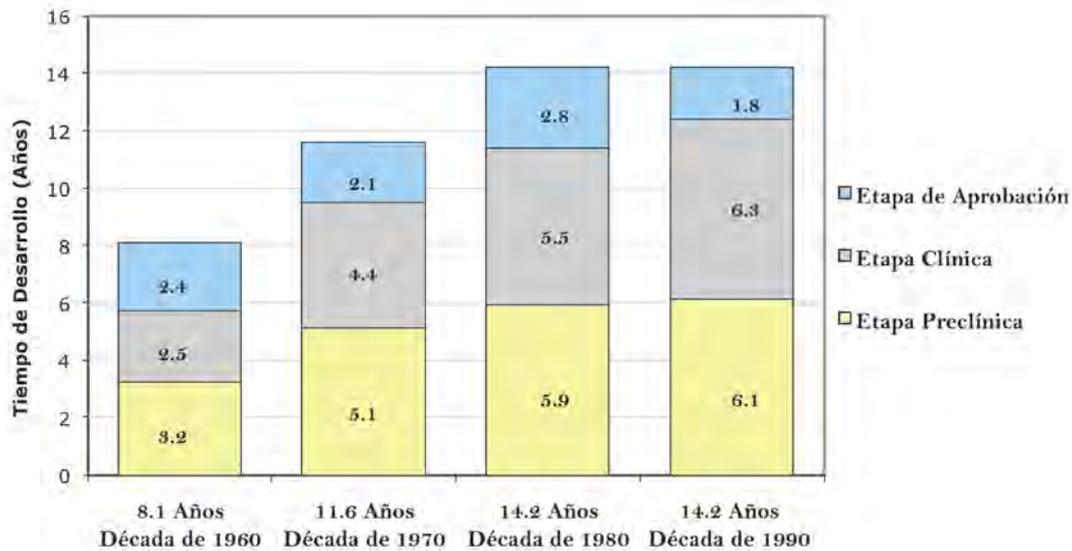
- » *Descubrimiento del fármaco*: el objetivo de esta fase es identificar un candidato a fármaco, llevando a cabo ensayos o pruebas iniciales sobre una variedad de compuestos.
- » *Desarrollo preclínico*: la fase preclínica incorpora una variedad de estudios en animales (ratas, ratones, perros, monos, etc.) que forman parte del paquete de solicitud (*filing package*), la mayoría se completa antes de que el fármaco llegue a humanos. El principal objetivo es cerciorarse de que el fármaco es seguro para proveerse de manera extendida (por un corto período) en humanos.
- » *Fase clínica temprana que comprende los estudios de las Fases 1 y 2*: estos estudios evalúan las propiedades del fármaco en voluntarios sanos y luego en números relativamente pequeños de pacientes. Estos estudios determinan la seguridad y si el nuevo tratamiento da resultados.
- » *Estudios de la Fase 3*: el objetivo de estos estudios es determinar estadísticamente la eficacia y seguridad en pacientes. También, aquí se analiza si el nuevo tratamiento es mejor que el tratamiento estándar o tradicional. En ocasiones, esta última etapa del desarrollo clínico se agrupa con otras fases del desarrollo clínico.
- » *Estudios de vigilancia después del lanzamiento al mercado*: en estos estudios se vigila la seguridad en curso de los fármacos comercializados.

Así, en el caso de Estados Unidos en promedio se requieren 14.2 años para que un nuevo fármaco llegue al mercado. Durante las últimas cuatro décadas han crecido los tiempos en el desarrollo de fármacos, partiendo en promedio de 8.1 años en la década de 1960 a 11.6 años en la década de 1970, con relación al tiempo actual requerido (Keegan, 2008; Kellogg y Charnes, 2000; Demirer, Charnes y Kellogg, 2003 y 2007). DiMasi (2001a y 2001b) indica que la fase preclínica en la década de 1990 tomaba aproximadamente 6 años, la fase clínica 6.3 años y la fase de aprobación 1.8 años. Estos tiempos concuerdan con los cálculos de PhRMA¹⁰⁶ que indica un período de 10 a 15 años para completar las etapas de descubrimiento y desarrollo. Como es de pensar, las empresas farmacéuticas/biotecnológicas están procurando activamente reducir estos calendarios.

La Gráfica 3.1 muestra una síntesis en relación a los tiempos de desarrollo de un fármaco. Como se observa, hasta la década de 1990, el tiempo promedio que se requería hasta la aprobación de un fármaco era de 14.2 años. También es interesante observar como es que la duración de las etapas preclínicas y clínicas han aumentando a través del tiempo, pero esto ha ayudado a que disminuyan los tiempos de aprobación. Sin embargo, actualmente las empresas tratan de reducir estos tiempos, por ejemplo, Novartis se ha fijado el objetivo de 7 años como el tiempo durante el cual un fármaco pasa del laboratorio al mercado (históricamente 11 años) y SmithKline Beecham utiliza un tiempo de 2000 días para el desarrollo clínico. Por otro lado, en Europa son relativamente extensos los retrasos que se dan entre la aprobación del fármaco y su llegada al mercado, por ejemplo, más de 12 meses en Bélgica y Grecia, 9.75 meses en Francia y Suiza, 9.50 meses en Holanda, en contraste con Alemania (sin retraso) o el Reino Unido (0.50 meses) (Cassimon *et al.*, 2004).

¹⁰⁶ www.phrma.org

Gráfica 3.1: Tiempos de Desarrollo de un Fármaco en Estados Unidos
(Cassimon *et al.*, 2004; DiMasi, 2001a)



Cabe señalar que los costos se incrementan dramáticamente justo en el momento en el cual un potencial fármaco comienza a ser evaluado en humanos. Un aspecto importante a destacar para los inversionistas es que en ciertas indicaciones terapéuticas (por ejemplo, una enfermedad cardiovascular) el costo de los ensayos o pruebas de la Fase 3 puede ser muy alto para que las empresas biotecnológicas por sí solas lo cubran, por lo que se ven forzadas a buscar un socio. Estas indicaciones precisan de ensayos clínicos a gran escala e incluso en caso de tener éxito requerirán de importantes recursos para su comercialización (Keegan, 2008).

El Cuadro 3.7 muestra los porcentajes del desembolso que se requiere para completar el proceso de I+D para un fármaco. A partir de este cuadro, se observa que tan sólo las etapas de descubrimiento y clínicas se adjudican más del 50% del desembolso total en I+D.

Por otro lado, las Figuras 3.2 y 3.3 muestran y resumen el desarrollo de un fármaco para el caso de Estados Unidos.

Cuadro 3.7: Porcentajes de la Inversión para el Proceso de I+D Total para un Fármaco

Función o Etapa	Porcentaje de la Inversión Total
Etapa clínica	35%
Descubrimiento	23%
Varios	17%
Fabricación e incremento	15%
Seguridad no clínica	6%
Procedimiento regulatorio	4%

Fuente: Adaptado de Keegan (2008).

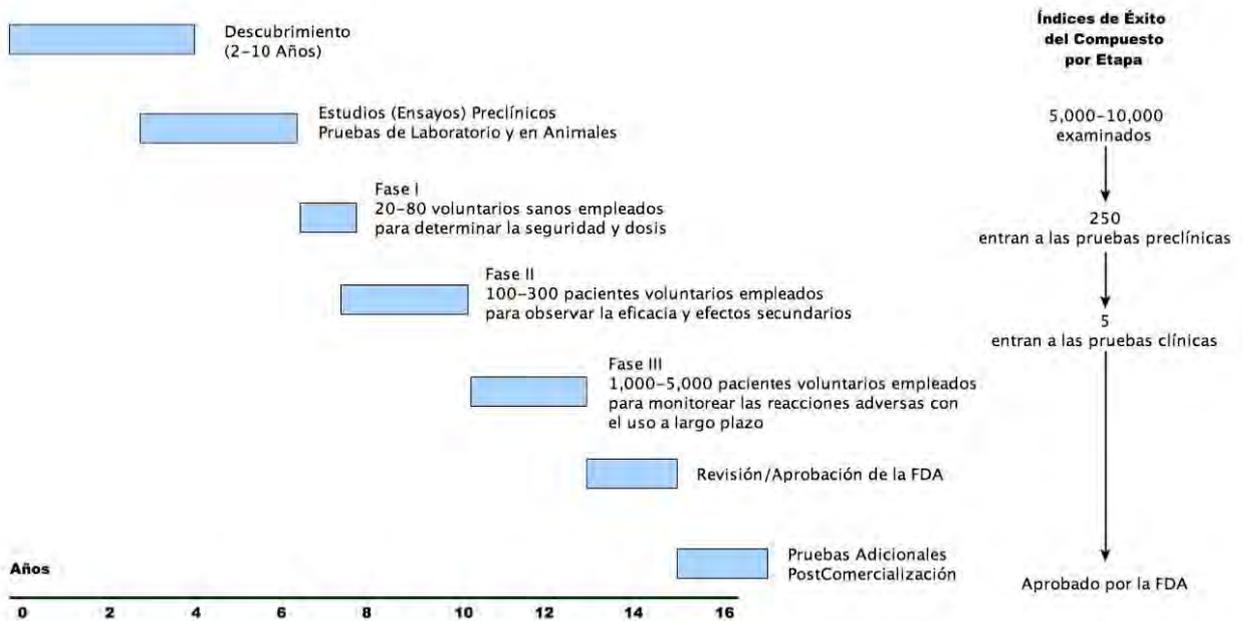


Figura 3.2: Etapas en el Desarrollo de un Fármaco para el Caso de Estados Unidos (Bensoussan y Moussawí, 2005; Cassimon *et al.*, 2004; BIO, 2007).



IND: *Investigational New Drug Application* (Solicitud de Nuevo Fármaco bajo Investigación) (para ensayos clínicos en humanos)

NDA: *New Drug Application* (Solicitud de Nuevo Fármaco) (para el lanzamiento al mercado)

Figura 3.3: Proceso de I+D para el Desarrollo de un Fármaco para el Caso de Estados Unidos (Hartmann y Hassan, 2006).

Por último, el Cuadro 3.8 resume algunos datos que también destacan en el proceso de I+D de fármacos.

Cuadro 3.8: Costos (Antes de Impuestos) de Desarrollo, Duración y Probabilidades de Éxito en el Proceso de I+D de un Fármaco

Etapa de I+D	Costo Total (US\$000s)	Duración de la Etapa en Años	Duración de la Etapa en Meses (Bogdan y Villiger, 2010)	Probabilidades Condicionales de Éxito
Descubrimiento	2,200	1	20-40	60%
Preclínica	13,800	3	10-12	90%
Fase I	2,800	1	18-22	75%
Fase II	6,400	2	24-28	50%
Fase III	18,100	3	28-32	85%
Solicitud FDA	3,300	3	16-20	75%
Post Aprobación	31,200	9	-	100%

Fuente: Bogdan y Villiger (2010), Demirer, Charnes y Kellogg (2003 y 2007) basados en Myers y Howe (1997)¹⁰⁷.

Keegan (2008) argumenta que para los inversionistas son muy importantes las probabilidades de éxito de pasar de una fase a otra, ya que estas probabilidades dependen del tipo de enfermedad, por ejemplo, existen un número importante de fármacos que tratan la hipertensión arterial pero ninguno para tratar con eficacia el dolor de cabeza (*head trauma*). Por lo tanto, la

¹⁰⁷ MYERS, S. C. y HOWE, C. D., "A Life-Cycle Financial Model of Pharmaceutical R&D", *Program on the Pharmaceutical Industry* (MIT) (No. 41-97, 1997).

evaluación de varios fármacos ubicados en una misma fase pero destinados a tratar diferentes enfermedades dará lugar a distintas probabilidades. Al respecto, Bogdan y Villiger (2010) presentan estimaciones sobre las probabilidades (tasas) de éxito para ciertos grupos de enfermedades como se muestra en el Cuadro 3.9.

Cuadro 3.9: Probabilidades de Éxito en el Desarrollo de Fármacos para diferentes Grupos de Enfermedades

Grupo de Enfermedad	Fase I Clínica	Fase II Clínica	Fase III Clínica	Aprobación	Probabilidad Acumulada
Artritis/Dolor	76.9%	38.1%	78.1%	89.1%	20.4%
Sistema Nervioso Central	66.2%	45.6%	61.8%	77.9%	14.5%
CV	62.7%	43.3%	76.3%	84.4%	17.5%
Tracto Gastrointestinal	66.8%	49.1%	71.0%	85.9%	20.0%
Inmunología	64.8%	44.6%	65.2%	81.6%	15.4%
Infecciones	70.8%	51.2%	79.9%	96.9%	28.1%
Metabolismo	47.8%	52.0%	78.9%	92.8%	18.2%
Oncología	64.4%	41.8%	65.4%	89.7%	15.8%
Oftalmología	66.0%	39.0%	64.0%	92.0%	15.2%
Respiratorias	63.4%	41.1%	59.9%	76.9%	12.0%
Urología	50.0%	38.0%	67.0%	79.0%	10.1%
Salud de la Mujer	39.0%	42.0%	48.0%	59.0%	4.6%
Promedio	61.6%	43.8%	67.9%	83.8%	

Fuente: Bogdan y Villiger (2010).

3.5.2 Descubrimiento e Investigación de Fármacos

La primera etapa en la trayectoria del desarrollo de un fármaco es el descubrimiento de la molécula inicial,¹⁰⁸ en donde la farmacología de un nuevo fármaco potencial se encuentra caracterizada mediante el uso de modelos *in vitro* y animales. Esta tarea se lleva a cabo por químicos y/o biólogos con la finalidad de obtener información (datos) sobre la seguridad y efectividad del fármaco potencial (la idea es sintetizar Nuevas Entidades Moleculares (*New Molecular Entities*, NMEs)). En este punto, la empresa farmacéutica/biotecnológica espera que el compuesto o la clase de compuestos puedan en el proceso de una enfermedad tener el potencial de ofrecer un beneficio terapéutico en humanos (Keegan, 2008; Kellogg y Charnes, 2000; Demirer, Charnes y Kellogg, 2003 y 2007).

Keegan (2008) indica que en esta fase la empresa examina cientos de miles de entidades químicas (*chemicals entities*), buscando aquellas que produzcan un efecto farmacológico. De esta

¹⁰⁸ Bogdan y Villiger (2010) indican que, en la mayoría de casos, el descubrimiento de un fármaco se puede descomponer en cuatro fases: identificación del objetivo (o blanco) (*target identification*), validación del objetivo (*target validation*), identificación del principal (*lead identification*) y optimización del principal (*lead optimisation*). Para más detalles ver la obra de estos autores.

manera, dependiendo de la enfermedad en cuestión y del nivel de conocimiento previo en lo que se refiere al nuevo fármaco potencial, el descubrimiento del fármaco puede tomar como mínimo 2 años. Bensoussan y Moussawí (2005) indican que el descubrimiento de un fármaco toma entre 2 y 10 años. Borissiouk y Peli (2001) indican que es muy difícil estimar la longitud de esta etapa, ya que el tiempo de un descubrimiento es casi imprevisible. En el caso de Estados Unidos, Keegan (2008) señala que para esta etapa (descubrimiento) se tiene estimado un costo que va de US\$30 a US\$50 millones de dólares y en promedio sólo 40 de los 10,000 compuestos iniciales, es decir, el 0.4% serán considerados en la siguiente etapa, a saber, desarrollo preclínico.

3.5.3 Desarrollo Preclínico

Como punto de entrada conviene decir que es muy baja la probabilidad (menos del 10%) de que un fármaco en desarrollo preclínico llegue al mercado, y ya que hay pocos datos o información disponible, también se torna muy difícil determinar el negocio potencial.

Antes de que el agente químico o biológico original sea administrado en seres humanos, se requieren diversos estudios en modelos animales con la finalidad de evaluar el perfil de toxicidad para reducir al mínimo los efectos secundarios o adversos en la población humana. La fase preclínica dentro del desarrollo de un fármaco es relativamente económica si se compara con las fases clínicas, sin embargo, puede tener una duración de hasta tres años (Keegan, 2008). Al respecto, Bensoussan y Moussawí (2005) indican que el desarrollo preclínico puede durar de 3 a 6 años.

La acción farmacológica de un fármaco se puede modelar mediante un conjunto de relaciones matemáticas (deterministas) que describen la farmacocinética (*pharmacokinetics*, PK) y la farmacodinámica (*pharmacodynamics*, PD) del fármaco. Así, el principal objetivo de esta fase es determinar las principales características farmacológicas (farmacodinámica y farmacocinética) de un compuesto. En términos simples, la farmacodinámica es el estudio del fármaco con su objetivo, es decir, el investigador trata de determinar la relación entre la dosis del fármaco administrado y su efecto con alguna reacción particular (por ejemplo, el ritmo cardíaco) y la farmacocinética se encuentra relacionada con las actividades del cuerpo humano sobre el fármaco, es decir, describe el curso temporal de la concentración del fármaco en el cuerpo o, en otras palabras, analiza qué sucede con el fármaco después de que entra en el cuerpo humano.¹⁰⁹ Así, un modelo PK/PD integrado describe el curso temporal de la acción del fármaco que, junto con la información sobre la reacción de la patología (o patogénesis) de la enfermedad y placebo, definen el componente estructural del “modelo *input-output*” del modelo de simuladores de ensayos clínicos (*clinical trial simulations*, CTS) (Hughes y Walley, 2001; Keegan, 2008).¹¹⁰

Estas características farmacológicas se pueden resumir con el acrónimo ADMET que tiene como significado lo siguiente (Keegan, 2008):

¹⁰⁹ La farmacocinética que incorpora los conceptos de Volumen de Distribución, Vida Media y Biodisponibilidad, son temas importantes para los inversionistas en biotecnología. Para más detalles ver Keegan (2008).

¹¹⁰ Las técnicas de modelación como la de simuladores de ensayos clínicos, son cada vez más populares en la comunidad de la investigación clínica, además de ser muy beneficiosos durante la conducción de evaluaciones farmacoeconómicas tempranas. Para más detalles sobre la evaluación farmacoeconómica con base en simuladores de ensayos clínicos se puede consultar el trabajo de Hughes y Walley (2001).

»»» *Absorción (absorption)*: los principales factores que determinan la absorción del fármaco en el torrente sanguíneo son sus propiedades fisicoquímicas y farmacológicas, la manera en como se encuentra formulado y el área en la cual se aplica.

»»» *Distribución (distribution)*. la distribución de un fármaco en todo el cuerpo se encuentra determinada por las afinidades que tiene con varios elementos constitutivos de los tejidos, incluyendo la solubilidad acuosa (*aqueous solubility*) y la solubilidad lipídica (*lipid solubility*), vinculando las sustancias extracelulares y la absorción intracelular.

»»» *Metabolismo (metabolism)*: los cambios enzimáticos desencadenados por un fármaco en el cuerpo con frecuencia dan como resultado la atenuación o pérdida de la actividad farmacológica. Sin embargo, a veces se puede formar un metabolito farmacológicamente activo a partir de un precursor inactivo (profármaco (*pro-drug*)) o los metabolitos de un fármaco pueden tener una acción diferente a partir del fármaco administrado. El hígado es el principal órgano involucrado con el metabolismo de un fármaco, pero el riñón, pulmón, intestino y el plasma también contienen importantes enzimas que interfieren en la metabolización de un fármaco.

»»» *Excreción (excretion)*: la ruta principal de excreción de fármacos y sus metabolitos se encuentra en la orina; la segunda en importancia se encuentra en las heces.

»»» *Toxicología (toxicology)*: es el estudio de los efectos adversos de los fármacos y de sustancias químicas en el cuerpo humano. La dosis es el aspecto más importante cuando se evalúa la toxicología. El índice terapéutico (*therapeutic index*) es una comparación entre la cantidad de un agente que origina el efecto terapéutico y la cantidad que causa efectos tóxicos. Se advierte que un solo fármaco puede tener varios índices terapéuticos, uno por cada uno de sus efectos no deseados con relación a una acción esperada del fármaco, y uno por cada uno de sus efectos deseados si el fármaco tiene más de una acción. Una medida comúnmente empleada del índice terapéutico se refiere a la dosis letal de un fármaco para el 50% de la población dividido por la dosis efectiva mínima para el 50% de la población. Un índice terapéutico reducido significa que existe poca diferencia entre las dosis que producen un efecto terapéutico y aquellas que producen un efecto tóxico. Por ejemplo, el índice terapéutico para el etanol es de aproximadamente 10.

Un importante objetivo de los estudios preclínicos en animales es identificar cualquier relación entre el incremento de la dosis de un fármaco y sus efectos adversos o secundarios. De esta manera, el desarrollo de un fármaco se interrumpirá si las pruebas sugieren que se puede presentar un riesgo importante en humanos.

Asimismo, un factor a tomar en cuenta y que surge de la interpretación de los ensayos clínicos en animales se refiere a la vía de administración que se utilizará. Teniendo esto presente, el equipo directivo de una empresa farmacéutica/biotecnológica se forma una idea sobre cómo será administrado el fármaco. Así, es deseable en la medida de lo posible, utilizar la misma vía de administración en humanos a la que se empleo en los ensayos clínicos con animales. Esto permite tener una mejor comparación entre la información en animales y el perfil potencial del riesgo-beneficio en humanos. También, la vía de administración tiene un papel determinante en el negocio potencial de llevar el fármaco al mercado. En lo que respecta a la administración oral, lo ideal es una terapia una vez al día en vez de ingerir varias píldoras o pastillas a lo largo del día. En general, los pacientes prefieren las terapias orales sobre las inyecciones o vías (rutas) de infusión, aunque en los hospitales este asunto es menos relevante (Keegan, 2008).

De esta manera, si una empresa farmacéutica/biotecnológica desarrolla un fármaco para la hipertensión pero se enfrenta a la situación de que es muy difícil su formulación en una píldora, se vuelve poco probable que continúe con el desarrollo de este fármaco, ya que el uso de otra vía de administración, por ejemplo inyecciones, no es viable en términos de negocio, ya que en este caso se tiene un mercado dominado por píldoras para el tratamiento de la hipertensión (Keegan, 2008).

Con independencia de la fase de desarrollo en que se encuentra un fármaco, Keegan (2008) indica que nunca es temprano para el equipo directivo de una empresa farmacéutica/biotecnológica, o incluso para los inversionistas potenciales, comenzar a pensar sobre la comercialización del producto, aunque esto se encuentre a varios años en el futuro. Esto es, en una etapa temprana del desarrollo, los inversionistas y directivos deben determinar si un fármaco será para uso profesional especializado (un hospital) o general (médicos generales). Este punto que en apariencia puede sonar irrelevante, produce importantes interrogantes. Por ejemplo, si el fármaco se encuentra dirigido al público de profesionales generales, es poco probable que una empresa biotecnológica tenga los suficientes recursos para comercializar eficazmente su producto.

Ya vista la importancia de las vías de administración de los fármacos, también es útil conocer ciertos detalles de las mismas como se explica a continuación (Keegan, 2008):

• Oral: esta es la forma más común de administrar un fármaco y a través de esta vía los fármacos se pueden suministrar como líquidos o comprimidos sólidos (pastillas). De esta manera, para que un fármaco se absorba en el torrente sanguíneo, el mismo debe ser soluble en los fluidos del tracto gastrointestinal. Es importante advertir que los fármacos “biotecnológicos” como los sustitutos hormonales (*hormone replacements*) y los anticuerpos monoclonales (*monoclonal antibodies*) no se pueden suministrar por vía oral, ya que su compleja estructura impide la absorción. Una importante desventaja de la administración oral es que los fármacos se ven afectados por el metabolismo de “primer paso” (*“first pass” metabolism*), ya que se absorben desde el intestino y pasan a través del hígado (en donde con posterioridad son metabolizados) antes de entrar a la circulación general. De esta manera, el metabolismo no sólo disminuye la biodisponibilidad de un fármaco sino que puede ocasionar que los metabolitos incrementen el efecto secundario de un fármaco. O bien, ciertos fármacos están diseñados como profármacos (*pro-drugs*) y requieren del metabolismo para transformarlos a una forma activa. Un punto clave es que la formulación se debe adaptar a la necesidad del mercado.

• Bucal: en este caso la absorción se produce en la cavidad oral, simplemente colocando el fármaco entre las encías y la mejilla. Con esta vía, se evita el metabolismo de primer paso, ya que el fármaco se absorbe antes de que llegue al intestino.

• Sublingual: aquí la absorción se produce en la cavidad oral colocando el fármaco debajo la lengua. Al igual que la vía bucal, tiene la ventaja de que se evita el metabolismo de primer paso, ya que el fármaco se absorbe antes que llegue al intestino.

• Rectal: esta vía es alterna sobre todo cuando el paciente no puede tomar el fármaco por vía oral, sin embargo, la absorción puede ser variable.

• Intravenosa: en este caso se tiene una inyección directa en el torrente sanguíneo la cual ofrece una respuesta rápida y, por consiguiente, es muy útil en un caso de emergencia. Sin embargo, este método es el que potencialmente muestra más peligro. La inyección intravenosa puede ser

de dos tipos, bolo (*bolus*) e infusión. Una inyección en bolo se traduce en una sola dosis. Por otra parte, una infusión se administra conforme transcurre el tiempo.

•» *Subcutánea*: a través de esta vía se tiene una inyección en la capa subcutánea debajo de la piel y se utiliza para administrar fármacos con base en proteínas. Asimismo, por medio de esta vía la absorción de un fármaco es más rápida en comparación con la vía oral.

•» *Intramuscular*: esta vía consiste de una inyección en el músculo. Se tienen características similares a la vía subcutánea, sin embargo, esta vía de administración puede resultar más dolorosa para el paciente. En ambos casos, la tasa de absorción se encuentra determinada por el patrón de flujo sanguíneo y la difusión de las moléculas del fármaco en los tejidos.

•» *Transdérmico*: en este caso el fármaco se aplica en la superficie de la piel y, por lo general, se utiliza un parche transdérmico. El sitio de la acción del fármaco puede estar alejado del área de la piel donde se encuentra localizado el parche. De este modo, se evita el efecto del metabolismo de primer paso.

•» *Tópico*: el fármaco se aplica para efectos locales.

•» *Inhalación*: con esta vía se pueden inhalar las partículas de aerosol de un fármaco. La absorción es rápida y efectiva, y también es rápida la distribución de los fármacos inhalados.

3.5.4 Ensayos Clínicos: Fases I-IV

Una vez que se haya pasado el desarrollo preclínico, los candidatos a fármacos se llevan a un segundo proceso (etapa clínica) en el que sobresalen tres fases (o cuatro fases para ciertos científicos y practicantes), y a estos estudios se les conoce generalmente como *estudios o ensayos clínicos*.

Según Juaristi (2007b), en los últimos años el número de compuestos que son descartados en la etapa clínica se ha incrementado de manera importante. Ante esta situación, es necesario que se mejore el proceso de descubrimiento y desarrollo de fármacos. En particular, este autor indica que se debe mejorar la identificación y validación de objetivos (*targets*) en los procesos biológicos (es decir, las proteínas que son primordiales para los mecanismos que dan lugar a un padecimiento) y validación (es decir, la confirmación de que su función en el organismo puede ser regulada por fármacos que producen el efecto fisiológico deseado), que conduzcan de forma más eficiente al descubrimiento de moléculas guía en la optimización de nuevas estructuras activas.

Actualmente, los procedimientos que se llevan a cabo en la etapa clínica son ineficientes. Por lo que es frecuente que los resultados obtenidos en las Fases I y II no sean congruentes con los obtenidos en la Fase III. Como consecuencia, una variante útil es la *microdosificación*, mediante la cual el paciente recibe una dosis muy pequeña del fármaco, y los resultados obtenidos permiten decidir si dicho compuesto debe ser discontinuado antes de comenzar los estudios clínicos (Juaristi, 2007).

Ciertos países exigen diferentes requisitos para los ensayos clínicos aunque ya se tiene cierta convergencia de estándares bajo la dirección de la *International Committee on Harmonization* (ICH), y el proceso de ensayos preclínicos y clínicos es en términos generales similar en los países desarrollados. Los ensayos clínicos se realizan bajo las Buenas Prácticas Clínicas (*Good*

Clinical Practice), que constituyen un conjunto de requisitos de calidad éticos y científicos reconocidos internacionalmente, los cuales se deben utilizar para diseñar, gestionar, registrar e informar los ensayos clínicos que incluyen la participación de seres humanos. A través de este código ético, científico y regulatorio se anticipa la protección del ser humano (Keegan, 2008; Magos y Lorenzana-Jiménez, 2009).

En el caso de Estados Unidos la empresa patrocinadora (*sponsor company*) presenta la información anterior a la *Food and Drug Administration* (FDA) bajo la forma de una Solicitud de un Nuevo Fármaco bajo Investigación (o Experimental) (*Investigational New Drug*, IND).¹¹¹ Luego, se revisa la información incorporada en la IND y se otorga el consentimiento para continuar con el inicio de los ensayos clínicos o se notifica a la empresa patrocinadora que se requiere más información o ciertos cambios. En otros países se debe presentar una notificación a las respectivas autoridades regulatorias. Por ejemplo, en Europa, se requieren las solicitudes *Clinical Trial Exemption* (CTX) para el Reino Unido y el *Clinical Trial Certificate* (CTC) para la *European Medicines Agency* (EMA). De esta manera, como oportunamente lo establece Keegan (2008), con independencia de la nacionalidad, es importante reconocer que las autoridades regulatorias desempeñan un papel crucial para asegurar el cumplimiento de ciertas pautas en la realización de un ensayo clínico.

Keegan (2008) señala que se deben tomar en cuenta cinco estudios importantes en el diseño de los ensayos clínicos y son los siguientes:

1. Objetivo del estudio
2. Diseño del estudio
3. Conducción del estudio
4. Análisis del estudio
5. Informe del estudio

1. Objetivo del Estudio

Es necesario establecer un objetivo claro. Así, un estudio se diseña alrededor de su objetivo y, por consiguiente, el mismo debe establecerse de forma clara en el protocolo. Además, para cada ensayo debe establecerse con claridad el objetivo o propósito.

2. Diseño del Estudio

Es necesario elegir cuidadosamente el diseño del estudio tomando en cuenta el objetivo y la etapa del desarrollo clínico. También, es importante que el protocolo esquematice los diversos procedimientos que se llevaran a cabo en el estudio, y mostrar qué variables se medirán en ciertos momentos e indicar cómo seguir a los pacientes que se desistan del ensayo. Un diseño del estudio se podría resumir como sigue: “Prevención, Aleatoriedad, Doble Ciego, Control de Placebo”.

El número de sujetos que se precisan en un ensayo clínico debe ser relativamente grande con la finalidad de que se obtenga una respuesta fidedigna para el objetivo del estudio. Así, el número

¹¹¹ Bensoussan y Moussawí (2005) señalan que la Solicitud de un Nuevo Fármaco bajo Investigación muestra los resultados del desarrollo preclínico. Kellogg y Charnes (2000) indican que la aprobación de una IND le permite a una empresa continuar con el desarrollo estudiando el fármaco en humanos en los ensayos clínicos correspondientes.

de sujetos que se incluirán en un ensayo clínico se encuentra determinado por la enfermedad bajo investigación, el objetivo del estudio y la variable principal. Es importante señalar que, por lo general, los pacientes en estudios en etapa temprana son bastante homogéneos. Sin embargo, los ensayos clínicos más grandes de una fase posterior tienden a tener más poblaciones heterogéneas de pacientes que reflejan con más cercanía la situación real.

En general, todos los fármacos se aprueban tomando como base el equilibrio que se tenga entre los beneficios y los riesgos del tratamiento, es decir, eficacia contra seguridad. Es así que las autoridades reguladoras esperan que los efectos secundarios que se producen con un índice acumulativo de tres meses de alrededor del 1% estarán bien caracterizados. La evaluación de la seguridad de los efectos secundarios excepcionales, raros o poco comunes, es decir, menos de 1 en 1,000 pacientes, no se espera que esté del todo caracterizada durante el desarrollo del fármaco (Keegan, 2008).

Asimismo, el diseño del estudio debe asegurar que existen métodos apropiados que permitan reducir al mínimo el sesgo, incluyendo una aleatorización apropiada para el tratamiento, técnicas de ocultación (*blinding techniques*) eficientes y una valoración del protocolo en conformidad con investigadores y pacientes.

3. Conducción del Estudio

La conducción de un estudio debe ser acorde a los principios de las Buenas Prácticas Clínicas (*Good Clinical Practice*). Keegan (2008) señala que con frecuencia esto puede representar un serio obstáculo en la estabilidad de una empresa farmacéutica/biotecnológica en vías de desarrollo que no tiene la habilidad o experiencia (*expertise*) interna o no ejerce el adecuado control sobre el manejo de las organizaciones o grupos de investigación contratados. Así, la inadecuada adherencia al protocolo ha representado para varias empresas en Estados Unidos un difícil obstáculo en la búsqueda de la aprobación por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) para comercializar un fármaco. Es claro que es imposible anticiparse a todas las preguntas y a las circunstancias excepcionales que se pueden presentar durante un ensayo clínico, sin embargo, es fundamental que cualquier acontecimiento inusual se encuentre documentado, rigurosamente estudiado y descrito con claridad en el reporte de los estudios clínicos.

4. Análisis del Estudio

Todos los estudios deben incluir un plan apropiado de análisis que cumpla con los objetivos del estudio. Los métodos estadísticos deben estar descritos de forma clara, y se deben incluir los fundamentos y la coordinación de cualquier análisis provisional. Asimismo, todos los estudios deben tener rigurosos procesos de información sobre seguridad y se deben documentar a fondo los resultados.

5. Reporte del Estudio

Al final, todos los estudios deben tener un informe pormenorizado del estudio clínico en el que se esbochen todos los hallazgos. Además, cada paciente que haya entrado en el estudio debe estar registrado y, en su caso, debe existir alguna explicación en el caso de que haya una discrepancia entre cómo se planeó el ensayo y cómo se llevó a cabo en la realidad (Keegan, 2008).

El Riesgo de los Ensayos Clínicos

Como ya se ha mencionado, el proceso de desarrollo de un fármaco es un negocio muy riesgoso, ya que la mayor parte de los compuestos que se someten a ensayos clínicos son abandonados sin llegar a obtener la aprobación para introducirse al mercado. Por otra parte, los costos en I+D en biotecnología son bastante considerables, por lo que en Estados Unidos, la FDA a través de su *Critical Path Initiative*, ha iniciado un proceso para explorar cómo la propia agencia, la industria y la academia pueden establecer ciertos métodos que podrían reducir los costos de desarrollo (DiMasi y Grabowski, 2007)

Keegan (2008) señala que de 100 fármacos que comienzan un programa de ensayos clínicos, cerca de 70 terminarán con éxito los ensayos clínicos de la Fase 1 y entrarán a la Fase 2; alrededor del 33% de los 100 iniciales completarán los ensayos clínicos de la Fase 2 y entrarán a los cruciales ensayos clínicos de la Fase 3 y de éstos aproximadamente de 25 a 30 de los 100 originales pasarán esta barrera. Así, en promedio cerca del 20% de los 100 iniciales se aprobarán para su comercialización. Hughes y Walley (2001) argumentan que una de las fuentes de incertidumbre más importantes durante las etapas tempranas de desarrollo de un fármaco tiene relación con la eficacia de la Nueva Entidad Química (*New Chemical Entity*, NCE) o Nueva Entidad Molecular (*New Molecular Entity*, NME) bajo evaluación. Esta incertidumbre se origina por el tamaño relativamente pequeño de la muestra de los estudios de la Fase I y II, la naturaleza del diseño de los ensayos clínicos, la utilización de biomarcadores, los cortos períodos de seguimiento y por la selectiva población de pacientes.

DiMasi y Grabowski (2007) presentan resultados interesantes mostrados en la Gráfica 3.2 con relación a los tiempos de desarrollo clínico y aprobación. A partir de esta gráfica se observa que el sector biotecnológico toma, en promedio, alrededor de 7 meses más para todo el proceso en comparación con el sector farmacéutico tradicional. También destaca el hecho de que en el sector biotecnológico la Fase I requiere, en promedio, de 6 meses más para completarse.

Fase I

Como ya se dijo, cuando un fármaco nuevo tiene ya la respectiva autorización gubernamental para su investigación en humanos, se inicia la etapa clínica a través de cuatro fases denominadas Fase I, Fase II, Fase III y Fase IV (también se utilizan números arábigos, esto es, Fase 1, Fase 2, Fase 3 y Fase 4) (ver Figura 3.4).

Así, es en la Fase I donde por vez primera se prueba un fármaco en humanos y cuyo objetivo primordial es determinar la seguridad de dicho fármaco. Por lo general, el ensayo se conduce con un número pequeño de voluntarios varones sanos con el fin de obtener información sobre la toxicidad y rangos o escalas de dosificación seguras (inocuas) en humanos.¹¹² Normalmente, no se incluyen mujeres en edad fértil en estos primeros ensayos clínicos en humanos y el propósito es minimizar los efectos secundarios potenciales para los óvulos de una mujer o para el embrión o feto en el caso de que alguna mujer se encuentre embarazada (Keegan, 2008; Kellogg y Charnes, 2000; Demirer, Charnes y Kellogg, 2003 y 2007). También, cabe decir que en esta fase la presentación de las reacciones adversas desafortunadamente no se pueden prevenir, ya que ciertas manifestaciones como somnolencia, *tinnitus* o confusión mental, entre muchas más, no se

¹¹² Para ciertos casos, en esta fase las pruebas se realizan en voluntarios enfermos, sobre todo cuando se espera toxicidad del fármaco, como es el caso de los agentes antineoplásicos, y no es ético exponer a personas voluntarias sanas a efectos tóxicos predecibles (Magos y Lorenzana-Jiménez, 2009).

reconocen fácilmente en el desarrollo preclínico con animales y de esta forma se estima que alrededor de la mitad de los efectos indeseables por la administración de fármacos, se identifican sólo durante los ensayos clínicos en humanos (Magos y Lorenzana-Jiménez, 2009).

Gráfica 3.2: Tiempos de Desarrollo Clínico y Aprobación para los Sectores Biotecnológico y Farmacéutico (Tradicional) (DiMasi y Grabowski, 2007)¹¹³

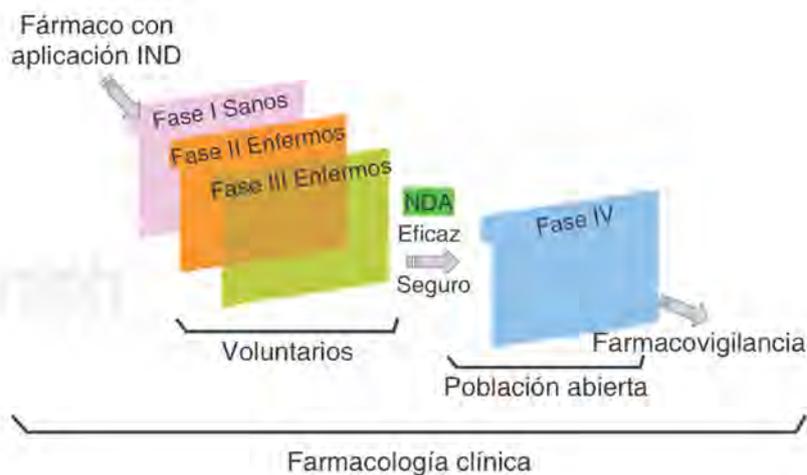
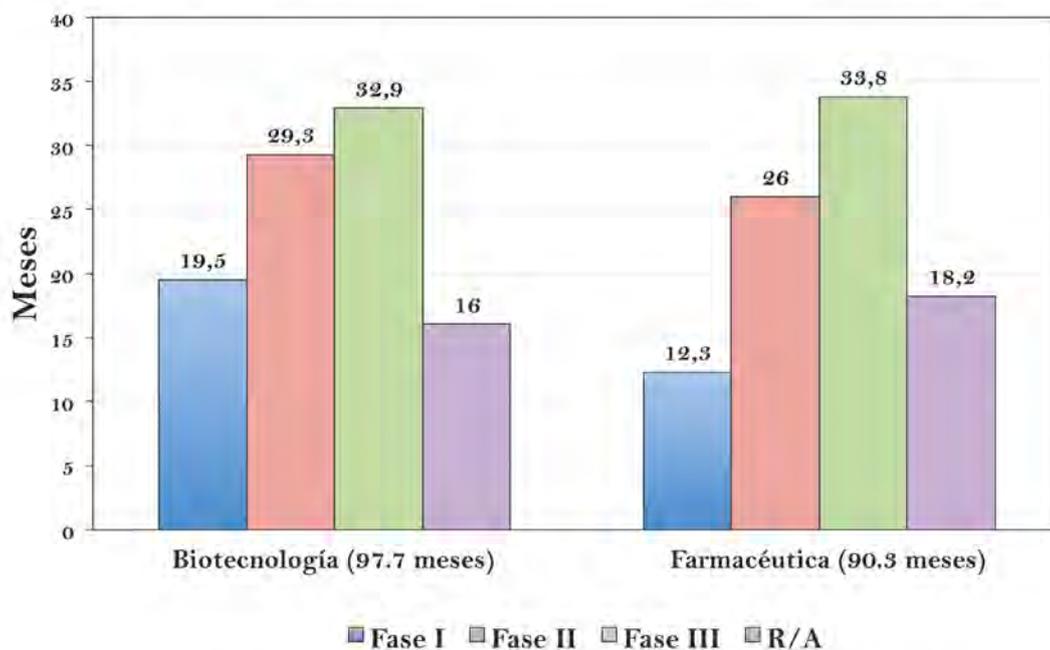


Figura 3.4: Etapa Clínica con las 4 Fases Secuenciales (Magos y Lorenzana-Jiménez, 2009)

¹¹³ R/A: Revisión/Aprobación.

En esta fase se recopila la información o datos con respecto a la absorción y distribución del fármaco en el cuerpo, los efectos del fármaco en el metabolismo, y la tasa y la forma en la que se elimina el fármaco del cuerpo humano. Cabe señalar que la investigación en sujetos humanos es insustituible cuando se pretende obtener evidencia sobre la seguridad y eficacia clínica de los nuevos fármacos para tratar una cierta patología. Asimismo, el desarrollo de la Fase I representa aproximadamente el 10% del gasto total en I+D. Por lo general, los ensayos clínicos incluyen de 20 a 80 pacientes y pueden tener una duración de varios meses hasta un año y medio. Bensoussan y Moussawí (2005) indican que en la Fase I intervienen de 20 a 100 voluntarios sanos y tiene una duración de 6 meses a 1 año. Borissiouk y Peli (2001) señalan que esta fase involucra de 20 a 80 voluntarios sanos, y puede durar de uno a dos años. En Estados Unidos, el costo de estos ensayos clínicos ronda los US\$5 a US\$6 millones de dólares (Bogdan y Villiger, 2010; Cockburn, 2007; DiMasi y Grabowski, 2007; Keegan, 2008; Magos y Lorenzana-Jiménez, 2009).

Cockburn (2007) citando a Kola y Landis (2004),¹¹⁴ señala que el 62% de los fármacos candidatos de la Fase I fracasan en pasar a la Fase II, y el 45% de los que pasaron a la Fase II fracasan en pasar a la Fase III. También son interesantes los resultados de Danzon *et al.* (2005), pues estos autores encuentran que las pequeñas empresas biotecnológicas tienen una probabilidad ligeramente mayor para pasar de la Fase I a la Fase II en comparación con las empresas biotecnológicas más grandes, y además el efecto es contrario en la transición de la Fase II a la Fase III. Estos autores interpretan sus resultados como evidencia de que existe el aprendizaje con la experiencia (*learning-by-doing*) en el manejo de los ensayos clínicos. Sin embargo, Guedj y Scharfstein (2004) encuentran que los porcentajes de éxito más altos en la Fase II de las grandes empresas biotecnológicas no son el resultado del aprendizaje con la experiencia sino que más bien es un resultado de los problemas de la agencia¹¹⁵ en las pequeñas empresas biotecnológicas que las conduce a llevar deficientes fármacos candidatos a los ensayos clínicos de la Fase II.

Al respecto, Borissiouk y Peli (2001) indican que en el caso de Serono International S.A., sólo una de cada 4,000 moléculas descubiertas se convierte en un fármaco aprobado por la FDA. Asimismo, uno de cada 5 fármacos candidatos que entran a los ensayos clínicos de la Fase I llegan al mercado. Esto significa que aproximadamente el 70% de los fármacos que entran en esta etapa también alcanzarán la siguiente fase de desarrollo (Fase II); el 47% de los fármacos candidatos pasarán de la Fase II a los ensayos clínicos de la Fase III; el 82% de los candidatos en la Fase III pasarán a la siguiente fase. Al final, el 90% de los fármacos presentados son aprobados por la FDA. De esta manera, el riesgo representado por la incertidumbre tecnológica o científica (éxito en la fase de I+D) sólo se puede resolver en el lapso de 10 a 12 años del proceso de I+D.

¹¹⁴ KOLA, I. y LANDIS, J., "Can the Pharmaceutical Industry Reduce Attrition Rates?", *Nature Reviews Drug Discovery* (Vol. 3, 2004) pp. 711-716.

¹¹⁵ En la empresa moderna intervienen varios jugadores como la dirección, los empleados, accionistas y obligacionistas. Es así que durante mucho tiempo, los economistas supusieron, sin dudar, que la totalidad de los jugadores actuaban por el bien común, sin embargo, en las últimas tres décadas se ha hablado mucho sobre los posibles conflictos de intereses y sobre cómo las empresas intentan superar estos conflictos. A este conjunto de ideas se le conoce como Teoría de la Agencia (Brealey y Myers, 2002).

Fase II

Los ensayos clínicos de la Fase 2 incluyen estudios clínicos controlados dirigidos para evaluar el rango de dosis (o escala de dosificación) apropiado de un fármaco para una indicación terapéutica particular en pacientes con la enfermedad bajo estudio y también para determinar los efectos secundarios comunes a corto plazo y los riesgos asociados al fármaco (Keegan, 2008). En esta fase, el fármaco se administra a un número mayor de individuos seleccionados entre los pacientes para quienes está previsto dicho fármaco. Los datos obtenidos al final del ensayo clínico proporcionarán información acerca de la seguridad y efectividad del fármaco *versus* placebo¹¹⁶ o el tratamiento estándar de atención médica. Por lo general, estos ensayos clínicos aleatorizados son también con ocultación (*blinded*), es decir, los pacientes no saben si están recibiendo el fármaco bajo investigación o el placebo (Keegan, 2008; Kellogg y Charnes, 2000; Demirer, Charnes y Kellogg, 2003 y 2007). Probablemente, esta fase es la prueba más trascendental en el desarrollo y evaluación de un fármaco nuevo. Además, es en esta fase donde se toma la decisión para proceder con ensayos clínicos en grandes poblaciones (Magos y Lorenzana-Jiménez, 2009).

A menudo la Fase 2 es dividida en dos fases distintas. De esta manera, los estudios de la Fase 2a se denominan estudios de prueba de concepto (*proof of concept studies*) y están diseñados para demostrar que el fármaco presenta cierto beneficio clínico en la población de pacientes objetivo. Por otro lado, los estudios de la Fase 2b están diseñados para determinar la dosis más adecuada (efectividad) para utilizarse en los ensayos clínicos de la Fase 2, es decir, están delineados para ayudar a los diseñadores del ensayo clínico a elegir la dosis del fármaco que puede a la vez maximizar la eficacia y minimizar el perfil de los efectos secundarios. Además de la información respecto a la dosificación, los ensayos clínicos proporcionan información sobre la frecuencia óptima de administración y duración de la terapia. El desarrollo de la Fase 2 puede representar hasta el 25% de la inversión en I+D (Bogdan y Villiger, 2010; Keegan, 2008).

Por lo general, los ensayos clínicos de la Fase 2 incluyen de 100 a 300 pacientes voluntarios, y dependiendo del número y de la disponibilidad de los mismos, estos ensayos pueden durar poco más de dos años. Por otra parte, Bensoussan y Moussawí (2005) indican que la Fase II incluye de 100 a 500 pacientes voluntarios y tiene una duración de 6 meses a 1 año. Respecto al costo, éste puede oscilar para el caso de Estados Unidos entre US\$10 y US\$15 millones de dólares (Bogdan y Villiger, 2010; DiMasi y Grabowski, 2007; Keegan, 2008).

Fase III

La Fase 3 representa la fase final de ensayos clínicos antes de lanzar un fármaco y, por lo general, implica ensayos clínicos en pacientes a gran escala con la finalidad de obtener evidencia adicional de la eficacia, que sea estadísticamente significativa. Con frecuencia a estos ensayos se les denomina como ensayos clínicos cruciales o fundamentales (*pivotal trials*), debido a que son muy importantes para cualquier solicitud o trámite del fármaco. Si por alguna razón el fármaco no muestra una ventaja significativa sobre el tratamiento actual, se puede refinar el resultado y analizar ciertos subgrupos para determinar si los efectos son mayores en un grupo sobre otro.

¹¹⁶ Glaser (2007) señala que una tableta “placebo” sólo contiene el excipiente, es decir, todo lo que está presente en la pastilla correcta, excepto el ingrediente activo. Este tipo de precaución es necesaria, ya que como indica este autor, la notable e inexplicable capacidad de la mente humana puede ayudar a nuestros cuerpos a sobreponerse de problemas físicos y enfermedades con tan sólo fuerza de voluntad y autosugestión.

Los dos principales objetivos de los ensayos clínicos de la Fase 3 son demostrar la eficacia y/o seguridad, y evaluar la eficacia relativa y/o seguridad entre dos tratamientos.

La eficacia se demuestra mejor mediante la comparación de un fármaco en investigación para un grupo de control (grupo sujeto a estudio o investigación), ya sea que el control sea un placebo u otro tratamiento activo. Si un ensayo clínico se diseña para demostrar la eficacia contra un tratamiento activo, se tiene un ensayo de “equivalencia”, o un ensayo de “no inferioridad”. De esta manera, el objetivo que siguen los ensayos clínicos de la Fase 3 es demostrar que el fármaco bajo investigación es más efectivo que el de control en una cierta cantidad predefinida (Kellogg y Charnes, 2000; Demirer, Charnes y Kellogg, 2003 y 2007).

Por otro lado, si la intención del ensayo clínico es evaluar la eficacia relativa y/o la seguridad, entonces se debe demostrar a través de este ensayo la superioridad sobre un control (ya sea activo o placebo). Asimismo, el ensayo debe diseñarse para detectar una diferencia entre los tratamientos y obtener información comparativa útil.

El número de pacientes involucrados dependerá de la enfermedad para la cual el fármaco se encuentra dirigido, por ejemplo, un fármaco conducente a tratar el cáncer se puede investigar con varios cientos de pacientes mientras que un fármaco dirigido a tratar una enfermedad cardiovascular se estudiará en varios miles. Bogdan y Villiger (2010) señalan que, en esta fase, el fármaco se prueba en un grupo grande de pacientes que va de 500 a 20,000, dependiendo de la enfermedad objetivo. La clave para determinar el número de pacientes tiene relación con el número requerido para identificar los efectos secundarios potencialmente excepcionales, así como con la información necesaria para realizar los análisis estadísticos de los resultados. A menudo, el fármaco que está bajo investigación se compara contra placebo o un tratamiento universalmente aceptado.

Cuando el patrocinador tiene la confianza de que los datos obtenidos en la Fase III justifican aprobar el fármaco como eficaz y seguro para la indicación terapéutica particular, solicita una aplicación de un nuevo fármaco en Estados Unidos. De esta manera, la FDA es quien aprueba y otorga la Solicitud de Nuevo Fármaco (*New Drug Application* (NDA)) para Nuevas Entidades Moleculares (*New Molecular Entities*, NMEs) químicas. Esta solicitud o expediente contiene una extensa y detallada compilación de datos preclínicos y clínicos que se han reunido desde el descubrimiento del fármaco.¹¹⁷ También, la FDA aprueba y otorga la *Biologics Licensing Application* (BLA), para Nuevas Entidades Moleculares biológicas (Cassimon *et al.*, 2004; Magos y Lorenzana-Jiménez, 2009; Stewart, 2002).

Debido a que los ensayos clínicos de la Fase 3 tienden a ser bastante extensos (respecto al número de pacientes involucrados) y relativamente complejos, se calcula que representan aproximadamente el 35% de los gastos en I+D de una empresa. Respecto a la duración de estos ensayos clínicos, puede ser de 2 a 10 años teniendo un promedio de 5. Bensoussan y Moussawí (2005) señalan que la Fase III incluye de 1000 a 5000 pacientes y tiene una duración de 1 a 4 años. Por otra parte, los costos de estos ensayos tienden a ser muy variables, pero por lo general caen dentro del rango de US\$30 a US\$65 millones de dólares para el caso de Estados Unidos (DiMasi y Grabowski, 2007; Keegan, 2008; Magos y Lorenzana-Jiménez, 2009).

También es importante señalar que aún en la Fase III de la evaluación de un nuevo fármaco los pacientes voluntarios participantes no representan una muestra confiable y representativa de

¹¹⁷ Esta información queda protegida durante 5 años de acuerdo a las leyes de Estados Unidos y 4 años con base en las leyes del Reino Unido, Alemania y Francia.

todos los usuarios potenciales del nuevo fármaco, en todas sus posibles condiciones físicas en determinado momento. Así, el primer año de comercialización de un fármaco es especialmente crítico para su permanencia en el mercado, ya que es entonces que este fármaco se administra a un gran número de pacientes en muy diferentes condiciones médicas (Glaser, 2007).

Glaser (2007) señala que en esta fase los médicos que recetaron el nuevo fármaco deben reportar a las instituciones de salud cualquier problema o complicación experimentada por el paciente. En primer lugar, si los problemas son leves, los mismos se dan a conocer en la comunidad médica como antecedente para su aplicación futura. Por otra parte, cuando se presenta una complicación grave, al grado de que haya puesto en riesgo la vida del paciente, entonces es necesario que el nuevo fármaco se retire del mercado, lo que claramente muestra el riesgo de perder cientos de millones de dólares dedicados a la I+D del fármaco descartado. No obstante, cuando un fármaco es retirado del mercado no necesariamente constituye esto el abandono definitivo de su uso.¹¹⁸

Aprobación

En el caso de Estados Unidos, después de que se han completado las fases clínicas de desarrollo y una empresa cree que tiene suficiente evidencia para la aprobación, presentará una aplicación o solicitud NDA ante la FDA para su revisión. Actualmente el entorno regulatorio aprueba para su comercialización aquellos fármacos realmente novedosos, con la finalidad de reducir el tiempo de su llegada al mercado.

Borissiouk y Peli (2001) indican que la información que detalla los resultados de los estudios clínicos, cuando éstos han sido exitosos, es compilada y enviada a la agencia gubernamental correspondiente para su aprobación. En el caso de fármacos biofarmacéuticos, esta documentación se conoce como una Solicitud de Licencia de Producto (*Product Licence Application, PLA*) o en el caso de una empresa farmacéutica tradicional una solicitud NDA. También estos autores indican que es importante saber que durante la fase de aprobación las agencias gubernamentales correspondientes fijan un precio al fármaco desarrollado que prohíbe cualquier cambio futuro en él. Por consiguiente, una parte de la incertidumbre económica de un proyecto de desarrollo, representada por la incertidumbre del precio, desaparece después de esta fase. Por último, Bogdan y Villiger (2010) señalan que el tiempo que se tiene para la revisión del fármaco va de 1 a 2 años.

Fase IV

La responsabilidad de la empresa patrocinadora y de las agencias regulatorias correspondientes sobre el fármaco aprobado, no termina con la comercialización y venta del producto, sino que continúa todo el periodo de su uso clínico. Aunque no se tiene una definición aceptada sobre la Fase 4, esta fase hace referencia a todos los aspectos de investigación que son posteriores al otorgamiento de la solicitud NDA, y a la disponibilidad del nuevo fármaco para su extenso uso

¹¹⁸ Destaca el caso de la talidomida que fue un ingrediente empleado en la década de 1960 como tranquilizante en píldoras para dormir, y que se había aprobado para su comercialización en forma racémica por las agencias de salud europeas. Sin embargo, entre las personas que se incluyeron en los ensayos clínicos no se tenían mujeres embarazadas y desafortunadamente 20,000 bebés nacieron sin brazos o piernas en Europa. A pesar de este infortunado suceso, años más tarde se encontró que la (R)-talidomida es un agente anticarcinogénico, por lo que es un fármaco que se utiliza nuevamente (Glaser, 2007).

clínico en población abierta (Magos y Lorenzana-Jiménez, 2009). Bogdan y Villiger (2010) y Borissiouk y Peli (2001) indican que después de la aprobación del fármaco por la autoridad regulatoria competente y de que se ha lanzado al mercado dicho fármaco, es cuando se lleva a cabo una Fase IV. Esta fase tiene como finalidad analizar las preguntas que no se han respondido como las relacionadas con las interacciones específicas del fármaco, factores genéticos, y las que conciernen a las modificaciones de las dosis para edades extremas. Además, esta fase se encuentra diseñada para determinar cuestiones de seguridad a largo plazo.

Los ensayos clínicos de la Fase 4 son cada vez más necesarios en el momento de la aprobación de la comercialización de un fármaco con el fin de proporcionar más datos sobre un cierto aspecto del fármaco. También se conocen como “ensayos clínicos de vigilancia postcomercialización”. Algunas veces la FDA puede aprobar un fármaco sin este riesgo-beneficio ya sea cuantificado en su totalidad o conocido explícitamente al momento de la aprobación. Esto es usualmente cierto en terapias que potencialmente pueden salvar vidas donde las enfermedades son severas y existen importantes necesidades médicas no cubiertas (Keegan, 2008).

También, es muy importante que el patrocinador informe a las agencias regulatorias cada 3 meses, durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo y posteriormente cada año, sobre los estudios clínicos realizados con el nuevo fármaco, sobre la cantidad de fármacos distribuidos y anuncios de los mismos, sobre los efectos colaterales, daños, reacciones alérgicas o tóxicas y fracasos que ha tenido el nuevo fármaco para ejercer su acción farmacológica esperada (Magos y Lorenzana-Jiménez, 2009).

3.5.5 Proceso Regulatorio

El tema de la regulación es muy importante en la industria farmacéutica/biotecnológica, ya que puede afectar no sólo la vida de una patente, sino también los costos de desarrollo y/o los precios de los productos elaborados (Schwartz, 2004). Las distintas agencias reguladoras o regulatorias requieren muestras del fármaco en estudio, el etiquetado y el inserto del envase que acompañará en todos los embarques a médicos y farmacias. Esto se realiza para satisfacer las normas de manufactura, y proporcionar al público las guías aprobadas por las agencias regulatorias sobre cómo se debe utilizar el nuevo fármaco (Magos y Lorenzana-Jiménez, 2009).

Keegan (2008) señala que hasta la fecha las autoridades regulatorias no han creado dentro del ámbito internacional un protocolo armonizado para la aprobación de fármacos. De esta manera, se tienen distintas autoridades reguladoras y procesos de aprobación en cada uno de los principales mercados que son Estados Unidos, Europa y Japón. Mientras que es un objetivo la futura unificación, en la actualidad un nuevo fármaco necesitará pasar al menos tres procesos separados de aprobación si se pretende lanzar en los tres mercados más importantes del mundo.

Como es de pensar, esta situación causa una mayor inversión y más tiempo para las empresas farmacéuticas/biotecnológicas. Los requerimientos de las distintas autoridades reguladoras también conduce a que con frecuencia las empresas tengan que emprender más ensayos clínicos para cubrir estos requerimientos de las autoridades de los diversos países, y este entorno incrementa los ya aún considerables costos del proceso regulatorio. También es importante señalar el papel central que tienen las *Institutional Review Boards/Independent Ethics Committees* (IRB/IEC), que representan un grupo de personas designados oficialmente para aprobar, vigilar, y examinar la investigación biomédica y del comportamiento que involucra a individuos humanos y cuyo principal objetivo es proteger los derechos y el bienestar de los sujetos en estudio.

Regulación en Estados Unidos

Al igual que con el desarrollo de un fármaco, el proceso de la aprobación regulatoria se rige en Estados Unidos con la supervisión de la *Food and Drug Administration* (FDA).¹¹⁹ Como ya se mencionó, la propuesta de un nuevo fármaco (con independencia del fabricante del fármaco) se presenta ante la FDA en una solicitud, aplicación o expediente, conocida como *New Drug Application* (NDA), para una Nueva Entidad Química (*New Chemical Entity*, NCE) o Nueva Entidad Molecular (*New Molecular Entity*, NME), con el fin de que esta agencia regulatoria apruebe la fabricación, distribución y comercialización del fármaco en Estados Unidos, teniendo como base la información reunida mediante el proceso de los ensayos clínicos.¹²⁰ Este expediente comprende una importante cantidad de información, en la que se incluyen informes escritos de cada uno de los estudios individuales, datos de fabricación y un resumen de toda la información disponible tomada de diversas fuentes concerniente a la seguridad y eficacia del fármaco. También, en este expediente deben estar al menos dos ensayos clínicos cruciales o pivotaes (*pivotal trials*), uno de los cuales se debió haber llevado a cabo en Estados Unidos.¹²¹ Asimismo, 120 días antes de la aprobación prevista del fármaco, el patrocinador o responsable (*sponsor*) debe proporcionarle a la FDA un resumen de toda la información referente a la seguridad del nuevo fármaco, en donde también debe ir incluida cualquier información adicional respecto a la seguridad, obtenida a partir de los ensayos clínicos emprendidos durante el proceso de revisión (Keegan, 2008).

En el caso de que la NDA cumpla con los requisitos de eficacia y seguridad de la FDA, y si no existen otros asuntos pendientes, se le puede otorgar a un fármaco la aprobación inmediata al final del proceso de revisión formal, que por lo general es de un año (DiMasi y Grabowski, 2007; Keegan, 2008). Sin embargo, si se presenta algún asunto pendiente de etiquetado (*labelling*) o si la FDA ha pedido información adicional sobre los ensayos clínicos, el fármaco se considerará como “aprobable (*approvable*)”, obteniendo la aprobación formal en los siguientes meses una vez que se resuelvan los asuntos pendientes. Por lo general, la aprobación formal por parte de la FDA se tiene en el tiempo de tres meses.

También, el período entre la recepción de una carta de aprobación (*approvable letter*) y la aprobación propia de la FDA puede durar considerablemente. Esta circunstancia tiene lugar cuando la agencia regulatoria considera que se necesita más información para confirmar la seguridad o la eficacia antes del lanzamiento. O bien, el retraso puede situarse alrededor del debate entre el patrocinador del fármaco y la FDA sobre lo que debe o no estar incorporado en la etiqueta del fármaco (*drug's label*). Esta etiqueta contiene información importante y básica acerca de los ingredientes del fármaco, instrucciones para su uso, advertencias y reacciones y, por lo tanto, debe estar a disposición del consumidor siempre que se administre un fármaco. En ciertos casos, la FDA puede solicitar que la etiqueta resalte o acentúe los efectos secundarios potenciales del fármaco o los riesgos a la salud. Esto se puede hacer por medio de letras en negrita o, en casos extremos (generalmente si el fármaco puede causar la muerte) se adiciona

¹¹⁹ Para ser precisos son la *Food and Drug Administration* (FDA), la *Environmental Protection Agency* (EPA) y la *U.S. Department Agriculture* (USDA) quienes regulan toda la industria biotecnológica (no sólo la dirigida a la producción de fármacos) en Estados Unidos (Hand, 2003).

¹²⁰ Se puede consultar Bogdan y Villiger (2010) para conocer más detalles sobre los diferentes caminos de aprobación de la FDA con base en las clasificaciones: Clase I, Clase II y Clase III. Así como los conceptos: *The 510(k) Pre-Market Notification*, *The Pre-Market Approval Application*.

¹²¹ Es importante señalar que los ensayos clínicos pivotaes representan los ensayos clínicos clave que confirman la eficacia.

una advertencia en un recuadro fácilmente visible. Esta advertencia de “caja negra” (“*black box*” *warning*) como se le nombra, no otorga ningún beneficio a las ventas del fármaco.

Asimismo, es importante señalar que el término de nuevo fármaco se utiliza en las siguientes situaciones: cuando se tiene un fármaco que no se ha utilizado en humanos para el tratamiento de enfermedades, b) combinaciones de fármacos ya aprobados, c) fármacos ya aprobados pero que requieren evaluación en otro tipo de enfermedad y d) para una nueva forma de dosificación de un fármaco aprobado previamente (Magos y Lorenzana-Jiménez, 2009).

Aparte de la NDA e IND (*Investigational New Drug*) que autorizan al patrocinador, por lo general una empresa farmacéutica, a realizar los estudios clínicos correspondientes, la FDA también se ocupa con frecuencia de otros dos tipos de solicitudes de fármacos que son las Solicitudes de Nuevos Fármacos Complementarios o Suplementarios (*Supplemental New Drug Applications*, sNDAs) y las Solicitudes de Nuevos Fármacos Simplificados o Abreviados (*Abbreviated New Drug Applications*, ANDAs) (Keegan, 2008).

► Solicitudes de Nuevos Fármacos Simplificados o Abreviados (*Abbreviated New Drug Applications*, ANDAs). Una Solicitud de Nuevo Fármaco Simplificado es la propuesta requerida para el lanzamiento de una versión genérica de un fármaco actual aprobado. Se les llama abreviados o simplificados debido a que no se les exige incluir información sobre estudios clínicos en animales y humanos. En todo caso, deben demostrar que el fármaco genérico es bioequivalente al fármaco innovador. Esto quiere decir que el fármaco genérico es químicamente idéntico al producto de marca y es absorbido por el paciente de la misma manera, de tal forma que son idénticas las concentraciones de los dos fármacos en la sangre.

► Solicitudes de Nuevos Fármacos Complementarios o Suplementarios (*Supplemental New Drug Applications*, sNDAs). Estas solicitudes se tienen para fármacos que ya están aprobados, pero se busca en ellos una indicación nueva o adicional (por ejemplo, el uso del antidepresivo, Prozac para el tratamiento de la tensión premenstrual). Dependiendo de la indicación, la empresa farmacéutica/biotecnológica puede o no estar sometida a presentar información clínica que demuestre la eficacia en esta indicación nueva o adicional, junto con información relacionada a la seguridad. Si no se requiere información clínica el tiempo de aprobación es de seis meses, o doce meses si se requiere una revisión de la información clínica.

Es importante señalar que lanzar un producto después de la aprobación de la FDA exige una enorme inversión en mercadotecnia y la creación de un robusto proceso de producción. De este modo, una empresa comienza a generar dinero una vez que el producto es comercializado.

Regulación en Europa

Hasta mediados de la década de 1990, los comités médicos de los distintos Estados de las naciones Europeas determinaron las líneas reguladoras o normativas de aprobación en los mercados de medicamentos Europeos. Esta unificación o armonización de la aprobación de un fármaco individual a través de Europa tomó mucho tiempo y fue relativamente costosa. Sin embargo, en 1995 entró en operación en la Unión Europea un nuevo sistema para la autorización de productos farmacéuticos con el establecimiento de la *European Medicines Agency* (EMA), cuyo principal objetivo es coordinar y dirigir el sistema de aprobación de fármacos dentro de la Unión Europea. El sistema evalúa cualquier nuevo producto de uso comercial a través de un Procedimiento Centralizado (*Centralized Procedure*), un Procedimiento de Reconocimiento Mutuo (*Mutual Recognition Procedure*) o un Procedimiento de Autorización

Nacional (*National Authorisation Procedure*).¹²² Los productos biotecnológicos se deben evaluar a través de un Procedimiento Centralizado mientras que las Nuevas Entidades Químicas (*new chemical entities*, NCEs) se pueden evaluar por medio de cualquier camino o ruta aunque por lo general se utiliza el Procedimiento Centralizado. Por otra parte, las aprobaciones para los productos genéricos y extensiones de línea (*line extensions*) (es decir, indicaciones adicionales) deben pasar a través de los organismos regulatorios nacionales utilizando un Procedimiento Abreviado (*Abridged Procedure*) (Keegan, 2008).

Post Aprobación

Después de que un fármaco ha sido aprobado y de que la empresa recibe ingresos provenientes de sus ventas, existe una continua supervisión respecto a la seguridad y la actuación del fármaco para asegurar que se esté recetando correctamente y que se estén investigando los efectos secundarios. Además, este seguimiento permite desarrollar extensiones sobre el fármaco o desarrollar nuevas fórmulas, y también se apoyan los esfuerzos de ventas (Keegan, 2008; Rubio, 2003).

En Estados Unidos, la FDA utiliza un sistema de vigilancia post comercialización (*post marketing surveillance*, PMS) para supervisar la razón (*ratio*) riesgo-beneficio de los fármacos según lo utilizado en el marco clínico. En caso de descubrir que un fármaco presenta importantes efectos secundarios después de su aprobación, la FDA tiene la facultad de alterar la etiqueta de los fármacos o puede tomar otras medidas como la inclusión de un recuadro negro (*black box*) que advierte en la etiqueta de los serios efectos secundarios o una carta de advertencia a los médicos de los potenciales efectos secundarios (conocida como una *Dear Doctor letter*).

Por otra parte, la mera aprobación de un fármaco no asegura su éxito financiero, ya que esto depende además de cómo es recibido el fármaco y, entre otras cosas, cuánta competencia enfrenta el mismo (Scherer, 2007). Ante la competencia de los fármacos genéricos, las empresas farmacéuticas/biotecnológicas patrocinadoras protegen legalmente su marca comercial por tiempo indefinido, y apuestan al impacto postmarketing que deja el nombre comercial del fármaco en los médicos y consumidores. De esta manera, la industria farmacéutica/biotecnológica invierte más en campañas de comercialización, dando a sus nuevos fármacos nombres comerciales que sean fáciles de recordar, que en la investigación de nuevos fármacos (Magos y Lorenzana-Jiménez, 2009).

3.6 Inversión en Biotecnología

La industria global de la biotecnología es un campo de inversión interesante, ya que busca integrar la ciencia de frontera con el mundo de las finanzas y poder hacer llegar a las personas los medicamentos del futuro. Para los inversionistas, la biotecnología ofrece una atrayente invitación en donde el mundo de los negocios se encuentra con el mundo de la investigación científica enfocada a la salud. De esta manera, los inversionistas tienen la oportunidad de sumarse al desarrollo de los fármacos y además obtener un valor económico por este esfuerzo de inversión (Keegan, 2008).

¹²² Para más detalles sobre estos procedimientos se puede consultar la obra de Keegan (2008) o consultar el Sitio Web de la EMA (www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/home/Home_Page.jsp&murl=&mid=).

Los principales inconvenientes para invertir en biotecnología son los largos períodos de tiempo, los altos costos de desarrollo y un alto riesgo e incertidumbre técnica. Esto significa para los inversionistas desembolsar importantes cantidades de dinero durante un largo período de tiempo hasta que el producto (fármaco) llegue al mercado y así obtener alguna rentabilidad sobre la inversión. Cabe decir que la incertidumbre técnica depende de factores endógenos del proyecto, y tales factores pueden influir en los directivos para prever el inicio de un proyecto con el fin de reunir información adicional acerca de la rentabilidad potencial de dicho proyecto (Keegan, 2008; Micalizzi, 1999).

Los inversionistas también deben prestar atención en los calendarios relativos al descubrimiento y desarrollo de un fármaco, ya que con base en el viejo dicho de que “el tiempo es dinero” se tiene un impacto doble. Esto es, por cada día que el fármaco se encuentra en desarrollo, la empresa no está recibiendo ingresos (flujos de efectivo positivos), mientras que otros fármacos ya comercializados por otras empresas están generando importantes cantidades de dinero.

Por otro lado, también se tiene presente el tema de las patentes, ya que por cada día que el fármaco está en desarrollo, pierde un día de su vida de patente. De esta manera, al dueño de una patente se le da un período de 20 años (en Estados Unidos) con derechos de monopolio (*monopoly rights*) a partir de la fecha de solicitud. Después de este período no existe protección sobre los derechos de propiedad intelectual para el fármaco y pueden ingresar en el mercado los fármacos genéricos. Sin embargo, ya que por lo general las patentes se solicitan mucho antes de que el fármaco se encuentre en el mercado, las patentes sólo son efectivas por un período de 7 a 12 años (Grabowski, 2002; Keegan, 2008).

La biotecnología ofrece nuevas y diversas oportunidades de negocio para las empresas. Por ejemplo, la biotecnología ambiental además de haber creado empresas exitosas en el tratamiento de aguas, ha permitido optimizar el procesamiento del petróleo y ha disminuido los efectos contaminantes de este combustible. En el ecosistema se trabaja con microorganismos que tienen la capacidad de degradar una amplia gama de compuestos contaminantes como grasas, detergentes, plásticos o plaguicidas. En el sector minero, la biotecnología utiliza bacterias en la obtención de metales como el cobre y el oro. No obstante, es en el sector agrícola donde la biotecnología ha tenido la mayor actividad.

Tal vez, el factor más importante que sostiene el actual y futuro crecimiento de la industria farmacéutica/biotecnológica es el crecimiento demográfico. Debido a una mortalidad infantil cada vez más baja y a una mejor salud de la población mundial, se tienen cada vez mejores expectativas de vida. Esta esperanza de vivir más años, generará un mayor crecimiento del número de productos farmacéuticos para los próximos años.

3.6.1 Los Fármacos Biotecnológicos más Vendidos

Juaristi (2007) señala que uno de los fármacos más vendidos hasta 2007 era Lipitor de la empresa farmacéutica Pfizer con ventas de US\$13,300 millones de dólares, siguiendo de cerca Vytarin de Merck y Schering-Plough, Zocor de Merck y Crestor de Astra-Zeneca que además de reducir el colesterol trata la arteriosclerosis. También destacan Plavix, Norvasc (hipertensión) y Nexium (antiulcerante), Seretide (asma) y Zyprexa y Risperdal (esquizofrenia).

El fármaco Epogen de la empresa Amgen, lanzado en 1989 y que se utiliza en el tratamiento de la anemia asociada con fallas renales crónicas, generó en 2002 ventas por más de US\$2,700 millones de dólares. En 2002, las ventas de Humulin, fármaco desarrollado por Genentech y

comercializado por Eli Lilly, generaron US\$1,000 millones de dólares. Otro fármaco de Genentech aprobado por la FDA en 1998, llamado Herceptin e indicado para tratar pacientes con cáncer de mama, generó en 2002 ventas por US\$385 millones de dólares. El Cuadro 3.10 muestra hasta 2004 la evolución que ha tenido la aprobación de nuevos fármacos biotecnológicos en Estados Unidos.

Cuadro 3.10: Aprobación de Nuevos Fármacos Biotecnológicos en Estados Unidos

Año	Número de Fármacos Biotecnológicos Aprobados
1985	1
1991	5
1995	16
2000	32
2004	40

Fuente: Bogdan y Villiger (2010).

Entre los fármacos que se encuentran actualmente en proceso de desarrollo pero que potencialmente se pueden convertir en los fármacos más vendidos destacan paliperidona (esquizofrenia), desvenlafaxina (antidepresivo) y vildagliptina (diabetes). Habiendo señalado anteriormente la importancia de las vías de administración de los fármacos, también destacan los esfuerzos dirigidos a optimizar un nuevo tipo de tratamiento para la diabetes en el que se administre insulina de manera oral y no mediante inyección. De esta manera, se anticipa que las ventas de este producto podrían alcanzar los mil millones de dólares, tan sólo en Estados Unidos (Juaristi, 2007).

3.6.2 El Futuro de la Biotecnología Farmacéutica

El rápido desarrollo de la biología molecular, la genómica y la informática indica que se tienen altas expectativas en el descubrimiento y desarrollo de más y mejores fármacos. Se espera que en un futuro relativamente cercano la biotecnología, la robotización, la nanotecnología y el estudio del blanco farmacológico en los ensayos farmacológicos, impacten en el desarrollo de nuevos fármacos para el beneficio de la humanidad (Magos y Lorenzana-Jiménez, 2009).

3.7 La Industria Farmacéutica/Biotecnológica en México

México es el noveno mercado farmacéutico más grande del mundo y el segundo en Latinoamérica. La industria farmacéutica mexicana se compone de dos grandes sectores, el farmaquímico y el farmacéutico. En el sector farmaquímico se obtienen los ingredientes activos, principios activos y aditivos a partir de la síntesis de las sustancias químicas con propiedades

curativas. Por otra parte, en el sector farmacéutico se producen fármacos en diferentes presentaciones.

Actualmente, las principales causas de muerte en México están asociadas a enfermedades del corazón, tumores malignos, diabetes, accidentes y enfermedades del hígado. Asimismo, en el caso de México, las enfermedades crónicas son las enfermedades que van a predominar en el futuro, como la artritis, diabetes, depresión, hipertensión, impotencia, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, entre otras. Se calcula que para el año 2025, las enfermedades no transmisibles y las lesiones concentrarán alrededor del 90% de la mortalidad. Cabe recordar que las enfermedades crónicas y degenerativas requieren de ensayos clínicos más grandes y extensos, con el fin de establecer su eficacia y sus efectos, y es claro que esto eleva los costos en I+D (KPMG, 2006).

3.7.1 Algunos Datos Económicos de la Industria Farmacéutica/Biotecnológica en México

Es importante primero mostrar la diferenciación del mercado de productos farmacéuticos mexicano (Moïse y Docteur, 2007):

» *Producto original (original product)*. La primera versión de un producto medicinal, desarrollado y patentado por una empresa farmacéutica originadora o creadora que recibe derechos exclusivos para comercializar el producto durante un determinado período de tiempo. Un producto original es un fármaco de marca que se vende por un originador o por una empresa autorizada por un originador, con o sin patente. En México, a estos productos se les conoce comúnmente como fármacos “innovadores” o fármacos de referencia.

» *Genérico intercambiable o GI (interchangeable generic)*. Desde 1998, es una versión genérica de un producto original que ha perdido la protección de su patente que se puede certificar como bioequivalente e intercambiable con el producto de referencia.

» *Genérico no intercambiable (non-interchangeable generic)*.¹²³ Es una versión genérica de un producto farmacéutico original que no está probado para ser bioequivalente al producto de referencia ni intercambiable con él desde el punto de vista terapéutico. Recientemente, el gobierno ha introducido directrices que con el tiempo conducirán a la eliminación del mercado de genéricos no intercambiables.

» *Producto copia (copy product)*. Se refiere a un fármaco que es en apariencia bioequivalente e intercambiable respecto a un producto de referencia que está patentado en otro país. Estos fármacos eran comunes en México antes del fortalecimiento de los derechos de propiedad intelectual en la década de 1990. Desde entonces el número de estos productos ha disminuido de manera progresiva.

Con ventas de US\$7,090 millones de dólares en 2003, la industria farmacéutica mexicana se coloca como una de las más importantes de toda Latinoamérica y dentro de los 10 mercados más grandes del mundo. El valor de mercado farmacéutico representa poco más del 7.8% del PIB (Producto Interno Bruto) manufacturero y alrededor del 1.3% del PIB total y, como ya se dijo, está ubicado como el noveno mercado farmacéutico a nivel mundial (CANIFARMA; KPMG, 2006; Moïse y Docteur, 2007).

¹²³ También con frecuencia se utiliza el término *similares* para referirse a estos productos.

Hasta 2004 existían en México aproximadamente 224 laboratorios de medicamentos que pertenecían a 200 empresas, 46 de ellas formaban parte de corporativos de capital mayoritariamente extranjeros. La industria farmacéutica mexicana la integran 389 establecimientos farmacéuticos, en donde cerca de dos terceras partes producen medicamentos de uso humano; una quinta parte, productos auxiliares para la salud y una mínima parte elabora farmoquímicos. Una quinta parte de los laboratorios farmacéuticos corresponde a empresas transnacionales (Guzmán y Zúñiga, 2004).

El sector farmacéutico genera más de 78,500 empleos directos de alto valor (científicos, posgraduados, profesionistas, técnicos y obreros de alta especialización, además de ser responsable de más de 330 mil empleos indirectos. La producción nacional de fármacos se concentra en la Ciudad de México y en los Estados de Jalisco, México, Puebla y Morelos. El 85% de la oferta la cubren las subsidiarias de las empresas multinacionales (CANIFARMA).

El mercado de productos farmacéuticos está compuesto por dos segmentos: el privado y el público. De las ventas totales, US\$3,500 millones de dólares en 1997, 80% correspondió a medicamentos de marca (mercado privado), 5% a medicamentos genéricos de marca (mercado secundario) y 15% a los genéricos. En el mercado público, la mayor parte de los 300 fabricantes del país compiten para abastecer de fármacos a las organizaciones de seguridad social, y los servicios de salud federales y los controlados por el Estado, como el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) y la Secretaría de Salud (SSA). Las ventas a estas instituciones mexicanas han sido en esencia de medicamentos genéricos (que constituyen el cuadro básico) y representan 15% del total de ventas. A diferencia de lo que ocurre en el mercado privado, más del 80% de los medicamentos del sector público provienen de las empresas nacionales. En 2008, el mercado farmacéutico privado consumió el 56% de las unidades vendidas en el país, para un valor del 79% del mercado total, en tanto que el sector público consumió el 44% de las unidades, con un valor cercano al 21% del total. (CANIFARMA; Guzmán y Zúñiga, 2004; Moïse y Docteur, 2007).

Los fabricantes de fármacos casi en su totalidad entregan sus productos a través de mayoristas (*wholesalers*). Las empresas más grandes comercializan y distribuyen sus productos farmacéuticos a través de tres distribuidores que representan aproximadamente el 70% del mercado mayorista. El 30% restante del mercado mayorista consiste de pequeños distribuidores locales (Moïse y Docteur, 2007).

Moïse y Docteur (2007) estiman que existen aproximadamente 7,000 productos farmacéuticos registrados y comercializados en México. Cada año cerca de 600 nuevos productos entran al mercado mientras que alrededor del 5% caen en desuso. Se calcula también que cerca del 60% de las visitas médicas que se realizan en México originan recetas médicas para uno o más fármacos. Además, las cinco clases terapéuticas más importantes en términos de ventas en México son las mismas que en Estados Unidos y cuatro de estas cinco en Canadá. Sin embargo, mientras que las ventas de fármacos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares representan el 17.6% del total de ventas en Estados Unidos y 25.1% en Canadá, sólo representan el 8.6% del total de ventas de estos fármacos en México. También, las ventas de antiinfecciosos de uso sistémico, que componen el 15.7% del total de ventas en México, representan sólo el 8.4% y 5.3% de ventas en Estados Unidos y Canadá, respectivamente.

México es un importador neto de productos farmacéuticos. En 2003, exportó US\$1,900 millones de dólares acumulados de productos farmacéuticos e importó US\$4,000 millones de dólares. Estados Unidos representa el exportador individual más importante de fármacos para

el mercado farmacéutico mexicano. Las exportaciones de México se dirigen sobre todo al mercado Latinoamericano con Panamá, Brasil y Colombia, que son los tres principales destinatarios de los productos farmacéuticos mexicanos (Moïse y Docteur, 2007).

Los órganos que representan a la industria farmacéutica mexicana son la Asociación Nacional de Fabricantes de Medicamentos (ANAFAM) y la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA). La CANIFARMA, máximo representante de la industria, está conformada por 173 laboratorios, que representan más del 90% del PIB farmacéutico en México. Otra institución dentro de la industria es la Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica (AMIIF), que representa a la industria enfocada a la investigación y agrupa 31 empresas farmacéuticas internacionales con presencia en México. La Asociación Nacional de Fabricantes de Medicamentos (ANAFAM) representa a las empresas establecidas más importantes en México prioritariamente de capital mexicano. Anteriormente, los miembros de la AMIIF eran estrictamente multinacionales y los de la ANAFAM sólo fabricantes nacionales, pero en los últimos años esta división ha ido evolucionando con el mercado farmacéutico mexicano de tal suerte que algunas empresas de la AMIIF que tienen base en investigación son empresas mexicanas y existen varios fabricantes internacionales de genéricos dentro de la ANAFAM. También, existen otros fabricantes que están afiliados a la CANIFARMA pero que no son miembros de estas dos últimas asociaciones.

Dentro de CANIFARMA también existe una entidad que representa a los productores de los fármacos que se compran sin receta (*over-the-counter*, OTC), que es la Asociación de Fabricantes de Medicamentos de Libre Acceso (AFAMELA). Existen 18 miembros en AFAMELA y la mayor parte de ellos son empresas multinacionales o la división OTC de estas empresas (Moïse y Docteur, 2007). En resumen, el Cuadro 3.11 muestra algunas de las asociaciones, cámaras y comisiones más importantes ligadas y afines a la industria farmacéutica mexicana.

Casi todas las empresas farmacéuticas multinacionales más importantes que realizan investigación se encuentran en México. En 2003, estas empresas representaban el 84% del valor total de las ventas farmacéuticas, y se estima que invirtieron US\$200 millones de dólares en 2004 para la modernización de sus instalaciones de producción y de ensayos clínicos. Estas empresas producen casi todos los productos originales fabricados en México (Moïse y Docteur, 2007).

Las dependencias mexicanas más importantes que tienen intervención en el mercado farmacéutico son la Secretaría de Economía y la Secretaría de Hacienda y Crédito Público. Estas dependencias en conjunto con la Secretaría de Salud participan actualmente en la determinación de los precios máximos de los medicamentos. Los medicamentos bajo prescripción para pacientes del sector público están exentos de cobro alguno. De esta manera, existe un esquema de control directo de precios que influye directamente sobre el mercado privado, y es la Secretaría de Economía la responsable de fijar los precios máximos de venta al público de medicamentos. En términos del Artículo 7 de la Ley Federal de Competencia, la Secretaría de Economía celebró un convenio con la industria farmacéutica en 1996 y otro más reciente en 2004. En este último, los laboratorios farmacéuticos definen las fórmulas para establecer los precios máximos de venta al público y su incremento (Moïse y Docteur, 2007).

Cuadro 3.11: Nombres de Algunas Asociaciones, Cámaras, Consejos y Comisiones Afines a la Industria Farmacéutica Mexicana

Nombre de la Asociación, Cámara, Consejo o Comisión	Misión y/o Objetivo
Asociación de Fabricantes de Medicamentos de Libre Acceso, A.C. (AFAMELA) (www.afamea.org)	Es una asociación civil sin fines de lucro que desde su fundación en 1985 ha impulsado el ejercicio de la automedicación responsable en México como una forma segura, efectiva y accesible de fomentar el autocuidado en salud, y así, contribuir al bienestar de la población y a la salud pública.
Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C. (AFMAC) (www.afmac.org.mx)	Promover la superación técnica y científica de la comunidad farmacéutica, fortaleciéndola a través de sistemas de educación continua, productos y servicios de la más alta calidad.
Asociación Mexicana de Genética Humana, A.C. (AMGH) (www.amgh.org.mx)	Ser el marco de acción para inscribir y vincular a todo profesional interesado en el desarrollo de la Genética Humana, a fin de actualizarlos en los avances y logros de esta disciplina, en beneficio de la sociedad.
Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica, A.C. (AMIIF) (www.amiif.org)	Poner a disposición del profesional médico y el paciente la más avanzada tecnología farmacéutica de investigación, con la finalidad de coadyuvar a la noble tarea de preservar y recuperar la salud e incrementar la calidad de vida de los mexicanos
Asociación Nacional de Fabricantes de Medicamentos, A.C. (ANAFAM) (www.anafam.org.mx/)	Lograr ante la comunidad medica, la academia, las instituciones de salud, las autoridades y la sociedad mexicana el reconocimiento, la confianza y la valoración de los productos que ofrecen las empresas que conforman ANAFAM, así como buscar y promover un escenario normativo y competitivo que permita a las empresas y a México asegurar un desarrollo sano y prestigioso, y su trascendencia en el mercado de la salud.
Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA) (www.canifarma.org.mx)	Máximo representante de la industria farmacéutica en México.
Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (www.farmacopea.org.mx/)	Promover la salud pública estableciendo, determinando y distribuyendo, a través de publicaciones, suplementos y otros soportes tecnológicos, los estándares oficiales de calidad para la producción, almacenamiento y distribución de los medicamentos.
Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) (www.cofepris.gob.mx)	Entre otras atribuciones y funciones: El control sanitario de productos, servicios y de su importación y exportación y de los establecimientos dedicados al proceso de los productos.
Consejo de Ética y Transferencia de la Industria Farmacéutica (CETIFARMA) (www.cetifarma.org.mx)	Fortalecer el desarrollo de una industria farmacéutica, socialmente responsable, íntegra, transparente y siempre atenta a evitar cualquier comportamiento que ponga en riesgo el cumplimiento de los principios éticos establecidos en el Código de Ética y Transparencia, y de esa manera contribuir al bienestar de la sociedad y al desarrollo de una industria responsable con su entorno.
Instituto de Educación y Asesoría en Ciencias Farmacéuticas y Farmacológicas, S.C. (INEDUFARM) (www.edufarm.org.mx)	Tiene como objetivo participar en la formación y actualización de los recursos humanos de la industria farmacéutica, así como brindar asesoría necesaria en diferentes áreas del sector.

Fuente: Elaboración propia.

3.7.2 I+D en la Industria Farmacéutica/Biotecnológica en México

Según Juaristi (2007b), las empresas farmacéuticas transnacionales tienen poco interés en establecer laboratorios de I+D de nuevos fármacos en México, por lo que es el medio académico el que debe realizar esfuerzos en esta dirección. Lewis *et al.* (2007) encuentran que no existe un factor individual que determine la atracción de una región como una ubicación para todos los elementos de la cadena de valor farmacéutica, pero existen pasos que un gobierno debe tomar

en cuenta para crear un ambiente atractivo para la inversión. Los más importantes giran alrededor de la creación de un ambiente de negocios que ofrezca estabilidad, baja burocracia, un compromiso de largo plazo, cargas fiscales bajas y la provisión de un ambiente amigable para el negocio. Cockburn (2007) señala que para dar solución a los problemas actuales que enfrenta la industria farmacéutica debe existir una “división de los beneficios” entre la industria farmacéutica, el gobierno y la academia.

En 2003, existían 93 instituciones que se dedicaban a diversos aspectos de I+D en biotecnología. En ese mismo año, Possani (2003) indica que entre las instituciones que se dedicaban a la biotecnología, 15% eran centros consolidados, 28% tenían un nivel medio de desarrollo, y el 57% se consideraban con un desarrollo de bajo nivel (se definían como de bajo nivel las instituciones en las cuales sólo había uno o dos grupos o uno o dos proyectos que se estaban llevando a cabo). Por consiguiente, según el autor, el panorama general en México es muy reducido y muchas actividades están mal constituidas. No obstante, cabe decir que México realiza importante investigación de frontera en biotecnología. De acuerdo con el Sistema Nacional de Investigadores (SNI), el 50% de los investigadores del país tienen relación con el ramo de la biotecnología.

Como ya se indicó, una etapa crucial para el desarrollo de nuevos fármacos consiste en la fase de evaluación clínica y preclínica de compuestos promisorios. Juaristi (2007b) indica que los costos de estos procesos han aumentado de forma importante, en gran medida por la poca disponibilidad de pacientes en los países más desarrollados. Esta situación indica el autor, ofrece una posible oportunidad de influencia a través de la colaboración de países como México con grupos internacionales. En particular, la instalación de laboratorios clínicos para probar nuevos fármacos puede establecer un primer avance para que con posterioridad se instalen laboratorios para el descubrimiento y desarrollo de fármacos totalmente mexicanos. Así, el autor señala que los ensayos clínicos son más baratos en México y el mercado nacional es relativamente grande, por lo que el desarrollo y producción de fármacos puede ser más expedito.

La CANIFARMA indica que en 2008, se invirtieron en México, solamente en lo que se refiere a investigación clínica, alrededor de \$1,100 millones de pesos y para 2009, \$1,350 millones de pesos. Asimismo, esta cámara señala que en 2003, se realizaban en México menos de 100 estudios clínicos al año, pero en 2005 se realizaba investigación para 22 áreas terapéuticas, dentro de 2,025 investigaciones agrupadas en 425 protocolos, y la inversión ha venido creciendo desde entonces a tasas del alrededor del 15% anual. En estos proyectos de investigación se encuentran inmersos más de mil instituciones de todo el país, de las cuales alrededor del 80% son instituciones públicas, y el 20% (cerca de 320) son instituciones privadas, y participan más de 2,000 investigadores cada año.

Por otro lado, como es de suponer, la búsqueda de fármacos originales se realiza principalmente en los países altamente industrializados y, por lo general, se realiza en el seno de las industrias farmacéuticas. En México, existe un número importante de empresas farmacéuticas transnacionales, sin embargo, la mayor parte tienen como principal actividad comercializar los fármacos, y como indica Hong (2007), hacen poca labor de investigación localmente y su fuerza de investigación se tiende a localizar en el país de origen. En ciertos casos, la investigación que realizan localmente estas empresas es de tipo clínico, con la finalidad de apoyar los productos que ya son comercializados (Fase IV), o de desarrollo farmacéutico para modificar algunas formulaciones de fármacos que ya tienen un uso terapéutico actual. Sin embargo, en la industria farmacéutica de México ha sido escasa la I+D de fármacos originales que con posterioridad se puedan convertir en medicamentos (Moïse y Docteur, 2007).

Hong (2007) señala que para que sea posible como una actividad corriente la I+D de nuevos fármacos en México, se necesita el interés de la propia industria farmacéutica, de las Cámaras de Diputados y Senadores, del Sector Salud y de la Comunidad Científica. Para esta iniciativa, el mismo autor indica que sería importante aumentar los incentivos a la industria farmacéutica para que realice investigación de frontera con el fin de crear nuevos fármacos que puedan llegar al mercado y sean una fuente importante de divisas. También sería conveniente en opinión de este autor, que se legislará en el sentido de que a las empresas farmacéuticas que presenten un volumen importante de ventas, se les requiera dedicar un porcentaje de las ventas a investigación. Si las empresas manifiestan una respuesta positiva a esta disposición, la comunidad científica deberá proporcionar los recursos humanos necesarios para que la búsqueda de nuevos fármacos con gran potencial terapéutico pueda ser una realidad.

Algunos de los más importantes centros de investigación en biotecnología en México son el Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (CINVESTAV) del Instituto Politécnico Nacional (IPN) y el Departamento de Biotecnología del Centro de Investigación Científica de Yucatán (CICY). Por otro lado, según Castellanos y Chiprut (2002), las distintas instituciones de enseñanza privadas no participan de forma trascendente en actividades de investigación clínica.

Existe un número pequeño de empresas privadas que tienen actividades en biotecnología. Empresas como Instituto Bioclon, filial de Laboratorios Silanes, S.A. de C.V.,¹²⁴ están produciendo antivenenos y el desarrollo de nuevas tecnologías para el diagnóstico de desordenes metabólicos. Probiomed, S.A. de C.V., está produciendo hormonas y productos bioactivos en versión genérica para su uso en humanos. Estas empresas están innovando con base en los nuevos conocimientos de la biotecnología con el fin de aprovechar los nichos de mercado que proporcionan los fármacos huérfanos.

Probablemente, la situación del financiamiento es el tema más importante para el desarrollo de la biotecnología mexicana (Possani, 2003). La mayor parte de los recursos provienen de instituciones como el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT). Respecto al apoyo internacional destaca el *Howard Hughes Medical Institute* y la Unión Europea (proyectos ECOS y Alpha) que apoyan distintos grupos de investigación en México. Cabe indicar que más del 70% de los ensayos clínicos en México se llevan a cabo en hospitales e instituciones públicas como el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) con respaldo del gobierno (Castellanos y Chiprut, 2002).

Possani (2003) señala que México no tiene planes generales para contratar personas especializadas en biotecnología, contrario a lo que sucede en países como Canadá. A nivel universitario, tampoco existe apoyo para patentar, por lo que el nivel de transferencia de tecnología es bajo, y algunas empresas no tienen los recursos suficientes para pagar los ensayos clínicos necesarios para la creación de nuevos productos. Por consiguiente, los productos con potencial de negocio, como ciertas enzimas fibrinolíticas y agentes anticoagulantes (*anti-clotting agents*) descubiertos por investigadores mexicanos en colaboración con empresas transnacionales, están en posesión de empresas extranjeras.

¹²⁴ Precisamente, esta es la empresa que se analizará con la Teoría de Opciones Reales.

Finalmente, Botey (2002) propone algunas medidas que se deben implementar para estimular aún más el flujo de inversión en investigación clínica por la industria farmacéutica internacional en México y son las siguientes:¹²⁵

1. Capacitar y certificar a los individuos involucrados en I+D, especialmente a los administradores de estudios.
2. Mantener o aumentar el actual nivel de desregulación.
3. Promover comités centrales de ética.
4. Otorgar incentivos económicos a los agentes involucrados como estímulos fiscales, premios de investigación, etc.
5. Otorgar facilidades regulatorias y fiscales para el financiamiento e instalación de unidades de farmacología (institucionales o privadas), y de otras empresas que realizan investigación clínica.

3.7.3 Patentes y Propiedad Industrial en México

Reformada bajo las negociaciones del Tratado de Libre Comercio de América del Norte (TLCAN) y conforme al *TRIPs Agreement (Trade Related Intellectual Property Rights)* cuando México se unió a la Organización Mundial del Comercio (OMC), la protección de patentes para productos farmacéuticos se ha reforzado desde 1991 con la Ley de la Propiedad Industrial (Moïse y Docteur, 2007; Zuniga y Combe, 2002). En México, el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI) es el organismo que tiene la autoridad legal para administrar el sistema de propiedad industrial.

En México, las patentes tienen una duración de 20 años. Sin embargo, Guzmán y Zúñiga (2004) indican que la duración de las patentes no ha sido un incentivo para las empresas nacionales, sino que por el contrario, y salvo algunas excepciones, ha retrasado la incorporación de nuevos conocimientos y técnicas para producir moléculas y medicamentos. Moïse y Docteur (2007) señalan que a pesar de la fuerte protección de los derechos de propiedad intelectual, la baja inversión en I+D para productos farmacéuticos en México ha originado poca actividad de innovación en este sector. En general, las patentes extranjeras representan el 96% de todas las patentes concedidas en México. Según cálculos de estos autores, indican que desde 1991 se han concedido a empresas mexicanas sólo 5 patentes para productos farmacéuticos.

3.7.4 Fármacos Genéricos en México

En México, a los fármacos genéricos se les otorga la aplicación de genéricos intercambiables y como ya se indicó, en Estados Unidos la FDA otorga las Solicitudes de Nuevos Fármacos Simplificados o Abreviados (*Abbreviated New Drug Applications, ANDAs*) a los genéricos que cumplen con los requerimientos. También, las empresas nacionales producen principalmente genéricos intercambiables y no intercambiables (o similares como se conocen en México), y hasta hace poco, productos copia (*copy products*), copias de fármacos que aún están bajo patente. Las estrictas leyes sobre patentes han disminuido de forma considerable el número de fabricantes de productos copia. En 1987, existían 94 empresas que producían estos productos,

¹²⁵ Para más detalles sobre las recomendaciones que se han presentado para el desarrollo y consolidación de la biotecnología en México se puede consultar la obra de Bolivar (2003).

pero después de la introducción de la Ley de la Propiedad Industrial en 1991, este número se ha reducido a 35 en el año 2000 (Moïse y Docteur, 2007).

Juaristi (2007) argumenta que podría ser importante para México evaluar la estrategia seguida en la India, pues este país produce fármacos genéricos y los vende a precios muy competitivos en países ricos, para después invertir las ganancias en programas de investigación dirigidos al descubrimiento de nuevos fármacos.

3.7.5 Regulación en México

Como ya se indicó, cuando un compuesto satisface las pruebas farmacológicas, toxicológicas y bioquímicas realizadas durante la investigación preclínica, el patrocinador del estudio del nuevo fármaco, presenta ante las agencias regulatorias, como la FDA en Estados Unidos, la EMA (*European Medicines Agency*) en la Unión Europea, la MHLW (*Ministry of Health, Labour and Welfare*) en Japón y la Secretaría de Salud en México, a través de la COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, creada en 2001), un expediente (*dossier*) que describe totalmente y a detalle los resultados de los estudios preclínicos. Este documento tiene como objetivo obtener la aprobación gubernamental para llevar a cabo los ensayos clínicos con el nuevo fármaco (Magos y Lorenzana-Jiménez, 2009).

Toda la información recopilada por el patrocinador en la Fase IV se debe presentar a las agencias regulatorias, la Secretaría de Salud a través de la COFEPRIS, y tienen la responsabilidad de asegurar que los nuevos fármacos son eficaces y seguros en el uso clínico cotidiano. Esto es, la COFEPRIS es responsable de aprobar y supervisar los ensayos clínicos según las limitantes legal, de seguridad, técnica, éticos y otros requerimientos establecidos en las leyes mexicanas actuales. Sin embargo, Santiago-Rodríguez (2008) argumenta que la institución sólo puede cumplir esta tarea de manera parcial, ya que existen huecos en el proceso de supervisión. Al igual que la India, las agencias regulatorias (o reguladoras) sufren de una escasez de personal bien preparado y con experiencia, recursos financieros e infraestructura para llevar a cabo la vigilancia. Es así que la COFEPRIS con frecuencia se apoya en “expertos” de hospitales, centros de investigación y universidades, y la industria en sí misma para conformar equipos de supervisión y vigilancia (Santiago-Rodríguez, 2008).

En 2005, se publicó la Ley de Bioseguridad de Organismos Genéticamente Modificados (LBOGM), un instrumento cuya finalidad es lograr la transición de una nación generadora de conocimiento hacia un país productor de tecnología y de material biológico. Sin embargo, se ha creado polémica alrededor de esta ley, ya que por una parte se entiende que es la mejor vía para fomentar a la comunidad empresarial privada en esta área y así crear una industria de patentes capaz de competir a nivel internacional. Por otra parte, se argumenta de que esta ley favorece a las empresas multinacionales en perjuicio de las poblaciones indígenas.

Capítulo IV. Valuación de Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas

4.1 Introducción

La valuación es uno de los temas más controversiales entre los profesionales y analistas de la industria farmacéutica/biotecnológica. En realidad, no existe un claro entendimiento sobre cómo utilizar los distintos marcos de valuación y cómo determinar sus parámetros de entrada. Algunos de estos profesionales no realizan tarea alguna de valuación, argumentando que no es posible obtener números realistas y objetivos. Otros, exponen que es todo un arte el tema de la valuación en la industria farmacéutica/biotecnológica. Comparada con otras industrias, la valuación de proyectos y empresas de esta industria es mucho más demandante debido a su complejidad intrínseca y a la longitud del proceso de I+D (Bogdan y Villiger, 2010).

Así, en este cuarto capítulo se analiza una parte importante de los aspectos relacionados con el complejo tema de la valuación en la industria farmacéutica/biotecnológica. En primer lugar, se exponen temas introductorios y se analizan los modelos tradicionales de valuación. En segundo lugar, se analizan algunas cuestiones económicas y financieras que tienen mucha importancia para la valuación, como costos, impuestos, la volatilidad alrededor de las ventas potenciales y máximas, etc. En tercer lugar, se presenta un análisis sobre la conveniencia de utilizar la Teoría de Opciones Reales como una herramienta de valuación en la industria farmacéutica/biotecnológica. Un cuarto aspecto que se toca y el más importante, tiene que ver con el estudio de los diversos casos y modelos (continuos y discretos) que se han presentado hasta ahora en el tema de la valuación de proyectos y empresas de la industria farmacéutica/biotecnológica. Finalmente, se presentan las respectivas conclusiones, donde destaca el hecho de que ciertos profesionales, analistas y valuadores de la industria están de acuerdo en que el Modelo de Árboles Binomiales es el más apropiado para la tarea de valuación.

4.2 Fundamentos en la Valuación de Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas

4.2.1 Algunos Hechos

Por lo general, se acepta que en biotecnología el potencial de ingresos futuros está muy ligado a la propiedad intelectual perteneciente a la empresa. De esta manera, es de esperar que el valor de una empresa biotecnológica¹²⁶ debe reflejar esencialmente el valor de sus activos intelectuales. Esto es, en el caso de las empresas biotecnológicas incipientes o nacientes (*start-up biotechnology firms*) que no tienen alguna línea de productos establecidos o reconocidos u otros activos que generen ingresos, su valor depende casi por completo de su capital de conocimiento (*knowledge capital*), es decir, de ideas, habilidades y otras formas de capital humano patentado o

¹²⁶ En este capítulo cuando se haga alusión a una empresa biotecnológica se entenderá que se está hablando de una empresa que recurre totalmente a las técnicas y enfoques biotecnológicos para distinguirla de una empresa farmacéutica tradicional. En el capítulo anterior se mencionó que en la práctica esta distinción se está volviendo borrosa. Asimismo, cuando se haga alusión a una empresa farmacéutica/biotecnológica se entenderá que esta empresa utiliza tanto las técnicas y enfoques biotecnológicos para descubrir y probar nuevos fármacos como las técnicas para la producción de fármacos de molécula pequeña.

propietario (*proprietary human capital*), que los inversionistas piensan pueden traducirse en productos y/o servicios con fines de lucro.

Según Baeyens *et al.* (2005), un elemento crítico en el proceso de negociación entre el *Venture Capital Company* (VC) y el empresario es la valuación de la empresa en cuestión. Esta tarea es necesaria para determinar el porcentaje de propiedad requerido del VC. Keegan (2008) señala que cuando los inversionistas tratan el tema de la valuación de empresas, lo que realmente quieren conocer son los supuestos o hipótesis subyacentes del modelo, y no tanto los resultados que se obtienen.

En la actualidad, según Keegan (2008), no existe una forma sistemática que permita valorar activos en la industria de la fabricación de fármacos (*drug assets*) y las metodologías que se utilizan en otros sectores industriales, por lo general, se torna necesario modificarlas para que se puedan aplicar en el mundo de la creación y producción de fármacos que se encuentra técnicamente muy ligada a la regulación.

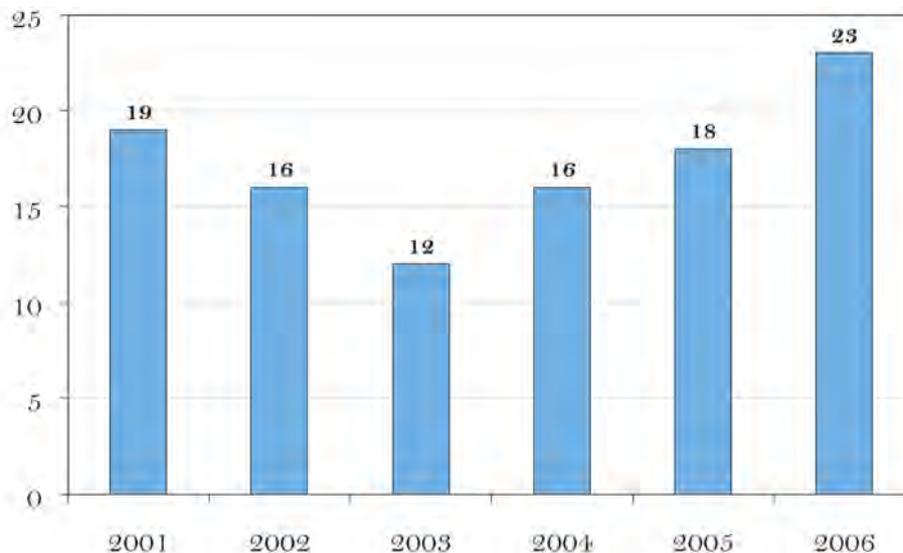
Para un inversionista que desea conocer el valor o valorar una empresa de biotecnología, un primer paso es que debe comprender cuáles son los obstáculos técnicos que atraviesa el desarrollo de un fármaco. Este conocimiento debe proporcionarle al inversionista una perspectiva en lo que respecta a la estrategia de la empresa, y este inversionista informado que entiende los obstáculos técnicos y clínicos que un fármaco potencial debe superar, tiene importantes ventajas sobre un inversionista que conoce poco o nada de este proceso y que invierte en acciones o en proyectos de empresas biotecnológicas (Keegan, 2008).

Así, es importante aclarar que no existe una manera obvia o aceptada en lo que respecta a la valuación en la industria farmacéutica/biotecnológica. Ciertamente, alguien que trate de establecer un valor a un proyecto o a una empresa en esta industria, debe comprender los obstáculos regulatorios de aprobación y la complejidad inherente en todo el proceso de I+D. Este intento de fijar un valor a una empresa farmacéutica/biotecnológica se vuelve difícil debido a la naturaleza de los modelos de negocio que existen en esta industria, a la innovación que presente la empresa, a la ausencia de numerosos activos tangibles, a la limitada disponibilidad de registros financieros y a los pronósticos exagerados que se hacen de la industria. Estas cuestiones hacen que en la tarea de valuación exista una balanza entre métricas cuantitativas y cualitativas, sin embargo, esto plantea dificultades adicionales (Keegan, 2008).

Según Keegan (2008), este nivel de incertidumbre y los largos tiempos de desarrollo han dado lugar al uso de ciertas métricas por demás espurias como el área que ocupa un laboratorio o el número de científicos contratados. En realidad, la valuación de una empresa farmacéutica/biotecnológica representa una combinación de arte y ciencia, y depende del inversionista o del analista financiero alcanzar la combinación correcta.

En teoría, la valuación de una empresa farmacéutica/biotecnológica no debe ser tan diferente de la valuación de cualquier otra empresa que pertenezca a otra industria. Según Keegan (2008), la suposición básica es que las empresas deben valer el dinero que se espera que ellas generen. Sin embargo, ya que la mayor parte de las empresas sobretodo biotecnológicas no son rentables, esto plantea un problema en términos de la estimación de su valor. La Gráfica 4.1 muestra que sólo 23 empresas de biotecnología en Estados Unidos fueron rentables en el año 2006, representando alrededor del 7% de las 329 empresas biotecnológicas que cotizaban en bolsa en aquel momento (Keegan, 2008).

Gráfica 4.1: Número de Empresas Biotecnológicas Rentables en Estados Unidos (Keegan, 2008)



El problema con las empresas de biotecnología en general y, en particular, con las nuevas o incipientes, no es que pierdan dinero, no tengan historia o que no tengan importantes activos intangibles, el asunto es que realizan sus ofertas públicas iniciales de venta de acciones mucho antes en sus ciclos de vida con respecto a las empresas de otras épocas, y a menudo se valúan antes de que tengan un mercado establecido para sus productos. Según Keegan (2008), el problema que se tiene no es conceptual sino de cálculo. De esta manera, el verdadero valor de una empresa de este tipo radica en el potencial de su base científica y tecnológica. Así, el valor de una empresa sigue siendo el valor presente de los flujos de efectivo esperados de sus activos, aunque estos flujos sean probablemente más difíciles de estimar.

Keegan (2008) señala que para las empresas biotecnológicas el dinero en efectivo (*cash*) es irrelevante en la valuación de una empresa en marcha de este tipo, ya que es muy remota la probabilidad de que la administración lo devuelva al inversionista. Sin embargo, este autor también señala que el tema de incluir dinero en efectivo en la valuación es siempre polémico.

4.2.2 El Valor de una Empresa Farmacéutica/Biotecnológica

Al igual que Keegan (2008), Stewart (2002) señala que el tema de la valuación tiene una mala reputación en biotecnología, y parte de esta reputación se encuentra justificada, ya que algunos analistas han admitido que al estimar el valor de una empresa biotecnológica calculan la superficie del laboratorio o laboratorios de la empresa o incluso el número de científicos contratados. Cuando se les entrevista, algunos ejecutivos incluso admiten utilizar una "conjetura" ("*best guess*") para fijar un precio a ciertas tecnologías, y otros ejecutivos utilizan un enfoque de costos más un porcentaje fijo (*cost-plus approach*).¹²⁷ Es claro que estos métodos son inapropiados, e incluso los enfoques que tienen la mejor intención se ha visto que son insatisfactorios en la práctica.

¹²⁷ El término *cost-plus* también se traduce como "costo más honorarios profesionales".

Bogdan y Villiger (2010) son muy oportunos al marcar dos diferencias entre la valuación de una empresa biotecnológica pura y una empresa farmacéutica. La primera diferencia es que el valor de una empresa farmacéutica se encuentra constituido principalmente por los productos que ya están en el mercado. Por otro lado, las empresas biotecnológicas tienen sus proyectos aún en el proceso de I+D y no son todavía observables sus ventas potenciales. Con sus proyectos en desarrollo, las proyecciones de ventas de las empresas biotecnológicas muestran una alta incertidumbre, y aparte de eso se deben tomar en cuenta las tasas de éxito (tecnológicas). La segunda diferencia es que el valor de una empresa farmacéutica se encuentra impulsado o guiado por los beneficios de los próximos años. Ciertamente, estos años son más fáciles de estimar que los años relevantes de valor para una empresa biotecnológica, que se extienden de 15 a 20 años en el futuro.

Por otra parte, es muy difícil conocer con exactitud el número de estudios, los hospitales involucrados, los productos bajo investigación, el nivel de inversión o las áreas terapéuticas bajo investigación, ya que en la industria farmacéutica/biotecnológica estos datos son de la más alta confidencialidad, y los productos actuales en estudio serán los fármacos en promoción y venta del mañana, y estar al tanto de estos detalles equivale a conocer virtualmente las estrategias de negocio de una cierta empresa (Botey, 2002).

Hartmann y Hassan (2006) argumentan que la valuación de empresas, en especial las empresas biotecnológicas incipientes (*early biotechs*) (no cotizan en bolsa y no tienen productos comercializados) y las empresas biotecnológicas jóvenes (*young biotechs*) (sí cotizan en bolsa pero no tienen productos comercializados), comparte muchas características con la valuación de proyectos de I+D, ya que los fármacos que se encuentran en el proceso de I+D de estas empresas representan su principal conductor de valor.

Keegan (2008) indica que el valor de una empresa biotecnológica suele estar compuesto por los siguientes elementos:

- Negocio en operación (*operating business*): las empresas biotecnológicas pueden tener un negocio en operación al vender ciertos fármacos o prestar algún servicio, sin embargo, la mayor parte de ellas son simplemente entidades enfocadas en I+D.
- Estructura del capital social (*capital structure*) para empresas en fase temprana: por lo general, es dinero en efectivo (*cash*) pero puede incluir activos o títulos financieros convertibles (*convertible securities*) y deuda.
- Administración (*management*): un factor clave en la creación de valor para cualquier empresa.
- Oportunidades (*opportunities*): utilización del dinero en efectivo a través de gastos en I+D para crear valor futuro. Cuando se evalúan empresas biotecnológicas son importantes métricas el saldo de efectivo o efectivo disponible (*cash balance*) y el consumo de capital (quema de liquidez o desperdicio de efectivo) (*cash burn*).

Boasson *et al.* (2005) encuentran a través de una muestra de empresas farmacéuticas que cotizan en bolsa en Estados Unidos que el valor de estas empresas reaccionan positivamente a factores geográficos. Es decir, estos autores plantean que el valor de una empresa de este sector se ve influido por el grado de aglomeración de la industria, además de los costos en I+D universitarios e industriales, y la proximidad de los competidores. Por otro lado, Bobulescu y Soulas (2006) encuentran que no es indispensable la proximidad geográfica entre las grandes

empresas farmacéuticas y las pequeñas empresas de biotecnología, ya que entre estas empresas la cooperación tecnológica se establece a través de contratos internacionales de proyectos.

Finalmente, Bogdan y Villiger (2010) indican que en las siguientes situaciones la industria biotecnológica afronta el tema de la valuación:

- ▶ Recaudación de fondos
- ▶ Licenciamiento
- ▶ Administración de Portafolio
- ▶ Fusiones y Adquisiciones (*Mergers and Acquisitions*, M&A)

Como en toda empresa, cuando las empresas biotecnológicas están en búsqueda de fondos, deben asegurar un rendimiento para los mismos. En una negociación, los capitalistas de riesgo (*venture capitalists*) son socios poco flexibles; además el tener una idea sobre el valor de la empresa es un prerrequisito para que los capitalistas mantengan una inversión decente en la empresa.

El licenciamiento es una segunda situación donde la valuación tiene un papel central para las empresas biotecnológicas. En las negociaciones con las grandes empresas farmacéuticas, una empresa biotecnológica debe conocer el valor de sus compuestos. Mientras que las grandes empresas farmacéuticas tienen expertos en valuación y negociación, en una empresa biotecnológica una misma persona está a cargo de la recaudación de fondos y de la búsqueda de socios. Para las empresas farmacéuticas es muy importante el tema de la valuación, ya que no comenzarán a negociar sin una sólida valuación. Por lo tanto, las empresas biotecnológicas deben seguir este ejemplo.

Para empresas biotecnológicas consolidadas, conocer qué proyectos generan valor y cuáles no, es un punto clave. Bogdan y Villiger (2010) indican que aquellas empresas que sólo tienen un producto en desarrollo no requieren valuarlo. Así, abandonar el proyecto significaría cerrar la empresa.

En resumen, mientras que las empresas biotecnológicas representan una industria joven, con frecuencia no tienen las mismas capacidades en el tema de la valuación, en cambio, las grandes empresas farmacéuticas tienen un equipo consolidado con todas las habilidades necesarias para llevar temas de licenciamiento, desarrollo de negocio, o Fusiones y Adquisiciones.

4.2.3 El Modelo de Flujo Libre de Efectivo en la Valuación de una Empresa Biotecnológica

En la década de 1980 y gran parte de la década de 1990, eran casi imposibles de calcular los riesgos tecnológicos, regulatorios y de negocio en el desarrollo biotecnológico. Dadas las incertidumbres de fabricación de los fármacos en aquellos tiempos, las metodologías de valuación tradicionales como el Modelo de Flujos de Efectivo Descartados (*Discounted Cash Flow*, DCF), se aplicaban a menudo de forma poco apropiada. Como se vió en el primer capítulo, la tasa de descuento debe reflejar todos los riesgos a los que hace frente una empresa, sin embargo, el problema es precisamente la elección de la tasa de descuento correcta. Así, cuando no se podían calcular los principales conductores de riesgo, el Modelo de Flujos de Efectivo Descartados presentaba problemas como un indicador confiable de valor. Actualmente, se pueden elegir más razonablemente las tasas de descuento, pero aún así siguen siendo arbitrarias y, por lo tanto, este modelo tradicional es poco confiable en el tema de valuación de biotecnología (Stewart, 2002).

La valuación de una empresa con base en el mercado se puede dividir en dos partes, es decir, el valor del negocio actual y el valor de las oportunidades de crecimiento. El objetivo de la valuación con base en el Modelo de Flujos de Efectivo Descontados es determinar el valor de una empresa en términos de sus flujos de efectivo futuros. Sin embargo, en el caso de una empresa de biotecnología puede tornarse difícil fijarle un valor, ya que este tipo de empresas presentan un creciente consumo de capital y la promesa de tener éxito en el futuro. Así, a pesar de la robustez del concepto del Modelo de Flujos de Efectivo Descontados, se torna difícil implementarlo en ambientes de alta incertidumbre.

Esencialmente, el cálculo del Flujo Libre de Efectivo para empresas biotecnológicas viene determinado por la suma de un futuro flujo de efectivo esperado con base en las ventas de un fármaco y un flujo de efectivo negativo definido por los costos de desarrollo del fármaco, y se utiliza una tasa de descuento apropiada por medio del Costo de Capital Promedio Ponderado (*Weighted Average Cost of Capital, WACC*), también se requiere considerar un valor terminal. Como ya se analizó en el Capítulo I, cuando se está valuando un activo se debe utilizar una tasa de descuento coherente con el nivel de riesgo asociado a dicho activo. Sin embargo, en el caso del sector biotecnológico las tasas de descuento aún son muy arbitrarias y, por consiguiente, el Modelo de Flujos de Efectivo Descontados tradicional continua siendo (para este sector) una medida poco fidedigna para el valor de una empresa de biotecnología (Keegan, 2008; Villiger y Bogdan, 2005b).

Keegan (2008), citando a Ekelund (2005),¹²⁸ señala que el Modelo de Flujos de Efectivo Descontados sería apropiado si no hubiesen incertidumbres y un mínimo de riesgo. Sin embargo, como ya se discutió, en el mundo de la biotecnología los obstáculos técnicos (tasas de éxito), regulatorios y de comercialización contribuyen a un alto grado de incertidumbre. Además, el punto más débil de este modelo es que no captura la incertidumbre y la flexibilidad administrativa inherentes en los programas de I+D.

Como también se mencionó, en un análisis de flujos de efectivo descontados también se requiere de un valor terminal, sin embargo, con frecuencia la estimación de un valor terminal resulta ser una importante limitante para una empresa biotecnológica, ya que el período explícito de pronóstico falla en capturar una parte importante de la fase prevista de alto crecimiento debido al horizonte de tiempo limitado. Asimismo, el valor terminal se obtiene a partir del pronóstico explícito de los flujos de efectivo del último año y como tal es una pobre aproximación de las expectativas del negocio. Para muchas empresas biotecnológicas, aproximadamente del 90% al 95% de su valor puede residir en el valor terminal, ya que a menudo los flujos de efectivo son negativos en el período explícito de pronóstico. Esto resalta de nuevo la importancia de los largos períodos de tiempo asociados al desarrollo de fármacos y un alto grado de necesidad o dependencia del capital necesario para llevar a cabo los ensayos clínicos (Keegan, 2008).

Por último, la Figura 4.1 ofrece una descripción gráfica de la utilización del Modelo de Flujos de Efectivo Descontados en la valuación de proyectos y empresas de la industria farmacéutica/biotecnológica. En esta figura las barras representan los flujos de efectivo (las verdes representan flujos positivos y las rojas flujos negativos). La línea de escalera indica la probabilidad de los flujos de efectivo. Por simplicidad, se asume una tasa constante de ventas hasta el vencimiento de la patente.

¹²⁸ EKELUND, A., "Valuating Biotech Project Portfolios Using Crystal Ball and Real Options. Case: Natimmune", *Proceedings of the 2005 Crystal Ball User Conference* (2005) pp. 1-6.

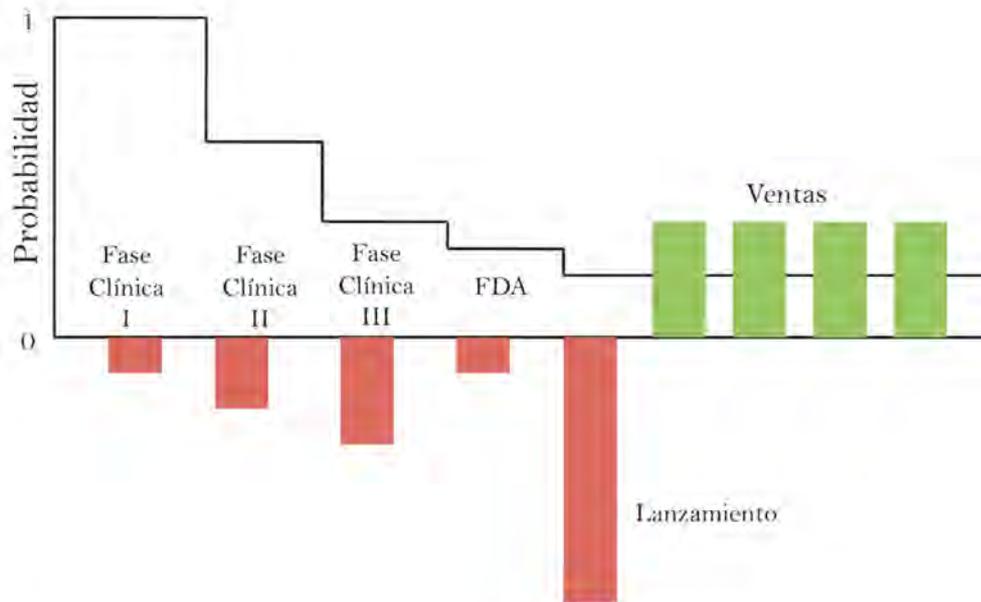


Figura 4.1: Valuación de Proyectos Farmacéuticos/Biotecnológicos con el Modelo de Flujo Libre de Efectivo (Villiger y Bogdan, 2005a)

4.2.4 El Valor Presente Neto Ajustado al Riesgo en la Valuación de una Empresa Biotecnológica

Algunos inversionistas y empresas del sector biotecnológico ajustan el Valor Presente Neto (VPN) con las tasas de éxito esperadas acumuladas de las etapas del proceso de I+D. El resultado del Valor Presente Neto Esperado (VPNE) o Valor Presente Neto Ajustado al Riesgo (VPNr) (*Expected Net Present Value (ENPV)* o *Risk-Adjusted Net Present Value (rNPV)*) representa una evaluación más realista (Keegan, 2008; Stewart *et al.*, 2001; Villiger y Bogdan, 2005b). Sin embargo, otros autores como Harrison y Lerer (2002), colocan a la Teoría de Opciones Reales como una herramienta más adecuada para la valuación de biotecnología en comparación con el método del VPNr.

Puran (2005) indica que el VPNr es la herramienta predominante utilizada por los directivos de empresas Europeas de biotecnología para valorar programas de I+D, debido a su simplicidad en términos computacionales y de más fácil entendimiento por la alta dirección.

Stewart (2002) presenta un método sencillo con base en el VPNr para determinar el valor de ciertos activos de I+D en biotecnología. Puesto que los proyectos de los ensayos clínicos por fases son los activos que tienen más valor para la mayor parte de las empresas biotecnológicas, este autor propone el VPNr para definir un valor para las empresas biotecnológicas con la posibilidad de volver a examinar el valor como respuesta a eventos importantes en los ensayos clínicos. También, este autor indica que se pueden combinar las tasas de éxito en los ensayos clínicos con el Modelo de Flujo Libre de Efectivo tradicional para producir un VPNr en biotecnología.

Asimismo, el método del VPNr permite a un inversionista o analista calcular el valor de los activos que forman la base de las empresas biotecnológicas. Es decir, utilizando este método un inversionista o analista puede comparar el valor que se obtiene con el valor de mercado de las acciones emitidas o capitalización bursátil de empresas biotecnológicas para hallar inversiones

relativamente ventajosas en el sector biotecnológico. También, un inversionista puede determinar el efecto que un acontecimiento importante, como el retraso en la aprobación por la agencia o institución regulatoria, tendría en el valor actual del activo biotecnológico (*biotech asset*).

Para calcular el VPNr, es necesario conocer cuatro parámetros generales: tasas de éxito clínico, costos proyectados, mercado (ventas) proyectado (as) y la tasa de descuento. Así, una vez que se tiene el flujo de efectivo ajustado al riesgo es posible descontarlo normalmente bajo un análisis de flujo libre de efectivo, y de esta forma se llega al VPNr definido por la Ecuación 4.1.

$$VPNr = \sum_{i=0}^n \frac{F_i R_0}{(1 + \theta)^i R_i}, \quad (4.1)$$

donde F_i es el flujo de efectivo en el tiempo i , R_0 es la probabilidad actual de obtener el flujo de efectivo final, R_i es la probabilidad en el tiempo i de obtener el flujo de efectivo final, R_0/R_i es la probabilidad actual (es decir, en el tiempo 0) de producir el flujo de efectivo del tiempo i , y θ es la tasa de descuento.

Stewart (2002) muestra una curva genérica representada en la Figura 4.2 en la cual compara el VPN con el VPNr. A partir de esta figura se observa como en el caso del VPNr la valuación “salta” en ciertos instantes que corresponden a la terminación exitosa de cada ensayo clínico. En cambio, el VPN tradicional no toma en cuenta los riesgos de los ensayos clínicos y, por consiguiente, produce una sobrevaluación hasta el momento en que se aprueba el fármaco. Una vez que se pasan los riesgos de los ensayos clínicos, entonces coinciden los valores del VPN y del VPNr.

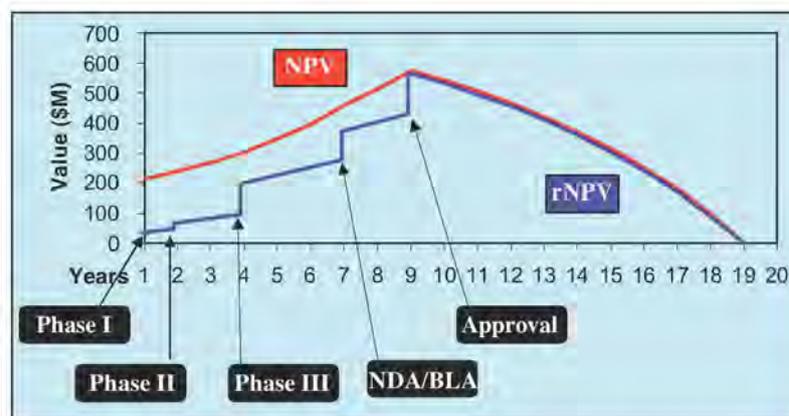


Figura 4.2: Comparación entre las Curvas del VPN y del VPNr (Stewart, 2002).

4.2.5 Tasa de Descuento, Costo de Capital y el CAPM en la Industria Farmacéutica/Biotecnológica

En la evaluación de proyectos biotecnológicos y en la valuación de empresas biotecnológicas, es necesario seleccionar una tasa de descuento apropiada. Es claro que es inadecuado utilizar la tasa libre de riesgo, ya que existen riesgos que son ajenos a los riesgos de los ensayos clínicos. Esto es, puesto que en la industria farmacéutica/biotecnológica se tienen extensos ciclos de I+D y unas tasas científicas de éxito relativamente bajas para proyectos individuales, los efectos

del costo de capital sobre las decisiones de inversión pueden ser particularmente grandes (Harrington, 2009).

Keegan (2008) utiliza sistemáticamente como tasa de descuento el 15% como una medida estándar y realiza un análisis de sensibilidad para reflejar otras opiniones. Sin embargo, como también señala este autor, los reportes de los distintos analistas proporcionan un amplio rango de tasas de descuento que va desde el 10% al 40%. Stewart (2002) señala que algunos analistas sostienen que el costo de oportunidad del capital representa la tasa de descuento adecuada y que suele estar entre el 9% y 15%. Villiger y Bogdan (2005a) señalan que mientras *Big Pharma*, la gran industria farmacéutica, utiliza por lo general tasas de descuento entre 8% y 12%, las empresas biotecnológicas descuentan entre 20% y 50% debido a su alto riesgo.

Se han realizado diversos estudios sobre las tasas de descuento (*hurdle rates*) utilizadas por las empresas farmacéuticas de Estados Unidos. Una conclusión general es que las tasas de descuento para las empresas norteamericanas son mayores que el WACC calculado mediante un análisis CAPM (DiMasi y Grabowski, 2007; Grabowski *et al.*, 2002; Keegan 2008; Poterba y Summers, 1995).

Como se ha reiterado, la tasa de descuento es relativamente difícil de obtener. Sin embargo, en cuanto a las empresas convencionales, se puede utilizar el CAPM para obtener una tasa de descuento. Según el WACC, el costo de capital de una empresa es un promedio ponderado de su costo de capital sobre su deuda (o endeudamiento) y recursos propios (o capital en acciones) (*equity capital*). Así, dados los bajos valores de deuda de las grandes empresas farmacéuticas, el costo de capital fijo (*equity cost of capital*) se convierte en el factor clave que conduce al costo ponderado de capital. En el caso de las empresas biotecnológicas, el componente de deuda es insignificante, ya que el componente de endeudamiento a largo plazo después de la década de 1990 es menor al 1% de la capitalización bursátil. Por lo tanto, el costo de capital fijo para las empresas biotecnológicas es equivalente a su costo de capital ponderado. En términos de valuación, la dificultad que esto plantea es que el costo de la deuda (*cost of debt*) es relativamente transparente en tanto que la estimación del costo de capital (*cost of equity*) se puede volver una tarea más desafiante (DiMasi y Grabowski, 2007; DiMasi *et al.*, 2003; Keegan, 2008).

Keegan (2008) señala que una vez obtenida la *beta* no apalancada (beta de los activos), la misma se puede utilizar para calcular el costo de capital fijo (*equity cost of capital*). Así, mientras que son aparentes las imperfecciones del uso de la *beta*, actualmente, según este autor, es lo mejor que se tiene.

La prima por riesgo de mercado es otro parámetro donde se necesita hacer uso del juicio. Para Keegan (2008), este valor se ha situado históricamente alrededor del 6%, pero advierte que esta prima cambia constantemente. Así, este autor opina que se debe elegir una prima razonable situada entre el 4% y 6%. Lamothe y Rubio (2004) señalan que la utilización convencional del CAPM, plantea ciertos problemas dada la falta de correlación de los rendimientos de bastantes acciones tecnológicas con respecto a los índices globales de mercado y actualmente no se disponen de series históricas suficientes para plantear otros modelos de equilibrio de los mercados de capitales con acciones de la “Nueva Economía”.

DiMasi y Grabowski (2007) y Keegan (2008), citando el trabajo de Myers y Shyman-Sunder (1996),¹²⁹ con información del año 1989, indican que el valor que se obtuvo del costo de capital

¹²⁹ MYERS, S. C. y SHYMAN-SUNDER, L., “Measuring Pharmaceutical Industry Risk and the Cost of Capital”, en *Competitive Strategies in the Pharmaceutical Industry*, Helms, R. B., (American Enterprise Institute for Public Policy, 1996).

para siete empresas biotecnológicas y farmacéuticas especializadas fue de 19% en términos nominales y 14% en términos reales. Estas empresas tenían *betas* más altas en comparación con las empresas farmacéuticas más importantes, reflejando el hecho de que las empresas biotecnológicas más pequeñas tenían pocos productos en el mercado y proporcionalmente más proyectos de I+D en etapas más tempranas.

DiMasi y Grabowski (2007) utilizan la misma metodología empleada por Myers y Shyam-Sunder (1996) y otros economistas financieros, para determinar los valores del costo de capital de empresas biotecnológicas en intervalos de cinco años a partir del cálculo realizado en 1989. Como se observa en el Cuadro 4.1, el año 2004, refleja el valor a la baja de la tasa libre de riesgo y la prima de capital (*equity premium*). El centro del análisis de estos autores se encuentra en los proyectos de I+D iniciados desde mediados de la década de 1990 hasta los inicios de la década de 2000 en donde observaron una tasa del 10% al 12.5%. Por lo tanto, utilizan el promedio de los tres valores para el costo de capital de 11.5%, como el valor de referencia para biofarmacéuticos.¹³⁰

Cuadro 4.1: Costo de Capital Nominal y Real para Empresas Biotecnológicas en el Período 1989-2004

	1989	1994	2000	2004
Costo de Capital Nominal	19.0%	17.0%	15.0%	13.0%
Inflación	5.0%	4.5%	3.0%	3.0%
Costo de Capital Real	14.0%	12.5%	12.0%	10.0%

Fuente: DiMasi y Grabowski (2007) y Keegan (2008).

Según Grabowski *et al.* (2002), algunas discusiones llevadas a cabo con las principales empresas farmacéuticas sugieren que estaban utilizando un costo de capital nominal en el rango de 12% a 15% en el período 2001-2002. Dada una tasa de inflación del 3%, esto implicaría un costo de capital real entre el 10% y el 12% para estas importantes empresas farmacéuticas. Según estos autores, esto concuerda de forma aproximada con los cálculos del costo de capital obtenido con el CAPM en este período.

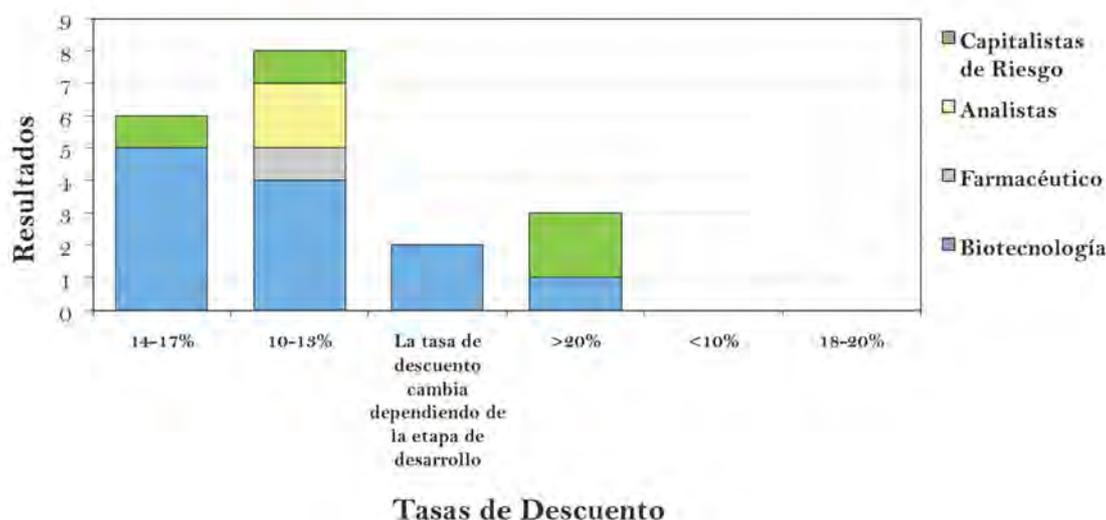
Por otra parte, en comparación con años anteriores, el valor decreciente para el costo de capital en años recientes refleja la disminución en la tasa libre de riesgo y la prima de capital (*equity*

¹³⁰ En opinión de DiMasi y Grabowski (2007), los economistas financieros sugieren que el riesgo y el costo de capital de un proyecto individual de I+D dependerán de la etapa del proyecto y, en la misma medida, de la cantidad y tiempo de las inversiones subsecuentes requeridas para alcanzar el éxito comercial. Por el contrario, los cálculos que se obtienen de la información financiera corporativa por parte de Myers y Shyam-Sunder (1996) y otros economistas financieros, presentan un costo promedio de capital para un portafolio global de proyectos de I+D de una empresa así como sus inversiones de capital complementarias en activos de fabricación y comercialización. También estos autores argumentan que otros análisis de la industria farmacéutica han utilizado un costo de capital más alto para proyectos de I+D en etapas más tempranas, basados en estimaciones de costo de capital a partir de empresas ubicadas en distintas etapas del ciclo de su vida. Por ejemplo, la *Office of Technology Assessment (U.S. Congress, Office of Technology Assessment, 1993)* utilizó un costo de capital real de 14.5% para las etapas preclínicas más tempranas de I+D farmacéutica, con base en la muestra de empresas biotecnológicas pequeñas de Myers y Shyam-Sunder (1995), y valores más bajos para las etapas posteriores del ciclo de vida.

premium). De este modo, Keegan (2008) argumenta que un costo de capital entre el 11% y 12% sería apropiado para empresas biotecnológicas. Al respecto, en un análisis anterior con empresas farmacéuticas tradicionales, DiMasi y Grabowski (DiMasi *et al.*, 2003; Grabowski *et al.*, 2002) utilizan un costo de capital del 11% como una tasa de descuento relacionada con actividades en I+D llevadas a cabo en ensayos clínicos entre 1983 y 1994. Este cálculo de costo de capital lo realizaron con base en la teoría financiera moderna.

Puran (2005) encuentra para el cálculo del VPN diversos rangos de tasas de descuento que emplean los sectores farmacéutico, biotecnológico, analistas de inversiones y capitalistas de riesgo, tanto de la Unión Europea como de Estados Unidos. Estos resultados se muestran en la Gráfica 4.2. A partir de esta gráfica se observa que las tasas de descuento comprendidas en el rango de 10% a 13% fueron las más utilizadas por los distintos sectores. Llama la atención que los capitalistas de riesgo emplean tasas de descuento mayores al 20%. Por último, el sector biotecnológico utiliza principalmente tasas de descuento comprendidas entre el 14% y el 17%.

Gráfica 4.2: Tasas de Descuento utilizadas para el Cálculo del VPN por los Sectores Farmacéutico, Biotecnológico, Analistas de Inversiones y Capitalistas de Riesgo (Puran, 2005)



Harrington (2009) proporciona nuevos cálculos del riesgo sistemático y del costo de capital de acciones ordinarias (*cost of equity capital*) para los sectores farmacéutico y biotecnológico utilizando información de empresas que cotizan en mercados accionarios de Estados Unidos durante los períodos 2001-2005 y 2006-2008. Este autor utiliza dos enfoques para determinar el riesgo y el costo de capital de las empresas: el CAPM, y el modelo de Fama y French¹³¹ tratado empíricamente con tres factores de riesgo.

Así, Harrington (2009) estima que el costo de capital de acciones ordinarias (nominal) con base en las *betas* del CAPM para el período 2001 a 2005 es aproximadamente del 10% para el sector farmacéutico y 14% para empresas biotecnológicas. Para el período 2006 a 2008, el autor estima con base en el CAPM un costo de capital de acciones ordinarias de aproximadamente 9%

¹³¹ FAMA, E. F. y FRENCH, K. R., "The Cross-Section of Expected Stock Returns", *The Journal of Finance* (Vol. 47, No. 2, 1992) pp. 427-465. FAMA, E. F. y FRENCH, K. R., "Common Risk Factors in the Returns on Stocks and Bonds", *Journal of Financial Economics* (Vol. 33, 1993) pp. 3-56.

para empresas farmacéuticas y 12% para empresas biotecnológicas. También, durante el período 2006 a 2008, el autor calcula un costo de capital (*cost of equity*) de 13% para empresas pequeñas con I+D intensiva en comparación con el 10% para empresas biotecnológicas más grandes.¹³²

4.2.6 Valuación de Empresas Biotecnológicas de Capital Cerrado

Al igual que la inversión en empresas que cotizan en bolsa, la inversión en empresas de capital privado o cerrado presenta una importante cantidad de factores cualitativos que influyen en la toma de decisiones. Sin embargo, la valuación sigue siendo un factor muy importante en este tipo de empresas. En opinión de algunos autores como Keegan (2008), la valuación de una empresa privada o de capital cerrado puede convertirse en una tarea mucho más complicada en comparación con la valuación de empresas cuyas acciones cotizan en algún mercado accionario. Vale la pena recordar que el número existente de empresas de capital cerrado supera el número de empresas que cotizan en bolsa. Por consiguiente, no es de sorprender que el número de transacciones de empresas privadas sea mucho más grande que el número de transacciones de empresas que cotizan en bolsa. Los tres métodos más comunes que existen para la valuación de empresas de capital cerrado son:

1. Métodos de Flujos de Efectivo Descontados (Valor Presente Neto)
2. Valuación por comparables
3. Método del *Venture Capital*

En cualquiera de los enfoques que se utilice, siempre será necesaria una dosis importante de juicio en la aplicación, lo que a su vez incorpora cierto grado de subjetividad dentro del proceso. Como resultado, en algún momento, la valuación de una empresa se vuelve mucho más arte que ciencia. En particular, esto es cierto en la valuación de empresas de capital cerrado.

Métodos de Flujos de Efectivo Descontados

Según Baeyens *et al.* (2005), los métodos de Flujos de Efectivo Descontados y de Múltiplos pueden ser las técnicas de valuación que más se utilizan para otras inversiones de base tecnológica y base no tecnológica, pero su uso es menos frecuente para la valuación de inversiones en biotecnología.

Aunque, en teoría los métodos de Flujos de Efectivo Descontados deben conducir al verdadero valor de un proyecto o una empresa, existen ciertos obstáculos en la aplicación práctica de estos modelos, sobre todo en el caso de empresas biotecnológicas. Para las empresas de capital cerrado el vencimiento de los proyectos de desarrollo de fármacos tiende a definirse en una etapa temprana y, por consiguiente, la cuestión inicial es que se tendrán varios años antes de que un fármaco pueda potencialmente alcanzar el mercado, suponiendo que se superan los obstáculos técnicos. Por lo tanto, se torna difícil la generación de beneficios y flujos de efectivo durante un tiempo considerable en el futuro para una empresa cuya existencia puede no ser muy larga.

¹³² Para más detalles sobre las tasas de descuento se puede consultar la obra de Bogdan y Villiger (2010). Estos autores muestran las tasas de descuento que utilizan tanto las grandes empresas farmacéuticas como las empresas biotecnológicas. Asimismo, analizan el caso del *Market-Derived Capital Pricing Model* (MCPM) como una alternativa al CAPM para la obtención de las tasas de descuento.

Como en cualquier empresa, el papel de la administración tiene un papel muy importante y aún más cuando en una empresa privada la información respecto a ella está limitada en comparación con una empresa que cotiza en bolsa. Además, en una empresa biotecnológica el equipo directivo podría no estar completo, podría tener poca experiencia en el negocio o tener una inmadura capacidad empresarial.

Leugo, para obtener una tasa de descuento, un inversionista puede utilizar el WACC dado por la Ecuación (1.15) que toma en cuenta el riesgo de la industria, el riesgo específico de la empresa y el riesgo financiero de la empresa objetivo. El costo de la deuda para empresas privadas se puede calcular suponiendo que la empresa puede tomar prestado a la misma tasa que otras empresas similares en la industria. Sin embargo, la mayor parte de las empresas biotecnológicas no tendrán deuda en su balance general (*balance sheet*). El *ratio* deuda-capital para una empresa de capital cerrado se puede estimar con base en el supuesto de que la empresa tenderá al *ratio* de deuda promedio de la industria. En este caso, la *beta* de la empresa privada convergerá a la *beta* promedio de la industria.

Sin embargo, la estimación del costo de capital (*cost of equity*) se vuelve más complicado que la determinación del costo de la deuda en términos de la valuación de una empresa de capital cerrado. Como se discutió en el Capítulo I, existen varios modelos para determinar el costo de capital y uno de los más usados es el CAPM. En la valuación de una empresa pública, es decir, una empresa cuyas acciones cotizan en algún mercado accionario, es posible obtener una *beta* histórica, ya que se pueden determinar los rendimientos actuales de las acciones y del portafolio de mercado durante un cierto período de tiempo. Por lo general, la *beta* histórica se utiliza como base para la estimación de la *beta* futura. En términos de la valuación de una empresa privada, es claro que no se pueden calcular los rendimientos históricos. Keegan (2008) indica que la mejor solución es utilizar la información de empresas semejantes cuyas acciones coticen en bolsa o la información de la industria biotecnológica global. No obstante, los inversionistas deben notar que el uso de una empresa u otra medida comparable puede producir un error importante en la tarea de valuación si existen pocas empresas públicas comparables.

Finalmente, keegan (2008) señala que para la mayor parte de las empresas biotecnológicas, se tiene un fundamento lógico para utilizar una tasa de descuento hasta del 40% en el cálculo del VPN.

Valuación por Comparables

Al igual que en la valuación de empresas públicas, también se utiliza a menudo el análisis de empresas comparables para el caso de una empresa de capital cerrado. En este método, se reúne cierta información de empresas públicas que resulta comparable para las empresas privadas que están siendo valuadas y con ello se tiene la posibilidad de desarrollar referencias (*benchmarks*) de valuación que se pueden aplicar a la empresa de capital cerrado. El mayor problema de esta metodología es que las empresas que están siendo comparadas deben idealmente ser "idénticas" en aspectos como duración de flujos de efectivo, riesgo de negocios, riesgo financiero y perspectivas de crecimiento. La utilización de comparables con frecuencia proporciona una forma rápida y fácil de obtener un cálculo aproximado para el valor de una empresa.

Por sus características intrínsecas, las empresas de biotecnología son difíciles de valorar a través de métricas convencionales, como ingresos (*earnings*) o crecimiento de ingresos (*earnings growth*). También, se convierte en un problema la valuación de ofertas públicas iniciales de acciones (*initial public offerings*, IPO) para este tipo de empresas. Existen dos enfoques generales en la literatura de valuación. El primero, es un enfoque de valuación directa en el que se valúa la

empresa a partir de sus aspectos fundamentales sin tomar en cuenta el precio de otras empresas. Sin embargo, como lo indica Keegan (2008), de las diversas medidas financieras que se podrían examinar, sólo los gastos en I+D resultarían ser un conductor consistente con las IPOs. Otros importantes impulsores de valor, son la etapa de desarrollo, el número de activos (fármacos) en un proyecto y el nivel de protección de propiedad intelectual. Keegan (2008) citando el trabajo de Darby y Zucker (2002),¹³³ señala que al parecer existe una relación negativa entre los precios de una IPO y los números de alianzas de las entidades emisoras, y esto se cree que es un reflejo de la valoración que hacen los inversionistas de que la empresa ha transferido un exceso de valor al socio de la alianza en una etapa muy temprana del desarrollo de un fármaco.

El segundo enfoque es una valuación relativa en la que se calcula el valor de una empresa indirectamente tomando como referencia los precios de empresas equiparables. Al igual que en los resultados de la valuación directa, la etapa de desarrollo es un factor muy positivo y el nivel de alianzas es un factor bastante negativo en la determinación del valor relativo de una empresa.

Método del *Venture Capital*

Por lo general, el método del *venture capital* se utiliza en la comunidad del capital de riesgo (*venture capital*), y tiene como respaldo un número de conceptos que son los siguientes (Keegan, 2008):

1. La valuación está en términos del valor total de una empresa más que en el precio por acción.
2. El valor de una empresa se encuentra supeditado a la perspectiva de la persona que está realizando la valuación y puede diferir si la persona es un inversionista estratégico o financiero.
3. El conocimiento de que el valor implícito está atribuido a una empresa cuando se lleva a cabo una inversión.

A través del método del *venture capital* es posible determinar el tiempo en el cual es probable que los capitalistas de riesgo quieran retirarse de la inversión. De esta manera, el método del *venture capital* permitirá fijar un valor para una empresa en ese momento de retiro. Keegan (2008) advierte que el dinero proveniente del *venture capital* no es dinero de largo plazo y, por lo general, el *venture capital* tiene planeado salir después de un cierto número de años. Luego, este lapso determina el período de previsión requerido. Normalmente, este valor se calcula estimando los ingresos de la empresa u otra métrica de valuación y el valor en ese punto se toma como el “valor terminal” de la inversión. Entonces, este valor se descuenta para traerlo a valor presente utilizando una tasa de descuento alta, por lo general entre 25% y 75%. La tasa más baja del 25% es para inversiones que se encuentran en la última etapa o para empresas más maduras y la tasa más alta del 75% se destina para etapas tempranas o inversiones semilla. Asimismo, en vez de utilizar un costo de capital tradicional como tasa de descuento, los capitalistas de riesgo (*venture capitalists*) emplean una tasa de rendimiento objetivo, que corresponde al rendimiento que el capitalista de riesgo cree necesario para justificar el riesgo y el esfuerzo de la inversión específica utilizando la siguiente relación (Keegan, 2008):

$$\text{Valor Terminal Descontado} = \text{Valor Terminal} / (1 + \text{Objetivo})^{\text{años}}.$$

¹³³ DARBY, M. R. y ZUCKER, L. G., “Going Public When You Can in Biotechnology”, *Documento de Trabajo* (the National Bureau of Economic Research, No. 8954, 2002) pp. 1-35.

La industria del *venture capital* ha venido dependiendo del uso de primas ajustadas por riesgo en la evaluación de inversiones potenciales. El riesgo subyacente al que hacen frente los capitalistas de riesgo se encuentra totalmente en las empresas en las que invierten su capital, ya que en el mejor de los casos estas empresas tienen breves antecedentes operativos (*trading history*), sin embargo, si se realizan las inversiones en una etapa muy temprana no se tendrá ningún antecedente.

Keegan (2008) señala que el método del *venture capital* es otra herramienta que facilita la evaluación de inversiones en etapa temprana. Sin embargo, de forma similar al uso de árboles de decisión y opciones reales, este autor no considera al método del *venture capital* como una alternativa total a los métodos de valuación con base en flujos de efectivo descontados sino más bien la considera como una herramienta adicional que es útil para conformar el rendimiento que un capitalista de riesgo está buscando para una inversión, dado que estas inversiones se realizan en etapas muy tempranas en la evolución de la empresa.

4.3 Puntos Económicos y Financieros Importantes

4.1.5 Recopilación de Información

En Estados Unidos, Europa y Japón, la mayor parte de la información se puede obtener del Sitio Web de cada una de las empresas farmacéuticas o biotecnológicas y de los ordenamientos reguladores o normativos (*regulatory filings*).¹³⁴ En el caso de Estados Unidos se tiene información muy completa a partir del *U.S. Securities and Exchange Commission* (SEC).

En la opinión de Keegan (2008), la primera tarea en la recopilación de información para la valuación de una empresa biotecnológica es conocer un poco la historia de la misma. Por ejemplo, indagar sobre sus orígenes y quién o quiénes fueron sus fundadores, y si en la presente administración se encuentra presente el científico fundador y cuál es su papel actual dentro de la empresa. También, es importante conocer los detalles respecto a quiénes fueron inicialmente los que apoyaron en términos financieros la empresa (por lo general, grupos de capital de riesgo (*venture capital groups, VCs*)) y determinar si se encuentran restringidos para comprar o vender, es decir, si tienen el derecho de negociar libremente sus acciones.

El Cuadro 4.2 muestra algunos Sitios Web que son de mucha utilidad para hallar información relativa a empresas farmacéuticas/biotecnológicas.

¹³⁴ Los *regulatory filings* son aquellos informes presentados públicamente por razones de un reglamento u ordenamiento. Así, muchos mercados accionarios e instituciones financieras exigen de las empresas estos informes para sus archivos públicos.

Cuadro 4.2: Algunos Sitios Web Importantes para Obtener Información sobre Empresas y, en general, sobre la Industria Farmacéutica/Biotecnológica

Sitio Web	Dependencia	Breve Descripción
www.bio.org	Biotechnology Industry Organization	Representa más de 1,000 empresas de biotecnología, instituciones académicas, centros de biotecnología, y organizaciones relacionadas en todos los estados de Estados Unidos y 33 países.
www.bioindustry.org	BioIndustry Association	Gremio de empresas innovadoras en el sector biotecnológico del Reino Unido.
www.phrma.org	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America	Representa las empresas farmacéuticas/biotecnológicas líderes en Estados Unidos.
www.biospace.com	BioSpace	Noticias de la industria farmacéutica/biotecnológica.
www.signalsmag.com	The Online Magazine of Biotechnology Industry Analysis	Revista de análisis dirigida a ejecutivos de empresas biotecnológicas.
www.sec.gov	U.S. Securities and Exchange Commission	Protege a los inversionistas, guarda la imparcialidad, disciplina y eficiencia de los mercados, y facilita la formación de capitales.
www.fda.gov	U.S. Food and Drug Administration	Una de las principales instituciones reguladoras en la industria farmacéutica/biotecnológica de Estados Unidos. En general, protege y promueve la salud de la población estadounidense.
www.ema.europa.eu	European Medicines Agency	Agencia responsable de la evaluación científica de los fármacos desarrollados por las empresas farmacéuticas para su uso en la Unión Europea.
www.uspto.gov	United States Patent and Trademark Office	Agencia federal de Estados Unidos que otorga patentes y registro de marcas.
www.bioamericas.org	Biotechnology Center of Excellence Corporation	Proporciona asistencia técnica y orientación en políticas públicas en desarrollo biotecnológico para instituciones públicas y universidades de Estados Unidos.
http://clinicaltrials.gov/	ClinicalTrials	Proporciona información sobre ensayos clínicos que se llevan a cabo en Estados Unidos y otros países.
http://csdd.tufts.edu/	Tufts Center for the Study of Drug Development	Grupo independiente, académico y sin fines de lucro de la Tufts University, Boston, Massachusetts, cuya misión es desarrollar información estratégica para apoyar a los fabricantes de fármacos, instituciones reguladoras y creadores de políticas públicas inmersos en la industria farmacéutica/biotecnológica.
www.ispe.org	International Society for Pharmaceutical Engineering	Representa la asociación más grande sin fines de lucro dedicada a la educación y al avance de los profesionales de la industria farmacéutica/biotecnológica.

Fuente: Ampliado de Keegan (2008).

En el Sitio Web de una empresa biotecnológica (sobre todo de empresas de países desarrollados) se puede encontrar información referente a la dirección corporativa, el equipo administrativo, notas de prensa, información financiera y, lo más importante, el portafolio actual de fármacos. Un número importante de empresas biotecnológicas tienen una página

dedicada a los proyectos de desarrollo de fármacos, que proporciona una visión general del nombre del fármaco, la enfermedad a la que está dirigida tratar y la etapa actual de desarrollo. De manera muy oportuna, Keegan (2008) recomienda dejar fuera del análisis de la valuación de una empresa biotecnológica los fármacos que se encuentran aún en el etapa preclínica.

También, la propia industria farmacéutica/biotecnológica exhibe información trascendente para la tarea de valuación de una empresa. Por ejemplo, aunque propiamente no valúan una empresa y como se verá más adelante, Cassimon *et al.* (2004) en la valuación de una Solicitud de Nuevo Fármaco (*New Drug Application*, NDA) a través de opciones de compra compuestas, señalan que respecto a los datos sobre costos, ingresos, duración de las diversas fases de desarrollo, precios de ejercicio, utilizan cifras promedio de la industria.

4.3.2 Costos

Como punto de entrada conviene decir que según DiMasi *et al.* (2003), los costos y las probabilidades de éxito para el sector farmacéutico y biotecnológico tienden a converger. Por su parte, Stewart (2002) señala que existe polémica acerca de los costos relacionados al desarrollo de fármacos, sin embargo, el centro de discusión está en las prácticas contables más que en los costos directos de los ensayos clínicos.

Los costos de I+D varían ampliamente de un nuevo fármaco a otro. Estos costos dependen, por ejemplo, del tipo de fármacos que se estén desarrollando, de la probabilidad de fracaso, además éstos dependen si el fármaco tiene o no como base una molécula utilizada anteriormente en algún producto farmacéutico (Nueva Entidad Molecular o Nueva Entidad Química) o es una modificación adicional de un fármaco existente.

DiMasi *et al.* (2003) indican que el costo promedio para desarrollar un nuevo fármaco innovador es de alrededor de US\$800 millones de dólares, el cual incluye los gastos en proyectos fallidos y el valor de renunciar a inversiones alternativas. Aunque este costo promedio revela que el descubrimiento y desarrollo de un nuevo fármaco puede ser muy costoso, refleja las estrategias de investigación y las elecciones que llevan a cabo las empresas tomando como base sus expectativas acerca de los ingresos futuros. De esta manera, si las empresas esperan tener pocas ganancias por las ventas futuras del fármaco, entonces cambiarán sus estrategias de investigación para disminuir sus gastos promedio en I+D para cada fármaco. También, cabe precisar que este cálculo representa sólo el desarrollo de las Nuevas Entidades Moleculares de una muestra de grandes empresas farmacéuticas. A menudo, otros tipos de fármacos tienen un costo mucho menor para su desarrollo, no obstante, las Nuevas Entidades Moleculares han sido la fuente de la mayor parte de los principales avances terapéuticos.

El Cuadro 4.3 presenta un resumen de los costos totales para el desarrollo de un fármaco considerados en una empresa farmacéutica/biotecnológica cuyo tamaño es de pequeña a mediana. Estos costos pueden variar considerablemente. Asimismo, estos costos sólo son estimaciones aproximadas para un programa completo de ensayos clínicos de un fármaco promedio.

Cuadro 4.3: Costos Totales para el Desarrollo de un Fármaco

Fase	Costo (millones de dólares)
Optimización del principal (<i>lead optimisation</i>)	US\$ 2-3
Fase Preclínica	US\$2-3
Fase I Clínica	US\$1-5
Fase II Clínica	US\$3-11
Fase III Clínica	US\$10-60
Aprobación	US\$2-4

Fuente: Bogdan y Villiger (2010).

Asimismo, los costos de oportunidad son comunes en todas las industrias relacionadas a la innovación, pero en particular estos costos tienen un fuerte impacto en las empresas farmacéuticas/biotecnológicas debido al tiempo relativamente largo que se requiere para desarrollar un nuevo fármaco.

En los últimos años, han crecido de forma importante los gastos en I+D por cada Nueva Entidad Molecular, y esto se debe a varias razones. En primer lugar, se han incrementado las tasas de fracaso en los ensayos clínicos, probablemente debido a los mayores desafíos de investigación o a la inclinación para examinar en estos estudios los fármacos con más riesgo. En segundo lugar, se argumenta que las grandes empresas farmacéuticas han desplazado el centro de sus esfuerzos de desarrollo lejos de las enfermedades agudas y hacia fármacos encaminados para tratar enfermedades crónicas. Los fármacos que se encuentran dirigidos hacia estas enfermedades crónicas pueden ser más costosos debido a que requieren de ensayos clínicos más grandes y extensos. En tercer lugar, una mayor complejidad tecnológica en el desarrollo de fármacos y una mayor especificación de las enfermedades han llevado al incremento de los costos promedio en I+D, ya que ahora las empresas identifican fármacos con características moleculares especiales y no se centran en utilizar métodos de prueba y error para hallar compuestos que funcionen de una cierta manera.

4.3.3 Impuestos

Es claro que en la valuación de cualquier proyecto de inversión los flujos de efectivo relevantes son los que se tienen después de impuestos. De hecho, por simplicidad, en la mayoría de modelos se asume que todos los flujos de efectivo relevantes son los que se encuentran después de impuestos. No obstante, para cualquier proyecto particular, las distorsiones por impuestos pueden ser importantes (Schwartz, 2004).

4.3.4 Proyección del Mercado

En la evaluación de un proyecto de inversión, una vez que se tiene el programa de costos es necesario estimar los rendimientos. Stewart (2002) argumenta que muy en particular para la industria farmacéutica/biotecnológica, la proyección del mercado es un arte en sí mismo. Todos los métodos de valuación están supeditados a estas proyecciones de mercado, y el analista o inversionista debe corroborar la orientación definida por la empresa de biotecnología. A menudo, un cálculo inicial aproximado es la mejor elección disponible para el analista o inversionista. Las dos formas generales en las que dicha proyección se puede realizar son la ascendente o inductivo (*bottom-up*) (población tratable x penetración o participación estimada en el mercado x costo anual por paciente) y descendente o deductivo (*top-down*) (mercado total actual x penetración o participación estimada en el mercado). En el caso de los fármacos biológicos, con frecuencia la enfermedad objetivo es actualmente no tratable, entonces la penetración o participación en el mercado y el costo anual por paciente serán altos. Por otro lado, en el caso de fármacos “yo también” (*me-too* drugs), el precio y la penetración o participación en el mercado serán más bajos, pero el mercado total y el precio por paciente anual serán más fáciles de calcular.

4.3.5 Volatilidad e Incertidumbre de las Ventas Máximas y Potenciales

Aunque más adelante se analizará el tema de la volatilidad, es importante por ahora mencionar que en el caso del desarrollo biotecnológico, la volatilidad representa la incertidumbre de las ventas futuras y se encuentra fuertemente influenciada por el resultado de la seguridad y eficacia clínicas. Villiger y Bogdan (2005a) indican que aunque los fármacos comercializados tienen una volatilidad menor a 10%, la volatilidad de las ventas potenciales de proyectos de I+D se encuentra entre el 20% y 40%. También argumentan que la volatilidad no es directamente observable y se requiere de cierta intuición, y en su opinión son poco realistas y distorsionan el valor las volatilidades por arriba del 50%. Cabe aclarar que la volatilidad es sólo una medida de la incertidumbre respecto al número de ventas y no se debe confundir con la capacidad de la empresa para reaccionar ante los cambios.

La estimación de las ventas máximas (ventas máximas que alcanzará un fármaco en su ciclo de vida), que son uno de los principales conductores de valor, es una tarea complicada y, en especial, si se hace una proyección temprana de los fármacos (Bogdan y Villiger, 2010). Según Keegan (2008), para realizar esto es necesario que antes se haya completado el desarrollo clínico de la Fase 2 para que sea posible obtener un perfil competitivo del fármaco. La mayor parte de las empresas presentan una estimación del tamaño del mercado, por lo general en dólares americanos. Por lo tanto, este es un primer punto para la estimación de las ventas potenciales.

Algo muy importante que destacan Borissiouk y Peli (2001), es que de acuerdo con la teoría económica, existirá una correlación negativa entre el precio y las ventas (lo cual está directamente ligado a la cuota de mercado). Sin embargo, estos autores indican que este no es el caso para la industria biotecnológica en la cual las dos incertidumbres relativas al precio y las ventas no tienen una correlación importante. La evidencia empírica muestra que la demanda de cualquier fármaco es altamente inelástica con respecto al precio debido a las siguientes razones (Borissiouk y Peli, 2001):

- ▶ Una persona que sufre cierta enfermedad percibiera al fármaco que requiere como un bien de primera necesidad y estará dispuesto a pagar por él cualquier precio.
- ▶ Las empresas de seguros reembolsan una parte importante del precio del fármaco recetado.

Sin embargo, en la industria farmacéutica/biotecnológica la correlación positiva entre los valores del precio y la cuota de mercado sólo se mantiene si al mismo tiempo otros competidores no obtienen mejores resultados de investigación con fármacos indicados para curar la misma enfermedad objetivo (Borissiouk y Peli, 2001).

De esta manera, si por ejemplo se asume que los errores de las estimaciones de los precios futuros se encuentran perfectamente correlacionados a través del tiempo, es decir, existe una autocorrelación del 100%, entonces si para el primer año de generación de flujo de efectivo se sobreestima/subestima el precio de un fármaco, con una probabilidad del 100% también se estará sobrestimando/subestimando el precio para los siguientes años. Esto siempre se cumple para cualquier proyecto biotecnológico, ya que la incertidumbre de su precio se resuelve completamente durante la fase de aprobación.

Asimismo, la eficacia y aceptación de un fármaco por parte de los usuarios son parámetros desconocidos en tanto no esté el producto en el mercado. Precisamente, las fases de desarrollo clínico ayudan a eliminar esta incertidumbre. Durante las etapas de I+D en biotecnología es cuando existe una mayor incertidumbre en relación a los ingresos potenciales debido a que se conocen parcialmente los niveles de eficacia y seguridad de un fármaco. Como se verá más adelante, la Valuación con Opciones Reales es el único método que toma en cuenta el hecho de que la administración reaccionará ante los cambios en los factores que influyen en los ingresos de un proyecto.

Es así que dentro de la industria farmacéutica/biotecnológica, las opciones reales se pueden utilizar para justificar grandes inversiones en proyectos que a primera vista parecen no ser rentables con base en el Modelo de Flujos de Efectivo Descontados. La razón de esta aseveración es que la inversión en los ensayos clínicos crea opciones de expansión compuestas en el futuro. Asimismo, bajo la perspectiva de opciones reales, el valor de un proyecto *in-licensed* aumenta y el valor de un proyecto *out-licensed* disminuye debido a la flexibilidad que se incorpora en la Valuación con Opciones Reales.¹³⁵

4.4 La Teoría de Opciones Reales como Herramienta de Valuación en la Industria Farmacéutica/Biotecnológica

Como se vió de forma breve en el Capítulo I, no hay una regla general en cuanto a la valuación de una empresa; de hecho, existen muchos enfoques para la valuación de empresas. En esta parte se dará una introducción sobre el funcionamiento de la Teoría de Opciones Reales dentro de la valuación de empresas farmacéuticas/biotecnológicas.

4.4.1 Pertinencia de la Teoría de Opciones Reales en la Industria Farmacéutica/Biotecnológica

Como hoy lo hace el Valor Presente Neto (VPN), se considera que en el futuro la valuación con opciones reales será el marco común para el análisis de inversiones y la toma de decisiones. Aunque aún está en su infancia la aplicación de la Teoría de Opciones Reales en I+D

¹³⁵ Por lo general, por *in-licensed* se entiende como la aceptación de licencias para desarrollar ciertos productos o realizar ciertos procesos, y *out-licensed* es el otorgamiento de licencias para que otra empresa pueda desarrollar ciertos productos o llevar a cabo ciertos procesos.

farmacéutica/biotecnológica, la ciencia económica se encuentra en el proceso de validar estos métodos tomando como base la experiencia práctica. No obstante, es más compleja la analogía entre opciones financieras y opciones reales en I+D farmacéutica/biotecnológica. En las actividades de I+D, el riesgo no sólo es conducido por factores exógenos (mercado) que se reflejan en la volatilidad prevista de las ventas, ya que también se encuentra fuertemente determinado por factores endógenos.

Según Bode-Greuel (2000) (ver también Favato (2001)), existen dos formas para aplicar la Valuación con Opciones Reales en la industria farmacéutica/biotecnológica, que están definidas como: “evaluación con opciones reales como complemento al VPN” y “evaluación con opciones reales como sustituto al VPN”.

La *evaluación con opciones reales como complemento al VPN* significa que esta metodología se aplica de una forma “dinámica”, tomando en cuenta que la I+D se encuentra definida a lo largo de acontecimientos en los que la administración decidirá si abandona o continua con un proyecto de inversión. De esta manera, los posibles resultados y las respectivas opciones administrativas se exhiben en los árboles de decisión correspondientes. El riesgo se representa en las estimaciones de las probabilidades (subjetivas) que se obtienen a partir del juicio u opinión de un experto o en particular para proyectos que se encuentran en la primera fase, utilizando puntos de referencia (*benchmarks*) de la industria. El WACC de la empresa es una tasa de descuento apropiada que se aplica a todas las ramas del árbol de decisión correspondiente, y a todos los proyectos. Puesto que el riesgo específico de un proyecto se encuentra definido de forma explícita en el árbol de decisión, no se incorpora una prima de riesgo adicional a la tasa de descuento.

La *evaluación con opciones reales como un sustituto al VPN* se refiere a la aplicación de los métodos de valuación de opciones financieras para evaluar proyectos. En este caso, no son relevantes las opiniones de los expertos acerca de las probabilidades de obtener un cierto resultado, o sus actitudes individuales hacia el riesgo. En todo caso, el riesgo está representado por la evolución del valor del activo (valuación binomial de opciones) o en un parámetro de volatilidad (modelo Black-Scholes-Merton). Como se discutió en el Capítulo II, el método de valuación neutral al riesgo es un marco conveniente para determinar los flujos de efectivo en cuanto permite descontar con la tasa libre de riesgo. Asimismo, los métodos de valuación de opciones financieras se pueden aplicar cuando es posible identificar un activo financiero “gemelo” negociado que tiene un perfil de riesgo similar al perfil del activo que se valorará, o cuando el activo subyacente es un activo que se encuentra en el mercado.

Algunos analistas y académicos como Luehrman (1997), Jägle (1999), y Copeland y Antikarov (2001), comenzaron a utilizar la Teoría de Opciones Reales para llevar a cabo valuaciones en biotecnología utilizando la noción de opciones de compra. Mientras que la Teoría de Opciones Reales tiene una sólida base teórica, en la práctica muchas de las “opciones” tienen como base proyectos que no son realizables en absoluto y, por tanto, existen casos de opciones que no se pueden ejercer en la práctica. Por ejemplo, un Análisis con Opciones Reales asigna un valor a la flexibilidad para retirarse de un proyecto si no son convincentes los resultados de las proyecciones de mercado. Sin embargo, en muchas situaciones del mundo real esta opción de abandonar no se puede ejercer en la práctica. En el caso de las empresas farmacéuticas/biotecnológicas, para que sea posible ejercer esta opción en la práctica, el equipo directivo debe confiar más en las proyecciones de mercado que en la evolución original del proyecto de desarrollo.

En este mismo orden de ideas, Char-Chang (2004) argumenta que durante el desarrollo de un fármaco no se debe considerar como una opción el abandono del proyecto después de haber

tenido resultados negativos en los ensayos clínicos. Es decir, un compuesto que presenta resultados negativos en una fase de los ensayos clínicos, ya sea que es ineficaz o que presenta importantes efectos secundarios, no se puede lanzar al mercado o llevarlo a una siguiente fase. Ninguna empresa continuaría con el desarrollo de este compuesto; una situación de abandono con estas características es forzosa y de ninguna manera opcional. Por lo tanto, bajo estas circunstancias el análisis de la terminación de un proyecto no se debe confundir con la valuación de una opción. En contraparte, sí es una opción el abandono voluntario de un proyecto debido a que han cambiado las condiciones de mercado y existe evidencia adicional respecto a las ventas potenciales de un fármaco.

Las valuaciones de empresas biotecnológicas así como de sus productos son particularmente difíciles debido al largo tiempo que se tiene en el proceso de desarrollo, al alto riesgo de fracaso y a la susceptibilidad del negocio ante las condiciones cambiantes del mercado. Como es de suponer, la mayor parte del valor de las empresas biotecnológicas proviene de sus expectativas futuras. En esencia, el desarrollo de un fármaco es un proceso definido por etapas en la que cada fase depende del éxito de la fase anterior. De este modo, cada fase es similar a la compra de un opción de compra (*call option*) y todo el proceso de desarrollo se puede concebir como una serie de opciones de compra (Villiger y Bogdan, 2005a).

Keegan (2008) indica que los equipos directivos de muchas empresas de biotecnología tienden a incorporar un número importante de personas con profesiones científicas, y no precisamente con conocimientos financieros. Esta falta de entrenamiento en asuntos financieros puede restringir su comprensión sobre las técnicas de valuación. En el tema de opciones reales, su falta de experiencia en este tópico se deja ver con mayor claridad en comparación con los métodos tradicionales de valuación.

Hartmann y Hassan (2006) señalan que la primera aplicación práctica reportada sobre la valuación de una empresa farmacéutica con la Teoría de Opciones Reales proviene de Merck & Co. Desde entonces, el sector académico ha presentado varios ejemplos y casos de estudio. Boer (2002) y Brach (2003) indican que además de Merck & Co. otras empresas farmacéuticas y biotecnológicas están utilizando esta teoría como Eli Lilly, Baxter International, Amgen, Genentech (Roche), Genzyme, Smith & Nephew y Endo Pharmaceuticals.

También, Hartmann y Hassan (2006) presentan importantes resultados sobre la utilización de la Teoría de Opciones Reales principalmente en la industria farmacéutica. A partir del Cuadro 4.4 se observa que en el sector de empresas farmacéuticas, el 14% no tiene conocimiento sobre el Análisis con Opciones Reales. El mismo porcentaje sólo las conoce por nombre. Destaca el hecho de que en este sector, el 43% conoce esta herramienta financiera por su contenido. Por otro lado, el sector del mercado de capitales le da más importancia al Análisis con Opciones Reales por su nombre y contenido, y sólo el 7% no conoce esta metodología.

Cuadro 4.4: Conocimiento del Análisis con Opciones Reales (*Real Options Analysis*, ROA) por los Sectores Farmacéutico y Mercado de Capitales

Nivel de Conocimiento del Análisis con Opciones Reales	Sector Farmacéutico	Sector del Mercado de Capitales	Combinado
Sin conocimiento	14%	7%	11%
Se conoce por el nombre	14%	33%	24%
Se conoce por el contenido	43%	37%	40%
Aplicación: razonamiento con opciones reales	11%	11%	11%
Aplicación: valuación con opciones reales	18%	11%	15%

Fuente: Hartmann y Hassan (2006).

Hartmann y Hassan (2006) con base en su estudio presentan una serie de razones por las cuales el sector farmacéutico y el sector del mercado de capitales se resisten en utilizar la Valuación con Opciones Reales. Desde la más hasta la menos mencionada las razones son las siguientes: la Teoría de Opciones Reales es compleja; no es aceptada por los tomadores de decisiones y clientes; falta de transparencia; ausencia de conocimiento en la valuación de opciones; satisfacción con los métodos actuales; ausencia de un método estándar; inseguridad sobre la formalidad; no hay una integración con los modelos existentes; altos desembolsos para su implementación; no existen suficientes casos de estudio; no existe una similitud con otros métodos; la Teoría de Opciones Reales sólo tiene relevancia académica; no es aceptada por los accionistas; falta de base científica; determinación de la volatilidad; sólo se utiliza para las etapas de investigación y preclínica; sin respuesta.

Como se observa, las razones más importantes se encuentran determinadas por la supuesta complejidad de la Teoría de Opciones Reales y por la falta de aceptación por parte de los tomadores de decisiones y clientes. Destaca también el hecho de que el sector farmacéutico requiere de más casos de estudio, el motivo de esto radica tal vez en la heterogeneidad de los métodos que se aplican en la valuación de opciones reales y que han sido publicados hasta ahora. Según este estudio, el cálculo de la volatilidad se mencionó pocas veces como una razón para rechazar la Teoría de Opciones Reales. Al respecto, Puran (2005) argumenta que cualquier esfuerzo hacia la popularización de la Teoría de Opciones Reales debe considerar la mejor manera de convencer a la alta dirección de las empresas biotecnológicas acerca de los méritos de la aplicación de esta metodología. Shockley (2007) opina que, en general, los directivos de las empresas y profesionales (*practitioners*) no utilizan el marco de opciones reales debido a que han sido conducidos a creer que este marco sólo es aplicable a problemas amorfos y difíciles de definir.

Hartmann y Hassan (2006) también comparan entre sí los métodos del VPN y el Análisis con Opciones Reales, y lo hacen utilizando una escala que va de 0 (pobre) a 10 (excelente). Encuentran que en el sector farmacéutico existe una clara preferencia por el enfoque del VPN: 6.4 contra 5.4. En cambio, las empresas de servicios financieros no marcan alguna diferencia en lo que respecta a la predictibilidad entre los dos métodos: 5.8 (VPN) contra 5.6 (Análisis con Opciones Reales).

En lo que concierne a la utilización de los métodos de valuación de opciones reales, Hartmann y Hassan (2006) encuentran que el sector farmacéutico se inclina más por recurrir a la ecuación de Black-Scholes para la valuación de proyectos en comparación con las empresas de servicios financieros. Este es un punto interesante, ya que el modelo Black-Scholes-Merton no es capaz de capturar directamente el *riesgo técnico o científico* (también denominado *riesgo privado*) de un proyecto de I+D. Los enfoques más flexibles con base en Árboles Binomiales se encuentran mejor calificados por el sector del mercado de capitales que por el sector farmacéutico. En ambos sectores, el modelo de Geske (1979)¹³⁶ sólo tiene un papel especializado (*niche role*). En cuanto a otros métodos, como el de Árboles de Decisión, ambos sectores tienen una misma frecuencia en su aplicación.

En lo que respecta a la valuación de empresas con la Teoría de Opciones Reales, Hartmann y Hassan (2006) hallan que existe una hegemonía por parte del modelo de Black-Scholes, aunque también tienen cierta relevancia los métodos basados en Árboles Binomiales. Sin embargo, es el sector del mercado de capitales el que más utiliza los métodos de valuación de opciones reales para la valuación de empresas, ya que el sector farmacéutico tiende a dejar esta tarea a otros departamentos especializados o en colaboración con empresas de consultoría.

Puran (2005) presenta resultados interesantes en relación al uso de los distintos modelos que utilizan los sectores farmacéutico, biotecnológico, analistas de inversiones y capitalistas de riesgo (*venture capitalists*) de países de la Unión Europea y Estados Unidos para la tarea de valuación de proyectos desarrollados por etapas como los que se tienen en la producción de fármacos. Estos resultados se muestran en la Gráfica 4.3.¹³⁷ A partir de esta gráfica se observa que en el sector biotecnológico los métodos del VPNr y de Flujos de Efectivo Descatados fueron las más utilizados para valorar proyectos realizados por etapas. En este mismo sector la metodología menos usada fue la Simulación Monte Carlo. Por otro lado, los métodos más utilizados en el sector farmacéutico fueron el VPNr, Flujos de Efectivo Descatados, Escenarios y Árboles de Decisión. En lo que respecta a los Capitalistas de Riesgo, el método más utilizado fue el de Comparables. Por último, el sector de los analistas de inversiones fue más limitado con el uso de los diversos métodos y sólo destacan el VPNr y Escenarios.

Según Borissiouk y Peli (2001), la mayor parte de las opciones en I+D en biotecnología son Europeas debido a las siguientes razones:

- ▶ por ley se encuentra prohibido introducir un fármaco en el mercado antes de completar exitosamente todas las etapas de I+D.
- ▶ la realización de la fase actual de I+D depende de los resultados de las etapas anteriores.
- ▶ si una empresa espera demasiado puede perder la ventaja de entrar primero al mercado.

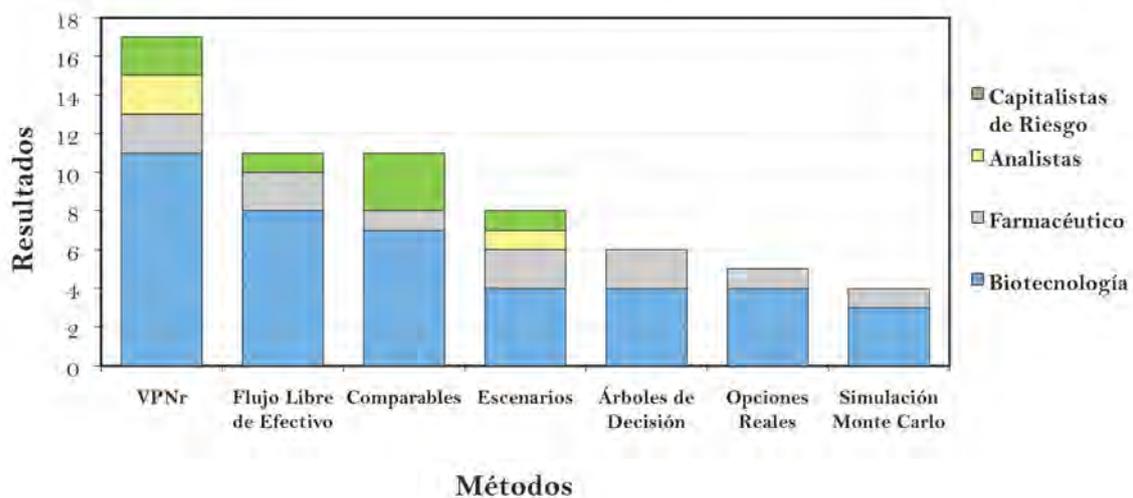
La última razón emana de la protección mediante patentes que la mayor parte de las empresas biotecnológicas mantiene durante las primeras etapas del ciclo de vida de los fármacos. De este modo, entre más tiempo se tenga para el vencimiento de una patente, mayor será el beneficio para una empresa a partir de los rendimientos “extraordinarios” de un proyecto, haciendo que no tenga valor la opción de esperar.

¹³⁶ Más adelante se explicará este método.

¹³⁷ El estudio de Puran (2005) se llevó a cabo de abril a mayo de 2005 en conjunto con *Cambridge Healthcare & Biotech*. Este estudio tiene como base una serie de entrevistas realizadas a distintas personas de los sectores biotecnológico, farmacéutico, analistas y capitalistas de riesgo tanto de la Unión Europea como de Estados Unidos.

Otra razón que indican Borissiouk y Peli (2001) por la cual no utilizan opciones Americanas se debe a que la mayor parte de estas opciones sólo tienen solución numérica, lo que restringe su aplicación en la práctica.

Gráfica 4.3: Métodos Empleados por los Sectores Farmacéutico, Biotecnológico, Analistas de Inversiones y Capitalistas de Riesgo para la Valuación de Proyectos Desarrollados por Etapas (Puran, 2005)



4.4.2 Tipos de Opciones Reales en la Industria Farmacéutica/Biotecnológica

En opinión de Keegan (2008), las opciones de abandono y las opciones de crecimiento son probablemente las opciones reales más importantes para las empresas biotecnológicas. Para Char-Chang (2004), el tipo de opción real más importante en el desarrollo de un fármaco es la opción de emprender o lanzar (*option to launch*) el producto al mercado. Este último autor también indica que otra opción muy importante es la opción de abandonar aún y cuando un fármaco tenga ya la aprobación correspondiente.¹³⁸ No obstante, en general, en el sector farmacéutico/biotecnológico se pueden presentar las siguientes seis categorías de opciones reales.

Opción de Diferir u Opción de Esperar (*Option to Defer*)

En ciertos casos, el mejor curso de acción puede ser diferir la inversión hasta que se tenga más información disponible. Por supuesto que este tipo de opción puede tener un importante valor en la industria farmacéutica/biotecnológica debido a la alta incertidumbre y a los largos horizontes de tiempo. Sin embargo, en la opinión de Bode-Greuel (2000), en la industria farmacéutica/biotecnológica, sólo es apropiado esperar pasivamente cuando la fuente de riesgo son factores externos (factores en los que una empresa no puede influir), como riesgos de

¹³⁸ El lanzamiento de un nuevo fármaco requiere de un importante gasto en comercialización, por lo que una empresa solo emprenderá este esfuerzo si los ingresos por ventas exceden los costos de lanzamiento.

mercado o políticas de salud. Si una empresa espera pasivamente a que se resuelvan los riesgos técnicos o farmacológicos por institutos de investigación externos o por los competidores, perdería entonces la oportunidad de la protección mediante patente y por tanto se debilitaría su posición competitiva.

En la industria farmacéutica/biotecnológica se torna complicado obtener el valor de la opción de diferir una de las inversiones realizadas en las etapas del proceso de desarrollo y comercialización de un fármaco, debido a la presencia de dos incertidumbres: tecnológica (técnica o científica) y económica. Esto es, la incertidumbre tecnológica, que es la incertidumbre respecto al éxito o fracaso de las fases de I+D, no se puede resolver simplemente esperando. Esta incertidumbre desaparece en el tiempo sólo si la empresa invierte en cada etapa posterior del proceso de I+D y aprende en las etapas sobre la efectividad del fármaco potencial en el tratamiento de la enfermedad objetivo (Borissiouk y Peli, 2001).

En el caso de proyectos biotecnológicos, por lo general, la incertidumbre tecnológica domina la incertidumbre económica y, por consiguiente, la opción de diferir tiene un valor bajo. Además, hasta cierto punto la incertidumbre económica se encuentra correlacionada positivamente con la incertidumbre tecnológica y, como consecuencia, disminuye si también lo hace la tecnológica. Por ejemplo, el éxito tecnológico en las etapas sucesivas de I+D aumenta la probabilidad de obtener un precio más alto y/o la participación en el mercado del fármaco después de su aprobación. Además, como ya se mencionó, una parte de la incertidumbre económica representada por la incertidumbre del precio desaparece después de la fase de aprobación, que sólo se puede conseguir a través de las inversiones que se realizan en cada etapa (Borissiouk y Peli, 2001).

Es así que el valor de la opción de diferir prácticamente es despreciable para el caso de los proyectos biotecnológicos. En términos formales, la opción de diferir es equivalente a una opción de compra Americana. Por último, la Figura 4.3 desglosa el concepto de la opción de diferir a través de un árbol binomial.

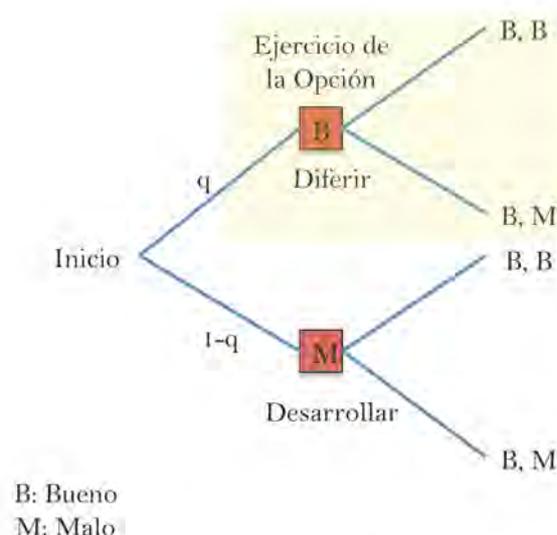


Figura 4.3: Opción de Diferir (esperar hasta que haya más información disponible) (Bensoussan y Moussawí, 2005)

Opción de Expandir o Ampliar (*Option to Expand*)

Esta opción proporciona una ventaja estratégica y puede equipararse a un ejemplo del mundo real en el cual una empresa biotecnológica asigna más capital a un proyecto con la finalidad de capturar una mayor parte de los flujos de efectivo futuros. Este tipo de opción real lleva consigo la posibilidad de alterar la escala existente de un proyecto tomando en cuenta los cambios en las condiciones del mercado. Por lo tanto, en el caso de empresas biotecnológicas, la opción de expandir puede significar la posibilidad de acelerar el proceso de I+D de un fármaco potencial de modo que sea el primero en entrar al mercado objetivo y hacer a un lado la amenaza de los competidores. La opción de expandir se puede entender como una opción de compra Americana. La Figura 4.4 expone el concepto de la opción de expandir a través de un árbol binomial.

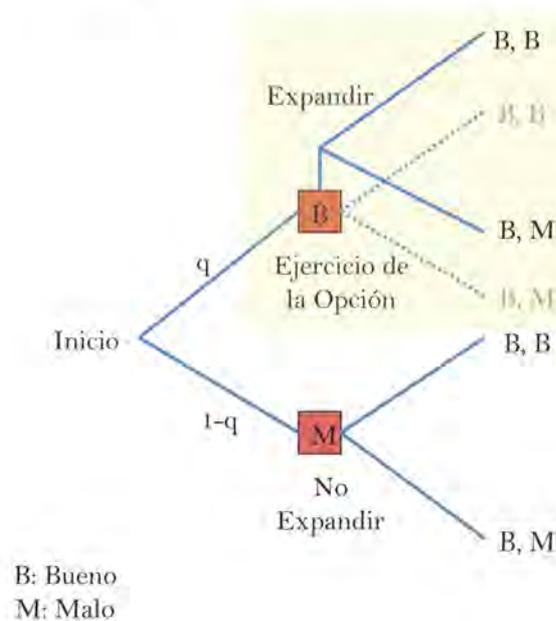


Figura 4.4: Opción de Expandir (*posibilidad de ajustar la escala de la inversión de acuerdo con las condiciones del mercado*) (Bensoussan y Moussawí, 2005)

Opción de Contraer (*Option to Contract*)

Esta opción resulta útil si se consideran poco atractivas las indicaciones adicionales para un fármaco, ya sea que se deba a la falta de efectividad o a una disminuida oportunidad comercial. La opción de contraer puede ser vista como una opción de venta Americana. La Figura 4.5 representa el concepto de la opción de contraer a través de un árbol binomial

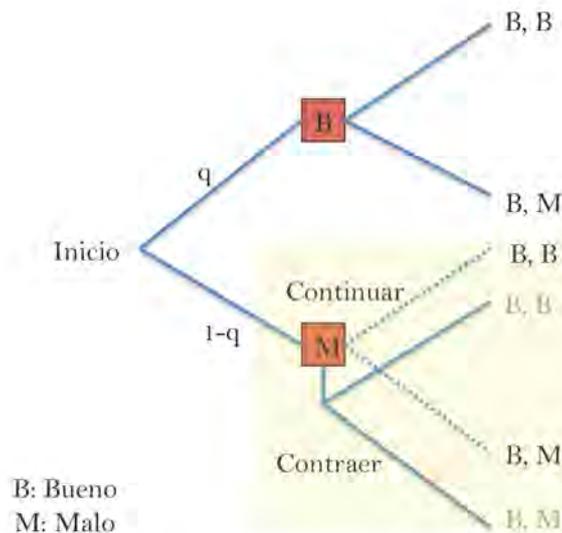


Figura 4.5: Opción de Contraer (en cada nodo se tiene la opción de continuar la operación y mantener abierta la opción o contraer a una cierta cantidad, rango o porcentaje)

Opción de Abandono (*Option to Abandon*)

Esta opción es muy valiosa en la industria farmacéutica/biotecnológica, en especial por el hecho de que un programa de desarrollo clínico se encuentra dividido en diferentes fases y, por tanto, se va planeando la inversión de capital teniendo en cuenta la fase de desarrollo. Según Bode-Greuel (2000), durante el desarrollo de un fármaco los directivos podrían darse cuenta que se torna desfavorable el mercado para este fármaco. Por ejemplo, un fármaco recién lanzado al mercado podría debilitar la posición competitiva de otro fármaco que se encuentre en desarrollo, o las políticas públicas de salud podrían afectar la rentabilidad de un fármaco de tal forma que éste podría dejar de tener prioridad en el portafolio de desarrollo de fármacos. No obstante, el abandono no se debe ejercer a la ligera, ya que puede conducir a desperdiciar experiencia valiosa, conocimiento o capacidades dentro de la organización que una empresa podría utilizar o aplicar en los próximos proyectos.

En la industria farmacéutica/biotecnológica la relevancia de la opción de abandonar aparece cuando se tiene la necesidad de terminar un proyecto debido a que los resultados en las actividades de I+D no cumplieron las expectativas de la administración de una empresa (Schwartz, 2004; Villiger y Bogdan, 2005b). Como se discutió en el Capítulo III, en el proceso de desarrollo de un fármaco se requiere que se cumplan importantes eventos relativos a la seguridad y eficacia, pero si no se verifican entonces es cuando se manifiesta la importancia de la opción de abandonar, ya que no existe un valor de rescate tangible. El valor de esta opción tiene relación con el hecho de que se evitan otras inversiones. También, la experiencia adquirida puede tener un importante valor, ya que otros proyectos venideros se pueden beneficiar de ella.

Como es usual en el caso de la I+D farmacéutica/biotecnológica, un proyecto se compone de una serie de inversiones y con ello cada etapa o fase se puede ver como una opción sobre el valor de las etapas o fases posteriores, y valuada como una opción compuesta. Lamothe y Rubio (2004) argumentan que la valuación de la opción de abandono sólo es posible mientras dure el

proceso de I+D, y una vez que ha concluido el mismo, se asume que el proceso de generación de flujos es positivo y que no será abandonado.

Finalmente, la opción de abandono viene representada por una opción de venta Americana y la Figura 4.6 presenta el concepto de esta opción real a través de un árbol binomial.

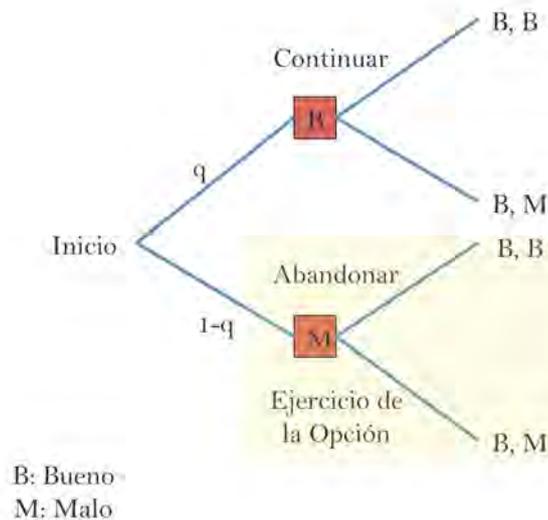


Figura 4.6: Opción de Abandonar (*en cada etapa se decide el abandono o la continuación*) (Bensoussan y Moussawí, 2005)

Opción de Cambiar, Intercambiar o Rotación (*Option to Switch o Switching Option*)

En este caso, si los activos de un proyecto tienen más de una posible aplicación, entonces esta característica promueve la flexibilidad y, por lo tanto, crea valor. Según Borissiouk y Peli (2001), la opción de cambiar no tiene valor para las empresas biotecnológicas. La razón es que la constitución de un fármaco, en términos de compuestos y dosis, no se puede cambiar sin la aprobación repetida de la correspondiente agencia gubernamental. Asimismo, esta opción no tiene valor, ya que el precio de un fármaco se encuentra siempre fijo durante la fase de aprobación y es muy improbable cualquier cambio futuro en él.

Sin embargo, lo anterior no quiere decir que el proceso de desarrollo y comercialización de un fármaco está siempre desprovisto de una opción de cambiar. Esta opción puede estar presente si durante la fase preclínica los investigadores determinan que el fármaco potencial se puede utilizar para el tratamiento de más de una enfermedad. Como se vió en el Capítulo III, durante la Fase I, una empresa biotecnológica sólo hace investigación alrededor de la seguridad y del metabolismo y no establece puntualmente la futura aplicación de un fármaco, es decir, la enfermedad "objetivo". La aplicación exacta se debe precisar sólo al inicio de la Fase II, ya que los diferentes tratamientos requieren de distintas dosis. Por consiguiente, durante la Fase II la empresa mantiene la opción de cambiar una aplicación futura de un fármaco. Por ejemplo, al inicio una empresa puede decidir desarrollar un fármaco para el tratamiento de la enfermedad 1 (aplicación 1) y luego "cambiar" su desarrollo para el tratamiento de la enfermedad 2 (aplicación 2). Esta situación se puede presentar si entra al mercado un nuevo competidor para la primera

aplicación, pues limitará la participación esperada en el mercado del fármaco potencial (Borissiouk y Peli, 2001).

Por último, la opción de intercambiar es una cartera de opciones que consiste de una opción de compra así como de una opción de venta. La Figura 4.7 representa la opción de intercambiar a través de un árbol binomial.

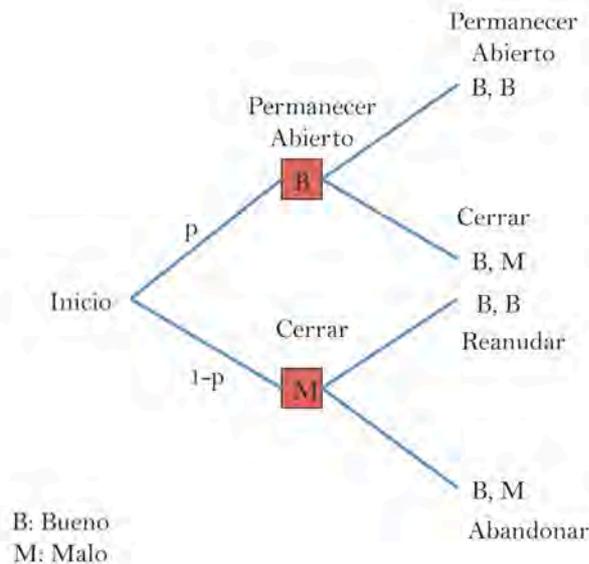


Figura 4.7: Opción de Cambiar o Intercambiar
(cambiar el modo de operación de un activo)

Opción de Crecer (*Option to Grow*)

Esta opción tiene un importante efecto en el sector biotecnológico en donde potencialmente los productos pueden tener múltiples aplicaciones. A menudo, la inversión en el desarrollo de un nuevo fármaco contiene opciones para crecer, ya que esta inversión crea una base de conocimiento para productos futuros. Asimismo, ya que las empresas biotecnológicas se encuentran en un mercado altamente volátil y el proceso de investigación puede conducir a resultados excepcionales, el valor de esta opción puede llegar a ser muy importante para una empresa.

Clasificación de Bode-Greuel (2000)

Bode-Greuel (2000) clasifica las opciones reales que se pueden aplicar en la industria farmacéutica/biotecnológica en opciones operativas (*operating options*), opciones estratégicas o de crecimiento (*strategic (growth) options*) y las opciones asociadas con adquisiciones estratégicas (*options associated with strategic acquisitions*). Dentro de las opciones operativas, esta autora destaca la opción de diferir, opción de abandonar, opción de cambiar, opción de adaptar la escala de operación y la opción de mejorar. En el caso de las opciones estratégicas o de crecimiento destaca las opciones estratégicas en investigación y las opciones estratégicas en el desarrollo.

Las opciones operativas se encuentran relacionadas a los proyectos de inversión y a la administración del portafolio. Estas opciones son “intrínsecas” a los proyectos y forman la base del valor a través de la administración de un proyecto. Las opciones operativas tienen como objetivo extraer el valor más alto posible de los proyectos de I+D y forman la base de una práctica apropiada de la administración de proyectos.

Por otra parte, las opciones estratégicas o de crecimiento son oportunidades que se presentan en el futuro al emprender un proyecto, aunque no son un componente inicial del mismo. Ya que estas opciones abren el camino para el crecimiento futuro de una empresa, tienen un alto valor estratégico. La intuición científica y el entusiasmo son importantes requisitos para analizar el valor estratégico de los proyectos de I+D farmacéutica/biotecnológica. De esta manera, los científicos, haciendo uso de su experiencia y conocimiento, tienen la capacidad para desarrollar una visión de oportunidades de seguimiento que pueden surgir de un proyecto (Brode-Greuel, 2000).

Por último, las adquisiciones estratégicas pueden crear valiosas opciones. Es decir, las opciones asociadas a las adquisiciones podrían no materializarse de manera inmediata, pero podrían construir oportunidades de crecimiento de largo plazo. Actualmente, la globalización y la consolidación son tendencias predominantes en la industria farmacéutica, lo que ha conducido a una amenaza competitiva cada vez más importante. Por consiguiente, la administración de las empresas hace frente a los avances tecnológicos y al desarrollo competitivo de la industria farmacéutica, con el fin de aprovechar las oportunidades tan pronto como aparecen.

A continuación, se explican de forma breve algunas de las opciones reales a las que hace referencia Brode-Greuel (2000).

Opción de Adaptar la Escala de Operación (Option to Adapt Operating Scale)

En la industria farmacéutica/biotecnológica la demanda de ciertos fármacos puede variar. Por ejemplo, el índice de recetas para medicinas o vacunas para la influenza puede fluctuar debido a los cambios de estación y, por consiguiente, a la incidencia u ocurrencia de la enfermedad. En particular, la opción de adaptar la escala de operación es importante cuando es imposible o desfavorable almacenar un fármaco o una vacuna por cierto tiempo. De esta manera, si el costo de cerrar y reabrir las instalaciones de I+D son razonables y técnicamente posibles, entonces puede ser una buena decisión cerrar temporalmente las instalaciones y dejar libres los recursos para otras aplicaciones.

En negocios de asistencia técnica o experiencia (conocimiento) intensiva(o) (*know how-intensive business*), como la industria farmacéutica/biotecnológica, la adaptación de la escala de operación también se manifiesta cuando una empresa está reduciendo su capacidad de manera temporal en ciertas áreas del negocio debido a que las condiciones del mercado son desfavorables. Por ejemplo, Brode-Greuel (2000) indica que una empresa puede acordar reducir la capacidad de investigación en enfermedades neurodegenerativas, debido a que hasta ahora los resultados no han sido convincentes en correspondencia a los recursos que se han invertido. En todo caso, bajo este supuesto es mejor continuar con la investigación con menos recursos y en cooperación con universidades. Así, una empresa mantendrá la opción de ampliar sus actividades de investigación propias y la ejercerá cuando la investigación universitaria llegase a encontrar resultados más prometedores.

Opción de Mejorar (Option to Improve)

La opción de mejorar se advierte como una característica especial del proceso de I+D, es decir, con esta opción la administración de una empresa tiene la oportunidad de tomar medidas correctivas durante el curso de un proyecto de I+D. En el caso particular de un proyecto de I+D farmacéutico/biotecnológico, la administración puede adaptar un plan de desarrollo clínico ante un cambio en los ordenamientos regulatorios. Se puede redefinir el desarrollo clínico para acentuar el perfil de la eficacia de un fármaco basándose en la información obtenida en estudios clínicos anteriores. Así, la opción de mejorar es central en activos que tienen la particularidad de incorporar riesgos técnicos y cuya resolución de los mismos tiene un fuerte impacto en el valor de mercado de dicho activo.

Opciones Estratégicas en Investigación (Strategic Options in Research)

Con frecuencia las empresas farmacéuticas/biotecnológicas hacen la distinción entre investigación y desarrollo, y las organizan en departamentos separados. El desarrollo lleva consigo objetivos claramente definidos y se beneficia de la buena administración de un proyecto. Así, el principal objetivo de la administración de un proyecto es llevar un producto lo más pronto al mercado, y crear el más alto valor posible con base en los recursos disponibles. En cambio, la administración por lo general es menos rigurosa con la investigación, es decir, una vez que se ha aceptado un proyecto, los científicos son provistos con recursos y tienen un plazo razonable durante el cual se lleva a cabo dicho proyecto. Por consiguiente, el objetivo principal de llevar a cabo actividades de investigación es para crear opciones de crecimiento.

Opciones Estratégicas de Desarrollo (Strategic Options in Development)

Esencialmente, se presentan tres fuentes de valor en las opciones estratégicas de desarrollo Bode-Greuel (2000):

1. La información sobre un fármaco obtenida a través de los estudios clínicos puede sugerir ciertas aplicaciones a otras indicaciones terapéuticas. De esta manera, los directivos podrían iniciar otros programas de desarrollo utilizando el mismo fármaco o un derivado de esa clase.
2. Un programa de desarrollo puede llevar consigo una tecnología innovadora que requiera de una considerable inversión en equipo de laboratorio, y en el caso de tener éxito en el desarrollo técnico y clínico se requerirá una nueva planta de producción. Como es de suponer, el VPN esperado del proyecto estará muy cercano a cero o incluso será negativo, debido a los altos costos y riesgos asociados al desarrollo del programa. Si los administradores del portafolio adoptan una perspectiva "miope", es muy probable que no le den prioridad a este proyecto. Sin embargo, si se demuestra que es asequible la técnica innovadora, entonces este proyecto puede preparar el camino para futuros proyectos que tengan como base la nueva tecnología, consolidando así una superioridad competitiva para la empresa. De este modo, si otro proyecto utiliza la nueva información tendrá un riesgo técnico más bajo y un menor costo y, por consiguiente, un VPN esperado mucho más alto.
3. La tercera fuente de valor en las opciones estratégicas de desarrollo es la expansión del mercado. Como ya se indicó, es en los ensayos clínicos donde se investiga la eficacia de los fármacos y se eligen de la mejor manera posible la población de pacientes y los parámetros de resultados para demostrar la importancia estadística de los efectos de un fármaco con la finalidad de cumplir con los requisitos regulatorios. Sin embargo, con base en su experiencia

práctica, los médicos pueden expandir el uso de los fármacos más allá de su indicación con la que fueron originalmente aprobados. Estas actividades pueden expandir de forma significativa las ventas potenciales de un fármaco y prolongar su ciclo de vida. Un ejemplo de esta situación lo señala Bode-Greuel (2000), y es el caso de la aspirina, que ha estado en el mercado por más de 100 años y aún tiene una fuerte posición competitiva, por lo que surge la pregunta de cómo se estimó inicialmente el mercado potencial de este fármaco.

Opciones Compuestas

Para fines de valuación, también destacan en el sector farmacéutico/biotecnológico las opciones compuestas. Una opción compuesta es una opción que da acceso a otra opción. Este tipo de opción real es equivalente a un conjunto de opciones de compra Europeas. Como ya se indicó, los proyectos de I+D llevan consigo inversiones multifase o multietapa. La Figura 4.8 representa la opción compuesta característica en las fases de desarrollo de fármacos. Cuando se requieren nuevos desembolsos, en cada etapa, una empresa debe decidir si los realiza o no. Por un lado, la decisión de invertir depende de los posibles VPNs de todas las fases futuras de I+D. Por otro parte, la oportunidad de invertir en cierta fase se consume sólo si la fase previa fue exitosa en términos tecnológicos. De esta manera, si la empresa decide invertir recibirá a cambio la opción de invertir en la fase siguiente.

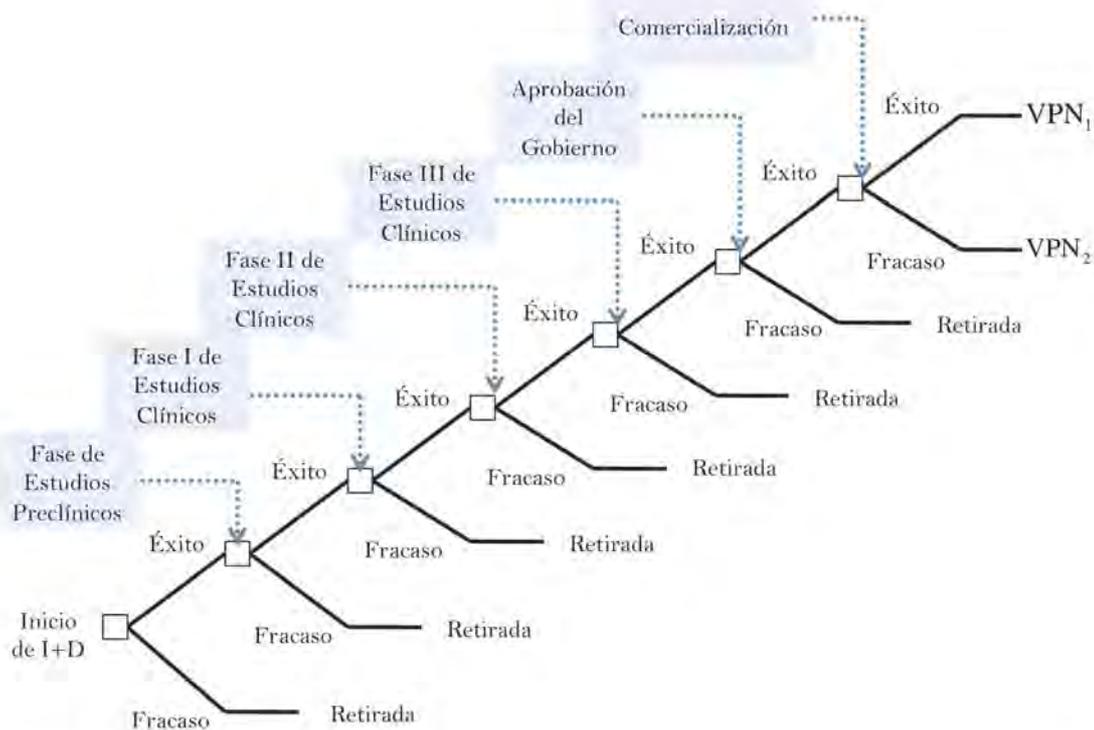


Figura 4.8: Opción Compuesta Característica en las Etapas de Desarrollo de Fármacos (Cassimon *et al.*, 2004)

A partir de la Figura 4.8, se observa que la fase inicial de I+D es una opción seis veces compuesta (*6-fold compound option*) sobre la fase de comercialización. Cassimon *et al.* (2004) a

partir del modelo de Geske (1979) de una opción compuesta tradicional,¹³⁹ extienden el concepto de opción compuesta hacia una opción compuesta *n*-veces u opción compuesta de orden *n*. Este modelo lo aplican para valorar el desarrollo de una Solicitud de Nuevo Fármaco (*New Drug Application*, NDA) modelado como una opción seis veces compuesta.

En resumen, el proceso de desarrollo y comercialización de un fármaco se puede modelar como una secuencia de inversiones de aprendizaje (para reducir la incertidumbre acerca de la efectividad o eficacia del fármaco, el tamaño de su mercado potencial y el precio) y opciones de abandono (para evitar seguir invirtiendo si el proyecto se vuelve no rentable).

4.4.3 Estimación de los Parámetros en la Valuación de Opciones Reales en I+D Farmacéutica/Biotecnológica

Como punto de entrada para analizar los métodos de valuación de opciones reales en I+D, el Cuadro 4.5 muestra la analogía entre opciones financieras y opciones reales para el caso particular de proyectos de I+D en la industria farmacéutica/biotecnológica.

Cuadro 4.5: Comparación entre una Opción de Compra, la Inversión en un Proyecto de I+D y el Análisis con Opciones Reales que realiza Merck & Co.

Parámetros	Opción de Compra sobre una Acción	Opción de Compra sobre un Proyecto de I+D	Análisis con Opciones Reales en Merck & Co.
Activo subyacente	Precio actual de la acción	Valor presente de los flujos de efectivo netos esperados obtenidos del producto comercializado	Valor del activo subyacente. Es el valor presente de los flujos de efectivo del proyecto
Precio de ejercicio	Precio fijo para comprar la acción	Valor presente del costo restante en I+D	Es la inversión de capital que se hace al final de la vida del proyecto
Riesgo	Volatilidad del precio de la acción	Volatilidad de las ventas de un fármaco comercializado comparable o volatilidad de las acciones de una empresa comparable	Utiliza una muestra de las acciones de empresas biotecnológicas para medir la volatilidad del proyecto, se fijó un rango de 40% a 60%
Tiempo hasta el vencimiento	Tiempo hasta que expira la opción	Tiempo hasta que se pierde la oportunidad en I+D	Merck & Co. determina el tiempo hasta el vencimiento con relación a las condiciones del mercado
Tasa de interés	Tasa de interés libre de riesgo	Tasa de interés libre de riesgo	Merck & Co. considera una tasa libre de riesgo de 4.5%

Fuente: Bode-Greuel (2000) y Bensoussan y Moussawí (2005).

¹³⁹ El modelo de Geske (1979) es un modelo que sólo ofrece una fórmula cerrada para el precio de una opción sobre una opción o una opción compuesta dos veces y restringida a opciones de compra.

Activo Subyacente: Valor Actual del Activo Subyacente

A menudo, las acciones de empresas biotecnológicas se negocian en los mercados de capitales antes de que se comercialice o incluso se defina un proyecto. En este caso, el mercado de capitales en realidad valúa las actividades de I+D de la empresa y su perfil de riesgo, que en buena medida se encuentra caracterizado por riesgos técnicos (Rogers, 2009). Asimismo, si se tienen dos empresas biotecnológicas que se consideran como comparables (semejantes o similares) con relación a su estructura de riesgo, entonces los proyectos de investigación llevados a cabo por una de ellas que no cotiza en bolsa se podrían valorar tomando como base la valuación de mercado de la empresa “gemela” que sí cotiza sus acciones en algún mercado accionario, suponiendo un estado de investigación comparable (Bode-Greuel, 2000).

La Figura 4.9 representa los determinantes del valor del activo subyacente para el caso de la industria farmacéutica/biotecnológica.

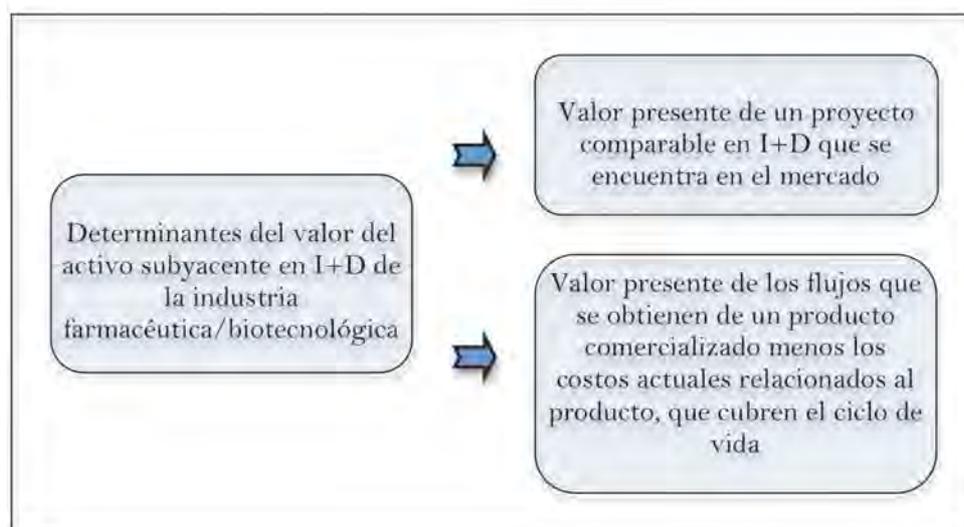


Figura 4.9: Determinantes del Valor del Activo Subyacente en I+D de la Industria Farmacéutica/Biotecnológica (Bode-Greuel, 2000)

Precio de Ejercicio

En el caso de opciones reales en I+D, el precio de ejercicio se refiere al costo restante (*remaining cost*) que se debe asumir para obtener un producto comercializable. A menudo, los costos de I+D se pueden determinar con una certeza razonable consultando, por ejemplo, los costos históricos de proyectos comparables. Cuando se emprenden las actividades de I+D a través de contratos con instituciones de investigación, el precio está bien definido en el contrato. Además, existen ciertas publicaciones tanto comerciales como científicas que proporcionan información de apoyo acerca de los costos en I+D. Sin embargo, en casos específicos, pueden ser muy inciertos los costos relacionados a complejos ensayos clínicos o a nuevas formas de desarrollo de productos galénicos (*galenic*). Esta incertidumbre se puede determinar mediante un análisis de sensibilidad apropiado.

Cassimon *et al.* (2004) utilizan cifras promedio del sector farmacéutico para el precio de ejercicio en la valuación de una Solicitud de Nuevo Fármaco (*New Drug Application*, NDA) a través de opciones de compra compuestas. Por último, Villiger y Bogdan (2005a) indican que cuando se

aplica la Teoría de Opciones Reales al desarrollo de fármacos, la inversión (costos de lanzamiento) es el precio de ejercicio y los ingresos por ventas (*sales revenues*) representan el activo subyacente de la opción (análogo a la acción de la empresa en el caso de una opción financiera).

Tiempo hasta el Vencimiento

En lo que respecta a la I+D de la industria farmacéutica/biotecnológica, el tiempo hasta el vencimiento se refiere al tiempo en el cual desaparece la oportunidad de I+D (Figura 4.10). Por ejemplo, una empresa pudo haber adquirido una licencia de patente con la finalidad de mejorar el proceso de fabricación. Si la demanda del mercado crece de forma importante en el futuro, el nuevo proceso de fabricación le permitirá a la empresa satisfacer por completo esta demanda, y producir de forma más eficiente con relación a los costos.

De esta manera, si el dueño de una patente otorga una licencia por un período de dos años dentro del cual el titular de esta licencia debe tomar la decisión sobre si hace o no uso de la patente; entonces si el mercado se vislumbra desfavorable, la empresa (titular de la licencia) permitirá que la licencia expire y no invertirá en mejorar el proceso de fabricación. En esta situación, la empresa perderá la comisión por haber adquirido la licencia y los derechos sobre el proceso regresarán al dueño de la patente, quien entonces la ofrecerá a otras empresas.

Tomando como base este contrato, la licencia se puede considerar como una opción de compra Americana sobre la generación de ingresos adicionales mediante el uso de una planta de fabricación más eficiente. El tiempo hasta el vencimiento de la opción de compra estará definido claramente en el contrato. El dueño de la licencia tiene el derecho de comenzar a invertir en el nuevo proceso de producción en cualquier momento antes de que expire la licencia, dependiendo de cómo se desarrolla el mercado.

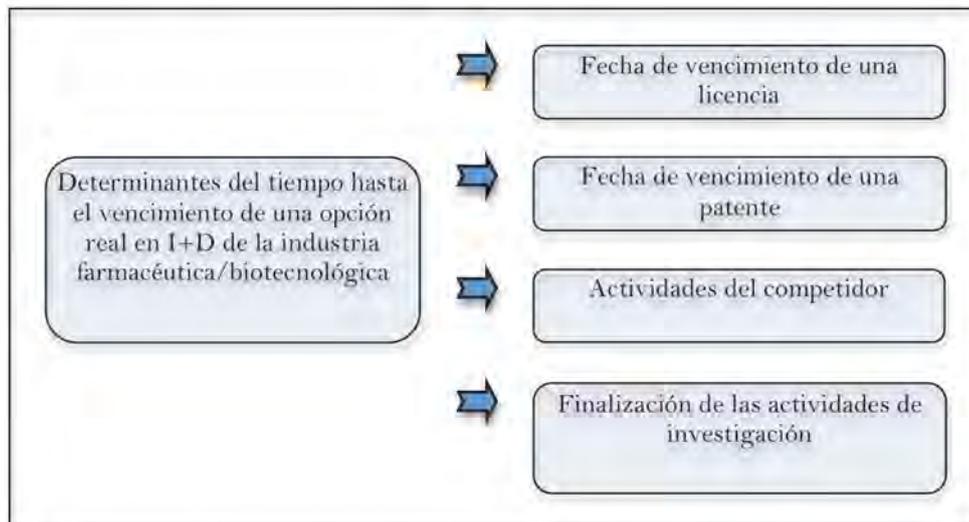


Figura 4.10: Determinantes de la Fecha hasta el Vencimiento en I+D de la Industria Farmacéutica/Biotecnológica (Bode-Greuel, 2000)

En resumen, la definición del tiempo hasta el vencimiento es con frecuencia un asunto complejo en las actividades de I+D de la industria farmacéutica/biotecnológica. Un tiempo hasta el

vencimiento más extenso no se relaciona necesariamente con un incremento en el valor de la opción, como en el caso de opciones financieras. En la industria farmacéutica/biotecnológica, la competencia y la protección limitada de una patente son los parámetros más importantes que limitan el valor de prolongar el ejercicio. Precisamente, esto marca una de las dificultades claves con relación a la aplicación de modelos simplificados, como el de Black-Scholes-Merton en la industria farmacéutica/biotecnológica.

Por último, Cassimon *et al.* (2004) utilizan cifras promedio de la industria farmacéutica/biotecnológica para obtener las fechas de vencimiento en la valuación de una Solicitud de Nuevo Fármaco por medio de opciones de compra compuestas. Estos autores emplean las siguientes aproximaciones: Fase de Descubrimiento (2 años), Fase de Ensayos Preclínicos (4 años), Fase I de Ensayos Clínicos (1 año), Fase II de Ensayos Clínicos (2 años), Fase III de Ensayos Clínicos (3 años) y Fase de Aprobación por la FDA (2 años).

Volatilidad

Como se ha mencionado varias veces, en general, en las opciones reales se tienen múltiples fuentes de incertidumbre y combinan tanto riesgos exógenos (precio de mercado) (incertidumbre económica) como endógenos (técnicos) (incertidumbre técnica) (Micalizzi, 1999). Por lo general, los riesgos endógenos que están relacionados con la terminación exitosa de un proyecto no son bien capturados por el mercado. Además, debido al alto impacto del riesgo endógeno en las actividades de I+D de la industria farmacéutica/biotecnológica, se torna difícil definir un parámetro apropiado de volatilidad (Bode-Greuel, 2000).

En relación al riesgo exógeno asociado al proceso de producción de fármacos, se encuentra definido por el desarrollo del mercado para una cierta clase terapéutica y por factores que influyen en el desarrollo general del mercado farmacéutico/biotecnológico; por ejemplo, medidas de contención de costos, prácticas de las empresas de seguros o decisiones políticas relativas a la salud. Precisamente, el valor de las acciones de empresas farmacéuticas reflejan estos factores. Por consiguiente, se ha sugerido en la literatura aplicar la volatilidad de un índice de acciones de empresas farmacéuticas como una medida del riesgo exógeno (Amram y Kulatilaka, 1999; Bode-Greuel, 2000). Por ejemplo, Merck & Co. aplica la volatilidad de un índice biotecnológico de acciones afines negociadas en el NASDAQ para evaluar proyectos de I+D en etapa temprana.

Bode-Greuel (2000) argumenta que las fuentes de riesgo de mercado en la industria farmacéutica son las siguientes:

- ▶ Cambios en la demanda del fármaco
- ▶ Acciones del competidor
- ▶ Cambios en los índices de diagnóstico y tratamiento
- ▶ Entorno político de la salud
- ▶ Condiciones, directrices y/o pólizas de reembolso
- ▶ Sustitutos emergentes de fármacos

Borissiouk y Peli (2001) indican que, en general, existen muchos factores que pueden influir en el valor de un fármaco potencial como los siguientes: precio, cantidad, costos variables, desembolsos de capital, tasa de interés, participación en el mercado y probabilidad de éxito. Sin embargo, estos autores argumentan que la volatilidad de un proyecto biotecnológico no es igual a la volatilidad de las acciones ordinarias (*equity*) de la empresa (como es el caso de las opciones financieras) ni tampoco es igual a la volatilidad de las variables de entrada (*input variables*) de

los flujos de efectivo futuros del proyecto. Indican que sería incorrecto aproximar este valor (volatilidad) por la volatilidad de las acciones ordinarias de la empresa debido al efecto de la diversificación. El valor de un proyecto se puede entender como una serie de flujos de efectivo; luego es posible representar el valor de la empresa en su conjunto como una combinación de estas series. En ciertos estados de la naturaleza una “mala” serie generada por un proyecto se puede cubrir por una “buena” serie de otro proyecto. Por consiguiente, la volatilidad del conjunto de proyectos (aproximada por las acciones ordinarias de la empresa) es más baja que la suma de sus volatilidades individuales. Esto significa que la volatilidad de un proyecto de una empresa puede ser más alta que la volatilidad de las acciones de dicha empresa (Borissiouk y Peli, 2001).

En lo que respecta a la aproximación de la volatilidad de una opción por la volatilidad de uno de sus parámetros de entrada, en particular, este error es serio cuando existe un efecto de correlación entre estas variables de entrada. La razón de esto, es que aumenta la volatilidad del activo subyacente con un incremento en el número de factores y con la existencia de una correlación entre ellos. También es importante conocer que la volatilidad empleada para determinar el valor de una opción real es la volatilidad de los rendimientos del proyecto en cuestión y no la volatilidad de su valor presente. Es decir, para hallar el valor de una opción real se utiliza la volatilidad de los rendimientos del activo subyacente y no la volatilidad de su valor. Por consiguiente, la volatilidad de un proyecto de biotecnología no es igual a la volatilidad de cierta variable de entrada (Borissiouk y Peli, 2001).

En la industria farmacéutica/biotecnológica, el activo subyacente de una opción real es el proyecto en su totalidad, es decir, el fármaco ya lanzado al mercado. Por ejemplo, el activo subyacente de un proyecto de I+D cuyo objetivo es desarrollar un fármaco para el tratamiento de la depresión será un producto (fármaco) ya a la venta en el mercado utilizado para la misma indicación terapéutica y con un perfil similar. Así, la volatilidad del activo “gemelo” que se encuentra en el mercado podría utilizarse para evaluar un proyecto de I+D actual y este valor de volatilidad se puede obtener por medio de la volatilidad de los ingresos de ese activo.

Cabe precisar que, en realidad, existen cinco diferentes tipos de volatilidad:

- ▶ Histórica
- ▶ Pronosticada
- ▶ Implícita
- ▶ Estacional
- ▶ Futura

Cualquiera que sea el enfoque que se utilice, el parámetro de volatilidad debe reflejar las expectativas de los inversionistas sobre cómo evolucionará el valor de un activo subyacente durante la vida de la opción. Según Bode-Greuel (2000), las volatilidades que más se utilizan en la industria farmacéutica son las siguientes:

»» *Volatilidad Histórica.* La volatilidad histórica del activo subyacente se encuentra definida por la volatilidad que ocurrió en el pasado. Dependiendo del activo seleccionado como referencia del proyecto que se evaluará, se puede utilizar la volatilidad histórica de un índice de acciones (índice accionario o bursátil) de empresas farmacéuticas o biotecnológicas. O bien, usar la volatilidad de los ingresos de un fármaco cuyo perfil es semejante al fármaco que se encuentra en el proceso de I+D. Asimismo, en el cálculo de la volatilidad histórica, el período de tiempo de datos históricos debe estar en correspondencia con la vida de la opción. Según Bode-Greuel (2000), la mayoría de autores sugiere utilizar la volatilidad histórica como base para la valuación de opciones reales en la industria farmacéutica.

»» *Volatilidad pronosticada.* Los especialistas de las empresas farmacéuticas/biotecnológicas o expertos en la materia son lo que proporcionan la volatilidad pronosticada. Este puede ser el enfoque preferido cuando se utilizan los índices accionarios como referencia para el activo subyacente.

»» *Volatilidad estacional.* Ciertos productos farmacéuticos pueden tener una volatilidad estacional, como vacunas para la influenza, o medicamentos para la tos y resfriados. Esto se debe tomar en cuenta cuando se determina un parámetro general de volatilidad con el fin de reflejar el riesgo del proyecto.

Por otro lado, la volatilidad de la mayor parte de las acciones de empresas biotecnológicas tiene relación con la incertidumbre que concierne a los resultados de los ensayos clínicos.¹⁴⁰ Según Keegan (2008), las empresas biotecnológicas pueden tener volatilidades que van del 20% al 80%. Como se aprecia este es un amplio rango.

Como se mencionó previamente, un método que con frecuencia se utiliza para estimar la volatilidad del activo subyacente (flujo libre de efectivo) tiene relación con la información bursátil que se encuentra disponible para ciertas empresas comparables. Sin embargo, Keegan (2008) apunta que existen ciertas inquietudes concernientes a que los riesgos incorporados en la muestra de empresas elegidas no reflejan el riesgo característico del proyecto que se encuentra bajo evaluación.

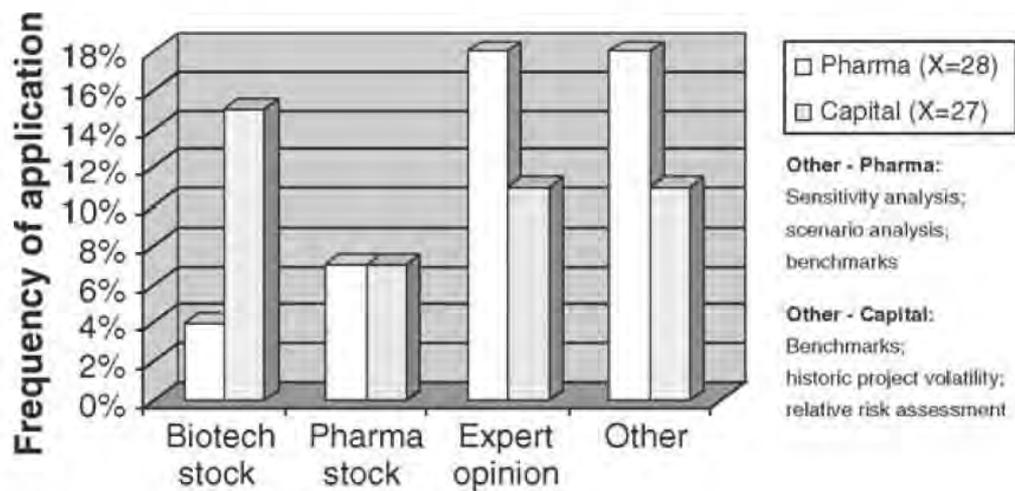
Una empresa que utiliza el marco de opciones reales según Bode-Greuel (2000) y Keegan (2008), es la empresa farmacéutica norteamericana Merck & Co. (ver también Nichols, 1994). Como ya se dijo, esta empresa obtiene la volatilidad a partir de la desviación estándar de ciertas acciones (o de un índice accionario) de empresas biotecnológicas y la tasa libre de riesgo la calcula con base en los *Treasury Bills* de Estados Unidos.

Vale la pena decir que Cassimon *et al.* (2004) utilizan la desviación estándar de acciones de empresas de la industria farmacéutica, con un valor de 101.97% (año 2004), en la valuación de una Solicitud de Nuevo Fármaco por medio de opciones de compra compuestas. Rubio (2003) obtiene el valor de σ a partir de la determinación de la volatilidad de los flujos de efectivo. También, Bogdan y Villiger (2010) destacan algo importante, al señalar que ellos estiman una volatilidad post desarrollo de un fármaco comprendida entre 10% y 20%, sin embargo, aclaran que la volatilidad que realmente importa para la valuación de opciones reales es la incertidumbre de las ventas máximas antes de la comercialización, es decir, cuando no se conocen totalmente aún algunas propiedades del fármaco.

Por otro lado, Hartmann y Hassan (2006) encuentran que en el sector farmacéutico el parámetro de volatilidad depende de la opinión de expertos y de sus propios cálculos que obtienen a partir de un análisis de sensibilidad y/o escenarios, mientras que las empresas de servicios financieros aplican la volatilidad de acciones, en especial de las empresas biotecnológicas. La Gráfica 4.4 presenta los resultados de estos autores respecto al cálculo de la volatilidad.

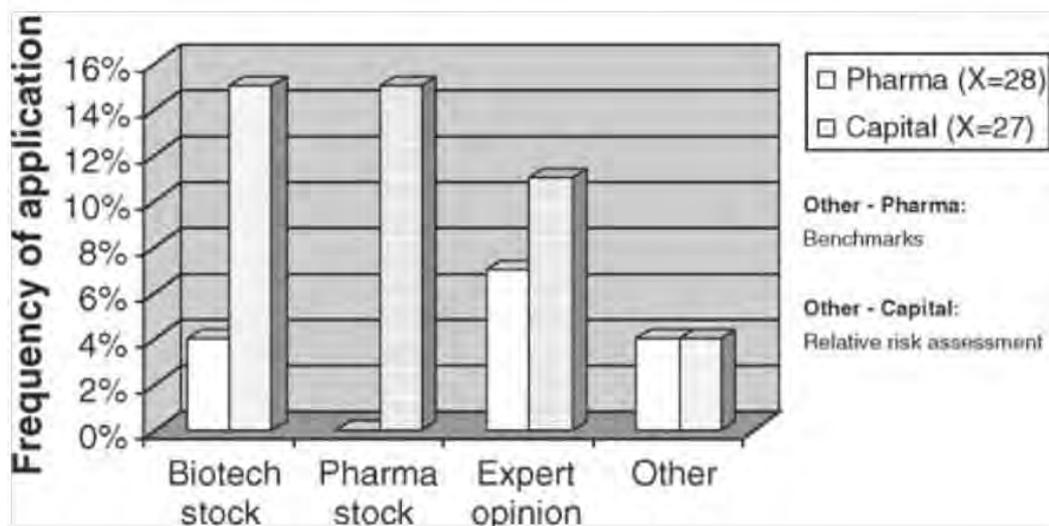
¹⁴⁰ Al respecto, Pindyck (1992) estudia las decisiones de inversión irreversibles cuando los proyectos de inversión se enfrentan a dos tipos de incertidumbre, técnica y de costos.

Gráfica 4.4: Resultados de Hartmann y Hassan (2006), sobre la determinación de la Volatilidad en la Valuación de Proyectos de I+D Farmacéuticos/Biotecnológicos



Por otra parte, con más importancia que para la valuación de proyectos, la volatilidad para la valuación de empresas proviene de la volatilidad histórica de los precios de acciones de empresas biotecnológicas y farmacéuticas, sobre todo para el caso de las empresas de servicios financieros. Sin embargo, las opiniones de expertos también tienen cierta importancia. La Gráfica 4.5 muestra estos resultados de Hartmann y Hassan (2006).

Gráfica 4.5: Resultados de Hartmann y Hassan (2006), sobre la determinación de la Volatilidad en la Valuación de Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas



Algo muy importante que indica Keegan (2008) se relaciona con la utilización de los métodos de valuación de empresas y, en particular, la valuación de empresas con opciones reales. Este autor indica que en la estimación de los parámetros de entrada es común que se realicen varias

aproximaciones e hipótesis con fines de simplificación y esto se explica porque la persona que realiza la tarea de valuación podría no pertenecer a la empresa y tendría información mucho más limitada en lo que concierne por ejemplo a costos, tiempos de desarrollo y el perfil del fármaco objetivo, en comparación con la amplia información que tiene a su disposición la administración de la empresa. Por lo tanto, la utilización de una cierta técnica de valuación, como el Modelo de Árboles Binomiales, tendrá en mayor o en menor medida distintos resultados dependiendo si la persona que hace la valuación se encuentra dentro o fuera de una empresa.

Rubio y Lamothe (2005 y 2006) encuentran un valor del 57% para la volatilidad de una muestra de empresas biotecnológicas que cotizan en mercados europeos, mientras que la media referida a las diez mayores empresas biotecnológicas, cuyas acciones cotizan en el NASDAQ, es del 37%. Así, estos autores indican que tales datos podrían encerrar los efectos de un mercado europeo menos eficiente en la asignación de recursos en comparación con el mercado norteamericano. En Europa, existe una amplia gama de mercados donde cotizan estas empresas biotecnológicas y, por lo tanto, se tiene una discrepancia nacional sobre las diversas normas contables de los gastos en I+D. Asimismo, la falta de inversionistas y analistas especializados en estas áreas, ha contribuido a que el movimiento de los precios sea mucho más irracional y brusco en comparación con los mercados norteamericanos y, según los autores, estas son las causas de la diferencia en las volatilidades de ambas muestras.

Es así que Rubio y Lamothe (2005 y 2006) hablan de la existencia de una volatilidad a la que califican de “destructiva” y que causa una paradoja en las valuaciones. Es decir, existe un aumento en el valor de los compuestos y, sin embargo, el origen se debe a movimientos irracionales e incluso bajistas, con marcada inestabilidad y tendencia.

Por último, vale la pena señalar que en la valuación de patentes y proyectos de I+D farmacéuticos, Schwartz (2004) obtiene el parámetro de volatilidad de los flujos de efectivo como el promedio de la volatilidad implícita de opciones de compra negociadas de 9 empresas farmacéuticas, con un valor de 35%.

Tasa de Interés Libre de Riesgo

La tasa libre de riesgo corresponde a una tasa de interés apropiada, como los *Treasury Bills* de Estados Unidos, y con una vida similar al de la opción real. Por ejemplo, Cassimon *et al.* (2004) utilizan como tasa libre de riesgo la tasa de un bono del gobierno de Estados Unidos a 10 años, con un valor de 5.3% (año 2004), en la valuación de una Solicitud de Nuevo Fármaco a través de opciones de compra compuestas.

Kellogg y Charnes (2000), y Demirer, Charnes y Kellogg (2003 y 2007) utilizan una tasa libre de riesgo dada por un *Treasury Bill* a 10 años del Gobierno de Estados Unidos de 7.09%, para la valuación de Agouron Pharmaceuticals, Inc. Por otro lado, Lamothe y Rubio (2004) en la valuación de Puleva Biotech, S.A. y Natraceutical Group, utilizan el valor de 5% como la tasa libre de riesgo definida por la tasa de un Bono Alemán a 10 años. Asimismo, León y Piñeiro (2004) en la valuación PharmaMar, utilizan un tasa libre de riesgo de 3.73% dada por la tasa de un Bono Alemán a 10 años. Por último, Borissiouk y Peli (2001) utilizan una tasa libre de riesgo del 3.8% definida por *Treasury Bonds* con un vencimiento similar al vencimiento de una opción compuesta.

Sin embargo, Bogdan y Villiger (2010) y Keegan (2008) argumentan aspectos importantes en relación al cálculo de la tasa libre de riesgo. En el primer caso, Bogdan y Villiger (2010) indican

que todas las fórmulas provenientes de las finanzas cuantitativas se pueden aplicar a la valuación de opciones financieras y, por consiguiente, se deben adaptar para el caso de la valuación de opciones reales. En el caso de árboles binomiales, según los autores, se deben usar probabilidades del mundo real y utilizar una tasa ajustada al riesgo cuando se retrocede en el árbol para hallar el valor de una opción. De esta manera, los autores argumentan que si se utiliza el marco de la valuación neutral al riesgo para opciones reales y no se tiene la cobertura correspondiente, se está valuando algo que no se tiene (una oportunidad de negocio como parte de un portafolio libre de riesgo), en vez de estar valuando algo que sí se tiene (una oportunidad de negocio con riesgos reales).

Así, Bogdan y Villiger (2010) argumentan que en el desarrollo de fármacos no se puede aplicar una tasa libre de riesgo para descontar. El activo subyacente de la opción viene dado por el potencial de las ventas futuras del fármaco. Luego, no existe un instrumento en el mercado que permita realizar una cobertura eficiente de las ventas, que son inciertas en tiempo, tamaño y suceso. Por lo tanto, según los autores, las empresas que utilizan la metodología de opciones reales y utilizan la tasa libre de riesgo como tasa de descuento corren el riesgo de sobrevaluar de forma importante sus proyectos de inversión. Estos autores, a lo largo de su obra, utilizan tasas de descuento ajustadas al riesgo para biotecnología y las emplean en los cálculos con árboles binomiales con valores de 14% y 15%. Además, utilizan una tasa de crecimiento (*growth rate*) de 0% para hallar los valores de q . Finalmente, según estos autores, el hecho de que utilicen una tasa ajustada al riesgo en árboles binomiales, se debe a que el valor de una opción fluctúa con su activo subyacente, y el tenedor de la opción enfrenta un cierto riesgo, el cual debe ser recompensado.

Por otro lado, Keegan (2008) argumenta que en la valuación de opciones financieras con árboles de decisión y opciones reales, se sugiere utilizar la tasa libre de riesgo. Sin embargo, este autor indica que no está de acuerdo que en la industria biotecnológica el capital requerido para financiar cualquier proyecto de desarrollo clínico pueda obtenerse con una tasa tan baja. Además, indica que las empresas biotecnológicas consolidadas deben tener un portafolio de fármacos y, por consiguiente, deben también evaluar el costo de oportunidad para seleccionar un cierto proyecto sobre otro. Esto significa que las empresas biotecnológicas implementan una restricción o control de capital y deben evaluar los proyectos comparando uno con otro teniendo presente el nivel de capital disponible. Sin embargo, se puede elegir cualquier tasa y si el profesional o analista tiene un sustituto (*proxy*) adecuado para mantener una distinta tasa de descuento, entonces debe utilizarla. Por último, es importante mencionar que a lo largo de la obra de Keegan (2008), los ejemplos que muestra el autor en los que utiliza árboles binomiales recurre a la tasa libre de riesgo como tasa de descuento.

Dividendos

Teóricamente, los dividendos tienen un impacto negativo en el valor del activo subyacente. Cada vez que se paga un dividendo, el valor del activo subyacente disminuye exactamente en la misma cantidad. En comparación con el tenedor del activo, la influencia del pago de dividendos sobre el valor de una opción supone el deseo del tenedor de la opción para preferir ejercerla, ya que no se beneficia del pago de dividendos. Sin embargo, en el caso de proyectos de biotecnología la evolución del valor del activo subyacente no se debe ajustar a los flujos de dividendos, ya que no hay generación de flujo de efectivo durante el proceso de I+D de un fármaco. El impacto de los dividendos sólo se puede considerar en el caso de la opción de emprender o lanzar (*option to launch*). La razón de esto es que después de la aprobación de un fármaco, la empresa farmacéutica/biotecnológica obtiene la opción de esperar (*option to wait*) a su comercialización (Borissiouk y Peli, 2001).

4.4.4 Árboles de Decisión en la Industria Farmacéutica/Biotecnológica

Como se analizó en el Capítulo II, el Análisis con Árboles de Decisión es un método que sirve para modelar decisiones que se caracterizan por una secuencia o serie de decisiones posteriores y la presencia de incertidumbres. Esta característica es común en proyectos de I+D de largo plazo que consisten de múltiples etapas con probabilidades de éxito concretas y donde se requiere la toma de decisiones a través de la vida de un proyecto. El árbol de decisión se compone de diferentes trayectorias de decisión en las que se va describiendo información sobre los costos y los posibles resultados. Las probabilidades se utilizan para ponderar los posibles resultados. Es importante recordar que estas probabilidades son subjetivas y representan uno de los parámetros de entrada más importantes para el Análisis con Árboles de Decisión. Por consiguiente, esta situación pone al descubierto el arte que se requiere para una tarea de valuación.

De hecho, el marco de árboles de decisión hace uso del Modelo de Flujos de Efectivo Descontados y de probabilidades de éxito. Para determinar las probabilidades, los resultados deben ser *mutuamente exclusivos* (sólo se puede producir un resultado) y *colectivamente exhaustivos* (son incluidos todos los posibles resultados) (Favato, 2001). Además, este marco introduce el concepto de flexibilidad que es muy necesario en la modelación financiera y proporciona una visión de cómo se puede administrar el proceso de desarrollo de un fármaco con el fin de minimizar el riesgo. Esto es, al hacer uso de los árboles de decisión, los directivos y expertos deben identificar, por ejemplo, los posibles resultados de los estudios clínicos y las acciones administrativas asociadas a cada resultado. Asimismo, los árboles de decisión capturan un conjunto de los posibles resultados de un proyecto en donde las probabilidades (subjetivas) se pueden definir en cada nodo o punto de decisión. En particular, esto es de mucha utilidad en la valuación de proyectos de I+D de fármacos, ya que cada nodo o punto de decisión puede equipararse a la decisión de entrar a una fase clínica de desarrollo o poner fin al proyecto.

Por lo general, en los árboles de decisión se tienen tres tipos de nodos que son los siguientes:

1. El nodo de decisión está representado por una casilla o cuadro. Las ramas que proceden de un nodo de decisión describen medidas o acciones que se pueden tomar o llevar a cabo. Así, es claro que se elige la medida con el más alto VPN.
2. El nodo de riesgo (*chance node*) se encuentra representado por un círculo. Cada rama del árbol simboliza un estado propio que se presenta cuando se resuelve la incertidumbre. Es decir, se tiene la posibilidad de observar un ensayo clínico y examinar si es un éxito o un fracaso el resultado.
3. El nodo de finalización representa el momento donde se suspende un proyecto.

Como se indicó previamente, la Teoría de Opciones Reales se puede aplicar a través de dos formas en la industria farmacéutica/biotecnológica, es decir: evaluación con opciones reales como complemento al VPN y evaluación con opciones reales como un sustituto al VPN. El primer caso, implica que se hace uso del VPN de una forma “dinámica”, tomando en cuenta el hecho de que el proceso de I+D se encuentra estructurado a lo largo de metas u objetivos en los que la administración decidirá si abandona, continua, o cambia el proyecto. En realidad, la evaluación con opciones reales como un complemento al VPN se encuentra muy cercano al Análisis de Decisiones. Tomando en cuenta lo anterior, el árbol de decisión de la Figura 4.11 muestra los posibles resultados y las respectivas opciones (flexibilidades) administrativas.

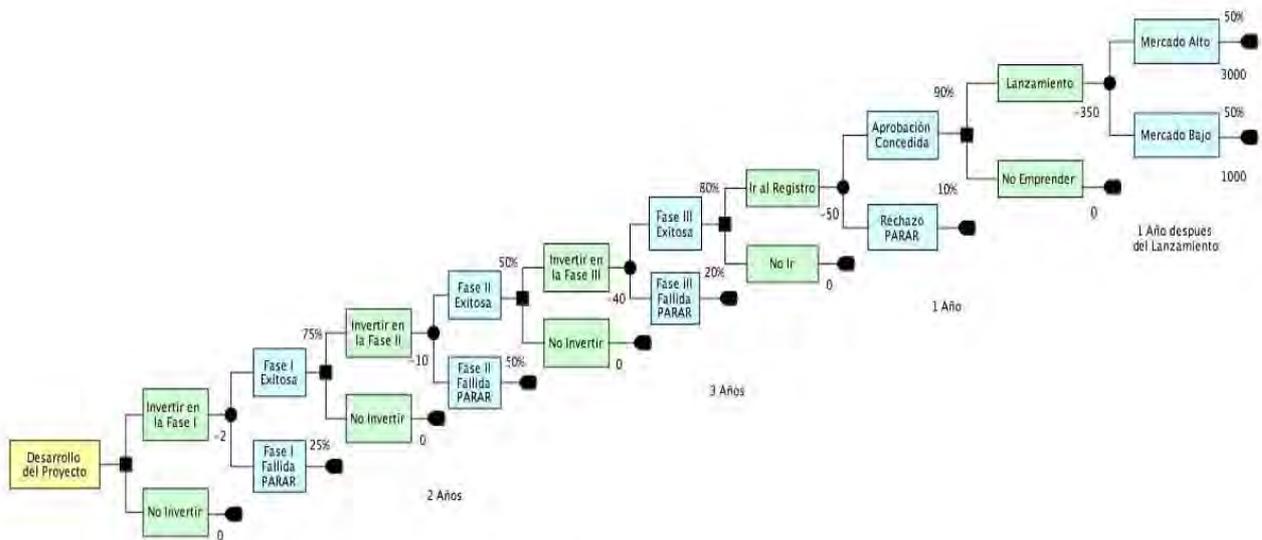


Figura 4.11: Valuación con Opciones Reales como un Complemento al VPN. Modelación de Riesgos y Opciones en Árboles de Decisión (Bode-Greuel, 2000)

La Figura 4.11 representa un árbol de decisión para el proceso de I+D de un fármaco. El árbol comienza en un momento donde la empresa debe decidir si continúa (invierte) o no con el desarrollo del fármaco, aunque ciertas veces el resultado puede sugerir que un programa aplazado puede ser una alternativa a la terminación de un proyecto (Keegan, 2008).

Como se ha visto, el Método de Árboles de Decisión es ilustrativo y relativamente fácil en términos computacionales, sin embargo, la eficacia del método es susceptible a la elección de la tasa de descuento y a las probabilidades (subjetivas) condicionales de éxito. También, incorpora el concepto de incluir una opción de abandono cuando no se tienen las condiciones apropiadas. Sin embargo, se ignora la noción del valor potencial de las opciones de crecimiento (producto de la flexibilidad administrativa) y aunque se pueden modelar múltiples escenarios para reflejar los potenciales resultados comerciales, los valores de éstos aún así son diferentes (Eapen, 2005; Keegan, 2008).

Según Bode-Greuel (2000), existen dos situaciones en las cuales los directivos no se sienten cómodos al utilizar los árboles de decisión. La primera, es que no es fácil definir los proyectos de I+D a lo largo de los puntos cruciales o nodos. Existen situaciones en las actividades de investigación donde los puntos de decisión no pueden ser discretos y, en su caso, la resolución de la incertidumbre podría ser un proceso continuo. También, Cassimon *et al.* (2000) señalan que los árboles de decisión tienden a tornarse difíciles de manejar debido a la rapidez de la expansión del número de ramas, aparte de verse viciados por el problema de la tasa de descuento.

Otra situación en donde los árboles de decisión se tornan menos importantes, aparece en las grandes empresas transnacionales, las cuales emprenden de forma simultánea varios proyectos. A través de esta "diversificación", se tornan menos relevantes los riesgos técnicos desde una perspectiva de portafolio. Así, la atención de los directivos se enfoca en las incertidumbres relacionadas con el mercado y no tanto en las actividades de I+D que se están emprendiendo (Bode-Greuel, 2000).

Cassimon *et al.* (2004) comentan que la empresa SmithKline Beecham¹⁴¹ utiliza los árboles de decisión debido a su transparencia y a su capacidad para capturar las incertidumbre técnicas y los riesgos comerciales en el desarrollo de fármacos.

En resumen, el Cuadro 4.6 muestra una comparación entre los tres enfoques que utilizan árboles de decisión: Análisis Dinámico con Flujos de Efectivo Descontados, Análisis de Decisión y la Valuación con Opciones.

Cuadro 4.6: Comparación entre los tres Métodos de Valuación de Proyectos que utilizan Árboles de Decisión

Análisis Dinámico con Flujos de Efectivo Descontados (VPN Esperado)	Análisis de Decisión (Utilidad Esperada)	Valuación con Opciones
Árboles de Decisión	Árboles de Decisión	Árboles de Decisión
Basado en las proyecciones de flujos de efectivo específicos de un proyecto	Basado en las proyecciones de flujos de efectivo específicos de un proyecto	Basado en las proyecciones de flujos de efectivo específicos de un proyecto
Probabilidades basadas en la evaluación subjetiva o estadística	Probabilidades basadas en la evaluación subjetiva	Se utilizan probabilidades “ajustadas al riesgo”, es decir, ponderaciones derivadas del rango de los valores futuros posibles del activo subyacente (o “gemelo”) negociado
Descuento con el costo de oportunidad del capital	Descuento con la tasa libre de riesgo	Descuento con la tasa libre de riesgo
Se enfoca en el valor de mercado	Se enfoca en la utilidad desde la perspectiva de la empresa	Se enfoca en el valor de mercado
Tiene como objetivo determinar la contribución del proyecto a la creación de valor para el accionista teniendo en cuenta los riesgos y las decisiones alternativas de la administración; enfoque simple a partir del VPN	El descuento se utiliza solo para reflejar la preferencia de tiempo; por consiguiente, se utiliza la tasa libre de riesgo	El uso de un activo “gemelo” negociado es una manera conveniente para hacer uso de la información existente acerca de cómo el mercado valúa un perfil particular de riesgo para eludir la necesidad de estimar probabilidades, tasas de descuento ajustadas al riesgo, o utilidades
Sin embargo, no existe una sola tasa de descuento ajustada al riesgo que sería precisa para todas las fases del proyecto	Se calcula la utilidad esperada del proyecto que se define como el valor esperado a la tasa libre de riesgo si el tomador de la decisión es neutral al riesgo	Se enfoca en el riesgo de mercado, apropiado para evaluar productos comercializados
	Los proyectos se consideran desde la perspectiva de la empresa en lo individual y no a partir de la perspectiva de los inversionistas	A menudo, no se puede observar o estimar razonablemente el valor de mercado actual de los proyectos de I+D en la industria farmacéutica/biotecnológica

Fuente: Bode-Greuel (2000).

¹⁴¹ En 2000, se fusionó con Glaxo Wellcome para formar la empresa farmacéutica líder GlaxoSmithKline.

4.5 Casos y Modelos de Frontera sobre la Aplicación de la Teoría de Opciones Reales en la Valuación de Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas

Para comenzar, el Cuadro 4.7 muestra los diversos estudios que se han realizado hasta ahora sobre la aplicación de la Teoría de Opciones Reales en la valuación de empresas farmacéuticas/biotecnológicas.

Cuadro 4.7: Algunos Estudios en los que se Valúan Proyectos de Inversión y/o Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas con la Teoría de Opciones Reales

Autores	Año (s)	Proyecto (s) y/o Empresa(s) Valuada(s)	Tipos de Opciones Reales Utilizados	Modelos Utilizados
Kellog y Charnes	2000	Agouron Pharmaceuticals, Inc.	Opción de Abandono, Opción de Venta.	Árboles de Decisión y Árboles Binomiales
Borissiouk y Peli	2001	Serono International S.A.	Opción Compuesta Arco Iris (serie de inversiones de aprendizaje y opciones de abandono)	Modelo de Margrabe, Modelo de Carr y Árboles Binomiales
Demirer, Charnes y Kellog	2003 y 2007	Agouron Pharmaceuticals, Inc.	Opción de Abandono, Opción de Crecimiento	Diagramas de Influencia, Árboles de Decisión y Árboles Binomiales
Rubio	2003	Zeltia	Opción de Abandono, Opción de Venta, Opción de Crecimiento	Árboles de Decisión, Árboles Binomiales, Modelo de Margrabe y Modelo de Carr
Lamothe y Rubio	2004	Puleva Biotech, S.A. y Natraceutical Group	Opción de Abandono, Opción de Inversión, Opción de Crecimiento	Modelo de Schwartz (2004) y una ampliación corta de este modelo como propuesta de los autores. Pindyck (1993).
León y Piñeiro	2004	PharmaMar (perteneciente al Grupo Zeltia)	Opción de Abandono	Modelo de Schwartz (2004), con algunas extensiones cortas de este modelo como propuesta de los autores. Pindyck (1993).
Pennings y Sereno	2011	No revelan el nombre de la empresa	Opción de Abandono Opción Compuesta	Modelan las incertidumbres técnica y económica a través de saltos de Poisson y de un proceso de difusión estándar, respectivamente.

Fuente: Elaboración propia.

4.5.1 Valuación de Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas con los Modelos de Black-Scholes, Margrabe, Carr y Schwartz

Modelo de Black Scholes

En la diversa literatura sobre la Teoría de Opciones Reales se han propuesto algoritmos de valuación de opciones en tiempo continuo con base en el modelo de Black-Scholes para la valuación de proyectos de I+D farmacéutica/biotecnológica. Este modelo de Black-Scholes es atractivo, ya que simplifica la tarea de valuación utilizando sólo cinco parámetros de entrada. Sin embargo, este modelo tiene la desventaja de que oculta los riesgos técnicos (endógenos) que desempeñan un papel importante en I+D. Además, el algoritmo considera que el valor de un activo subyacente sigue una caminata (camino) aleatoria(o) simétrico con una varianza linealmente creciente en el tiempo. Desafortunadamente, estas características del modelo no reflejan en forma apropiada la estructura del riesgo y el valor potencial de un proyecto, en especial cuando el proyecto se extiende durante períodos de tiempo más largos. Así, se debe tener cuidado al aplicar el modelo de Black-Scholes y se reserva sólo para casos especiales. En todo caso, puede ser más relevante para productos ya comercializados.

Bensoussan y Moussawí (2005) indican que el modelo de Black-Scholes tiene aplicación para ciertos casos en la industria farmacéutica, en particular, cuando se tiene la posibilidad de establecer los parámetros necesarios tomando como referencia activos similares o semejantes que coticen en algún mercado accionario. Por ejemplo, un proyecto de investigación particular puede tener una estructura de riesgo similar a la de un proyecto llevado a cabo por una empresa biotecnológica.

Modelo de Margrabe

Borissiouk y Peli (2001)

El análisis que realizan Borissiouk y Peli (2001), se encuentra dirigido a la valuación de Serono International S.A.¹⁴² El proyecto biotecnológico que eligen los autores como candidato para la aplicación de la Teoría de Opciones Reales pertenece al tipo de inversiones multietapa y en esta tarea de valuación se identificó una opción compuesta arco iris Europea. Los autores aplican dos modelos de tiempo continuo (Margrabe (1978) y Carr (1988)) y un modelo en tiempo discreto (Árboles Binomiales) para encontrar el valor de esta opción compuesta.

Todos los modelos tienen como base los supuestos de que el mercado es completo y, por consiguiente, es posible utilizar la valuación neutral al riesgo para el cálculo del valor de la opción. Además, los autores obtienen las soluciones para el valor de la opción cuando se tienen dos variables estocásticas, es decir, el activo subyacente (valor presente bruto (VPB) del proyecto biotecnológico) y el precio de ejercicio de la última etapa de I+D. Los valores de volatilidad para ambas variables estocásticas los determinan por medio de Simulación Monte Carlo. De esta forma, se valúa la flexibilidad de los directivos para continuar o abandonar la financiación del proyecto en cada etapa de I+D, y también los autores consideran y valúan la opción de crecimiento incorporada.

¹⁴² En 2007, Merck adquirió Serono International S.A. para formar Merck Serono.

En Serono International S.A. el proceso de I+D para la creación de un nuevo fármaco se encuentra dividido en cinco fases principales:

1. Descubrimiento e Investigación Preclínica
2. Estudios Clínicos de la Fase I
3. Estudios Clínicos de la Fase II
4. Estudios Clínicos de la Fase III
5. Examinación Regulatoria

Respecto a la Fase IV, discutida en el Capítulo III, los autores indican que no la toman en cuenta en su trabajo, ya que tiene una influencia limitada en el valor del proyecto que pretenden valorar en comparación con las fases precedentes.

Con la finalidad de mantener la confidencialidad respecto a la información de la empresa, los autores nombran al proyecto que analizan como "Proyecto X", en el que los parámetros reales fueron reemplazados por otros ficticios. El Proyecto X había pasado de la Fase Preclínica a la Fase I del proceso de I+D y estaba aguardando la decisión de ir a la Fase II o parar.

Las probabilidades del éxito tecnológico del Proyecto X se determinaron con base en las tasas promedio de la industria biotecnológica y ajustadas por expertos clínicos para reflejar de mejor manera las características específicas del proyecto. Serono International S.A. tenía la posibilidad de lanzar el fármaco X en tres mercados que corresponden al de Estados Unidos, Europa y Japón. Los autores indican que los flujos de efectivo futuros del Proyecto X, por lo general, son los principales conductores de la incertidumbre económica de los proyectos biotecnológicos. Además, la perspectiva general de la situación del mercado mostraba que sólo había una empresa farmacéutica que se encontraba trabajando muy cerca del área de investigación del Proyecto X. Esto indicaba que estaba en juego la ventaja de tomar primero esta iniciativa entre al menos estas dos empresas.

Un análisis de las áreas terapéuticas como objetivos potenciales reveló que además del Proyecto X existían otras indicaciones terapéuticas que podían ser tratadas con el fármaco candidato X. Estas indicaciones representan *opciones de crecimiento* y los autores las consideran como oportunidades intercambiables o de seguimiento (*follow-on opportunities*) dentro de la industria farmacéutica/biotecnológica. Los autores seleccionaron una de estas oportunidades intercambiables a la que nombraron Proyecto Y. Así, calculan el valor de este proyecto como una opción de crecimiento y este valor se lo agregan al Proyecto X inicial.

Según los autores, Serono International S.A. utiliza la técnica del Valor Presente Neto Esperado o VPNE (*Expected Net Present Value*, ENPV) para estimar el valor del Proyecto X. Posteriormente, para la determinación del valor del activo subyacente los autores utilizan el valor del proyecto que se obtiene con esta técnica. De este modo, se puede expresar el valor de la opción de abandonar a través de la siguiente Ecuación (4.2)

$$\text{Valor de la opción de abandonar} = \text{Valor de la opción real del Proyecto X que incluye la opción de abandonar} - \text{VPNE del proyecto sin flexibilidad} \quad (4.2)$$

Los autores indican que aunque la técnica del VPNE es un buen refinamiento al análisis tradicional del VPN, tiene dos importantes desventajas:

1. Utiliza una tasa de descuento ajustada al riesgo constante, que se encuentra representada por el costo de capital de la empresa. Sin embargo, esta tasa es arbitraria, en la medida de que no se puede obtener de los mercados financieros. Además, la capacidad de un directivo para cambiar

el proceso de investigación y comercialización del fármaco de acuerdo a los cambios en la incertidumbre futura, afecta el riesgo de este proyecto y, como resultado, se debe descontar con diferentes tasas cada etapa de I+D. Al utilizar el Costo de Capital Promedio Ponderado (*Weighted Average Cost of Capital*, WACC) como la tasa de descuento ajustada al riesgo para el proyecto en su conjunto, se ignora, por un lado, la desviación del riesgo del proyecto del riesgo medido por la *beta* de la empresa, y, por otra parte, el hecho de que el riesgo del proyecto cambia de forma dinámica debido a cambios en el entorno y a la respuesta correctiva de la administración.

2. Toma en cuenta el efecto de la incertidumbre tecnológica pero ignora el impacto de la incertidumbre económica. En este caso, se subestima el valor del proyecto, ya que se ignora el valor de la flexibilidad administrativa para ajustar el proceso de desarrollo del fármaco con la resolución de la incertidumbre. La metodología del VPNE de Serono International S.A., sólo toma en cuenta el riesgo tecnológico, y asume que siempre que se complete exitosamente la fase actual de I+D, la empresa de forma automática invertirá en la fase posterior del proyecto. Sin embargo, puede suceder que el éxito tecnológico se vea acompañado por condiciones económicas desfavorables. En un marco de opciones reales la incertidumbre económica del proyecto se captura por medio del parámetro de volatilidad.

Para concluir el Proyecto X, Serono International S.A. debe enfrentar cuatro decisiones de inversión discretas durante el desarrollo del fármaco X representadas como cuatro opciones. Estas opciones configuran el modelo de opción compuesta. Invirtiendo en cada fase, Serono International S.A. obtiene a cambio una opción más sobre la fase posterior. Esta es la razón por la cual el proceso de desarrollo y comercialización del fármaco X se debe modelar como una opción compuesta que incorpora tres opciones “simples” dadas por la Fase III, Fase de Aprobación y Fase de Lanzamiento, respectivamente. La inversión realizada en cada etapa es el precio de ejercicio de cada una de las cuatro opciones. Además, incluye el precio de la “siguiente” opción. De acuerdo con este sistema, se adquiere de manera automática la “siguiente” opción cuando se ejerce la opción “previa”.

Después de la identificación de los precios de ejercicio y de la fecha de vencimiento de la opción compuesta del Proyecto X, es necesario determinar más cuidadosamente su activo subyacente. Según los autores, este parámetro de la opción tiene dos componentes. Por un lado, es el valor presente del Proyecto X al momento de la adquisición de la opción compuesta. Por otra parte, este valor del proyecto considera de manera implícita las condiciones de optimización de la Fase III, Fase de Aprobación y Fase de Lanzamiento.

Anteriormente, se explicó porqué la opción de diferir una de las inversiones en etapas no tiene valor en el caso de proyectos de biotecnología. Esta afirmación es muy importante, ya que implica que la opción compuesta del fármaco X pertenece a las opciones del tipo Europeas. Finalmente, la opción compuesta Europea del Proyecto X también es una opción arco iris, ya que su valor se encuentra determinado por dos fuentes de incertidumbre: tecnológica y económica. La primera, está representada por las probabilidades de éxito en las distintas fases. La segunda, surge de las dos variables de entrada de los flujos de efectivo futuros del Proyecto X y también de la incertidumbre acerca de los costos de lanzamiento. Como resultado, los autores modelan el proceso de desarrollo y comercialización del fármaco X como una *opción arco iris compuesta Europea*.

Como ya se discutió previamente, el parámetro de dividendos, que en este caso corresponde a la pérdida anual de flujos de efectivo del fármaco X, no lo consideran los autores para el cálculo del valor de la opción compuesta del Proyecto X, ya que asumen que la opción de esperar (*option to wait*) no tiene valor en el caso de proyectos de biotecnología. Además, dada la especificidad de

este proyecto, parámetros como los costos variables y desembolsos de capital se consideraron no estocásticos. La razón de esto, es que los costos variables eran muy bajos en comparación con el precio esperado del fármaco X. Por consiguiente, incluso cambios importantes en los costos variables no influirían de forma importante en la decisión de invertir en las posteriores etapas de I+D o comercialización. Lo mismo se cumple en el caso de los desembolsos de capital realizados debido a la construcción de un bioreactor.

En la determinación de la volatilidad, Borissiouk y Peli (2001), con la intención de hacer más fácil su análisis, tratan en forma separada los efectos de las incertidumbres tecnológica y económica sobre el valor de los activos subyacentes. Así, la volatilidad de los rendimientos del Proyecto X representa la incertidumbre económica o una combinación de las incertidumbres del precio del fármaco X y de la participación en el mercado (*market share*). La incertidumbre tecnológica la tratan directamente en el cálculo de la opción compuesta a través del producto del valor del activo subyacente y los valores de los precios de ejercicio por sus correspondientes probabilidades de éxito en I+D.

Algo importante sobre el fármaco X, es que en un inicio se planeó que sólo se utilizaría en tratamientos en hospitales, y por tanto el 90% de su precio sería reembolsado por las empresas de seguros. Los autores a través de un análisis de simulación Monte Carlo encuentran que para el Proyecto X, la fuente principal de incertidumbre económica es el precio futuro del fármaco X. Además, argumentan que de acuerdo con la Teoría de Opciones Financieras, si el precio de ejercicio de una opción es estocástico, entonces su volatilidad es una combinación de las volatilidades del activo subyacente y de los rendimientos del precio de ejercicio, y de esta manera obtienen un valor de 26.40%, como el valor de volatilidad para el cálculo de la opción compuesta arco iris del Proyecto X.

Por otra parte, para la determinación del valor del activo subyacente, los autores identifican que el activo subyacente de esta opción es el valor presente de los flujos de efectivo futuros del fármaco X. Respecto a la estimación de los precios de ejercicio y la tasa de interés libre de riesgo, identifican que las inversiones realizadas en etapas del proceso de desarrollo y comercialización representan los precios de ejercicio de la opción. La tasa de interés libre de riesgo es la tasa de interés anual de los *Treasury Bonds* con un mismo término al de la fecha de vencimiento de la opción compuesta del proyecto.

En el modelo de Margrabe (1978), la oportunidad de invertir en un proyecto se encuentra dado como una simple opción de compra sobre el valor de los flujos futuros de entrada (*future cash inflows*) (P) con un precio de ejercicio igual a la inversión requerida (K). Ya que las técnicas de valuación de opciones no predicen los valores futuros del activo subyacente, se considera que su dinámica sigue un proceso definido. Margrabe describe la evolución de los rendimientos del activo subyacente (es decir, P y K) por medio de las siguientes ecuaciones diferenciales estocásticas

$$\frac{d\tilde{P}}{P} = \alpha_p dt + \sigma_p d\tilde{W}_p, \quad (4.3)$$

$$\frac{d\tilde{K}}{K} = \alpha_K dt + \sigma_K d\tilde{W}_K, \quad (4.4)$$

donde α_p y α_K son los rendimientos de los activos por unidad de tiempo conocidos y constantes, σ_p y σ_K son desviaciones estándar constantes que corresponden a estos

rendimientos, \tilde{W}_p y \tilde{W}_K son incrementos del proceso de Wiener estándar con coeficiente de correlación $\rho_{p,K}$.

Utilizando la condición de ausencia de arbitraje, Margrabe construye un portafolio de cobertura libre de riesgo y sin costo, y encuentra que el valor de una opción de intercambio Europea tiene solución única dada por

$$V(P, K, t_v) = PN \left[d_1 \left(\frac{P}{K}, t_v \right) \right] - K \exp(-r_f t_v) N \left[d_2 \left(\frac{P}{K}, t_v \right) \right], \quad (4.5)$$

donde

$$d_1 \left(\frac{P}{K}, t_v \right) = \frac{\ln \left[P / \left[K \exp(-r_f t_v) \right] \right] + 0.5 \sigma^2 t_v}{\sigma \sqrt{t_v}},$$

y

$$d_2 \left(\frac{P}{K}, t_v \right) = d_1 - \sigma \sqrt{t_v},$$

sujeta a la condición de frontera

$$P \geq V(P, K, t_v) \geq 0,$$

y a la condición terminal

$$V(P, K, 0) = \max\{0, P - K\},$$

donde t_v es el tiempo al vencimiento de la opción de intercambio, $\sigma = \sqrt{\sigma_p^2 + \sigma_K^2 - 2\rho_{p,K}\sigma_p\sigma_K}$ es la volatilidad de esta opción, r_f es la tasa de interés libre de riesgo, y $N(\cdot)$ es la función de distribución acumulada de una variable normal estándar.

Así, Borissiouk y Peli (2001) se preguntan si la solución de Margrabe es apropiada para la valuación de opciones que se encuentran en proyectos de biotecnología. Según los autores, esta solución sólo se puede utilizar para valuar proyectos que tienen no más de dos etapas de inversión y además supone que todos los desembolsos de inversión futuros ocurrirán de manera instantánea en el tiempo t_v . Luego, la naturaleza secuencial de los proyectos de I+D en biotecnología no se considera en el modelo de Margrabe.

Para remediar este asunto del modelo de Margrabe (1978), Borissiouk y Peli (2001) dividen las inversiones en etapas en dos tipos de gastos o desembolsos, por ejemplo, costos en I+D y costos de comercialización. Luego, la solución de Margrabe mostrará si vale la pena invertir en todas las fases de I+D del proyecto y recibir a cambio la opción de invertir en su fase de comercialización. Por consiguiente, la "parte principal" del valor de la opción está relacionada con la fase de comercialización del producto, ya que le permite a la empresa rescatar una parte importante de las inversiones realizadas en etapas en el proyecto. Sin embargo, existe otra posibilidad para "introducir" la naturaleza secuencial de los proyectos de inversión multietapas

dentro de la fórmula de opción real, y esta corresponde al modelo que presenta Carr (1988) que se analizará más adelante.

Es necesario indicar que en todos los modelos que utilizan Borissiouk y Peli (2001), para la valuación de la opción del Proyecto X, tienen el supuesto de que el mercado es completo y de que se cumple la hipótesis de que no existen oportunidades de arbitraje. Así, el valor de la opción de intercambio del Proyecto X se obtiene a partir de la siguiente ecuación

$$V(P, K, R \& D 1, t_2) = PN(d_1) - [K \exp(-r_f t_2) + R \& D 1 \exp(-r_f t_1)]N(d_2), \quad (4.6)$$

con

$$d_1 = \frac{\ln\left[\frac{P}{[K \exp(-r_f t_2) + R \& D 1 \exp(-r_f t_1)]}\right] + 0.5\sigma^2 t_2}{\sigma\sqrt{t_2}},$$

$$d_2 = d_1 - \sigma\sqrt{t_2},$$

donde P es el valor presente de los flujos de efectivo futuros del Proyecto X en el año 2002, K es el valor presente de los costos de la fase de lanzamiento en el año 2007, $R \& D 1$ es el valor total de los costos de la Fase III y la Fase de Aprobación en el año 2004, σ es la volatilidad combinada representada como una medida de las volatilidades individuales de P y K y la correlación entre ellas, t_1 es el tiempo restante para los gastos de la Fase III, t_2 es el tiempo restante para el posible lanzamiento del fármaco X en el mercado de Estados Unidos, y r_f es la tasa de interés libre de riesgo.

De esta manera, al considerar los respectivos valores de los parámetros de entrada dentro de la solución de la opción de intercambio de Margrabe, Borissiouk y Peli (2001) obtienen que el valor de esta opción es de alrededor de US\$45.5 millones de dólares. Este es el valor de la flexibilidad de los directivos de Serono International S.A., para ajustar la estrategia de inversión del desarrollo del fármaco X tomando en cuenta los cambios en las incertidumbres (tecnológicas y económicas) futuras.

El principal inconveniente de la solución de Margrabe es que asume de manera implícita el precompromiso de los directivos de la empresa para emprender todas las etapas posteriores del proyecto en la medida que deciden invertir en la Fase Clínica II. Por consiguiente, como se verá más adelante, la solución de la opción compuesta de intercambio propuesta por Carr (1988) refleja mejor el proceso de decisión de invertir en el Proyecto X, ya que permite el “separamiento” de sus gastos de desarrollo y comercialización.

Modelo de Carr

Borissiouk y Peli (2001)

Geske (1979) encuentra una solución para la valuación de opciones (financieras) compuestas, proveyendo un nuevo empuje para modelos de valuación de opciones reales y, en particular, para el análisis de inversiones en I+D. Carr (1988) fue uno de los primeros investigadores que proveyeron una solución para la valuación de la opción real secuencial de intercambio (*sequential*

exchange real option), teniendo como base la opción de intercambio de Margrabe (1978) y los modelos de opción compuesta de Geske (1979).

Para encontrar el valor de la opción secuencial de intercambio (u opción compuesta) $W[V(P, K, t_v), qK, t_w]$, Carr (1988) construye un portafolio de cobertura sin costo cuyo rendimiento es cero bajo la condición de ausencia de arbitraje. Por consiguiente, la única solución para su ecuación diferencial estocástica se encuentra dada por

$$W[V(P, K, t_v), qK, t_w] = PB(a_1, d'_1; \rho) - K \exp(-r_f t_w) B(a_2, d'_2; \rho) - qK \exp(-r_f t_w) N(a_3), \quad (4.7)$$

donde

$$a_1 = \frac{\ln\left[\frac{P/K \exp(-r_f t_v)}{Q^* \exp(-r_f t_w)}\right] + 0.5\sigma^2 t_w}{\sigma\sqrt{t_w}},$$

$$a_2 = a_1 - \sigma\sqrt{t_w},$$

y también con

$$d'_1 = \frac{\ln\left[\frac{P/[K \exp(-r_f t_v)]}{Q^* \exp(-r_f t_w)}\right] + 0.5\sigma^2 t_v}{\sigma\sqrt{t_v}},$$

$$d'_2 = d'_1 - \sigma\sqrt{t_v},$$

$$\rho = \sqrt{t_w/t_v},$$

sujeta a la condición de frontera

$$V(P, K, t_v) \geq W[V(P, K, t_v), qK, t_w] \geq 0,$$

y a la condición terminal

$$W[V(P, K, t_v), qK, 0] = \max\left\{PN\left[d_1\left(\frac{P}{K}, t_v - t_w\right)\right] - K \exp[-r_f(t_v - t_w)]N\left[d_2\left(\frac{P}{K}, t_v - t_w\right)\right] - qK, 0\right\},$$

donde q es la fracción del precio de ejercicio requerida para el precio de ejercicio de la opción compuesta, Q^* es la proporción (*ratio*) crítica del precio sobre la cual la (segunda) opción de intercambio se debe adquirir pagando el precio de ejercicio qK en t_w , t_w es el tiempo al vencimiento de la opción compuesta, $t_w < t_v$, r_f es la tasa de interés libre de riesgo, y $B(\cdot, \cdot; \rho)$ es la función de distribución acumulada de dos variables normal estandar con coeficiente de correlación ρ .

En la fecha de vencimiento t_w , la empresa ejercerá su opción compuesta de intercambio (*compound exchange option*), siempre que el valor de la opción recibida de intercambio (dependiente de los precios aleatorios de los activos subyacentes, P y K , en t_w) supere el costo de ejercicio, es decir,

$$PN \left[d_1 \left(\frac{P}{K}, t_v - t_w \right) \right] - K \exp[-r_f(t_v - t_w)] N \left[d_2 \left(\frac{P}{K}, t_v - t_w \right) \right] \geq qK.$$

Por consiguiente, el valor de Q^* se obtiene resolviendo la opción de intercambio de Margrabe (1978) cuando la parte izquierda de la expresión anterior es igual a qK . Es decir, cuando $V(P, K, t_v - t_w) = qK$.

De forma implícita, las soluciones para la opción compuesta tanto de Margrabe (1978) como de Carr (1988) asumen que los rendimientos del valor del proyecto y los rendimientos de la inversión requeridos son rendimientos multivariados distribuidos normalmente, de modo que la distribución normal estándar y la distribución de dos variables (*bivariate distribution*) representan sus distribuciones subyacentes. Según Borissiouk y Peli (2001), es posible aplicar el concepto de neutralidad al riesgo a opciones reales haciendo el supuesto importante de que un proyecto no comercializado tiene el mismo valor como si fuera comercializado. En todo caso, este supuesto no es más fuerte que el que se aplica en el marco tradicional del VPN. Concretamente, el análisis del VPN asume que existe un título financiero “gemelo” negociado en los mercados financieros, que tiene exactamente las mismas características de riesgo que el proyecto en cuestión. Luego, este supuesto es esencial para justificar el uso de una tasa de descuento ajustada al riesgo, que tiene como base la *beta* del título financiero negociado. De este modo, si se está de acuerdo en que es pertinente este supuesto del VPN, entonces se debe estar de acuerdo en que el enfoque de opciones reales puede utilizar el mismo título financiero “gemelo” (es decir, el valor presente del proyecto “negociado”) para construir un portafolio sin arbitraje y aplicar el concepto de neutralidad al riesgo.

El primer paso para el cálculo del valor de la opción compuesta de Carr (1988) es encontrar la proporción crítica del precio ($Q^* = P^*/K^*$) sobre el cual Serono International S.A., debe adquirir en 2004 (t_1) la opción simple de intercambio pagando los costos definidos por $R \& D 1$. De esta manera, el parámetro Q^* junto con los valores de otros parámetros se consideran en la ecuación de opción compuesta de Carr (1988), dada por

$$W(P, K, R \& D 1, t_1, t_2) = PB(a_1, d_1; \rho) - K \exp(-r_f t_2) B(a_2, d_2; \rho) - R \& D 1 \exp(-r_f t_1) N(a_2), \quad (4.8)$$

con

$$a_1 = \frac{\ln \left[\frac{P/K \exp(-r_f t_2)}{Q^* \exp(-r_f t_1)} \right] + 0.5 \sigma^2 t_2}{\sigma \sqrt{t_2}},$$

$$a_2 = a_1 - \sigma \sqrt{t_1},$$

y también

$$d_1' = \frac{\ln\left[\frac{P}{K} \exp(-r_f t_2)\right] + 0.5\sigma^2 t_2}{\sigma\sqrt{t_2}},$$

$$d_2' = d_1' - \sigma\sqrt{t_2},$$

$$\rho = \sqrt{t_1/t_2}.$$

Así, los autores obtienen que el valor de la opción compuesta del Proyecto X es de alrededor de US\$41.5 millones de dólares. Por lo tanto, las soluciones de la opción con los modelos de Carr (1988) y Margrabe (1978) sugieren que Serono International S.A. debe invertir en la Fase II del proceso de desarrollo del Proyecto X.

Borissiouk y Peli (2001) señalan que la principal ventaja del modelo de Carr (1988) sobre el modelo de Margrabe (1978) es que considera la naturaleza secuencial de los proyectos de biotecnología. Aunque al igual que el modelo de Margrabe (1978), su principal desventaja es que es un modelo en tiempo continuo con base en el supuesto de que los directivos de Serono International S.A., estiman de forma continua los posibles flujos de efectivo futuros y las inversiones realizadas en etapas del fármaco X. Para las industrias donde el nivel del riesgo específico sobrepasa el riesgo del precio de mercado, los investigadores encuentran que este supuesto se encuentra lejos de la realidad. La industria farmacéutica/biotecnológica pertenece exactamente a este tipo de industrias, ya que el mercado de los proyectos de I+D tiene falta de liquidez (alto nivel de información asimétrica). Esto es, el activo subyacente de la opción compuesta del Proyecto X, que es el valor presente del proyecto, no se comercializa o negocia cada día o en cada momento. Por consiguiente, los directivos de la empresa estiman los flujos de efectivo futuros sólo cuando arriva información estratégicamente importante.

Así, Borissiouk y Peli (2001) concluyen que sin tomar en cuenta su complejidad, los modelos de tiempo continuo no son apropiados para la estimación práctica del valor de la opción compuesta en proyectos de biotecnología.

Modelo de Schwartz

Lamothe y Rubio (2004)

Lamothe y Rubio (2004) (ver también Rubio y Lamothe (2005 y 2006)) valúan dos empresas que cotizan en bolsa y son Puleva Biotech, S.A. y Natraceutical Group. Estas empresas están inmersas en uno de los segmentos que más potencial ofrece y corresponde al de los productos nutracéuticos. Un compuesto nutracéutico es aquel asociado al concepto de farmacia y de origen terapéutico o preventivo, si bien tiene origen natural y no de síntesis, que representa su principal diferencia con los productos tipo “químico”.

El marco teórico que emplean Lamothe y Rubio (2004) tiene como base el análisis de opciones reales que presenta Schwartz (2004) para valorar patentes y proyectos de I+D. El propósito de este último autor, es determinar el valor de un proyecto de I+D (o de una patente) antes de comenzar una inversión. Así, el valor de hoy de un proyecto toma en cuenta que existe cierta probabilidad de fracaso y abandono, pero no se incrementan los costos esperados para considerar esta posibilidad.

En términos generales, Schwartz (2004) desarrolla e implementa un marco de simulación para valorar patentes y proyectos de I+D protegidos mediante patente con base en la Teoría de Opciones Reales. Este autor toma en cuenta la incertidumbre acerca de los costos para terminar un proyecto, la incertidumbre de los flujos de efectivo que generará el proyecto y la posibilidad de *eventos catastróficos* (*catastrophic events*) que podrían poner fin a las actividades antes de que se hayan completado. También, este marco de simulación reconoce la posibilidad de abandonar el proyecto cuando los costos resultan ser más grandes de lo esperado o cuando los flujos de efectivo esperados resultan ser más pequeños de lo previsto. Esta opción de abandono representa una parte muy importante del valor de un proyecto cuando el mismo proyecto es marginal (o incremental) y/o cuando la incertidumbre es grande. Por último, este marco de Schwartz (2004) también se puede aplicar a otras industrias intensivas en investigación como la industria del software y hardware.

En primer lugar, se considera una inversión en I+D que toma cierto tiempo para terminarse. La máxima tasa (de inversión) a la que el dueño del proyecto puede invertir es I_m y el costo total para completar el proyecto es una variable aleatoria \tilde{K} con valor esperado $K = E[\tilde{K}]$. Cuando se termine el proyecto, el propietario comenzará a recibir los beneficios de la inversión representada por la tasa de flujo de efectivo neto C , que sigue un proceso estocástico.

En el modelo se asume que una patente da protección al proyecto de I+D hasta que expira en el tiempo T , después de este tiempo un proyecto exitoso estará sujeto a una competencia más intensa de modo que los flujos de efectivo disminuirán de forma importante. En este marco, tanto el tiempo de finalización del proyecto y la duración de los flujos de efectivo protegidos por la patente son variables aleatorias.

Para reflejar el hecho de que muchos proyectos de I+D fracasan debido a lo que se denomina como *eventos catastróficos*, se asume en el modelo que durante el período de inversión existe una probabilidad de Poisson λ por unidad de tiempo de que el proyecto fracasará y su valor sea cero. Otra razón por la que se puede frenar el proyecto tiene que ver con el ejercicio de la opción de abandonar cuando los costos resultan ser más altos de lo esperado y/o los flujos de efectivo resultan ser más bajos. La opción de abandono se torna importante cuando esta diferencia es pequeña o cuando la incertidumbre es grande como es el caso de la mayor parte de proyectos de I+D.

Incetidumbre de los Costos de Inversión

La dinámica del costo esperado para finalizar el proyecto de I+D se encuentra descrito por el proceso de difusión controlado

$$dk = -Idt + \sigma(IK)^{1/2} dz, \quad (4.9)$$

donde dz es un incremento para un proceso de Wiener-Gauss que se considera no tiene correlación con el portafolio de mercado.¹⁴³ El primer término es el control del proceso de difusión (variable de control), esto es, entre más grande sea la tasa de inversión, menor es el costo esperado de terminación. Esto significa que la inversión lleva consigo un proceso de aprendizaje y, por consiguiente, el costo esperado disminuye sólo cuando existe inversión. El segundo término corresponde a lo que Pindyck (1993) llama *incertidumbre técnica* que está

¹⁴³ La implicación de esto, es que la incertidumbre de los costos no tendrán una prima por riesgo asociada a la misma.

relacionada con la dificultad física de finalizar el proyecto y, por lo tanto, sólo se puede resolver invirtiendo en el proyecto. La ventaja de la Ecuación (4.9) es que da lugar a una solución para el control óptimo¹⁴⁴ cuando los procesos de costo y flujo de efectivo no están correlacionados, además de que la varianza del costo de finalizar el proyecto tiene una expresión analítica sencilla.

$$Var(\tilde{K}) = \frac{\sigma^2 K^2}{2 - \sigma^2}. \quad (4.10)$$

Esta expresión, que relaciona la varianza del costo total del proyecto y el parámetro de volatilidad σ , se puede utilizar para colegir valores razonables para este parámetro de volatilidad.

Incertidumbre del Flujo de Efectivo

La dinámica del flujo de efectivo neto se encuentra definida por el movimiento Browniano Geométrico

$$dC = \alpha C dt + \phi C dw, \quad (4.11)$$

donde dw es un incremento para un proceso de Wiener-Gauss que está correlacionado con el portafolio de mercado y que también puede estar correlacionado con la incertidumbre alrededor del costo esperado para finalizar el proyecto. La deriva o crecimiento en el proceso de flujos de efectivos, α , refleja las características de un programa particular de I+D, y ϕ la incertidumbre de los mismos. La correlación entre los costos y la incertidumbre del flujo de efectivo, ρ , también refleja las características de un programa particular de I+D.

La Ecuación (4.11) representa la dinámica del proceso real para los flujos de efectivo. Sin embargo, para propósitos de valuación, se usará el proceso neutral al riesgo o ajustado al riesgo para los flujos de efectivo, esto es,

$$dC = (\alpha - \eta) C dt + \phi C dw = \alpha^* C dt + \phi C dw, \quad (4.12)$$

donde η es la prima de riesgo asociada al proceso de flujo de efectivo y α^* es la deriva o crecimiento (*drift*) ajustada al riesgo. La incertidumbre se encuentra representada por la media de las volatilidades implícitas con las que se negocien opciones de compra de distintas empresas de la industria farmacéutica/biotecnológica.

Valor del Proyecto una vez que se ha Finalizado la Inversión

Si $V(C, t)$ es el valor del proyecto en el tiempo t para los flujos de efectivo C , y si la patente del producto expira en el tiempo T , y si también se considera que el valor residual del proyecto, representado por los posibles flujos de efectivo generados después de que expira la patente, es un múltiplo M de los flujos de efectivo en el tiempo T . Entonces, el valor del proyecto debe satisfacer la siguiente ecuación diferencial parcial

¹⁴⁴ La inversión óptima está en la tasa máxima posible o en cero.

$$\frac{1}{2}\phi^2 C^2 \frac{\partial^2 V}{\partial C^2} + C \frac{\partial V}{\partial C} \alpha^* + V_t - rV + C = 0, \quad (4.13)$$

con la condición de frontera

$$V(C, T) = M \cdot C$$

Así, con $\alpha^* = \alpha - \eta$, la solución completa a la ecuación diferencial parcial se encuentra dada por

$$V(C, T) = \frac{C}{r - \alpha^*} \left[1 - \exp[-(r - \alpha^*)(T - t)] \right] + MC \exp[-(r - \alpha^*)(T - t)]. \quad (4.14)$$

El primer término de la Ecuación (4.14) define el valor presente de los flujos de efectivo hasta la expiración de la patente y el segundo término representa el valor presente del valor terminal del proyecto.

De esta manera, aplicando el Lema de Itô a la Ecuación (4.14) y utilizando la Ecuación (4.11), se encuentra que

$$\frac{dV}{V} = (r + \eta)dt + \phi dw. \quad (4.15)$$

De este modo, la Ecuación (4.15) comprueba que la volatilidad del rendimiento total del proyecto exitoso y su prima de riesgo corresponden a la volatilidad de los flujos de efectivo y a la prima de riesgo asociada al proceso de flujo de efectivo, respectivamente. Tomando en cuenta el *Intertemporal* CAPM (ICAPM) de Merton,¹⁴⁵ la prima de riesgo es igual a la *beta* del proyecto exitoso por la prima de riesgo sobre el portafolio de mercado, esto es,

$$\eta = \beta(r_m - r). \quad (4.16)$$

Cabe decir que las hipótesis que realiza Schwartz (2004) son iguales a las que se realizan cuando se utiliza el CAPM para determinar la tasa de descuento ajustada al riesgo en los cálculos del VPN.

Valor de la Oportunidad (Opción) de Inversión

Antes de que se termine la inversión, el valor del proyecto de I+D en el tiempo t , $F(C, K, t)$, depende de la tasa de flujo de efectivo que el proyecto habría generado si fuese finalizado y de los costos esperados para terminar el proyecto, además del tiempo requerido para concluirlo. Entonces, este valor debe cumplir la siguiente ecuación diferencial parcial

$$\text{Max}_t \left[\frac{1}{2} \phi^2 C^2 \frac{\partial^2 F}{\partial C^2} + \frac{1}{2} \sigma^2 (IK) \frac{\partial^2 F}{\partial K^2} + \phi \sigma \rho C (IK)^{1/2} \frac{\partial^2 F}{\partial C \partial K} + \right.$$

¹⁴⁵ Ver MERTON, R. C., "An Intertemporal Capital Asset Pricing Model", *Econometrica* (Vol. 41, No. 5, 1973), pp. 867-887.

$$\alpha^* C \frac{\partial F}{\partial C} - I \frac{\partial F}{\partial K} + \frac{\partial F}{\partial t} - (r + \lambda)F - I = 0, \quad (4.17)$$

sujeta a la condición de frontera

$$F(C, 0, \tau) = V(C, \tau), \quad (4.18)$$

donde la parte izquierda de la condición de frontera proviene de la Ecuación (4.14) y λ es la probabilidad de Poisson por unidad de tiempo de que el proyecto fracase.

El grado de complejidad de la condición de frontera se debe a que la fecha de finalización de la inversión, τ , es una variable aleatoria. El valor final del proyecto de I+D depende no solo de los flujos de efectivo de ese momento, sino que también de la inversión realizada, ya que la duración de los flujos de efectivo se encuentra limitada a la fecha de vencimiento de la patente. En este caso, la Ecuación (4.17) no tiene una solución sencilla con los métodos numéricos convencionales.

Schwartz (2004) propone un método con base en simulación que resuelve la Ecuación (4.17) con su respectiva condición de frontera, considerando dos supuestos.

- ▶ La estrategia de inversión toma dos posibles valores extremos: invertir a la tasa máxima posible o no invertir en absoluto. Esta decisión es óptima sólo para el caso en que no se encuentran correlacionados los procesos de flujos de efectivo y los costos.
- ▶ Una vez que se abandona el proyecto, no comenzará otra vez. Es decir, sólo se considera en este análisis la opción de abandonar, y no las opciones de diferir y parar y reanudar la inversión en el futuro si se determina que mejorarán los flujos de efectivo futuros. Sin embargo, es importante considerar que a medida que pasa el tiempo, disminuye la duración de los flujos de efectivo puesto que existe una fecha de vencimiento para la patente. Así, retrasar la inversión es extremadamente costoso.

Valores Críticos para los Costos y Flujos de Efectivo

La solución a las Ecuaciones (4.17) y (4.18) proporciona también los valores críticos para las variables de estado que separa la inversión del abandono. Así, para cada nivel de la tasa de flujo de efectivo existe un costo crítico para la finalización, $K^*(C)$, sobre el cual no es óptimo invertir en el proyecto. De la misma forma, para cada nivel del costo de finalización existe una tasa crítica de flujo de efectivo, $C^*(K)$, debajo de la cual no es óptimo invertir en el proyecto. Así, el valor del proyecto o patente es cero cuando no es óptimo invertir. Estas funciones definen una curva crítica en el espacio $K - C$. Esta curva será naturalmente una función del tiempo y de los otros parámetros fijos del problema de valuación.

Valuación bajo Certidumbre

Con fines de comparación, el problema de inversión en I+D que se ha descrito se puede analizar en el marco del VPN haciendo cero las volatilidades de los costos y flujos de efectivo. La prima de riesgo apropiada y la probabilidad de fracaso se pueden incorporar en la tasa de descuento. Así, bajo certidumbre, el tiempo para la terminación de la inversión será determinista, es decir,

$$T_K = \frac{K}{I_m},$$

y entonces el VPN del proyecto será

$$VPN = V(C, T_K) \exp\left[-\left[(r + \lambda) - (\alpha - \eta)\right]T_K\right] - \frac{I_m}{r + \lambda} \left[1 - \exp\left[-(r + \lambda)T_K\right]\right]. \quad (4.19)$$

El primer término representa el valor presente de los flujos de efectivo en el tiempo T_K (ver Ecuación (4.14)) descontado con la tasa de riesgo adecuada, y el segundo término representa la integral de los costos de la inversión (descontados) hasta la terminación.

Volatilidad y Beta del Proyecto de I+D

Utilizando el Lema de Itô y los procesos estocásticos de las Ecuaciones (4.9) y (4.11), se encuentra que

$$\sigma_F^2 = \left(\frac{\phi CF_C}{F}\right)^2 + IK \left(\frac{\sigma F_K}{F}\right)^2 + 2(IK)^{1/2} \left(\frac{\phi \sigma \rho CF_C F_K}{F^2}\right), \quad (4.20)$$

$$\beta_F = \beta \left(\frac{CF_C}{F}\right). \quad (4.21)$$

A partir de la Ecuación (4.21) se observa que la *beta* del proyecto es igual a la *beta* del proyecto exitoso multiplicada por la elasticidad del valor del proyecto ante cambios en los flujos de efectivo. Asimismo, la volatilidad del proyecto depende de las volatilidades de los dos procesos estocásticos y de su correlación.

Procedimiento de Solución

En esta parte, Schwartz (2004) describe el procedimiento de simulación Monte Carlo para resolver el problema. Esto es, se obtiene el valor de la opción de abandonar el proyecto de I+D utilizando una variante del método de mínimos cuadrados propuesto por Longstaff y Schwartz (2001) para la valuación de opciones Americanas. La decisión de abandonar el proyecto se evalúa en puntos discretos del tiempo, en vez de manera continua. Así, en las simulaciones se utilizan las siguientes aproximaciones discretas a las Ecuaciones (4.9) y (4.12)

$$K(t + \Delta t) = K(t) - I\Delta t + \sigma(IK)^{1/2}(\Delta t)^{1/2} \varepsilon_1, \quad (4.22)$$

$$C(t + \Delta t) = C(t) \exp\left[\left(\alpha^* - 0.5\phi^2\right)\Delta t + \phi(\Delta t)^{1/2} \varepsilon_2\right], \quad (4.23)$$

donde ε_1 y ε_2 son variables aleatorias estándar con correlación ρ .

Si T es el tiempo en que vence la patente y Δt es el tamaño del paso temporal, luego $NT = T/\Delta t$ es el número de períodos por senda (o trayectoria) en la simulación.

El marco de simulación se puede adaptar para abordar las distintas fases de la inversión. En general, el costo esperado de finalización, la tasa máxima de inversión, la volatilidad de los

costos y la probabilidad de fracaso, son distintos en cada una de las fases. También, puede ser distinta la correlación entre los costos y los flujos de efectivo estimados en cada una de las fases. Entonces, para cada Fase j , la dinámica del costo esperado de finalización (Ecuación (4.9)) estará dado por

$$dK_j = -I_j dt + \sigma_j (I_j K_j)^{1/2} dz_j. \quad (4.24)$$

Es claro que se debe completar la Fase j antes de que comience la Fase $j+1$. Asimismo, el marco permite que los costos variables (costo esperado de finalización, tasa máxima de inversión, volatilidad de los costos y la probabilidad de fracaso) de la Fase $j+1$ dependan de los costos variables realizados de la Fase j .

La dinámica del costo esperado de finalización del proyecto de I+D dada por la Ecuación (4.9) asupone que toda la incertidumbre acerca de los costos son de naturaleza técnica, es decir, que sólo se pueden resolver invirtiendo. Pindyck (1993) sugiere la posibilidad de incluir en el proceso estocástico el costo de finalización como un parámetro (*input*) de incertidumbre en los costos (por ejemplo, precios de mano de obra y materiales) que son externos a lo que realiza la empresa y pueden estar parcialmente correlacionados con la actividad económica global.

Entonces, tomando en cuenta la incertidumbre en los costos, la Ecuación (4.9) se puede reescribir como

$$dK = -I dt + \sigma (IK)^{1/2} dz + \gamma K dy, \quad (4.25)$$

donde K es el costo esperado, I es la tasa de inversión, el término $\sigma (IK)^{1/2} dz$ representa la incertidumbre técnica, γ es el parámetro (*input*) de incertidumbre en los costos y dy es un incremento a un proceso de Wiener-Gauss que puede estar correlacionado con el rendimiento sobre el portafolio de mercado y con el flujo de efectivo, es decir, puede estar correlacionado con el estado global de la economía. El proceso dz es completamente diversificable, puesto que la incertidumbre técnica poco tiene que ver con el estado global de la economía. El término $\gamma K dy$ representa la incertidumbre alrededor de los costos de los *inputs*.

Así, utilizando las Ecuaciones (4.24) y (4.25) es posible generar N sendas (trayectorias) de NT períodos cada una para los costos de finalización y la tasa de flujos de efectivo. Luego, cada senda i se encuentra definida por dos NT vectores $K(i)$ y $C(i)$. Después de que el costo de finalización sea cero, las entradas del vector $K(i)$ también serán cero.

Como se mencionó previamente, Schwartz (2004) utiliza el algoritmo de mínimos cuadrados Monte Carlo (*least-squares Monte Carlo algorithm*, LSM) de Longstaff y Schwartz (2001), con el fin de proveer una aproximación a lo largo de la senda (trayectoria) para la regla de cesación óptima que maximiza el valor del proyecto. Schwartz (2004) asume en la simulación que la opción de abandono del proyecto sólo se puede ejercer en momentos discretos NT y toma en cuenta la política de cesación óptima en cada fecha de ejercicio. La opción de abandonar el proyecto tiene valor sólo durante el período de inversión en I+D, ya que una vez que se termina la inversión, los flujos netos de efectivo se consideran como positivos y abandonar nunca sería óptimo. Asimismo, en cada posible fecha de ejercicio, el valor del proyecto es cero si se abandona. El valor de continuar se puede obtener tomando la esperanza condicional de los flujos de efectivo restantes con respecto a la medida neutral al riesgo. De esta manera, el marco LSM hace uso de los mínimos cuadrados para aproximar la función de la esperanza condicional

en cada fecha de ejercicio. Luego, se abandona el proyecto si su valor esperado en el próximo período es más pequeño que la inversión mínima requerida en este período.

Si el proyecto no se abandona antes, en la fecha de caducidad de la patente (tiempo NT), el valor del proyecto para cualquier senda (trayectoria) i estará definido por la condición de frontera

$$W(i, NT) = M \cdot C(i, NT). \quad (4.26)$$

En cualquier momento j y si no se abandona antes el proyecto, para aquellas sendas para las que se ha finalizado la inversión, el valor del proyecto se calcula recursivamente por medio de

$$W(i, j) = \exp(-r\Delta t)W(i, j+1) + C(i, j)\Delta t. \quad (4.27)$$

Para todas aquellas sendas (trayectorias) en las que no se ha finalizado la inversión y es posible el abandono óptimo, el valor condicional esperado de continuar se determina regresando al valor descontado del proyecto, es decir, $\exp[-(r + \lambda)\Delta t]W(i, j+1)$,¹⁴⁶ sobre un conjunto de funciones base de las variables de estado en el tiempo j . Así, el valor ajustado (*fitted value*) de esta regresión, $\hat{W}(i, j)$, es el mejor estimador lineal insesgado de la esperanza condicional. El abandono es óptimo para aquellas sendas (trayectorias) en las que este valor ajustado es más pequeño que la inversión adicional requerida en el período j , por lo que

$$W(i, j) = 0. \quad (4.28)$$

Así, el abandono no es óptimo para aquellas sendas (trayectorias) en las que este valor ajustado es más grande que la inversión adicional requerida, por lo tanto, el valor esperado del proyecto en el tiempo j estará dado por

$$W(i, j) = \hat{W}(i, j) - I\Delta t. \quad (4.29)$$

La recursión funciona regresando en el tiempo y repitiendo el procedimiento hasta las decisiones de ejercicio a lo largo de cada senda (trayectoria) que se ha establecido. Entonces, el valor del proyecto de I+D se obtiene comenzando en el tiempo cero, con un movimiento hacia delante a lo largo de cada senda (trayectoria) hasta la caducidad de la patente o hasta que se presente la primera cesación en el tiempo, descontando los flujos de efectivo resultantes al tiempo cero, y tomando el promedio de todas las sendas (trayectorias). Cuando el tiempo óptimo de interrupción es el tiempo cero, el valor del proyecto también tendrá el valor cero. Por lo general, el valor del proyecto obtenido mediante este procedimiento no es igual al promedio de los $W(i, 0)$, ya que sólo se utilizan los momentos de cesación óptimos generados por el algoritmo, y no los valores esperados.

Por último, el valor del proyecto de I+D sin la opción de abandono se puede obtener fácilmente como una consecuencia del procedimiento ya descrito. En general, este valor es diferente del VPN definido por la Ecuación (4.19), ya que si bien no toma en cuenta la opción de abandono, sí considera las volatilidades y la correlación de los costos y flujos de efectivo.

¹⁴⁶ Es necesario observar que durante el período de inversión la tasa de descuento es igual a la tasa libre de riesgo más la probabilidad de fracaso de Poisson.

Valuación de Puleva Biotech, S.A.

Regresando al caso de valuación de la empresa Puleva Biotech, S.A. que realizan Lamothe y Rubio (2004). Actualmente, Puleva Biotech es una empresa dedicada a la investigación, desarrollo y comercialización de nuevos productos basados en ingredientes naturales con efectos beneficiosos para la salud y que, por lo tanto, pueden mejorar la calidad de vida a través de la prevención de ciertas enfermedades. Desde su creación en el año 2000, la estrategia de Puleva Biotech está basada en la innovación constante.

Las actividades de I+D de Puleva Biotech se centran en el análisis de nuevas biomoléculas con efectos beneficiosos para la salud, para patentarlos y posteriormente comercializarlos, de esta línea se derivan cuatro áreas de negocios: comercialización de las nuevas biomoléculas; *royalties*, por la comercialización de las mismas; servicios de asistencia técnica, para la incorporación de dichas biomoléculas a alimentos funcionales; y la venta de patentes o del uso de las mismas.

Para la proyección de ingresos y gastos, Puleva Biotech realiza una estimación en función de las personas susceptibles de padecer las enfermedades a las que se dirigen sus productos. Con esta información Lamothe y Rubio (2004) obtienen los parámetros que se utilizarán en el modelo de Schwartz (2004).

El valor de los costos de I+D los estiman en \$3,469 millones de euros¹⁴⁷ por proyecto. La máxima inversión por año, la calculan en 0.4336, este dato lo obtienen al dividir el gasto en I+D por producto entre el número de años en que éste se genera. El tiempo necesario para completar el proyecto para un producto en fase de descubrimiento es de 8 años. El tiempo de comercialización es de 12 años y la vida del producto es de 20 años. En este tipo de productos la patente se realiza durante la fase preclínica, cuando restan cinco años para ser lanzados al mercado, de este modo la protección del producto es de 25 años a contar desde este momento, sin embargo, Lamothe y Rubio (2004) sólo consideran 12 años de comercialización en exclusiva, ya que es difícil prever un plazo superior por la aparición de productos sustitutos de este género.

Los autores aplican una probabilidad de éxito del 16%, lo que implica una probabilidad de abandono del 84%, para un producto en fase de descubrimiento. Para ser precisos, utilizan la mismas probabilidades de éxito que indican Kellogg y Charnes (2000) para el sector farmacéutico. Por lo que a partir del modelo de Schwartz (2004), $\exp(-8\lambda) = 0.16$ y, por tanto, $\lambda = 0.23$. La volatilidad de los costos de I+D la fijan en 0.27%, y utilizan la volatilidad del mercado para esta empresa en las 250 últimas sesiones que es de 0.28%, por su proximidad a esta última.

Los flujos de efectivo que genera el proyecto los estiman en \$1,657 millones de euros por año, con un crecimiento anual medio de 11.18%. Esta misma tasa la utilizan para descontar el valor presente neto de los flujos y hallar el flujo anual inicial. La tasa libre de riesgo la establecen en términos nominales en 5%, que es la tasa de interés del Bono Alemán a 10 años. La volatilidad de los flujos de efectivo elaborados a partir de datos proporcionados por la empresa es de 43%. La *beta* utilizada para estimar la prima de riesgo, a través de la *beta* de la empresa en el mercado que es de 0.49, según información de Infobolsa y aplicando el CAPM, los autores encuentran que $\eta = 0.0245$.

¹⁴⁷ Para el caso Puleva Biotech las cifras relativas a cantidades monetarias se encuentran como los autores las han escrito. Se hace esta advertencia, ya que el intercambio de puntos y comas puede crear confusión.

La correlación entre los costos de I+D y los flujos de efectivo dependerá de cada proyecto en concreto, sin embargo, ésta tenderá a ser pequeña, ya que los diversos proyectos están sometidos a distintos requisitos y normativa administrativa con independencia de los flujos de efectivo que vayan a generar. Por tal razón, en el modelo base, los autores no consideran ninguna correlación entre ambos parámetros.

A partir de la fecha de caducidad (expiración) de la patente, los flujos de efectivo tienden a disminuir como consecuencia de la entrada de productos genéricos. El modelo considera que el valor residual es cinco veces el tipo de flujo de efectivo final. Por otra parte, los pasos temporales los realizan en la simulación por trimestres y en cada momento 25,000 simulaciones.

Puleva Biotech cuenta con 20 productos noveles en la etapa de descubrimiento, sin embargo, Lamothe y Rubio (2004) sólo toman en cuenta la mitad. Cinco productos en fase preclínica para los que estiman cinco años hasta su lanzamiento al mercado, con probabilidad de éxito de 27%. Tres productos, no noveles, en etapa industrial y redacción de patente, para los que estiman dos años para ser lanzados al mercado y una probabilidad equivalente a la de un producto en Fase III de 81%. Dos productos, el primero iniciada su comercialización a fines del año 2003 y el segundo, se esperaba su lanzamiento durante el tercer trimestre de 2004, los que proyectan aplicando una probabilidad de 90%.

Finalmente, la suma del valor de los proyectos para estos productos ubicados en distintas fases de desarrollo origina un valor presente para Puleva Biotech, en función de sus opciones de crecimiento, de \$176,165 millones de euros, lo que supone una valuación de \$2,96 euros por acción para 59,431 millones de acciones.

Lamothe y Rubio (2004) amplian el modelo de Schwartz (2004), ya que en el año 12 de comercialización en vez de considerar un múltiplo para el resto de los flujos de efectivo establecen dos procesos estocásticos. El primero, es un proceso Orstein-Ulembeck de reversión a la media para el proceso de generación de flujo de efectivo a partir del año 7 de comercialización, esto es,

$$d\alpha = k_1(\alpha - \bar{\alpha})dt + \theta dz. \quad (4.30)$$

Esta última ecuación implica que existe una fuerza de reversión sobre la variable α hacia un nivel de equilibrio $\bar{\alpha}$, según la velocidad de reversión k_1 .

La variable α tiene una distribución normal con las siguientes expresiones para su media y varianza

$$E[\alpha] = \alpha(0)\exp(-k_1t) + \bar{\alpha}[1 - \exp(-k_1t)]$$

$$Var[\alpha] = [1 - \exp(-2k_1t)]\sigma^2/2k_1.$$

En tiempo discreto el movimiento de la variable hacia su media quedará como la suma del valor esperado y su volatilidad con un componente aleatorio que es una normal $N(0,1)$, es decir,

$$\alpha_t = \alpha_{t-1}\exp(-k_1t) + \bar{\alpha}[1 - \exp(-k_1t)] + \sigma\sqrt{[1 - \exp(-2k_1t)]/2k_1}N(0,1).$$

Lamothe y Rubio (2004) consideran que la tasa de crecimiento media será la tasa de crecimiento del Producto Interno Bruto prevista para el conjunto de los países de la Unión Europea en el

año 2004, de alrededor del 2%. Luego, para ajustar el proceso a la prima de riesgo de Puleva Biotech

$$\alpha_i = \alpha_{i-1} \exp(-k_1 t) + (\bar{\alpha} - \beta/k_1)[1 - \exp(-k_1 t)] + \sigma \sqrt{[1 - \exp(-2k_1 t)]/2k_1} N(0,1). \quad (4.31)$$

Así, los autores suponen que el ajuste se produce de forma rápida durante el año 7 y dura hasta el año 8, manteniéndose durante el año 9 un crecimiento del 2%.

Asimismo, existe una relación entre la velocidad de ajuste y la vida media o el tiempo en que tarda en llegar a la mitad de camino para alcanzar su nivel a largo plazo, $\bar{\alpha}$,

$$H = \ln(2)/k.$$

En el modelo de Lamothe y Rubio (2004), H es un año, puesto que suponen que la caída en la tasa de crecimiento se realizará de manera brusca durante los años 7 y 8, lo que implica una velocidad de ajuste de 69.31% anual o 17.33% trimestral.

También consideran un segundo proceso de regresivo para la tasa de crecimiento hasta que desaparece, lo que implica que el flujo se moverá finalizado el ajuste sólo en función de su componente estocástico, por lo que

$$d\alpha = -k_2 \alpha(t) dt. \quad (4.32)$$

Luego, integrando esta última ecuación se obtiene que

$$\alpha_i = \alpha_{i-1} \exp(-k_2 t).$$

En este caso, los autores suponen que se producirá en el año 10 quedando el flujo sin tasa de crecimiento en el año 11, por lo que la velocidad de ajuste será del 50% anual o 12.5% trimestral.

Además, los autores consideran un tercer proceso regresivo que implicará el agotamiento definitivo del mercado, considerando que éste es perfecto, debido a la entrada de nuevos y mejores productos, es decir,

$$dC = -k_3 C(t) dt. \quad (4.33)$$

De la misma forma, integrando se obtiene que

$$C_i = C_{i-1} \exp(-k_3 t).$$

Luego, este proceso durará desde el año 12 hasta el año 15, prolongando la vida del producto de manera marginal durante 3 años hasta su desaparición total. Los autores suponen que durante este período la velocidad de ajuste será del 25% anual o 6.25% trimestral.

Entonces, nuevamente la suma de todos los productos de Puleva Biotech, S.A. da un total de \$193,362 millones de euros, lo que implica una valuación de \$3,25 euros por acción sin considerar el flujo de efectivo actual de la empresa. Así, se puede determinar un intervalo que se encuentra entre \$2,96 euros (modelo base) y 3,25 euros (modelo ampliado). La tesorería de la empresa ascendía en diciembre de 2003 a \$1,050 millones de euros lo que implica un intervalo

de \$2,98 y \$3,27 euros por acción, valores muy cercanos a la cotización del título en el mercado desde su oferta de emisión.

Por último, los autores indican que en la valuación descrita con la Teoría de Opciones Reales han incluido en la generación de flujos de efectivo los servicios que ha prestado de I+D, sin embargo, como lo establece la teoría de valuación generalmente aceptada es posible determinar una valuación marginal que se debe sumar a sus opciones de \$16,88 millones de euros. De esta manera, se obtiene un nuevo intervalo ubicado entre \$3,25 y \$3,54 euros por acción.

Valuación de Natraceutical Group

Esta empresa fue constituida como Extractos Natra, S.L. el 1 de junio de 1993. Natraceutical S.A. nace para dedicarse a la extracción de principios activos, provenientes de productos naturales y residuos de otros procesos de transformación. Dicha extracción se producía mediante procesos químicos complejos de los que se obtenían los productos que daban origen a las principales fuentes de financiamiento de la empresa. Gracias a las actividades de I+D, esta empresa se encuentra desarrollando nuevos compuestos novedades, basados en nutrigenómica y se trata de nuevas moléculas, que con posterioridad se patentarán por la empresa. El total de proyectos en desarrollo sumaban más de 15, sin embargo, en las proyecciones de ventas presentadas por la empresa sólo se han presentado 9 por ser los que se encuentran en fases más avanzadas, de éstos, 4 son productos que ya existen en el mercado y cinco son nuevos. De los productos nuevos, cuatro han superado la fase de descubrimiento y sólo uno preventivo para el cáncer se encontraba en fase preclínica.

Para la implementación del modelo de Schwartz (2004) y ampliado por Lamothe y Rubio (2004) para la empresa Natraceutical, se tiene que el valor de los costos estimados en I+D es de \$1,586 millones de euros por producto. El tiempo necesario para completar el proyecto es de 8 años. La máxima inversión por producto y año, como previsiones para 11 productos, es de \$0,198 millones de euros.

La volatilidad de los costos de I+D utilizada es de 44%, que corresponde a la volatilidad de las acciones de la empresa en las 250 últimas sesiones según datos de Infobolsa. Los flujos de efectivo que genera cada proyecto son de \$0,038 millones de euros por año, con un crecimiento anual medio de 33.23%. La volatilidad de los flujos de efectivo elaborados a partir de datos proporcionados por la empresa es de 53%. La *beta* usada para computar la prima de riesgo la establecen en $\eta = \beta(E[R_m] - R_f) = 0.36(0.10 - 0.05) = 0.018$.

La clasificación funcional que realizan los autores en relación con los productos de la empresa para llevar a cabo la valuación de sus opciones de crecimiento son:

- ▶ 17 productos nutraceúticos en el mercado.
- ▶ 2 productos con proceso industrial terminado a punto de ser lanzados. Los autores aplican una probabilidad de 90% para un producto en fase de registro.
- ▶ 2 productos cuyo proceso industrial se encuentra pendiente de finalizar; el tiempo estimado de lanzamiento al mercado es de 2 años. Los autores aplican una probabilidad de 81% equivalente a la de un producto en Fase III clínica.

- ▶ 4 Productos en Fase Preclínica con patente presentada; el tiempo estimado de lanzamiento al mercado es de 5 años.
- ▶ 3 productos con lo que la empresa pretende presentar la patente a lo largo del ejercicio 2004. En este caso, los autores valúan estos productos como si de una Fase Preclínica se tratara. Para estos dos grupos de productos aplican una probabilidad de 27%.
- ▶ 4 productos en fase de descubrimiento; el tiempo previsto de lanzamiento al mercado es de 8 años, con una probabilidad de 16%.

El resto de datos y procesos se mantienen según lo descrito para Puleva Biotech, S.A.

En el primer caso, sin considerar la ampliación del modelo, la opción de crecimiento de los productos en desarrollo asciende a \$21,08 millones de euros, en el segundo caso, modelo ampliado, \$35,221 millones de euros. Los autores indican que a estos valores se debe agregar el valor del portafolio de productos nutraceúticos que ya comercializa la empresa. Así, la valuación obtenida es el resultado de aplicar el modelo como si se tratara de un producto a punto de ser lanzado al mercado, eliminando la probabilidad de fracaso y utilizando tasas de crecimiento menores según datos proporcionados por la empresa.

Para productos existentes, la empresa establece unas tasas de crecimiento menores, es decir, de 25.69%, lo que origina un flujo de efectivo anual inicial, C_0 , de \$0,0569 millones de euros. La valuación así obtenida es de \$4,5704 millones de euros con el modelo base y de \$7,268 millones de euros según el modelo ampliado en donde la tasa de crecimiento converge a un nivel más bajo y el mercado termina por agotarse. Luego, los autores restan el costo medio de I+D de un producto para obtener un Flujo Libre de Efectivo, puesto que en estos productos no existen gastos de desarrollo pero sí es necesario asegurar la perpetuidad de futuras investigaciones. Por lo tanto, se tienen \$50,7348 millones de euros con el modelo base y \$96,594 millones de euros con el modelo ampliado.

Finalmente, los autores consideran los flujos de efectivo provenientes de la principal fuente de ingresos actuales de la empresa, y sumando estos valores al valor de las opciones de crecimiento (\$34,978 millones de euros), se obtiene un intervalo de \$106,79 y \$166,79 millones de euros, para 146,380 millones de acciones. Por lo tanto, se obtiene una valuación de la empresa comprendida entre \$0,73 y \$1,14 euros por acción.

León y Piñeiro (2004)

El objetivo de estos autores consiste en la valuación de la empresa biotecnológica PharmaMar con base en su portafolio de proyectos de desarrollo de fármacos situados en las diferentes etapas de desarrollo de la empresa (ver también Piñeiro (2003)). Estos proyectos de I+D se encuentran protegidos por patentes y sus valores se obtienen implementando una extensión del marco de opciones reales de Schwartz (2004). Así, se modela el ciclo de vida de un fármaco considerando un comportamiento alternativo y más realista para los flujos de efectivo futuros, distinto al Movimiento Browniano Geométrico estándar, una vez que se alcanzan las ventas máximas hasta que vence la patente. También, se toma en cuenta la posibilidad de la entrada de productos genéricos una vez que ha caducado la patente. Estos autores demuestran que es más alto el valor de abandonar para aquellos compuestos que están en los ensayos preclínicos que para los que se encuentran en ensayos clínicos.

Otros puntos a destacar, es que los autores asumen que la empresa no tiene fármacos ya en el mercado y que el valor de la empresa estará basado en la suma de los valores de sus proyectos de I+D. Para fines de simplificación también consideran que los proyectos son independientes.

León y Piñeiro (2004) analizan la dinámica de los costos esperados de inversión tomando como base el trabajo de Pindyck (1993). Un inconveniente del Movimiento Browniano Geométrico es que este proceso puede conducir a una posible sobrevaluación de los proyectos. Debido a esto, los autores modelan la vida del fármaco bajo diferentes alternativas para el comportamiento del Flujo Libre de Efectivo. Otra incertidumbre tiene que ver con los eventos catastróficos que de momento pueden originar el fracaso del proyecto. Los autores consideran esta incertidumbre como un evento poco frecuente (*rare event*) que estará definido por un proceso de Poisson.¹⁴⁸ La posibilidad de abandonar se puede ejercer en aquellas situaciones en donde los costos esperados para la terminación sean más altos que el flujo de efectivo esperado.

PharmaMar, creada en 1986 y perteneciente al Grupo Zeltia, es una empresa biofarmacéutica dedicada a explorar el universo marino en busca de tratamientos innovadores. PharmaMar lleva a cabo un programa pionero de biotecnología marina para el descubrimiento de nuevos medicamentos de origen marino. El mar constituye su fuente para la investigación, y su gran biodiversidad sirve de modelo para el descubrimiento de fármacos innovadores con actividad antitumoral. En realidad, la clave de la valuación y desempeño de Zeltia es PharmaMar que es una subsidiaria del desarrollo de fármacos de Zeltia, y según algunos analistas, el valor de PharmaMar representa entre el 80 y 90% del valor de Zeltia.

Los cuatro proyectos importantes que consideran León y Piñeiro (2004) para la valuación de PharmaMar corresponden a compuestos que se encuentran en las Fases I o II, mientras que otros cinco están en los ensayos preclínicos. Los autores demuestran que aquellos proyectos preclínicos presentan valores más grandes para la opción de abandonar en comparación con los proyectos que están en ensayos clínicos. El compuesto más avanzado en ensayos clínicos fue Yondelis que fue nombrado como fármaco huérfano en noviembre de 2001 por la EMA (*European Medicines Agency*). Aplidine, Kahalalide-F y el compuesto ES-285, son los otros tres compuestos que al igual que el primero están sobre todo dirigidos a tratar distintos cánceres.

El modelo de tiempo continuo de León y Piñeiro (2004) tiene como base el modelo de Schwartz (2004) al cual le realizan una extensión. En particular, implementan un costo esperado de finalización (terminación) en cada fase, dejando la posibilidad de la entrada de genéricos una vez que ha expirado la patente, y también un comportamiento alternativo para la dinámica del Flujo Libre de Efectivo antes de que se extinga la patente.

Así, a partir de la Ecuación (4.9) la dinámica del costo esperado de finalización para una cierta fase s es

$$dK_s(t) = -I_s dt + \sigma_s [I_s K_s(t)]^{1/2} dz_s(t), \quad (4.34)$$

con $\tau_{s-1}^* < t < \tau_s^*$, y donde $K_s(t)$ es el costo esperado real para completar la fase en curso antes de comenzar la siguiente fase, es decir, $K_s(t) = E[\tilde{K}_s(t)]$ donde $\tilde{K}_s(t)$ denota el costo real restante para completar la fase s , τ_s^* representa el tiempo total aleatorio requerido para

¹⁴⁸ Al respecto, Pennings y Sereno (2011) en el caso que analizan modelan las incertidumbres técnica y económica a través de saltos de Poisson y de un proceso de difusión estándar, respectivamente. Por razones de espacio no se trata con detalle el trabajo de estos autores, sin embargo, se hace alusión a él para el lector interesado.

completar la fase s , I_s es la tasa de inversión real anual que se considera como constante, σ_s es la volatilidad, $dz_s(t)$ es el incremento de un proceso de Wiener que no se encuentra correlacionado con el portafolio de mercado y la riqueza global aunque estará correlacionado con el proceso de difusión del Flujo Libre de Efectivo y, por último, s define el indicador de fase: Preclínica, Fase I, Fase II, Fase III y aprobación. Para simplificar, la correlación instantánea entre $dz_i(t)$ y $dz_j(t)$ se toma como cero donde i y j representan cualesquiera de las dos fases mencionadas.

A partir de la Ecuación (4.34) se observa que la varianza es lineal en la inversión, por lo que habrá sólo dos posibles valores de solución para la variable de control I_s , a saber, no invertir o invertir con la máxima tasa posible. Luego, la varianza para el costo de terminación $\tilde{K}_s(t)$, se encuentra definida por la siguiente expresión

$$Var[\tilde{K}_s(t)] = \frac{\sigma_s^2}{2 - \sigma_s^2} K_s^2. \quad (4.35)$$

Esta ecuación de varianza representa una varianza condicional, denotada como $Var_i[\cdot]$, donde el término condicional es el costo esperado restante para completar la fase s evaluada en el tiempo t con valor $K_s(t)$ igual a K_s .¹⁴⁹

Incertidumbre en el Flujo Libre de Efectivo

Como se mencionó en el capítulo anterior, una vez que ha finalizado de forma exitosa la inversión en I+D y el fármaco tiene la aprobación para su lanzamiento al mercado, entonces la empresa obtendrá ingresos hasta que la patente expire. A partir de este momento, disminuirán las ventas gradualmente y, al final, el fármaco desaparecerá debido a la entrada de genéricos. En general, este será el ciclo de vida del fármaco. León y Piñeiro (2004) implementan un modelo del ciclo de vida que consiste en dos etapas: la primera etapa termina con el vencimiento de la patente donde asumen que sólo una empresa está invirtiendo en I+D para un fármaco dirigido a tratar cierta enfermedad. En esencia, no existen competidores y, por lo tanto, la empresa se encuentra en una situación de monopolio mientras la patente siga viva. La segunda etapa tiene que ver con la entrada de fármacos genéricos que es un período de libre competencia. Aquí, los autores asumen que la cuota de mercado para el monopolio de la empresa tenderá a disminuir de forma gradual hasta tener un valor nulo.

Etapas 1

Para comenzar, los autores consideran un Movimiento Browniano Geométrico dado por

$$dC_1(t) = \alpha C_1(t)dt + \phi C_1(t)dz_c(t), \quad (4.36)$$

donde $C_1(t)$ representa el Flujo Libre de Efectivo real, α es la deriva o crecimiento (*drift*), ϕ es la volatilidad y $dz_c(t)$ es el incremento de un proceso de Wiener que está correlacionado con el portafolio de mercado. Luego, bajo la medida neutral al riesgo, la dinámica del Flujo Libre de Efectivo estará definida por

¹⁴⁹ Es decir, $Var[\tilde{K}_s(t)]$ es la simplificación de $Var[\tilde{K}_s(t) | K_s(t) = K_s]$.

$$dC_1(t) = \alpha^* C_1(t) dt + \phi C_1(t) dz_c^*(t), \quad (4.37)$$

donde α^* es la deriva ajustada al riesgo, con $\alpha^* = \alpha - \eta$, siendo η la prima de riesgo, y $dz_c^*(t)$ es el incremento de un proceso de Wiener bajo la medida neutral al riesgo, es decir, $dz_c^*(t) = dz_c(t) + (\eta/\phi) dt$.

Etapa 2

Una vez que haya vencido la patente, los autores suponen la entrada de genéricos y consideran que al final, el valor del Flujo Libre de Efectivo disminuirá hasta llegar a cero. Así, en este período, su dinámica (del Flujo Libre de Efectivo) estará definido por

$$dC_2(t) = -\delta(t) C_1(T) dt, \quad (4.38)$$

con $T \leq t \leq T^*$, y donde T representa la fecha en que caduca la patente, $C_1(T)$ es el valor inicial del Flujo Libre de Efectivo para la etapa 2, T^* es la fecha en la cual el Flujo Libre de Efectivo es igual a cero, es decir, $C_2(T^*) = 0$, y $\delta(t)$ es una función de paso determinista definida como

$$\delta(t) = \begin{cases} \delta_1; & t \in [T, t_1) \\ \delta_2; & t \in [t_1, t_2) \\ \dots & \\ \delta_m; & t \in [t_{m-1}, T^*), \end{cases}$$

donde δ_i representa la tasa de crecimiento anual del Flujo Libre de Efectivo comprobando que $1 > \delta_1 > \delta_2 > \dots > \delta_m > 0$ debido a la competencia de fármacos genéricos.

Los autores también suponen la correlación entre $dz_s(t)$ y $dz_c^*(t)$, es decir,

$$dz_s(t) dz_c^*(t) = \rho_{sc} dt. \quad (4.39)$$

Luego, León y Piñeiro (2004) introducen un patrón diferente para el ciclo de vida del fármaco, en particular, respecto a la modelación de la etapa 1, ya que la dividen en dos períodos. El primer período, parte de la fecha de terminación de I+D hasta la fecha de las ventas máximas, denotado como τ_p , y consideran nuevamente un Movimiento Browniano Geométrico, mientras que para el segundo período, que parte de τ_p hasta T , el Movimiento Browniano Geométrico será reemplazado por otro proceso. Los autores argumentan que la razón de estos cambios en la modelación de la etapa 1, es que aunque la Ecuación (4.36) parecería un comportamiento razonable para la evolución del Flujo Libre de Efectivo hasta la fecha τ_p , no captura adecuadamente dicho comportamiento del período que va de τ_p a T , ya que no se espera que el Flujo Libre de Efectivo crezca con el mismo nivel antes de τ_p , sino a un nivel más bajo o constante, y así sucesivamente. Una vez que se alcanza τ_p , se puede implementar un modelo distinto para la dinámica del Flujo Libre de Efectivo como una estrategia para no obtener una valuación posiblemente sesgada del proyecto. En este caso, una sobrevaluación bajo el modelo anteriormente descrito, o modelo estándar.

Para la implementación del modelo, León y Piñeiro (2004) utilizan un algoritmo para hallar una solución numérica con base en los trabajos ya indicados de Schwartz (20004) y de Longstaff y Schwartz (2001).¹⁵⁰ Puesto que la implementación de este algoritmo implica trabajar bajo un marco de tiempo discreto, los autores desarrollan una aproximación para el modelo en tiempo continuo similar a lo anteriormente expuesto en el modelo de Schwartz (2004).

Así, las aproximaciones discretas a las Ecuaciones (4.34), (4.37) y (4.38) son, respectivamente,

$$K_s(t + \Delta t) = K_s(t) - I_s \Delta t + \sigma_s (I_s K_s)^{1/2} (\Delta t)^{1/2} \varepsilon_s, \quad (4.40)$$

$$C_1(t + \Delta t) = C_1(t) \exp\left[(\alpha^* - 0.5\phi^2)\Delta t + \phi(\Delta t)^{1/2} \varepsilon_c\right], \quad (4.41)$$

$$C_2(t + \Delta t) = C_2(t) - C_1(T) \int_t^{t+\Delta t} \delta(u) du. \quad (4.42)$$

donde Δt es el tamaño del paso temporal, ε_s y ε_c son variables aleatorias correlacionadas normal estándar con ρ_{sc} como parámetro de correlación, y se asume como cero la correlación entre cualesquiera dos variables aleatorias ε_{s_1} y ε_{s_2} , donde s_1 y s_2 representan dos fases diferentes.

Al final, León y Piñeiro (2004) teniendo en cuenta elementos teóricos de los trabajos de Brennan y Schwartz (1985),¹⁵¹ Schwartz y Moon (1998),¹⁵² Longstaff y Schwartz (2001) y Schwartz (2004), arriban a una ecuación para el valor estimado de la patente descontando los Flujos Libres de Efectivo y obteniendo su promedio sobre todas las trayectorias.

Por otra parte, la información que utilizan los autores proviene de la propia empresa PharmaMar, de la industria farmacéutica y de algunos reportes de analistas financieros. La valuación de la empresa se llevó a cabo el 30 de mayo de 2003, por lo que todos los valores expresados corresponden a ese tiempo.

En primer lugar, los autores indican que la duración de cada una de las fases estará dada por: 0.5 años (Preclínica), 1.5 años (Fase I), 2 años (Fase II), 2.5 años (Fase III) y 1.5 años (Aprobación). Respecto a los costos, asumen que los costos totales para PharmaMar son exactamente 2/3 partes de los costos farmacéuticos estándar. La tasa de inversión anual por fase, I_s , la obtienen dividiendo el costo esperado para finalizar la fase s , K_s , por la vida esperada de la fase s . La volatilidad σ_s , la obtienen a partir de la información de DiMasi *et al.* (2003), con valores de 0.96, 0.91, 0.97 y 0.81 para las Fases Preclínica, I, II y III, respectivamente.

Asimismo, la prima de riesgo η , la fijan en 0.06, que corresponde a un valor de *beta* de 1.3 para Zeltia, luego α^* es igual a 0.24. El parámetro de volatilidad anual ϕ , lo establecen en 0.38 que corresponde a la desviación estándar de la muestra con base en los rendimientos diarios de Zeltia para el período de enero a abril de 2003. Siguiendo a Schwartz (2004), fijan una pequeña

¹⁵⁰ El algoritmo de Longstaff y Schwartz (2001), en su versión original, está diseñado para resolver numéricamente opciones Americanas utilizando una técnica que combina simulación Monte Carlo con regresión por mínimos cuadrados.

¹⁵¹ BRENNAN, M. J. y SCHWARTZ, E. S., "Evaluating Natural Resource Investments", *The Journal of Business* (Vol. 58, No. 2, 1985) pp. 135-157.

¹⁵² SCHWARTZ, E. S. y MOON, M., "Evaluating Research and Development Investments", en *Innovation, Infrastructure and Strategic Options*, Brennan, M. J. y Trigeorgis, L. (eds) (Oxford University Press, 1998) pp. 85-106.

correlación negativa entre los procesos estocásticos para los costos y flujos de efectivo de -0.10. Este valor se incrementará en valor absoluto a medida que se desplaza a fases más avanzadas en el proceso de I+D. Finalmente, una vez que vence la patente, las ventas comenzarán a disminuir debido a la entrada de fármacos genéricos. Así, con base en diversos reportes de analistas, los autores establecen una disminución del 30%, 20%, 15%, 10% y 10%, respectivamente, para los primeros seis años después que la patente ha caducado.

La tasa de interés r , que suponen constante, la fijan en 1.68% (considerando la inflación) a partir de un bono del gobierno alemán a 10 años con fecha del 30 de mayo de 2003. En la fecha de valuación, PharmaMar tenía en efectivo la cantidad de \$120 millones de euros, y esta cantidad la suman los autores al valor total de los compuestos para la valuación de la empresa.

De esta manera, con el modelo planteado y los parámetros definidos, León y Piñeiro (2004) encuentran que el valor de PharmaMar con la flexibilidad de abandono es \$1,883.35 millones de euros, \$1,879.04 millones de euros sin la flexibilidad y, por consiguiente, \$4.31 millones de euros sería el valor de la opción de abandono.

Finalmente, León y Piñeiro (2004) realizan un ejercicio de análisis de sensibilidad para evaluar la robustez de la valuación, con lo que examinan la sensibilidad de la valuación ante cambios en los parámetros que gobiernan la ecuación del costo esperado de finalización, el Flujo Libre de Efectivo, etc.

4.5.2 Valuación de Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas con Árboles de Decisión

Kellogg y Charnes (2000)

Kellogg y Charnes (2000) (ver también Demirer, Charnes y Kellogg (2003 y 2007)) utilizan la metodología de los Árboles de Decisión para valorar la empresa biotecnológica Agouron Pharmaceuticals, Inc., como la suma de los valores de sus proyectos actuales de desarrollo de fármacos. Así, se comparan los valores de Agouron Pharmaceuticals con los valores de mercado en ciertos momentos seleccionados durante el desarrollo de Viracept, que es un fármaco para el tratamiento de pacientes VIH positivos. Este trabajo de Kellogg y Charnes (2000), proporciona evidencia empírica sobre la utilidad de la Teoría de Opciones Reales (Rogers, 2009).

En julio de 1994, Agouron Pharmaceuticals llevaba a cabo actividades de investigación sobre compuestos anticancerígenos y anti-VIH. La empresa tenía dos Nuevas Entidades Moleculares (*New Molecular Entities*, NMEs) en los ensayos clínicos de la Fase I y una NME anti-VIH en desarrollo preclínico. Durante los cuatro años y medio siguientes, Agouron Pharmaceuticals hizo varios anuncios importantes acerca del progreso de su I+D. El 26 de enero de 1999, la empresa anunció que había sido adquirida por Warner-Lambert Company.

Kellogg y Charnes (2000) hacen la suposición de que un fármaco que llega al mercado se sitúa en una de las cinco categorías siguientes: (1) productos de baja cuota de mercado o productos perro (*dog*), (2) por debajo del promedio o no satisfactorio (*below average*), (3) promedio (*average*), (4) por encima del promedio (*above average*) o (5) innovación científica-tecnológica (*breakthrough*). Así, un fármaco comercializado tiene un 60% de probabilidad de tener una calidad aceptable y un 10% de probabilidad de situarse en cada una de las otras cuatro categorías.

Kellogg y Charnes (2000) construyen un modelo basado en árboles de decisión con la finalidad de estimar el Valor Presente Neto Esperado (VPNE) (*Expected Net Present Value*, ENPV) de un fármaco sin tomar en cuenta las opciones de crecimiento. De esta manera, el VPNE se encuentra definido por la siguiente ecuación

$$VPNE = \sum_{i=1}^7 \rho_i \sum_{t=1}^T \frac{FED_{it}}{(1+r_d)^t} + \rho_7 \sum_{j=1}^5 q_j \sum_{t=1}^T \frac{FEC_{jt}}{(1+r_c)^t}. \quad (4.43)$$

donde $i = 1, \dots, 7$, es un índice de las siete etapas (fases) a partir de la etapa de descubrimiento hasta la post aprobación, ρ_i es la probabilidad condicional de que la etapa i sea la etapa final para un fármaco que ha alcanzado la etapa $i-1$, T es el tiempo en el que todos los flujos de efectivo futuros se vuelven cero, FED_{it} es el flujo de efectivo esperado de la etapa de desarrollo en el tiempo t dado que la etapa i es la etapa final, r_d es la tasa de descuento para los flujos de efectivo del desarrollo, $j = 1, \dots, 5$ es un índice de calidad para el fármaco (las cinco categorías ya mencionadas), q_j es la probabilidad de que el fármaco sea de calidad j , FEC_{jt} es el flujo de efectivo esperado de la comercialización en el tiempo t para un fármaco de calidad j , y r_c es la tasa de descuento para los flujos de efectivo de la comercialización. La ecuación (4.43) se bosqueja en la Figura 4.12, en donde se anota que el VPNE es la suma de las dos opciones, es decir, venta y abandonar.

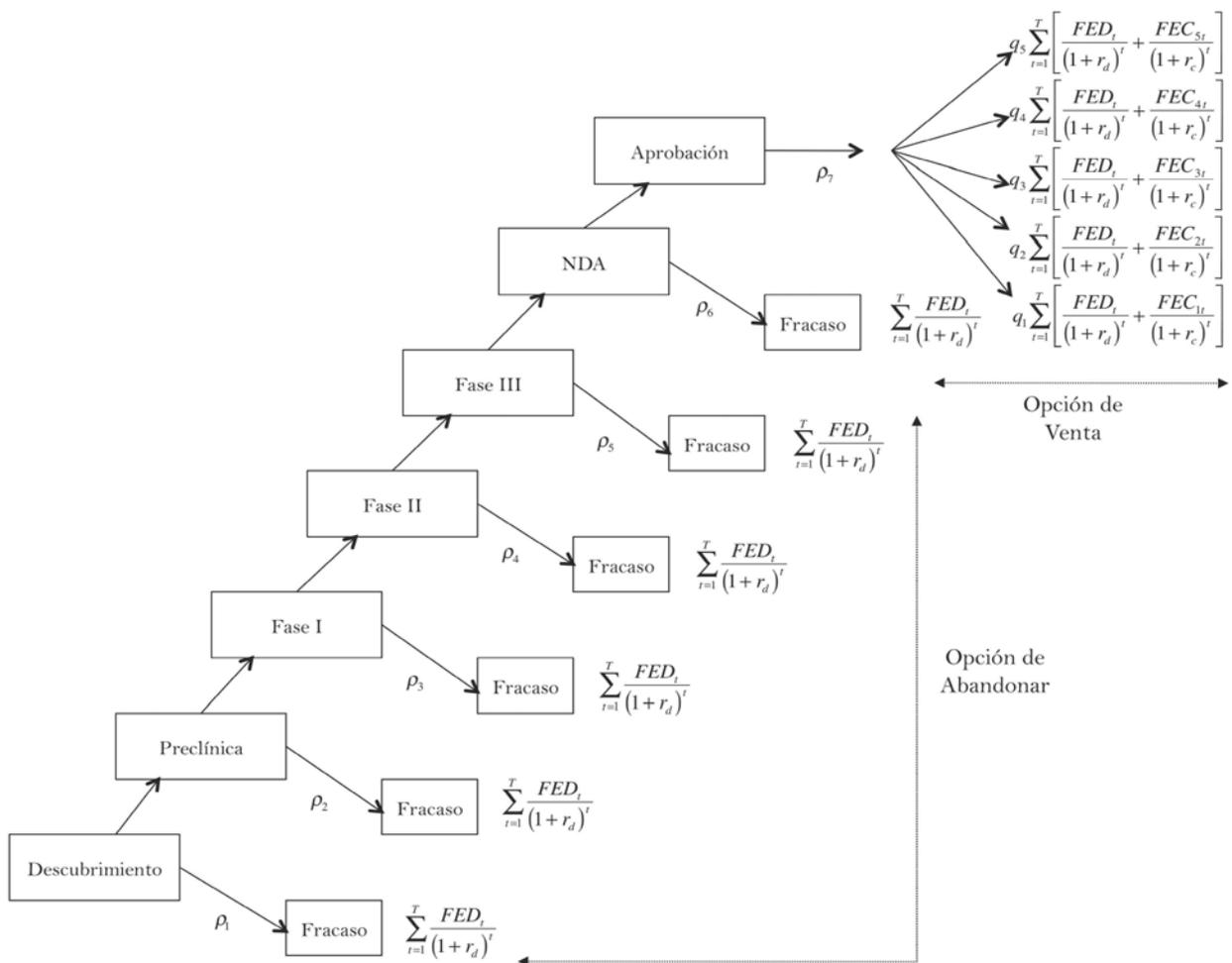


Figura 4.12: Árbol de Decisión para la Valuación de Proyectos y Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas (Kellogg y Charnes, 2000; Rubio, 2003)

De este modo, a partir de la Figura 4.12 se observa que la opción de abandonar se define como la opción que se tiene de no continuar el año siguiente con las fases de I+D del proyecto. Así, tomando en cuenta las probabilidades de éxito de cada fase es posible establecer las respectivas probabilidades de abandono o no continuación, por ejemplo, si 0.60 es la probabilidad de éxito de un fármaco en la Fase de Descubrimiento, entonces $(1 - 0.60) = 0.40$ será la probabilidad de no éxito, dependiendo de la fase de desarrollo en que se encuentre el fármaco se ponderará por las probabilidades de las fases anteriores. Así, se obtiene el valor presente de los costos de I+D de cada una de las fases, ponderándolos por la probabilidad de abandono establecida y acumulando la de las fases anteriores, para fases posteriores. Luego, la suma de todos estos valores da como resultado la opción de abandonar, definida por la siguiente expresión (Rubio, 2003)

$$\text{Opción de Abandonar} = \sum_{i=1}^7 \rho_i \sum_{t=1}^T \frac{FED_{it}}{(1+r_d)^t}, \quad (4.44)$$

que corresponde al primer término del lado derecho de la Ecuación (4.43).

Por otro lado, para la opción de venta se determina el flujo de efectivo esperado de la comercialización tomando en cuenta las cinco categorías señaladas anteriormente. Así, la opción de venta será la suma de estos flujos de efectivo esperados de la comercialización debidamente descontados, ponderada (la suma) por cada una de las probabilidades de los rangos de ventas y al mismo tiempo por la probabilidad de que el producto llegue al mercado. De esta manera, la siguiente expresión representa la opción de venta (Rubio, 2003)

$$\text{Opción de Venta} = \rho_7 \sum_{j=1}^5 q_j \sum_{t=1}^T \frac{FEC_{jt}}{(1+r_c)^t}. \quad (4.45)$$

Kellogg y Charnes (2000) utilizan tasas de descuento reales de 6% y 9% para los flujos de efectivo de desarrollo (costos) y flujos de efectivo de la comercialización, respectivamente. La estimación de la inflación la obtienen del deflactor¹⁵³ promedio del Producto Interno Bruto durante los cinco años anteriores a partir de la fecha en la que se hizo la valuación.

Por último, Kellogg y Charnes (2000) señalan algunas ventajas de este método. Primero, este método es fácil de construir y de realizar los cálculos, ya que para cualquier Nueva Entidad Molecular no habrá más de once puntos finales potenciales. Segundo, este método es relativamente fácil de explicarse ya sea utilizando cuadros comparativos o Árboles de Decisión. Tercero, este método incorpora el concepto de la opción de abandono así como la posibilidad de cinco escenarios de resultados exitosos. Sin embargo, el método de Árboles de Decisión se encuentra limitado por el hecho de que se encuentran discretizados los resultados continuos y, en este caso, se ignoran las opciones de crecimiento.

Rubio (2003)

Rubio (2003) también utiliza el método de Árboles de Decisión para valuar Zeltia, empresa fundada hace más de 70 años e involucrada en el sector biofarmacéutico-químico. Zeltia cotiza

¹⁵³ Deflactor o corrector de la inflación. Es un factor que alude a la relación entre una cantidad media en términos nominales o monetarios y la misma en términos reales.

en bolsa desde el año 1963 y en el Mercado Continuo español desde 1998. Actualmente, el Grupo Zeltia mantiene actividades en los sectores biofarmacéutico y el Sector de Química de Gran Consumo, y las empresas que integran el Grupo Zeltia en el primer sector son PharmaMar, S.A. Noscira, S.A., Genomica, S.A.U. y Sylentis, S.A.U. En el Sector Químico lo integran Zelnova, S.A. y Xylazel, S.A.

En esencia, la valuación que realiza Rubio (2003) se basa en el valor de PharmaMar, que es una empresa pionera a nivel mundial en el desarrollo de compuestos anti-cáncer derivados del mar. Utilizan de manera amplia los elementos teóricos que presentan Kellogg y Charnes (2000), sobre el método de Árboles de Decisión (Ecuación (4.43) y Figura 4.12).

Rubio (2003) señala que en la valuación de Zeltia, cada producto representa una opción de crecimiento que se debe valorar individualmente. Esto es, cada producto contiene a su vez diversas aplicaciones, y cada una de éstas se encuentran en una distinta fase de desarrollo, además de que tienen diferentes tiempos esperados de lanzamiento al mercado. Por lo tanto, es necesario realizar una valuación de cada aplicación por separado para obtener un valor más preciso.

En el proceso de modelación, Rubio (2003) indica que el valor de un fármaco está formado por la suma probabilística de una opción de venta y una opción de abandono. La opción de abandono, la define como aquella opción de no continuar con las siguientes etapas de I+D del proyecto y, por tanto, con esta opción, el fármaco o los fármacos en cuestión podrían alcanzar o no el mercado (Ecuación (4.44)). La opción de venta la conceptualiza como aquella opción con la cual el fármaco puede comercializarse en el mercado, a través de su correspondiente probabilidad histórica aplicada a la esperanza (media ponderada) de sus posibles rangos de ventas (Ecuación (4.45)).

Con base en la Ecuación (4.43), Rubio (2003) obtiene el VPNE para cada uno de los compuestos del portafolio de Zeltia y, posteriormente, realiza la suma de todas las opciones de crecimiento. Al resultado del valor del portafolio de compuestos, valuados al final de cada fase, la autora agrega el valor que tiene la empresa desde el punto de vista de sus negocios tradicionales.

Por último, Rubio (2003) indica que la valuación de Zeltia no es del todo correcta, ya que se basa en estudios de comportamiento del sector del tipo histórico, en particular, de finales de los años de la década de 1990, cuando en realidad lo que se debe estimar son los flujos de efectivo que genere el proyecto en años “futuros” y no “pasados”. Así, el “factor de crecimiento” de Zeltia se introduce en la valuación de la empresa a través de la Teoría de Opciones Reales, como se analizará en las siguientes secciones.

4.5.3 Valuación de Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas con Diagramas de Influencia

Demirer, Charnes y Kellogg (2003 y 2007)

Demirer, Charnes y Kellogg (2003 y 2007) proponen el uso de los Diagramas de Influencia (*Influence Diagrams, ID*)¹⁵⁴ como una herramienta efectiva para modelar y determinar los valores de las oportunidades de inversión que consisten de opciones sobre activos reales, es decir, opciones reales. Estos autores presentan un modelo de DI (Diagramas de Influencia) para

¹⁵⁴ Los Diagramas de Influencia representan uno de los métodos de modelación más importantes desarrollados para el análisis de decisiones.

valuar Agouron Pharmaceuticals, Inc. en términos de la suma de los valores de sus proyectos de I+D en fármacos. Esta tarea de valuación tiene como base trabajos anteriores de los mismos autores, Kellogg, Charnes y Demirer (1999), y Kellogg y Charnes (2000). Por lo tanto, construyen un modelo con Diagramas de Influencia para representar y resolver el mismo problema de valuación de Agouron Pharmaceuticals. Como se verá más adelante, algunas ideas y supuestos los toman de sus trabajos anteriores, por lo que se irán omitiendo algunos conceptos ya mencionados sobre todo en el caso de su trabajo de 2000, que ya fue explicado anteriormente.

Al igual que en sus trabajos de 1999 y 2000, Demirer, Charnes y Kellogg (2003 y 2007) comparan los valores calculados de Agouron Pharmaceuticals con los valores actuales de mercado en tiempos concretos durante el desarrollo de Viracept, que es un fármaco utilizado en tratar pacientes VIH positivos. También, los autores contrastan los valores obtenidos con el modelo de DI con los hallados a través de los modelos de Árboles de Decisión y Árboles Binomiales establecidos en Kellogg y Charnes (2000). Según los autores, el modelo de DI produce mejores estimaciones de los precios de la acción de Agouron Pharmaceuticals en comparación con los valores hallados utilizando Árboles Binomiales con la adición de una opción de crecimiento. Así, los autores concluyen sugiriendo que se puede modelar y valorar correctamente la flexibilidad administrativa de los proyectos utilizando la metodología del VPN dentro de un modelo de DI.

A finales de la década de 1990, Lander y Shenoy (1999)¹⁵⁵ propusieron el uso de los Diagramas de Influencia para representar la incertidumbre y la flexibilidad con el fin de poder valorar opciones reales. Un Diagrama de Influencia (DI) es una herramienta de modelación gráfica para representar la estructura subyacente de un problema y describir el conocimiento actual del tomador de decisiones acerca de la situación. Es decir, un DI no es más que una simple representación gráfica de un problema de decisión (Favato, 2001). Una importante ventaja de los Diagramas de Influencia es que la representación gráfica hace más fácil describir la incertidumbre y la flexibilidad administrativa. De este modo, se pueden representar de una forma gráfica y compacta los proyectos de inversión que incluyen decisiones secuenciales, o proyectos que tienen una estructura asimétrica debido a la flexibilidad administrativa, y esta característica produce que sea más fácil para los tomadores de decisiones entender aspectos complejos de un problema. Asimismo, debido a que la incertidumbre de las variables subyacentes más importantes, como las tasas de descuento, se pueden representar de manera compacta dentro del marco de DI, se tiene la posibilidad de utilizar el VPN para la tarea de valuación y, por lo tanto, no se requiere de portafolios replicadores (*replicating portfolios*) y argumentos de no arbitraje (o ausencia de arbitraje) para activos ilíquidos o ciertas probabilidades que son determinadas subjetivamente por el tomador de decisiones.

Como ya se ha venido discutiendo, un problema importante con las metodologías del Flujo Libre de Efectivo y del Valor Presente Neto es que utilizan una tasa de descuento individual para los flujos de efectivo riesgosos sin importar qué escenario genera estos flujos de efectivo. Sin embargo, en la mayor parte de los proyectos de inversión de la vida real, la flexibilidad incorporada en las decisiones futuras cambia la estructura de pago final (*payoff*) y las características del riesgo de un activo administrado activamente, lo que a su vez invalida el uso de una tasa de descuento constante. Por consiguiente, los métodos del Flujo Libre de Efectivo y

¹⁵⁵ Ver también los trabajos de Miller *et al.* (1976); y Shachter y Kenley (1989), que son de los primeros trabajos en tratar los Diagramas de Influencia en el análisis de decisiones. MILLER, A. C. *et al.*, "Development of Automated Aids for Decision Analysis", *Final Technical Report* (Stanford Research Institute, 1976). SHACHTER, R. y KENLEY, C., "Gaussian Influence Diagrams", *Management Science* (Vol. 35, 1989) pp. 527-550.

VPN fallan para valorar correctamente flujos de efectivo dependientes del escenario (*scenario-dependent*) cuando los proyectos están sujetos a una administración activa. Sin embargo, De Reyck *et al.* (2008) sugieren que es posible valorar adecuadamente la flexibilidad administrativa de los proyectos por medio de Árboles de Decisión siempre que se determinen apropiadamente las distintas tasas de descuento que se despliegan en los diferentes nodos de oportunidad (*chance nodes*). Brealey and Myers (2002) plantean un marco similar y sugieren dividir los proyectos en segmentos o sectores donde se pueda utilizar de forma aceptable la misma tasa de descuento. Precisamente, esta segmentación se puede manejar con relativa facilidad por medio de un DI.

Una importante ventaja con el modelo de DI es que la representación gráfica crece linealmente con el número de variables dentro del problema en tanto que los modelos basados en Árboles de Decisión y Árboles Binomiales crecen exponencialmente. De este modo, se pueden representar de una forma más compacta los problemas de decisión que incluyen fases secuenciales (como en el caso de opciones reales) y, por consiguiente, puede ser más fácil para el tomador de decisiones observar los distintos aspectos de un problema. Desde el punto de vista de los practicantes o profesionales (*practitioners*), una representación con DI es tanto intuitiva como compacta, por lo que es una poderosa herramienta para la comunicación, deducción y la representación a detalle del conocimiento sobre un problema del tomador de decisiones.

Además de ser una representación compacta, los DI también tienen ventajas en lo que se refiere a la solución de un problema. Es decir, la cuestión es separar la incertidumbre y la utilidad en formas funcionales separadas y luego resolver el problema localmente. Este enfoque conduce a una mejor eficiencia en lo que respecta a la etapa de solución, en particular, para problemas a gran escala. Además, la automatización de la representación de DI a través de software fácil de utilizar ha hecho relativamente popular este método para representar y resolver problemas de decisión.

Así, una vez que la utilidad e incertidumbre están determinadas correctamente, un DI es equivalente a un modelo de Árboles de Decisión, esto es, ambas técnicas de solución producen la misma estrategia óptima. Smith y Nau (1995) argumentan que bajo ciertas condiciones, un modelo con Árboles de Decisión producirá los mismos resultados que un modelo basado en opciones. Estos argumentos apoyan la idea de que los DI pueden ser una herramienta útil para representar y resolver problemas que involucran opciones reales.

En el caso de Agouron Pharmaceuticals, los autores plantean que el problema de decisión de la empresa incluye siete fases. En cada fase, la empresa primero analiza los resultados de los estudios clínicos de esta fase. Luego, toma la decisión referente a si continua o abandona el proyecto. Así, habiendo examinado estos resultados, la empresa tiene la opción de abandonar el proyecto al final de cada fase. Si la empresa decide abandonar el proyecto en una cierta fase, entonces se toma como fracaso el resultado para esa fase. Por consiguiente, el resultado de una cierta fase se encuentra representada por dos estados: *éxito* o *fracaso*. Sin embargo, este problema tiene una estructura asimétrica debido a que no están permitidos todos los resultados posibles en cada fase del proyecto. Por ejemplo, si se abandona el proyecto en la fase $t-1$, es decir, el resultado de esta fase es un fracaso, esto implica que para la fase t el proyecto estará abandonado. Por lo tanto, todos los resultados posibles de las fases restantes o remanentes habrán colapsado y se obtendrá una salida denominada *sin resultado*. Esta estructura asimétrica es común en muchos problemas que incluyen opciones reales. Sin embargo, aunque es posible utilizar la estructura asimétrica para simplificar la representación con Árboles de Decisión, la introducción de incertidumbres adicionales (tasas de descuento, inflación, volatilidad, etc.) en el modelo puede seguir siendo poco práctico para problemas a gran escala.

De esta manera, Demirer, Charnes y Kellogg (2003 y 2007) plantean el Diagrama de Influencia para Agouron Pharmaceuticals como se muestra en la Figura 4.13. En un DI, las decisiones, oportunidades (*chances*) y las variables de valor se encuentran representadas como nodos separados.

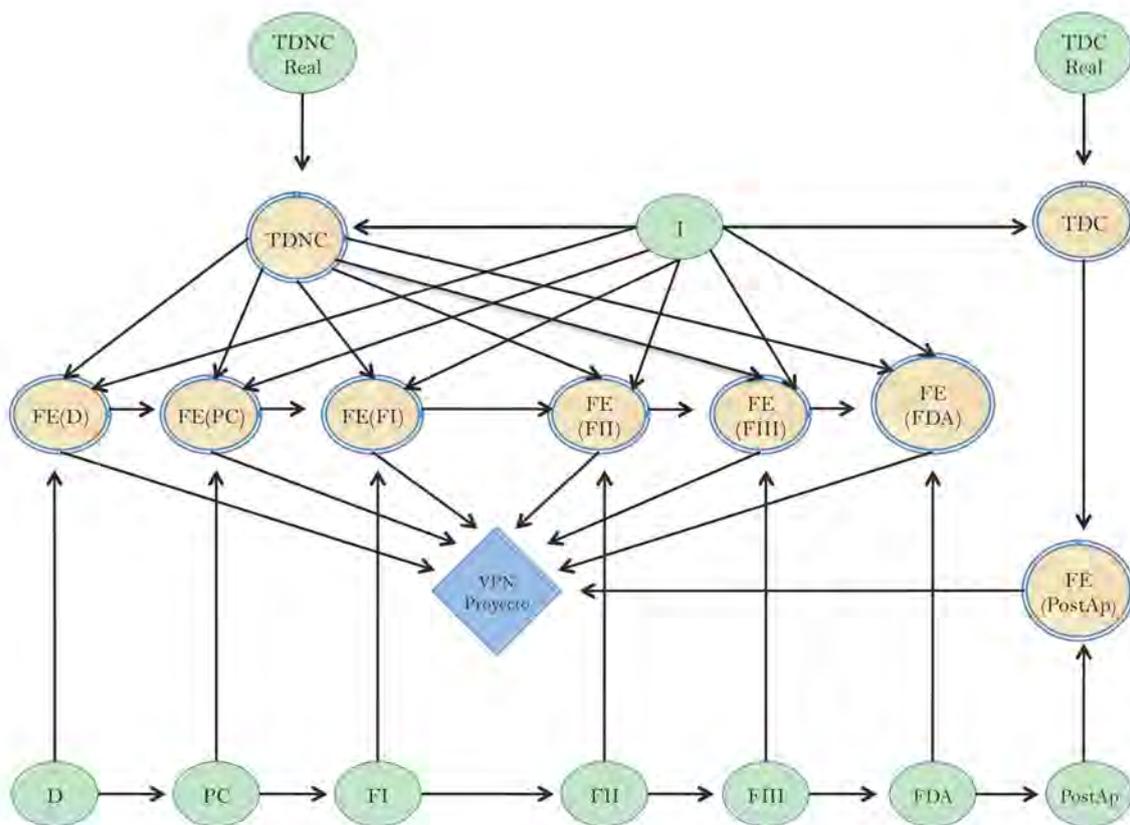


Figura 4.13: Representación con Diagramas de Influencia del Problema de Decisión de Agouron Pharmaceuticals, Inc., para el Fármaco Viracept (Demirer, Charnes y Kellogg, 2003 y 2007)

Nodos de Decisión: En un DI las decisiones disponibles para el tomador de decisiones se encuentran representadas por medio de nodos rectangulares. El proyecto de inversión consiste de siete etapas que son Descubrimiento, Preclínica, Fase I, Fase II, Fase III, Solicitud ante la FDA, y Post Aprobación. En cada fase, la empresa tiene dos alternativas: continuar o abandonar el proyecto. Sin embargo, la estructura del problema de decisión de Agouron Pharmaceuticals no requiere el uso de nodos de decisión, ya que, según los autores, la decisión está implícita en el resultado de cada fase. Específicamente, en cada punto de decisión, observando los resultados de cada etapa de desarrollo del proyecto, el tomador de decisiones tiene la opción de continuar o abandonar este proyecto. Por definición, una vez que se ha decidido que se debe abandonar el proyecto, entonces el resultado se considera como un fracaso; de lo contrario, se considera como un éxito. Por consiguiente, en el caso de opciones de abandono, el modelo de DI representa estas decisiones utilizando sólo nodos de oportunidad. Esta estructura asimétrica de las decisiones se encuentra representada a través de la distribución de probabilidad de las variables de oportunidad como se explica a continuación.

Nodos de Oportunidad: La incertidumbre se encuentra representada a través del uso de variables de oportunidad o casualidad (*chance variables*) simbolizadas como nodos en forma de óvalo con borde sencillo (óvalos verdes). El DI para Agouron Pharmaceuticals incluye diez variables de oportunidad. El nodo TDNC Real representa la tasa de descuento no comercial real (*real non-commercial discount rate*), el nodo I representa la inflación y el nodo TDC Real representa la tasa de descuento comercial real (*real commercial discount rate*). Cada una de estas tasas es una variable aleatoria que se utiliza en los cálculos del valor presente de los flujos de efectivo del proyecto para las diferentes etapas. La distribución de probabilidad para la inflación se obtiene utilizando los valores anuales de inflación durante el período de 1983 a 1997. Demirer, Charnes y Kellogg (2003 y 2007) aproximan la distribución continua para esta variable utilizando el método de banda mediana (*bracket-median method*) de Clemen (1997).¹⁵⁶ Sin embargo, advierten que existen otros métodos disponibles para discretizar distribuciones continuas. Los autores eligieron este método debido a que es uno de los más simples, puesto que la elección de un método de discretización no era el principal objetivo de su estudio. En Smith (1993)¹⁵⁷ se pueden estudiar otros métodos diferentes de discretización.

En el caso de TDNC Real y TDC Real, los autores utilizan 6% y 9%, respectivamente, para estar en congruencia con el modelo de Árboles de Decisión utilizado en Kellogg y Charnes (2000). Sin embargo, con un DI se tiene la posibilidad de asignar una distribución de probabilidad para tasas de rendimiento reales, lo que permite extender el modelo de Árboles de Decisión. Las siete variables de oportunidad restantes son D, PC, FI, FII, FIII, FDA, y PostAp. Estas variables representan los resultados inciertos (riesgosos) de las siete fases del proyecto definidos como éxito (*e*), fracaso (*f*) o sin resultado (*sr*) si ha fracasado la fase previa. Por ejemplo, en la Figura 4.13 el nodo PC representa el resultado incierto de la Fase Preclínica y tiene el espacio de estado (*e, f, sr*). El Cuadro 4.8 resume las variables representadas por los nodos del DI.

Como se mencionó anteriormente, una importante ventaja de los DI es la representación compacta de la incertidumbre en el modelo. Una flecha entre dos nodos de oportunidad indica una distribución de probabilidad condicional que enlaza las dos variables de oportunidad. Por ejemplo, la flecha que parte del nodo *D* al nodo *PC* indica que el resultado de la Fase Preclínica se encuentra condicionado al resultado de la Fase de Descubrimiento. De forma similar, la flecha que va de *FI* a *FII* indica que la distribución condicional de la Fase II es una consecuencia del resultado de la Fase I. Los autores implementan una estructura especial en el modelo al asignar el 100% de probabilidad a la salida *sin resultado* (*sr*) en la etapa *t* del proyecto si el resultado de la etapa *t-1* es ya sea *fracaso* o *sin resultado*. Así, por ejemplo, la distribución de probabilidad condicional para la Fase II dada la Fase I es

$$P(FII | FI) = \begin{cases} 0.75(e), 0.25(f), 0(sr) & \text{si } FI = e \\ 0(e), 0(f), 1(sr) & \text{si } FI = f \\ 0(e), 0(f), 1(sr) & \text{si } FI = sr. \end{cases}$$

¹⁵⁶ CLEMEN, R. C., *Making Hard Decisions. An Introduction to Decision Analysis* (South-Western College, 1997).

¹⁵⁷ SMITH, J. E., "Moment Methods for Decision Analysis", *Management Science* (Vol. 39, No. 3, 1993) pp. 340-358.

Cuadro 4.8: Resumen de los Nodos del Diagrama de Influencia para Agouron Pharmaceuticals, Inc.

Nodo	Descripción	Tipo de Nodo	Espacio de Estado
D	Resultados del Descubrimiento	Oportunidad (O)	{éxito (e), fracaso (f)}
PC	Resultados de los Ensayos Preclínicos	O	{e, f, sin resultado (sr)}
FI	Resultados de la Fase I	O	{e, f, sr}
FII	Resultados de la Fase II	O	{e, f, sr}
FIII	Resultados de la Fase III	O	{e, f, sr}
FDA	Resultados de la Solicitud ante la FDA	O	{e, f, sr}
PostAp	Resultados de la Post Aprobación	O	{Productos de baja cuota de mercado o productos perro (bm), por debajo del promedio (dp), promedio (p), por encima del promedio (ep), innovación científica-tecnológica (i)}
TDNC Real	Tasa de Descuento No Comercial Real	Determinista (D)	{6%}
TDC Real	Tasa de Descuento Comercial Real	Determinista (D)	{9%}
I	Inflación	O	{3.18%, 4.00%, 4.20%}
TDNC	Tasa de Descuento No Comercial	D	
TDC	Tasa de Descuento Comercial	D	
FE(D)	Flujo de Efectivo de la Fase de Descubrimiento	D	
FE(PC)	Flujo de Efectivo de la Fase Preclínica	D	
FE(FI)	Flujo de Efectivo de la Fase I	D	
FE(FII)	Flujo de Efectivo de la Fase II	D	
FE(FIII)	Flujo de Efectivo de la Fase III	D	
FE(FDA)	Flujo de Efectivo en la Fase de Solicitud ante la FDA	D	
FE(PostAp)	Flujo de Efectivo Post Aprobación	D	
VPN (Proyecto)	Valor Presente Neto del Proyecto	Valor (V)	

Fuente: Demirer, Charnes y Kellogg (2003 y 2007)

Al utilizar las distribuciones de probabilidad condicionales en el Diagrama de Influencia se tiene la posibilidad de factorizar la incertidumbre global en factores locales. En el marco de Agouron Pharmaceuticals, esto significa que el resultado de la etapa t es independiente del resultado de la etapa $t - 2$ dado el resultado de la etapa $t - 1$. Por ejemplo, conocer el resultado de la Fase III es todo lo que se necesita para inducir el resultado de la Fase de Solicitud ante la FDA. En términos matemáticos esto significa que $P(FDA | D, PC, FI, FII, FIII) = P(FDA | FIII)$. La estructuración de los nodos D , PC , FI , FII , $FIII$ y $PostAp$ en el DI representa una factorización de la incertidumbre dada por la siguiente expresión

$$P(D, PC, FI, FII, FIII, FDA) = P(D) \cdot P(PC | D) \cdot P(FI | PC) \cdot P(FII | FI) \cdot P(FIII | FII) \cdot P(FDA | FIII) \cdot P(PostAp | FDA).$$

En cada fase, la incorporación de la incertidumbre en los resultados obtenidos está constituida por la opción de abandonar el proyecto. Así, una vez que se decide abandonar el proyecto en una cierta fase, entonces el resultado se considera como un fracaso.

Nodos deterministas: Además de las variables de oportunidad, los autores utilizan ovalos dobles para representar las variables deterministas que sólo tienen un posible resultado dado el estado de sus antecesores. Una variable determinista es un caso especial de una variable de oportunidad que asume un valor determinista único como una función de sus antecesores. Para cada variable determinista, los autores definen una función matemática que produce su valor. Asimismo, los autores utilizan dos grupos de nodos deterministas. El primer grupo consiste de variables *TDNC* y *TDC*, es decir, las tasas de descuento no comercial y comercial nominales. Luego, las variables son funciones deterministas de sus antecesores probabilísticos, esto es,

$$TDNC = [(1 + I) \cdot (1 + TDNC \text{ Real})] - 1.$$

$$TDC = [(1 + I) \cdot (1 + TDC \text{ Real})] - 1.$$

El segundo grupo de variables deterministas se compone de variables de flujos de efectivo para cada una de las siete fases del proyecto: $FE(D)$, $FE(PC)$, $FE(FI)$, $FE(FII)$, $FE(FIII)$, $FE(FDA)$ y $FE(PostAp)$. Los autores eligen definir localmente las variables de flujo de efectivo para cada fase, ya que esto simplifica el DI tanto en términos de representación como de solución. El valor de cada variable de flujo de efectivo se encuentra determinado por el resultado de la fase en cuestión, por las cifras proyectadas de costos/ingresos y por los valores de la tasa de descuento e inflación. Los autores utilizan la tasa de descuento no comercial para las fases que van desde el descubrimiento hasta la Solicitud ante la FDA, y la tasa de descuento comercial para la fase comercial, es decir, *PostAp*. Por ejemplo, los autores consideran la primera fase que corresponde a la fase de descubrimiento (*D*). La duración que se estima para esta fase es de un año y el costo se calcula en US\$2,200.¹⁵⁸ Luego, si el tomador de decisiones decide abandonar el proyecto en una fase particular, entonces al resultado se le considera como un fracaso y queda la situación de haber realizado los gastos correspondientes en esta fase. Sin embargo, si el tomador de decisiones decide continuar con el proyecto, al resultado se le considera como un éxito y el aporte de flujo de efectivo es cero para esa fase particular. Por consiguiente, el nodo de flujo de efectivo para la fase de descubrimiento $FE(D)$, comprende la siguiente ecuación

$$FE(D) = \begin{cases} 0 & \text{si } D = e \\ \frac{-2,200}{(1 + TDNC)} & \text{si } D = f. \end{cases}$$

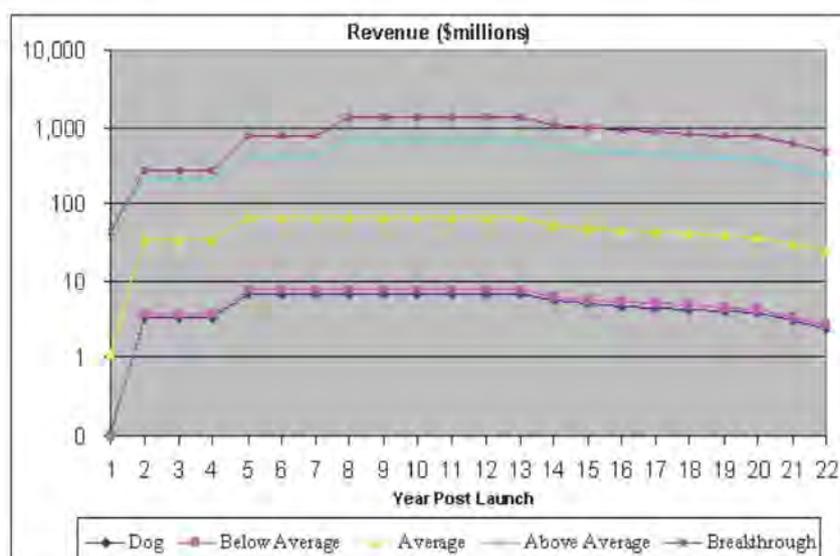
Así, dado el estado de la tasa de descuento no comercial y el resultado de la fase de Descubrimiento, $FE(D)$ no tiene incertidumbre. Sin embargo, a medida que se continua en el proyecto, se toman en cuenta los efectos de la inflación, así los nodos restantes de flujo de efectivo contienen la variable de inflación como un parámetro (*input*) adicional. Luego, si se considera la siguiente fase, es decir, la Fase Preclínica. Según los autores, los ensayos preclínicos tienen una duración de tres años y el costo total estimado para esta fase es de US\$13,800. Asimismo, los autores consideran que este costo se distribuirá por igual durante esta fase, así que dividen en tres partes este costo estimado total. Sin embargo, ya que estos costos se encuentran definidos en términos actuales, los autores incrementan los costos con la tasa de inflación. Por último, se determina el VPN para los flujos de efectivo de esta fase descontando con la tasa de descuento no comercial. Luego, si se opta por abandonar el proyecto después de la Fase Preclínica, el flujo de efectivo cometido es el que se ha gastado hasta la fase previa $FE(D)$, más el que se ha desembolsado en la fase actual, es decir,

¹⁵⁸ Los autores señalan que las cifras de costos e ingresos están en US\$000s.

$$FE(PC) = \begin{cases} 0 & \text{si } D = e \\ \frac{-2,200}{(1+TDNC)} - \frac{13,800}{3} \left[\frac{(1+I)}{(1+TDNC)^2} + \dots + \frac{(1+I)^3}{(1+TDNC)^4} \right] & \text{si } FI = f \\ 0 & \text{si } PC = sr. \end{cases}$$

De forma similar se expresan las variables de flujo de efectivo para todas las fases no comerciales que van desde el Descubrimiento hasta la Solicitud ante la FDA. La fase final es la fase de Post Aprobación, en la cual salen a escena las estimaciones de los ingresos. También, de forma similar se plantea la variable de flujo de efectivo para esta fase $FE(PostAp)$, sin embargo, aquí se utiliza para los cálculos la tasa de descuento comercial. Los autores usan los cálculos anuales de ingresos para los próximos 23 años después del lanzamiento del producto (Gráfica 4.6), que los toman de Kellogg y Charnes (2000). De esta manera, se tienen cinco series de cálculos de ingresos cada una para un resultado particular de la etapa final, desde productos de baja cuota de mercado o productos perro (*dog*) hasta productos que son una innovación científica-tecnológica (*breakthrough*). Los cálculos de ingresos se encuentran definidos en términos de valores futuros, por lo que no aparece la inflación en las fórmulas; sin embargo, los autores descuentan estos números con la tasa de descuento comercial. Por lo tanto, el flujo de efectivo para esta fase incluye lo que se ha incurrido en costos acumulados hasta ese momento más el VPN de los ingresos para los próximos 23 años. Es claro que estos flujos de ingresos serán una función del resultado de esta fase.

Gráfica 4.6: Flujo de Ingresos (en millones de dólares y en escala logarítmica) para Nuevos Fármacos por Categoría de Calidad (Fuentes: Años 1 a 13 Myers y Howe (1997),¹⁵⁹ Años 14 a 24 de OTA¹⁶⁰) (Demirer, Charnes y Kellogg, 2003 y 2007)



¹⁵⁹ MYERS, S. C. y HOWE, C. D., "A Life-Cycle Financial Model of Pharmaceutical R&D", *Program on the Pharmaceutical Industry* (MIT, 1997).

¹⁶⁰ La *Office of Technology Assessment* (OTA), fue una agencia del Congreso de Estados Unidos de 1972 a 1995.

Así, se tiene la siguiente expresión

$$FE(PostAp) = \begin{cases} -Costos(FDA) + \frac{-42,843}{(1+TDC)^{14}} + \dots + \frac{270,727}{(1+TDC)^{36}} & \text{si } PostAp = i \\ -Costos(FDA) + \frac{-42,843}{(1+TDC)^{14}} + \dots + \frac{135,363}{(1+TDC)^{36}} & \text{si } PostAp = ep \\ -Costos(FDA) + \frac{-6,407}{(1+TDC)^{14}} + \dots + \frac{13,537}{(1+TDC)^{36}} & \text{si } PostAp = p \\ -Costos(FDA) + \frac{-84,674}{(1+TDC)^{14}} + \dots + \frac{1,521}{(1+TDC)^{36}} & \text{si } PostAp = dp \\ -Costos(FDA) + \frac{-93,141}{(1+TDC)^{14}} + \dots + \frac{1,353}{(1+TDC)^{36}} & \text{si } PostAp = bm \\ 0 & \text{si } PostAp = sr. \end{cases}$$

donde el término $Costos(FDA)$ representa la suma de los costos de todas las etapas anteriores inclusive la solicitud ante la FDA, es decir, abarca desde la etapa de Descubrimiento hasta la Solicitud ante la FDA. También es importante recordar las respectivas abreviaciones, esto es, productos de baja cuota de mercado o productos perro (bm), por debajo del promedio (dp), promedio (p), por encima del promedio (ep), innovación científica-tecnológica (i).

Nodo de valor: En este nodo se calcula el VPN del proyecto en su conjunto. Este valor es simplemente la suma de los aportes de cada etapa del proyecto, es decir,

$$VPN(Proyecto) = \sum_{s=D}^{PostAp} FE(s). \quad (4.46)$$

Los resultados de la valuación de Agouron Pharmaceuticals con base en el modelo de Diagramas de Influencia se muestran más adelante en el Cuadro 4.9. En este cuadro, los autores comparan los resultados con DI con los obtenidos por medio de Árboles de Decisión y Árboles Binomiales. Es importante recordar que Demirer, Charnes y Kellogg (2003 y 2007), calculan el valor de Agouron Pharmaceuticals como la suma de los valores de sus proyectos actuales, que por mucho Viracept es el más importante.

Según los autores, una ventaja del enfoque de DI es que la valuación del proyecto para ciertas fechas seleccionadas se lleva a cabo simplemente incorporando evidencia sobre fuentes de incertidumbre en el problema. Por ejemplo, en la fecha del 20 de octubre de 1994, se sabía que la Fase de Descubrimiento había sido exitosa de modo que se introduce como evidencia al nodo que representa el resultado para esta fase, es decir, nodo D . Los autores argumentan que sus resultados muestran que los DI pueden ser una poderosa alternativa a los métodos basados en Árboles de Decisión y Árboles Binomiales. De hecho, con base en el Cuadro 4.9 se observa que se obtienen mejores estimaciones en 4 de 5 fechas seleccionadas. Además, con los DI es posible modelar de manera efectiva las tasas de descuento dependientes del escenario, es decir, las tasas de descuento aplicables a los flujos de efectivo dependientes de la trayectoria o de decisiones anteriores que resultan de la flexibilidad administrativa, lo que a su vez hace posible usar una metodología con base en el VPN para valuar opciones reales. En el caso de Agouron

Pharmaceuticals, una simple modificación en las tasas de descuento mejora la capacidad predictiva del modelo y conduce a mejores estimaciones para el valor de la empresa en comparación con los Árboles de Decisión y Árboles Binomiales.

En resumen, el proceso de construcción de los Diagramas de Influencia requiere de la comunicación entre analistas y tomadores de decisión con el fin de obtener un mejor modelo. En lo que respecta a la solución, los DI utilizan argumentos de independencia condicional que permiten la factorización de la incertidumbre global en campos más pequeños y locales.

4.5.4 Valuación de Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas con Árboles Binomiales

Como se analizó en el Capítulo II, los árboles binomiales se pueden resolver a través de dos formas, una de ellas es utilizando las probabilidades neutrales al riesgo y la otra es con el uso de portafolios replicadores del mercado. Ambos caminos producen el mismo resultado pero el enfoque de replicación se vuelve más difícil de aplicar. Cassimon *et al.* (2004) señalan que aunque el modelo binomial permite manipular la metodología de valuación para incorporar las distintas fases del proceso de desarrollo de un fármaco, su intuitiva simplicidad es de algún modo errónea, ya que sigue siendo un método numérico, que es inferior a los modelos que proporcionan una solución en forma cerrada.

Kellogg y Charnes (2000)

Kellogg y Charnes (2000) también emplean el Modelo de Árboles Binomiales para valorar Agouron Pharmaceuticals, Inc., incorporando el concepto de una opción de crecimiento. La opción de crecimiento se encuentra representada por un segundo árbol binomial para una Nueva Entidad Molecular (*New Molecular Entity*, NME) cuyo valor en el tiempo de lanzamiento de la primera NME se adiciona a la última rama del primer árbol binomial de esta NME. Este enfoque toma en cuenta el análisis de Copeland (1998)¹⁶¹ de opciones arco iris compuestas, y la descripción de Amram y Kulatilaka (1999) de revaluaciones periódicas de las decisiones utilizando un enfoque binomial.

Los parámetros clave para el árbol binomial son: (i) valor presente del activo, V ; (ii) desviación estándar del activo, σ ; (iii) tasa libre de riesgo, r ; (iv) cantidad y calendario de los precios de ejercicio; y (v) probabilidad de continuar con la siguiente etapa o fase de desarrollo. Como ya se indicó en el Capítulo II, el Modelo de Árboles Binomiales tiene en cuenta el marco de la valuación neutral al riesgo sugerido por Cox, Ross y Rubenstein (1979). Su elemento clave se encuentra basado en que los valores de la opción son independientes de las preferencias por el riesgo de los inversionistas y, por lo tanto, se obtienen las mismas valuaciones cuando se asume que todo el mundo es neutral al riesgo. Este importante supuesto simplifica los cálculos eliminando la necesidad de estimar una prima de riesgo en la tasa de descuento.

De este modo, el valor presente del activo V , se halla descontando el valor de los flujos de efectivo esperados de la comercialización del fármaco en el tiempo cero, es decir,

¹⁶¹ COPELAND, T., "A Practitioners View of Applications of Real Options", *Second Annual Real Options Conference* (1998).

$$V = \sum_{j=1}^5 q_j \sum_{t=1}^T \frac{FEC_{jt}}{(1+r_c)^t} \quad (4.47)$$

Tomando en cuenta la Figura 2.1, se presenta un árbol binomial de cinco períodos para el activo subyacente V , dado por la Figura 4.14.

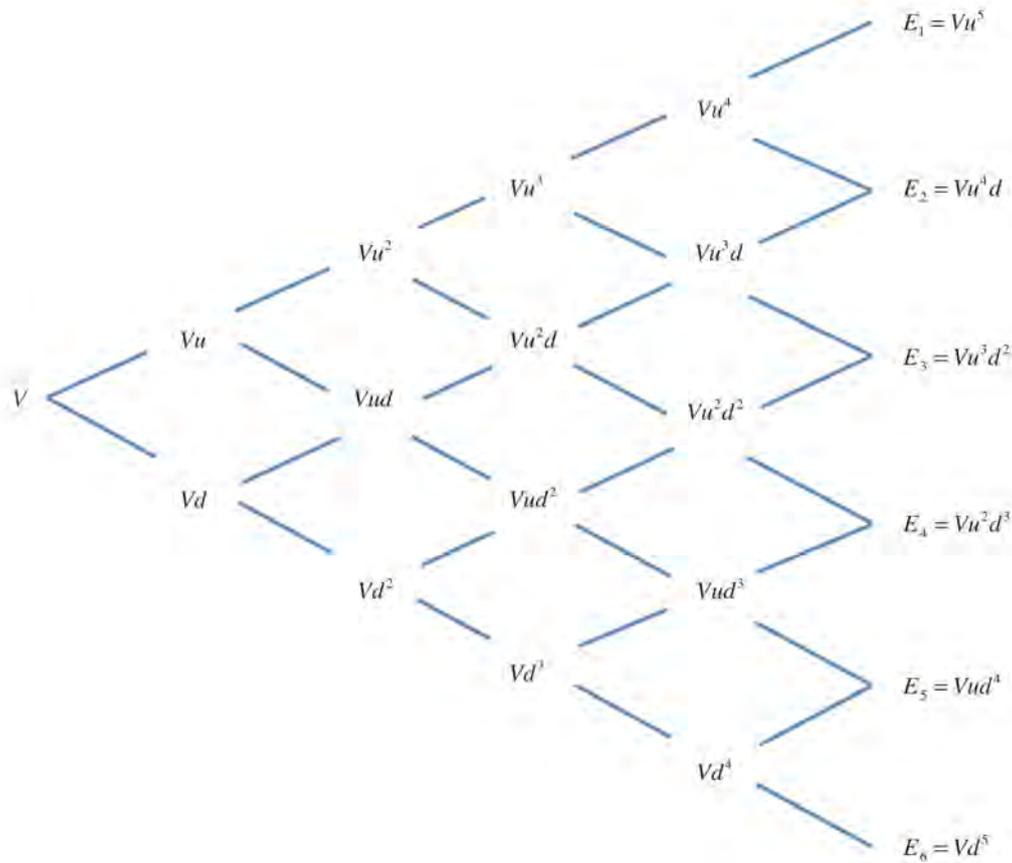


Figura 4.14: Árbol Binomial con Cinco Períodos para el Activo V

Kellogg y Charnes (2000) con base en Amram y Kulatilaka (1999), fijan $u = e^\sigma$ y $d = e^{-\sigma}$. Así, puesto que se quiere que el valor de la NME crezca de V a un valor máximo de h después de l años, se necesita que $h = Vu^l = Ve^{\sigma l}$. El valor de h representa el valor presente de un fármaco que es una innovación científica o tecnológica (*breakthrough drug*) en el tiempo de lanzamiento. De esta manera, los autores utilizan la siguiente relación para el parámetro de volatilidad: $\sigma = (1/l)\ln(h/V)$.

El siguiente paso es agregar el valor de la opción de crecimiento. La idea, es que el hecho de incurrir en el desarrollo de una NME inicial es equivalente a la compra de una opción de compra (*call option*) sobre el valor de una NME posterior. Al acoplarse en el desarrollo de la NME inicial, Agouron Pharmaceuticals obtiene el derecho, pero no la obligación, para desarrollar una siguiente NME. Las hipótesis para la opción de crecimiento son las mismas que en el caso de la primera opción. Luego, en el tiempo de lanzamiento de la primera NME, se agrega el valor de la opción de crecimiento a cada uno de los valores E_k de la primera NME.

Una vez que se ha completado el árbol binomial con los valores del activo, el siguiente paso es determinar los posibles pagos finales (*payoffs*) y regresar en el árbol utilizando las probabilidades neutrales al riesgo. Ya que el lanzamiento de una NME tiene un valor grande (incluso si es un producto de baja cuota de mercado o producto perro (*dog*)) con relación al desembolso en I+D del último año (precio de ejercicio), en muy raras veces el posible pago final se vuelve cero.

Kellogg y Charnes (2000) utilizan la Ecuación (4.48) (ver Ecuaciones (2.64)) para determinar las probabilidades neutrales al riesgo.

$$q = \frac{\exp(r\delta t) - d}{u - d}, \quad (4.48)$$

donde la tasa libre de riesgo r , es la tasa de interés del *Treasury Bill* (*T-Bill*) a 10 años del gobierno de Estados Unidos.

A medida que los valores de la opción se mueven hacia atrás en el árbol binomial, también se ajustan por la probabilidad de éxito en esa fase de desarrollo θ_j , y por el costo de desarrollo en ese año FED_j . Por consiguiente, los valores de la opción se encuentran determinados por

$$F_j^{n-1} = \text{máx}\left\{\exp(-r\delta t)\left[qV_{j+1}^n + (1-q)V_j^n\right] * \theta_j - FED_j, 0\right\}. \quad (4.49)$$

Finalmente, Kellogg y Charnes (2000) presentan sus resultados de la valuación de Agouron Pharmaceuticals, Inc. Las valuaciones las realizan en fechas seleccionadas sobre todo porque las fechas finales de los años fiscales son valiosas en el ejercicio de la valuación, ya que el informe 10-K presentado ante la *Securities and Exchange Commission* (SEC)¹⁶² señala qué proyectos estaban programados y en qué etapa. Rara vez se anunció el abandono de un proyecto. Esto dio como resultado que se incluyeran en la valuación proyectos potenciales cuando en realidad no eran parte del programa de desarrollo para las valuaciones llevadas a cabo en otras fechas a parte de los años fiscales.

El Cuadro 4.9 resume las valuaciones de Agouron Pharmaceuticals, Inc. Se observa que los tres Modelos de Árboles de Decisión, Árboles Binomiales y Diagramas de Influencia, valúan relativamente bien la empresa cuando todos los proyectos se encontraban en la Fase I, pero los valores calculados no concordaban con el precio actual de la acción a medida que Viracept se abría camino a través del proceso de desarrollo. Por consiguiente, según lo autores, parece que los inversionistas tenían distintos supuestos respecto a las etapas de desarrollo posteriores a esta NME que no habían hecho para la NME original determinada en el modelo. De ser así, Kellogg y Charnes (2000) esperarían que la valuación producida por el modelo sea mucho más cercana al precio actual de la acción.

¹⁶² La SEC Form 10-K es un reporte anual que la mayoría de empresas públicas declaran o informan a la *U.S. Securities and Exchange Commission*.

Cuadro 4.9: Valuación de Agouron Pharmaceuticals, Inc., realizada por Demirer Charnes y Kellogg (2003 y 2007)¹⁶³

Fecha	Precio de la Acción (US\$)	Valuación con Diagramas de Influencia (US\$)	Valuación con Árboles de Decisión (US\$)	Valuación con Árboles Binomiales (US\$)
30/06/1994	5.63	5.17 (-8.17%)	4.31 (-23.44%)	4.51 (-19.89%)
20/10/1994	5.63	6.56 (+16.52%)	5.70 (+1.22%)	5.87 (+4.08%)
30/06/1995	11.81	10.93 (-7.45%)	7.17 (-39.28%)	8.51 (-27.94%)
30/06/1996	19.50	13.61 (-30.20%)	10.26 (-47.38%)	10.44 (-46.46%)
23/12/1996	33.88	18.40 (-45.70%)	15.05 (-55.57%)	15.45 (-54.39%)

Fuente: Kellogg, Charnes y Demirer (1999); Kellogg y Charnes (2000); Demirer, Charnes y Kellogg (2003 y 2007).

También se observa en el Cuadro 4.9 que la inclusión de la opción de crecimiento en el valor de la opción inicial no incrementa de forma significativa el valor de esta opción. Según lo autores, esto se debe a que el valor de un proyecto de investigación (representado como una opción de crecimiento) es bajo con relación a la NME inicial. Este valor relativamente bajo tiene un mayor descuento como resultado de multiplicar las probabilidades de éxito en la opción inicial.

Kellogg y Charnes (2000) concluyen indicando que la Teoría de Opciones Reales es una herramienta muy recomendable para valorar una empresa biotecnológica. La utilización de supuestos o hipótesis promedio funciona bien cuando los proyectos se encuentran en la Fase I o antes y se conoce poco acerca del fármaco. A medida que los proyectos se mueven a la Fase II y más adelante, se deben utilizar supuestos más específicos en relación con el tiempo de lanzamiento, tamaño del mercado y la probabilidad de éxito, con el objetivo de obtener una mejor aproximación para el valor de la empresa.

Borissiouk y Peli (2001)

Borissiouk y Peli (2001) argumentan que la complejidad inherente de los modelos de tiempo continuo en comparación con el fácil entendimiento e implementación de los modelos de tiempo discreto, conduce a que la primera categoría de modelos no sea del todo apropiada para valorar proyectos biotecnológicos de I+D. La razón de esto, es que en la industria biotecnológica nueva información estratégicamente importante llega en puntos discretos de tiempo y no de manera continua; en términos de opciones reales, el valor del activo subyacente cambia en el tiempo. Es así que estos autores utilizan el Modelo de Árboles Binomiales para valorar el proyecto que incorpora una opción compuesta para el caso de Serono International S.A.

Como se discutió en los Capítulos II y III, la aplicación práctica del Modelo de Árboles Binomiales para la valuación de opciones reales requiere de los siguientes pasos:

¹⁶³ Los valores entre paréntesis son las diferencias representadas en porcentaje entre el precio actual de la acción y el precio proporcionado por cada método de valuación.

- ▶ construcción del árbol de eventos del activo subyacente.
- ▶ construcción del árbol de la opción utilizando el marco de optimización.

En la construcción de los árboles binomiales, los autores aplican un paso temporal de un año, ya que, por lo general, el proceso de desarrollo de proyectos biotecnológicos se detiene ya sea después de finalizar una etapa de I+D o debido a la escasez de recursos financieros. Al final de cada año, Serono International, al igual que otras empresas biotecnológicas, estima el valor de su portafolio de I+D y realiza más decisiones de inversión. Por consiguiente, cada nodo del árbol de eventos se aproxima a la fecha de asignación de recursos en I+D, cuando la empresa decide si continúa (o no) financiando el proyecto de I+D.

Para asegurar la naturaleza recombinante del árbol de eventos, los autores utilizan la relación $u = 1/d$. Asimismo, para determinar los factores de “subida” y “bajada” utilizan las fórmulas que se muestran abajo, donde σ es la desviación estándar anual de los rendimientos del Proyecto X obtenidos mediante simulación Monte Carlo, con un valor de $\sigma = 49.17\%$.

$$u = \exp(\sigma\sqrt{T/N}) = 1.6351,$$

$$d = \exp(-\sigma\sqrt{T/N}) = 0.6115,$$

donde T es la vida de la opción compuesta (cinco años) y N es el número de períodos (cinco períodos). También, los autores asumen que en la construcción del árbol binomial la desviación estándar anual del rendimiento del proyecto permanece constante durante la vida de la opción compuesta. Este supuesto permite utilizar los mismos factores de “subida” y “bajada”

Para el caso del Proyecto X, el proceso de desarrollo y comercialización consiste de cuatro decisiones de inversión:

1. Invertir al comienzo de la Fase II
2. Invertir al comienzo de la Fase III
3. Invertir para presentar la solicitud de aprobación del fármaco
4. Gastos para comercializar el fármaco X aprobado

De esta manera, al invertir en una cierta fase de I+D, la empresa adquiere a cambio la opción sobre la siguiente fase del Proyecto X. Por lo tanto, los precios de ejercicio del modelo binomial como en el modelo de opción compuesta de Carr, se encuentran representadas por inversiones “en etapas”. Borissiouk y Peli (2001) también asumen que una parte de los costos de la fase de lanzamiento (esto es, el 80% de los costos totales de comercialización) es estocástico contrario a todas las otras inversiones. Para modelar la parte estocástica de los costos de lanzamiento, construyen un árbol de eventos y llevan a cabo simulación Monte Carlo para estos costos y obtienen el valor de 47.33% para la volatilidad de sus rendimientos. Luego, esta volatilidad la utilizan para construir el árbol de eventos de la parte flotante de los costos de comercialización.

Como se ha indicado previamente, las inversiones en etapas son particularmente dependientes del riesgo tecnológico. De este modo, los autores suponen que el riesgo tecnológico se encuentra incorrelacionado con la economía. La parte del riesgo de un activo que no está correlacionada con el portafolio de mercado se le conoce como “riesgo único”. Los inversionistas que mantienen activos con riesgo único no deben ser premiados, ya que pueden diversificarse totalmente. En la industria biotecnológica, el riesgo único de los proyectos de I+D se encuentra representada por el riesgo tecnológico. Por lo tanto, según los autores, esto justifica el uso de la tasa libre de riesgo para descontar las inversiones de I+D.

En el modelo binomial, como en el modelo de opción compuesta de Carr, se tratan en forma separada las incertidumbres tecnológicas y económicas. Los autores incluyen la incertidumbre económica en el árbol de eventos, y la incertidumbre tecnológica la toman en cuenta en la probabilidad de éxito. Para los cálculos en el árbol binomial, los autores utilizan las probabilidades neutrales al riesgo dadas por

$$q = \frac{\exp(r\delta t) - d}{u - d} = 0.4166,$$

$$(1 - q) = 0.5833.$$

Haciendo los respectivos cálculos en cada nodo del árbol binomial de la opción con el fin de llegar al primer nodo, los autores obtienen el valor de US\$55.1 millones de dólares que es el valor presente del Proyecto X, que incluye el valor de la opción de abandonar el proceso de desarrollo del fármaco X en cualquier fase cuando este fármaco sea no rentable. Por consiguiente, esta cantidad es el valor del Proyecto X considerando la flexibilidad de los directivos en conducir proactivamente el proceso de I+D y deteniendo el proyecto si se tornan desfavorables las condiciones del mercado. Luego, el valor de la flexibilidad para abandonar el proyecto se obtiene a partir de la siguiente expresión

$$\begin{aligned} \text{Valor de la Flexibilidad} &= \text{Valor del Proyecto X con Flexibilidad} \\ &- \text{Valor del Proyecto X sin Flexibilidad.} \end{aligned}$$

El segundo término, es el valor del Proyecto X que se obtiene a partir de la técnica del Valor Presente Neto Esperado utilizada por Serono International S.A. De esta manera, los autores obtienen que

$$\text{Valor de la Flexibilidad} = \text{US\$55.1} - \text{US\$53.1} = \text{US\$2 millones de dólares.}$$

Por lo tanto, el valor que crean los directivos de esta empresa a través del abandono del Proyecto X en cualquiera de las cuatro etapas, siempre que las condiciones del mercado sean desfavorables, es igual a US\$2 millones de dólares.

Borissiouk y Peli (2001) utilizan este mismo modelo de árbol binomial para obtener el valor de la oportunidad (opción) de crecimiento del Proyecto X. Así, con base en la investigación de diversas áreas terapéuticas, concluyen que el Proyecto X tiene oportunidades de seguimiento (*follow-on opportunities*). Los autores eligen una de ellas a la que nombran Proyecto Y, con la finalidad de mostrar el cálculo de la opción de crecimiento. De esta manera, el financiamiento del Proyecto X da acceso no sólo a sus propios flujos de efectivo futuros sino que también a una opción de compra representada por el Proyecto Y de seguimiento. Esta opción de crecimiento permite capturar el valor estratégico del proyecto inicial representado por una área terapéutica adicional. Los autores toman la misma duración de las fases clínicas del proyecto inicial para el caso de las fases clínicas del Proyecto Y.

Al igual que el Proyecto X, los autores construyen un árbol de eventos y un árbol para la opción del Proyecto Y. También, suponen que la incertidumbre económica del proyecto de seguimiento se encuentra conducida por los mismos factores económicos que en el caso del Proyecto X. Por consiguiente, asumen que la volatilidad del proyecto de seguimiento es muy parecida a la volatilidad del proyecto inicial. La explicación de esto, es que ambos proyectos versan con la misma molécula y áreas terapéuticas objetivo similares. Esto implica que el valor

del Proyecto Y sigue la misma magnitud de los movimientos hacia arriba y hacia abajo en el modelo estocástico que se ha determinado para el Proyecto X.

Luego de ajustar los precios de ejercicio y las probabilidades tecnológicas, y tras hacer varios supuestos, encuentran la cifra de US\$95.9 millones de dólares como el valor combinado del Proyecto X, que incluye las oportunidades de crecimiento y de flexibilidad.

Una de las conclusiones de Borissiouk y Peli (2001), es que el Modelo de Árboles Binomiales resulta ser la técnica más apropiada para valorar proyectos biotecnológicos y es claramente un complemento a la técnica tradicional del Valor Presente Neto Esperado (VPNE). La razón de esto, según los autores, es que este modelo toma en cuenta tanto la incertidumbre técnica (tecnológica o científica) y económica, y la naturaleza secuencial de los proyectos de I+D. Además, la información en los proyectos biotecnológicos llega de una forma discreta, y este proceso se aproxima adecuadamente con árboles binomiales.

Rubio (2003)

Al igual que Kellogg y Charnes (2000), Rubio (2003) utiliza los elementos teóricos sobre el Modelo de Árboles Binomiales presentados por Amram y Kulatilaka (1999), y fija $u = e^{\sigma\sqrt{\delta t}}$ y $d = e^{-\sigma\sqrt{\delta t}}$. En este caso, la autora encuentra el valor de σ a partir del cálculo de la volatilidad de los flujos de efectivo. También, en opinión de la autora, la expresión $\sigma = (1/t)\ln(h/V)$ mostrada por Kellogg y Charnes (2000), no es una volatilidad, ya que el logaritmo natural del cociente de dos cantidades en períodos sucesivos supone una “tasa de variación” al utilizar las cifras al inicio y al final y dividir entre el número de períodos y, en todo caso, lo que hacen es determinar la tasa de variación media de los flujos de efectivo. Después, Rubio (2003) lleva a cabo una valuación de los distintos fármacos de Zeltia a través de arboles binomiales, y esta valuación determina una opción de crecimiento.

Después de emplear diversos modelos de valuación, Rubio (2003) presenta una síntesis que se muestra en el Cuadro 4.10 con los resultados de la valuación de Zeltia.

Cuadro 4.10: Valuación de Zeltia con diversos Modelos llevada a cabo por Rubio (2003)

Árboles de Decisión	Árboles Binomiales	Modelo de Margrabe (1978)	Modelo de Carr (1988)
\$6,48 euros (valuación al principio de cada fase)	\$7,91 euros (valuación al final de cada fase con $\sigma = 65.79\%$)	\$9,58 euros (valuación que incluye probabilidad en costos)	\$9,38 euros (valuación que incluye probabilidad en costos)
\$7,14 euros (valuación al final de cada fase)	\$8,13 euros (valuación al final de cada fase con $\sigma = 26\%$)	\$8,21 euros (valuación que no incluye la probabilidad en costos)	

Fuente: Rubio (2003).

Rubio (2003) concluye señalando que el Modelo de Árboles de Decisión no incluye la proyección de flujos de efectivo hacia delante y simplemente se remite a datos históricos con la asignación de ciertas probabilidades de ocurrencia, por lo que es más completa la valuación que proporcionan los métodos que tienen como base la Teoría de Opciones Reales. Sin embargo, con base en los resultados que muestra (Cuadro 4.10) existe poca diferencia en la valuación entre los Árboles de Decisión (al final de cada fase) y los Árboles Binomiales, por lo que bajo las mismas condiciones, se pueden utilizar cualquiera de los dos métodos para determinar valuaciones aproximadas.

Según Rubio (2003), con todo y sus desventajas, el Modelo de Árboles Binomiales es el mejor modelo para determinar el valor de un proyecto de I+D, si se parte en el proceso secuencial de aprobación de las distintas fases y los cambios producidos en sus probabilidades de éxito, que se adaptan mucho mejor en tiempo discreto que en tiempo continuo, ya que ocurren en un momento discreto del tiempo.

Asimismo, Rubio (2003) concluye indicando que los modelos en tiempo continuo al admitir el uso de la volatilidad real del proyecto, son superiores a los modelos discretos. No obstante, al no poder valorar, en especial con el modelo de Margrabe (1978), más que en un momento del tiempo implica la pérdida de parte del proceso secuencial de los proyectos de I+D farmacéuticos/biotecnológicos. Por otro lado, el modelo de Carr (1988) intenta superar el fallo secuencial en el tiempo continuo al insertar una opción dentro de otra opción.

Finalmente, Rubio (2003) argumenta que la intención de haber empleado los diversos métodos de valuación es no haber obtenido un precio único para Zeltia, sino un intervalo de aproximación para este valor ubicado entre \$8,58 y \$11,68 euros, que contrasta la infravaloración de la acción en el mercado, que al finalizar con el estudio era de \$5,60 euros. La autora indica que estas diferencias se deben a la falta de conocimiento respecto al tema de valuación en lo que se ha llamado como la “nueva economía”.

4.5.5 Modelos Discretos contra Modelos Continuos en la Valuación de Proyectos y Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas

Lamothe y Rubio (2004) indican que los modelos continuos proporcionan un marco fiable y estable al incorporar las suficientes variables aleatorias que caracterizan los proyectos de I+D, en especial, si se comparan con otros métodos más tradicionales utilizados hasta ahora, cuyas carencias hacen que sea difícil su correcto uso para la valuación de este tipo de proyectos.

Por su parte, Bogdan y Villiger (2010), Borissiouk y Peli (2001), Demirer, Charnes y Kellogg (2003 y 2007), y Rubio (2003), coinciden en que los modelos de tiempo discreto de la Teoría de Opciones Reales son más apropiados para valorar proyectos y empresas farmacéuticas/biotecnológicas, debido principalmente a que en la industria farmacéutica/biotecnológica nueva información estratégica llega en tiempos discretos y no de forma continua. Además, según estos autores, una simple fórmula no puede manejar la compleja estructura de los proyectos de I+D farmacéuticos/biotecnológicos.

Capítulo V. Caso de Aplicación: Instituto Bioclon, S.A. de C.V.

5.1 Introducción

En el capítulo anterior se discutió que son varios los autores quienes proponen a la Teoría de Opciones Reales como el mejor enfoque mediante el cual se pueden valorar proyectos de I+D y empresas del sector farmacéutico/biotecnológico. De esta manera, en el presente capítulo se expone una metodología para la valuación de la empresa biotecnológica mexicana de antivenenos Instituto Bioclon, S.A. de C.V., a través de la Teoría de Opciones Reales. Como se mencionó en el primer capítulo, una de las características de los países con economías emergentes es que son pocas las empresas que se encuentran listadas en los mercados bursátiles y esto dificulta de forma importante la valuación de una empresa que es de capital cerrado o privada como es el caso de Instituto Bioclon, S.A. de C.V., ya que no se dispone de la suficiente información pública necesaria para una tarea de valuación.

Así, en este trabajo de investigación se plantea la valuación de Instituto Bioclon, S.A. de C.V., tomando como base la valuación de su portafolio de I+D de los tres antivenenos que se encuentran dirigidos al mercado de Estados Unidos, utilizando la información de la industria farmacéutica/biotecnológica que se ha mostrado en capítulos anteriores así como la propia información que provee la empresa en su Sitio Web.¹⁶⁴ Sin embargo, esta información no fue suficiente y por lo tanto fue necesario realizar varios supuestos para obtener un valor para el portafolio de I+D de la empresa. También, es importante mencionar que para obtener el valor total de la empresa, al valor del portafolio de I+D de los tres antivenenos dirigidos al mercado estadounidense se le debe agregar el valor de los otros antivenenos que están en proceso de I+D y el efectivo del que actualmente tiene la empresa.

Por último, este capítulo se expone de la siguiente forma. En una primera parte, se hace una presentación general de la empresa en donde se tratan temas relacionados con los antecedentes corporativos, las patentes, el portafolio de I+D y el mercado de la empresa. En una segunda parte, se presenta la valuación del portafolio de I+D de los tres antivenenos dirigidos al mercado de Estados Unidos a través del Modelo de Árboles Binomiales.

5.2 Presentación de Instituto Bioclon, S.A. de C.V.¹⁶⁵

5.2.1 Antecedentes Corporativos

En 1938, se fundó la empresa Laboratorios “MYN”, S.A. En 1980, Laboratorios del Dr. Zapata, S.A. de C.V., obtuvo los productos de Laboratorios “MYN” que elaboraba el suero antiviperino.¹⁶⁶ En 1990, se fundó Instituto Bioclon, S.A. de C.V., filial¹⁶⁷ de Laboratorios

¹⁶⁴ Es importante indicar que se realizaron varias entrevistas a personal de Instituto Bioclon, S.A. de C.V., sin embargo, ninguna cifra o dato fue revelado por ellos y toda la información mostrada en este capítulo es de origen público.

¹⁶⁵ Esta sección tiene como base los siguientes Sitios Web: www.bioclon.com.mx, www.silanes.com.mx, www.redtox.org, www.biopps.com, www.pnt.org.mx, http://clinicaltrials.gov, www.tecnos.org, www.medicinadigital.com y www.nejm.org.

¹⁶⁶ Se entiende por antiviperino como aquel antídoto que sirve contra el veneno de las víboras.

¹⁶⁷ Una empresa filial es aquella sociedad que se encuentra bajo la dependencia directa de otra sociedad matriz con la que permanece unida por vínculos de participación social. Desde el punto de vista de la

Silanes, S.A. de C.V.,¹⁶⁸ adquiriendo los productos de Laboratorios del Dr. Zapata, S.A. de C.V. (Alacramyn® y Antivipmyn®). En 1996, se inicia la colaboración entre Instituto Bioclon y el Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), con el objetivo de mejorar la seguridad y calidad de los antivenenos (o contravenenos),¹⁶⁹ con lo que dio origen a los Faboterápicos,¹⁷⁰ además del diseño de nuevos antivenenos. Los expertos científicos coinciden en que el futuro del tratamiento de los envenenamientos se encuentra en la utilización de la biotecnología (Paniagua, 2008).¹⁷¹

Instituto Bioclon es líder mundial en la producción, investigación y desarrollo de Faboterápicos (antivenenos¹⁷² eficaces y seguros contra la picadura y mordedura de animales ponzoñosos), fabricados mediante el uso de tecnología propia y reconocida a nivel internacional. De hecho, Instituto Bioclon es la empresa más grande de antivenenos a nivel mundial y la única empresa farmacéutica mexicana que tiene productos autorizados para llevar a cabo ensayos clínicos en Estados Unidos.

Instituto Bioclon es una empresa de tamaño mediana 100% mexicana, producto de la amalgama en 1990 de diversas empresas del ramo biológico y farmacéutico, con el fin de aprovechar nuevos desarrollos biotecnológicos y convertirse en el líder mundial en la investigación, desarrollo y producción de antivenenos contra la picadura y mordedura de animales ponzoñosos. La empresa fundamenta su competitividad en la innovación tecnológica por la que

gestión empresarial (toma de decisiones en la empresa), la empresa filial tiene una cierta autonomía y personalidad jurídica reconocidas que la diferencian de la sucursal.

¹⁶⁸ Laboratorios Silanes, S.A. de C.V., es una empresa 100% Mexicana que tiene una trayectoria de más de 60 años en la industria farmacéutica, que ofrece innovación y calidad global en sus productos y servicios. Dentro de los productos farmacéuticos que ofrece están sobre todo dirigidos en tratar enfermedades como tuberculosis y diabetes, también participa en la producción de vitamínicos (ver www.silanes.com.mx).

¹⁶⁹ En inglés el término antiveneno se entiende por *antivenom*, *antivenin* o *antivenene*. Un antiveneno es una sustancia capaz de inactivar o neutralizar la actividad biológica de un veneno sobre el organismo. Existen dos variedades que son el suero y el Faboterápico (ver www.redtox.org).

¹⁷⁰ De acuerdo con el Dr. Alejandro Alagón Cano del Instituto de Biotecnología de la UNAM, el concepto de Faboterapia® es un término mercadotécnico, pero que en términos formales se refiere al tratamiento basado en la transferencia pasiva de inmunidad a través de la administración de fragmentos o fracciones F(ab')₂ de inmunoglobulinas polivalentes equinas, concentradas y purificadas que neutralizan a las toxinas de los venenos de animales ponzoñosos. Los actuales antivenenos producidos en México, pertenecen a la “Tercera Generación” y están altamente purificados mediante el proceso de digestión enzimática para eliminar la fracción Fc de las inmunoglobulinas y poder utilizar la fracción F(ab')₂, con lo que se evitan las reacciones de hipersensibilidad; razón por la cual se les conoce como Faboterápicos. En 2003, se contempla en la Norma Oficial Mexicana NOM-033-SSA2-2002 el concepto de Faboterapia® (ver www.redtox.org y www.biopps.com).

¹⁷¹ El Faboterápico es un “antiveneno de la tercera generación libre de virus, altamente purificado mediante el proceso de digestión enzimática para eliminar la fracción Fc de las inmunoglobulinas, obteniendo las fracciones F(ab')₂ encargadas de neutralizar las toxinas de los venenos”. Algunas de las ventajas que tienen estos fármacos, a parte de que se pueden emplear en mujeres embarazadas, es que no es necesario mantenerlos en refrigeración, sólo se deben mantener a una temperatura inferior a 37 °C. Su vigencia es de cuatro años y se disuelven inmediatamente (NOM-033-SSA2-2002).

¹⁷² Es importante destacar la diferencia entre una vacuna y un antiveneno. En el primer caso, se utiliza una toxina inactiva (toxóide), que se inyecta a la persona para que produzca anticuerpos propios que lleguen a neutralizar un veneno. En el caso de los antivenenos, se emplean anticuerpos producidos por otro organismo (como animales bovinos o equinos), entonces se inyectan a la persona envenenada. Por lo tanto, con un antiveneno se transfiere una inmunidad pasiva, en tanto que con una vacuna se induce una inmunidad activa, es decir, la misma persona desarrolla la inmunidad. Además, mientras que los antivenenos son terapéuticos, las vacunas tienen fines preventivos.

ha desarrollado una alta capacidad de investigación y desarrollo, basada en su personal calificado y una amplia red de relaciones con centros de investigación, líderes de opinión y empresas a nivel nacional e internacional. Su modelo de gestión tecnológica ha sido reconocido mediante el otorgamiento del Premio Nacional de Tecnología e Innovación® en el año 2005.¹⁷³ La empresa también fue merecedora del PREMIO TECNOS 2009.¹⁷⁴

Esta empresa mexicana da empleo a 103 personas y su planta opera en Calzada de Tlalpan No. 4687, Ciudad de México, con un área total de 1,600 m² y cuenta con un área para animales de 12,000m² que se ubica en Santa María Huecatitla, Estado de México, México. Como ya se indicó, la empresa es creadora a nivel mundial de una nueva generación de antivenenos, cuyas características biotecnológicas los hacen diferentes, a los cuales se les denominó Faboterápicos. Esta nueva definición de antivenenos, son de alta seguridad, excelente eficacia, y hasta el momento con una tasa muy baja de eventos adversos. Son elaborados con la aplicación de tecnología 100% propia, protegida por patente en diversos países.

La empresa produce actualmente una familia de antídotos contra la picadura o mordedura de animales ponzoñosos que han tenido gran aceptación en diversos mercados, gracias a su eficacia, baja incidencia de efectos secundarios, facilidad de manejo en el hospital y economía para el paciente. La calidad de sus productos es una meta permanente de la empresa, ejemplo de ello, la Certificación Internacional de Buenas Prácticas de Manufactura fue otorgada a Instituto Bioclon por parte del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) del Ministerio de la Protección Social de Colombia, y por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) de México.

También es la única empresa mexicana que ha obtenido por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos, la designación de “fármaco huérfano” (inexistencia de alguna droga, medicamento o fármaco para tratar un padecimiento específico) para tres de sus productos, con lo cual se corrobora el liderazgo mundial en el desarrollo y producción de Faboterápicos. Entre los esfuerzos, destaca la creación de la Primera Red Nacional de Centros para el Control y Tratamiento de Envenenamientos por Animales Ponzoñosos, REDTOX (www.redtox.org), con el fin de asesorar a la comunidad médica sobre los tratamientos que debe utilizar para dar atención oportuna y adecuada a los pacientes mordidos o picados por un animal ponzoñoso.

Instituto Bioclon tiene como parte de sus procedimientos la protección de la propiedad intelectual e industrial de todas las invenciones en las que se ha participado o en aquellas invenciones que surgirán de los nuevos proyectos. Se cuenta con un portafolio amplio y creciente tanto en patentes como en marcas, por lo que se ha creado una nueva área de la empresa, dedicada específicamente a todos los aspectos relacionados con la propiedad intelectual que trabaja de manera cercana al área legal de la empresa.

Gracias a sus acciones recientes de promoción de sus productos, la empresa tiene una proyección muy favorable de sus ventas. Los factores clave de éxito para alcanzar tal

¹⁷³ El Premio Nacional de Tecnología e Innovación®, es el máximo reconocimiento a nivel nacional que entrega cada año el Presidente de México a las organizaciones que representan un modelo a seguir por una gestión de tecnología que genera productos y procesos innovadores con ventajas competitivas (ver www.pnt.org.mx).

¹⁷⁴ El PREMIO TECNOS, se otorga cada año por el Gobierno del Estado de Nuevo León, en una ceremonia especial, a todas aquellas personas, empresas o instituciones que se han distinguido por haber contribuido al avance tecnológico. El carácter innovador de Instituto Bioclon en la creación de un antiveneno que resulta seguro, eficaz y único a nivel mundial, le han permitido a la empresa nombrarse acreedor del PREMIO TECNOS 2009 (ver www.tecnos.org).

crecimiento son el liderazgo tecnológico, la protección internacional de la propiedad intelectual, el acceso a venenos de diferentes especies ponzoñosas, los canales de distribución en diferentes regiones y el cumplimiento cabal de regulaciones. Instituto Bioclon trabaja activamente en todos esos frentes, generando así los fundamentos para un negocio rentable a mediano y largo plazo.

Mediante una red internacional de relaciones con líderes de opinión, la empresa se mantiene actualizada sobre la incidencia de accidentes, las especies involucradas y los tipos de venenos. A partir de esto, ha desarrollado también una red de proveedores confiables de los venenos que sirven para generar los antídotos específicos. Así se garantiza la respuesta eficaz a los pacientes de los países en donde opera la empresa y la posibilidad de generar nuevos productos.

Las redes mencionadas se complementan mediante el desarrollo de distribuidores especializados en diferentes países para abordar los diferentes segmentos de mercado. Los tres segmentos de mercados que abastece la empresa son las instituciones de salud pública, los consumidores finales y los zoológicos; este último ofrece un atractivo muy alto pues, aunque son cantidades pequeñas de consumo de antivenenos, éstas son constantes, el precio que se paga es competitivo y las instituciones de este tipo son utilizadas como referencia para la selección de los antivenenos. El crecimiento de la participación de Instituto Bioclon en el mercado tiene un amplio margen, pues actualmente hay un 70% desatendido. Por ello, se contempla explotar las estrategias de comercialización existentes y explorar nuevas, pues se puede capitalizar muy bien la oportunidad de contar con la mejor tecnología para cubrir un mercado desatendido.

En materia de regulaciones la empresa no solo cumple ampliamente con la normatividad nacional e internacional para producto y proceso, sino también, debido a su liderazgo tecnológico se ha convertido en un referente internacional en materia de normatividad. Además de sus fortalezas de tecnología y mercado, la empresa tiene una condición financiera actual buena, por lo que se concluye que el negocio de antivenenos es muy prospero.

Por último, es muy importante indicar que, como se explicó ampliamente en el Capítulo I de este trabajo, una de las características de los mercados emergentes es que son pocas las empresas que tienen sus acciones en los mercados bursátiles, y este es el caso de Instituto Bioclon. Este entorno complica la valuación de la empresa, ya que no se tiene la suficiente información que, por ejemplo, sí se posee para las empresas públicas. Otro punto a destacar es que al llegar a un valor para la empresa, sin importar la metodología empleada, no se tiene un parámetro de referencia definido por el precio de las acciones, con el fin de analizar si el proceso de valuación ha conducido a una subvaluación o sobrevaluación. Aún con estos problemas, más adelante se plantea la valuación de esta empresa teniendo en cuenta el valor de su portafolio de antivenenos.

5.2.2 Antivenenos como Productos Biotecnológicos

Como ya se indicó, Instituto Bioclon es el creador de la “Tercera Generación” de antivenenos, denominados Faboterápicos, con características biotecnológicas únicas a nivel mundial. Este concepto ha requerido de un conocimiento de la fauna mundial, así como de los venenos y su acción, desarrollando posteriormente productos para neutralizarlos de acuerdo a cada región zoogeográfica.

El conocimiento científico que subyace en la fabricación de antivenenos por parte de la empresa es que no se extrae u “ordeña” directa y masivamente el veneno de los animales ponzoñosos, como en el caso de una araña, como reactivo para producir el antídoto, sino que con el uso de la

biotecnología tradicional, la empresa trabaja con toxinas recombinantes y sólo se utiliza el veneno original como referencia, y de esta manera se asegura su calidad y abastecimiento.¹⁷⁵ Así, los antivenenos vistos como productos biotecnológicos se obtienen del suero de animales inmunizados, equinos,¹⁷⁶ con el veneno de un animal ponzoñoso en particular. Los avances más recientes han logrado purificar dichos sueros formando fragmentos de anticuerpos específicos ($F(ab')_2$), lo que ha disminuido de manera importante los graves efectos secundarios alérgicos tanto inmediatos como tardíos que se pueden presentar tras la administración de tales sueros.

Por otro lado, la característica de la designación de fármaco huérfano otorgado por la FDA, lleva consigo el reconocimiento de que es un fármaco muy caro y de que logísticamente es difícil llevar a cabo estudios clínicos a gran escala en relación al tratamiento, ya que simplemente no existen muchos pacientes.

Otra característica de los antivenenos, es que por ejemplo el antiveneno para tratar la picadura de alacrán no es un “fármaco o medicamento” que se administra a gente sana, sino que es un medicamento que está dirigido sobre todo a niños que se encuentran potencialmente en riesgo de muerte y que presentan dolores muy fuertes debidos al efecto del veneno.¹⁷⁷ Asimismo, no es un fármaco que será administrado durante años y, por consiguiente, es muy complicada la evaluación del riesgo en relación a la aparición de potenciales efectos secundarios de largo plazo sutiles o aparentemente sin relación. De esta manera, el antiveneno es un fármaco que se administra un día o dos como máximo. Al no administrarlo a millones de personas sanas no aumenta la probabilidad de eventos adversos, sino más bien disminuye la capacidad de cuantificar los pocos eventos adversos que se puedan presentar. En realidad, el antiveneno se administra a una pequeña cantidad de personas que tuvieron la mala fortuna de ser picados o mordidos por algún animal ponzoñoso.

5.2.3 Patentes

La propiedad intelectual de Instituto Bioclon es salvaguardada mediante una estrategia de protección que incluye la obtención de patentes y el registro de marcas. Actualmente, la empresa tiene cinco patentes (dos en Estados Unidos, una en México, otra en Australia y una patente regional para la Unión Europea¹⁷⁸) y se encuentran en trámite 3 solicitudes en el extranjero. En materia de marcas se cuenta con una cartera de 43 marcas registradas (en México y el extranjero) y doce en proceso de registro. Estos números reflejan el alto potencial tecnológico y comercial de la empresa. El Cuadro 5.1 resume la situación que tiene la empresa en el tema de patentes.

¹⁷⁵ Este procedimiento sólo es válido para la fabricación de un tipo de antiveneno, para los demás se utiliza veneno nativo.

¹⁷⁶ Estos animales producen anticuerpos contra diversas toxinas, de allí que sean inyectados con dosis crecientes de venenos.

¹⁷⁷ Los niños son más vulnerables, sobre todo los que tienen un peso menor a 30 kilogramos, ya que la cantidad de veneno que reciben es la misma que la de un adulto, lo que origina que de las 70 personas que mueren actualmente cada año debido a esta clase de envenenamiento, 80% sean niños (ver www.redtox.org).

¹⁷⁸ En el caso de la Unión Europea, la patente incluye validaciones para: Alemania, Austria, Bélgica, Dinamarca, España, Francia, Grecia, Holanda, Reino Unido, Suecia y Turquía.

Cuadro 5.1: Situación de las Patentes de Instituto Bioclon, S.A. de C.V., hasta 2010

País/Región	Número de Patente	Situación	Fecha de Otorgamiento o Solicitud
Estados Unidos	US 6,709,655	Patente concedida	23-04-2004
Estados Unidos	US 7,485,303	Patente concedida	03-02-2009
Estados Unidos	12/326,687	Solicitud	04-07-2009
México	MX 230257	Patente concedida	31-08-2005
Europa	EP 1374895 B1	Patente Concedida	30-06-2010
Canadá	CA 2443391	Solicitud	28-02-2002
Australia	2002 237586	Patente concedida	05-04-2007
Hong Kong	1063057	Solicitud	--

Fuente: Elaboración propia a partir de www.bioclon.com.mx y www.silanes.com.mx.

5.2.4 Investigación y Desarrollo

En cuanto a la tecnología, Instituto Bioclon invierte un porcentaje muy importante de sus ventas en investigación y mantiene vínculos con científicos de diversas instituciones en el mundo. Esto se refuerza con la generación y adopción de tecnologías de proceso y equipo avanzado, lo que le permite hacer economías de escala y reducir sus costos. Por ello, la empresa ha desarrollado paulatinamente un modelo de gestión tecnológica que es clave para la correcta definición y ejecución de su plan tecnológico. Asimismo, Instituto Bioclon pertenece al Registro Nacional de Instituciones y Empresas Científicas y Tecnológicas (RENIECYT) del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) (2006/978).¹⁷⁹

Actualmente, los procesos de investigación y desarrollo de nuevos productos se llevan a cabo en colaboración con investigadores de México y del extranjero, a través de convenios de colaboración con Centros, Institutos y Facultades. Por ejemplo, el Instituto trabaja con laboratorios e Instituciones de Morelos (Universidad Autónoma del Estado de Morelos), Nuevo León (Universidad Autónoma de Nuevo León) y Veracruz (Octolab), y a nivel internacional, con Francia (*Institute de la Recherche pour le Developement*) y Estados Unidos (*Arizona University, Arizona Poison and Drug Information Center, Tucson, AZ*).

Durante 2008, la empresa invirtió en I+D el 23.4% de sus ventas, lo cual es un referente en la industria farmacéutica mexicana. Los antivenenos fabricados no sólo son diferenciados por su calidad y precio sino también a que se encuentran libres de toda carga viral y a sus procesos de producción donde se han generado mejoras sustantivas, siendo más flexibles y económicos que los de los competidores al no requerir refrigeración. Estas ventajas competitivas han sido logradas con el desarrollo del plan estratégico que abarca la identificación de nichos de mercado basados en productos de alto valor agregado y, a partir de esto, la definición del plan

¹⁷⁹ El Registro Nacional de Instituciones y Empresas Científicas y Tecnológicas es un instrumento de apoyo a la investigación científica, el desarrollo tecnológico y la innovación del país a cargo del CONACYT a través del cual identifica a las instituciones, centros, organismos, empresas y personas físicas o morales de los sectores público, social y privado que llevan a cabo actividades relacionadas con la investigación y el desarrollo de la ciencia y la tecnología en México. RENIECYT constituye una base de datos sobre las empresas, instituciones y personas inscritas (ver www.conacyt.mx).

tecnológico.

Asimismo, el plan tecnológico de Instituto Bioclon ha sido llevado a la práctica mediante una estrategia de financiamiento que combina la inversión de la propia empresa con la obtención de recursos de instituciones gubernamentales a través de convenios con:

- El Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (México)
- La Secretaría de Economía (México)
- La FDA (*Food and Drug Administration*) de Estados Unidos

Desde 1996, fecha en que se realizó la 1ª Reunión de Expertos en Envenenamientos por Animales Ponzofiosos, la empresa es parte de los organizadores de este evento, en el que participan investigadores nacionales e internacionales, y desde ese año se realiza periódicamente.

Dentro de la empresa, el proceso de I+D de un nuevo antiveneno se encuentra dividido en cinco fases principales:

1. Invención, Creación o Preparación de la Molécula e Investigación Preclínica
2. Ensayos clínicos de la Fase I
3. Ensayos clínicos de la Fase II
4. Ensayos clínicos de la Fase III
5. Revisión regulatoria

La Figura 5.1 esquematiza el modelo de desarrollo de nuevos productos que sigue Instituto Bioclon.

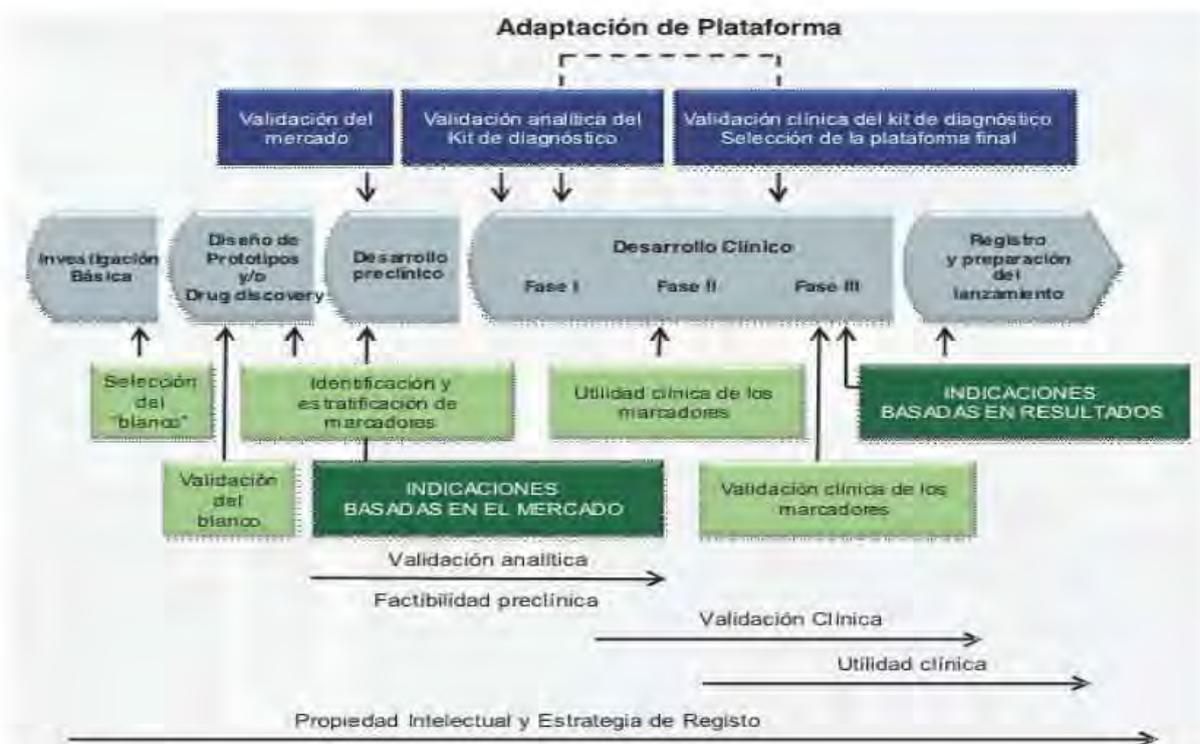


Figura 5.1: Modelo de Desarrollo de Nuevos Productos de Instituto Bioclon, S.A. de C.V. (Paniagua, 2008; www.bioclon.com.mx; www.silanes.com.mx)

5.2.5 Mercado de Instituto Bioclon, S.A. de C.V.

Como ya se indicó, los productos de Instituto Bioclon se venden directamente a hospitales y clínicas (quienes los aplican al consumidor final), así como a zoológicos y particulares. Recientemente, la empresa logró establecer un importante hito en la biotecnología mexicana al haberse aprobado por la FDA en agosto de 2011 el antiveneno Anascorp®. Además, la empresa tiene autorizaciones de esta agencia norteamericana para realizar estudios clínicos, como la de Nuevo Fármaco bajo Investigación (*Investigational New Drug*, IND) y la designación de fármaco huérfano, para otros dos productos. También, la empresa tiene presencia en Sudamérica, África y Europa, con una tendencia favorable en cuanto a la expansión en dichos mercados.

En realidad, los Faboterápicos o antivenenos se consideran como fármacos huérfanos, debido a que las grandes empresas farmacéuticas de Estados Unidos no están lo suficientemente interesadas en su investigación y producción, por los bajos índices de accidentes que suceden en ese país y, por consiguiente, por los dilemas financieros que se originan. No obstante, se estima que cada año se registran a nivel mundial 6.5 millones de accidentes causados por animales ponzoñosos, y se calcula que, con alrededor de 20 millones de unidades de antivenenos, se podría dar atención a estos casos en su totalidad.

Los Faboterápicos producidos por la empresa con apoyo en la investigación científica del Instituto de Biotecnología de la UNAM y comercializados desde 1997 por Laboratorios Silanes ocupan un nicho de 75% del mercado nacional de antivenenos y 7% a nivel mundial.

Se calcula que alrededor del mundo se conocen más de 1,500 especies de alacranes y México es el que posee la mayor biodiversidad de ellas con una cifra de al menos 221, de las cuales sólo siete especies, que pertenecen al género *Centruroides*, son tóxicas para el ser humano. Estas siete especies se encuentran a lo largo de la costa del Pacífico mexicano y en algunos estados como Durango, Querétaro, Estado de México, Puebla y Morelos, en este último se tienen 15,000 casos cada año en el área urbana. En León, Guanajuato, se tienen 9,000 casos anuales. Así, México es el país con mayor incidencia de alacranismo¹⁸⁰ del mundo.

Según la Secretaría de Salud de México, los envenenamientos por animales ponzoñosos son un verdadero problema de salud pública, y se estima que ocurren alrededor de 500,000 picaduras o mordeduras de animales de este tipo cada año, de las cuales el 80% están causados por alacranes y, el resto, por abejas, arañas y serpientes.¹⁸¹ Es así que México cuenta con la mayor experiencia clínica a nivel mundial en el manejo con anticuerpos de pacientes envenenados.

En México, la picadura por alacrán o escorpión encabeza la lista de frecuencia de picadura de animales venenosos, con alrededor de 400,000 accidentes cada año. Sin embargo, según la Secretaría de Salud, sólo tres de cada 100 de estas víctimas llegan a recibir atención sanitaria. En la década de 1970 y hasta mediados de la de 1980, el número de muertes por alacranes cada año era entre 700 y 800 personas, sin embargo, a partir de 1985 y a través de una campaña

¹⁸⁰ Se entiende por alacranismo como aquel problema de salud pública ocasionado por la picadura de alacranes en un grupo de personas de determinada área.

¹⁸¹ Una serpiente, sinónimo de crótalo, es un reptil venenoso del orden de los Ofidios, de más de un metro de longitud, cabeza que se endereza verticalmente y sobre el disco que pueden formar las costillas detrás de la cabeza, un dibujo en forma de anteojos. Una víbora es una culebra venenosa de medio metro de largo y menos de 3 centímetros de grueso. Por lo general, están adornadas de una faja parda ondulada a lo largo del cuerpo. Es común en los países montañosos de Europa y en el norte de África (ver www.redtox.org).

nacional para el uso clínico de los antivenenos de “Tercera Generación” comenzaron a reducirse los niveles de mortalidad hasta cerca de un 90%.

En 1990, los antivenenos habían caído en desuso debido a su baja seguridad y las pocas ventajas para aplicarse (antídotos de “Primera Generación” y “Segunda Generación”). Actualmente, aún mueren entre 30 y 60 personas cada año por picadura de escorpión, la mayor parte (95%) de ellos niños menores de cinco años, ya que no se les proporciona el tratamiento de manera oportuna o porque viven en regiones muy apartadas. Los estados más afectados son Nayarit, Colima y Morelos.

Asimismo, se estima que una persona que es picada por un alacrán tiene seis horas para ser atendida con algún antídoto, pues de lo contrario podría morir. La persona mordida por una víbora tendrá entre 18 y 20 horas y por una araña entre 12 y 20 horas, aunque claro estos tiempos dependen de muchos factores. Es así que en México cada día se utilizan más de 500 viales de antivenenos de Instituto Bioclon en salas de emergencia y hospitales.

Desde 1994, la empresa ha sido proveedora de antivenenos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Los Faboterápicos forman parte del Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Público desde el 12 de abril del 2002 y, por consiguiente, del IMSS, de la Secretaría de Salud, y del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Los Faboterápicos se encuentran incluidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-033-SSA2-2002 para el tratamiento de la intoxicación por picadura de alacrán (Paniagua, 2008). Por ejemplo, Alacramyn® puede encontrarse en farmacias de los estados que tienen un mayor índice de presencia de alacranismo, así como en centros de salud. Caso contrario, en el Distrito Federal y estados de la costa del Golfo de México y Península de Yucatán es relativamente difícil encontrar este producto debido a la baja incidencia de picaduras.

En octubre de 2011, la empresa puso en marcha una nueva planta de producción en Toluca, Estado de México, que cumple con los requisitos de regulación internacional de los Estados Unidos y Europa. En este momento, la empresa fabrica más de medio millón de frascos (dosis) de antivenenos por año, y con la puesta en marcha de esta nueva planta se espera incrementar seis veces más esa cantidad para cubrir la demanda del mercado mundial (ver www.silanes.com.mx, www.bioclon.com.mx).

En resumen, como país México será, por lo pronto, el mercado más grande de Instituto Bioclon debido al claro número de accidentes por picaduras y mordeduras de animales ponzoñosos que se registran cada año. En México, las ventas de la empresa son de aproximadamente 600 mil unidades.

Por otro lado, a nivel internacional, en Arizona, Nuevo México y algunas partes del sur de Estados Unidos no existen fármacos antialacránicos, por lo que antivenenos de la empresa como Alacramyn®, tienen una importante oportunidad para comercializarse en estos lugares. En Estados Unidos se presentan alrededor de 10,000 casos de personas que son picados por escorpiones, que es una cantidad menor en comparación con los que se presentan en México. Se estima que se presentan pocos casos de muerte (unas cuantas docenas) cada año como consecuencia de esta situación. Aunque los productos de la empresa se encuentran en el mercado mexicano y cuentan con estudios nacionales de seguridad y eficacia, para la FDA estos estudios se consideran sólo como un antecedente, y por lo tanto esta agencia norteamericana exige repetir y generar las condiciones de seguridad y eficacia que tienen estos antivenenos.

En Latinoamérica, las ventas de Antivipmyn® Tri en Colombia se estima que oscilan entre 40 y 60 mil dosis anuales. Además, la empresa ya tiene registros sanitarios en Honduras, Panamá y

Ecuador. También, se continúa estudiando Alacramyn® con el fin de poder utilizarlo en toda Latinoamérica, corroborar su efectividad contra picaduras de alacranes del sur del continente y exportarse a todos sus países como Colombia, Panamá y Ecuador.

Por otra parte, en África las especies de alacrán más peligrosas son las del género *Androctonus* y *Buthus* en el Norte y las *Parabuthus* en el Sur. De esta manera, precisamente es en las zonas meridionales de África, al sur del desierto del Sahara, donde cada año, se registran aproximadamente un millón de casos, de los cuales 25 mil personas mueren. Asimismo, en este continente, el antiveneno Antivipmyn® África contra serpientes sub-saharianas es adquirido actualmente por República de Benín (en la costa oeste del continente africano), Congo, Senegal, Guinea, Malí, y otros países vecinos como Burkina Faso se muestran interesados en comprar este producto. Este proyecto se pretende llevar a 10 ó 12 países de la parte oeste del continente africano, en dependencia de las prioridades establecidas por la OMS.

La empresa también tiene proyectado introducir los fármacos Alacramyn® Norte de África y Medio Oriente y Antivipmyn® Norte de África y Medio Oriente, para la parte Norte de África y Medio Oriente. Por otro lado, en Asia y, en particular, en el sur de este continente, se presenta la mayor incidencia de mordedura de víbora, con 2 ó 3 millones de casos al año, por lo que también es un mercado atractivo para la empresa. Turquía, es un país euroasiático en el que ya tiene presencia la empresa.

En conclusión, actualmente los Faboterápicos de Instituto Bioclon se comercializan en México, en varios países de Centro y Sudamérica, y se ha iniciado la incursión en los mercados de Estados Unidos, Australia, Europa, África y Medio Oriente, mediante un programa de regionalización. Adicionalmente al mercado que se cubre para hospitales, se comercializan productos para los zoológicos alrededor del mundo (ver www.silanes.com.mx, www.bioclon.com.mx).

5.2.6 Portafolio de Antivenenos de Instituto Bioclon, S.A. de C.V.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año alrededor de cinco millones de personas sufren mordeduras de serpientes, de las cuales unas 100 mil mueren ante la escasez de antídotos adecuados para tratarlas y otras 300 mil sufren de amputación o daños permanentes, en particular en África, Asia y América Latina. Cuando se tiene el antídoto adecuado, las consecuencias de la mordedura de una serpiente venenosa son totalmente curables. Actualmente, muchos países hacen frente a la escasez de antídotos apropiados y eficaces contra la mordedura de serpiente, ya que los productores han dejado de producirlos y no existe una regulación adecuada. Los antídotos deben ser específicos para cada tipo de serpiente y la zona donde habita, esto es, el grado de envenenamiento no es lo que determina que haya antivenenos específicos por región, sino que es la propia naturaleza del veneno. De esta manera, la mordedura de una serpiente venenosa puede conducir a una parálisis severa de los pulmones y asfixia, hemorragias, obstrucciones irreversibles de los riñones y destrucción de tejidos que puede desembocar en amputación del miembro afectado.

Cada lote de los Faboterápicos de Instituto Bioclon es verificado por autoridades de la Secretaría de Salud, en el caso de México, en cuanto al cumplimiento de los procesos de fabricación. Como resultado, se extiende un documento oficial que aprueba su distribución y venta.

A parte del antiveneno Anascorp® que fue aprobado en agosto de 2011 por la FDA para su comercialización, los antivenenos Antivipmyn® y Aracmyn Plus®, fueron designados por esta

agencia norteamericana como fármacos huérfanos, y los autorizó como Nuevos Fármacos bajo Investigación (*Investigational New Drug*, IND). Para ser precisos, en 2000, la FDA otorgó la primera designación de fármaco huérfano a un producto mexicano que fue Alacramyn® (Anascorp®). Asimismo, los antivenenos Antivipmyn® y Aracmyn Plus® están ya siendo evaluados en sendos ensayos clínicos en varios hospitales de Estados Unidos.

El Cuadro 5.2 presenta una clasificación de los antivenenos que la empresa ha desarrollado y está desarrollando actualmente, de acuerdo a la categoría de indicación a la que están dirigidos.

Cuadro 5.2: Clasificación de los Antivenenos de Instituto Bioclon, S.A. de C.V., con base en su Indicación

Antialacrán	Antiarácnidos	Antiserpiente	Anticoral
Alacramyn®/Anascorp® Alacramyn® Norte de África y Medio Oriente	Aracmyn® Plus/Analatro® Reclusmyn®	Antivipmyn®/Anavip® Antivipmyn® TRI Antivipmyn® África Antivipmyn® Norte de África y Medio Oriente Antivipmyn® Europa	Coralmyn®

Fuente: www.bioclon.com.mx

En el mismo sentido, el Cuadro 5.3 presenta un resumen más amplio de los antivenenos que tiene actualmente la empresa, señalando la situación de los ensayos clínicos que se están realizando, así como el estado que mantienen ante la FDA de Estados Unidos.

Cuadro 5.3: Resumen General de los Antivenenos de Instituto Bioclon, S.A. de C.V.

Nombre del Antiveneno	Indicación	Año de Inicio	Ensayos Clínicos Anteriores	Ensayos Clínicos Actuales	Estatus ante la FDA	Patrocinador y Colaboradores	Países donde se Comercializa y se Proyecta Introducirlo
Antivipmyn®/Anavip® (Antivipmyn® se conoce en Estados Unidos con el nombre de Anavip®)	Envenenamiento por víboras de foseta (crotalinos). Envenenamiento por mordedura de <i>Crotalus simus</i> , <i>Bothrops asper</i> , <i>Agkistrodon</i> , <i>Sistrurus</i> .		Fase II (Anavip®) Período: enero de 2005 a febrero de 2007. Lugar: Arizona, Estados Unidos.	Fase IV (Antivipmyn®) Período: abril de 2008 a ¿? Lugares: Monterrey, México. Fase III (Anavip®) Período: mayo de 2008 a marzo de 2012. Lugares: Arizona, California, Florida, Luisiana, Misuri, Nuevo México, Carolina del Norte y Texas, Estados Unidos	Designado Fármaco Huérfano en 2004. Designado como Nuevo Fármaco bajo Investigación (BB-IND 11,275) en 2003.	Patrocinador: Instituto Bioclon, S.A de C.V. Colaboradores: Instituto de Biotecnología, UNAM, y la Universidad de Arizona.	México y se proyecta para introducirlo en Estados Unidos.
Antivipmyn® TRI	Envenenamiento por mordedura de víboras de Centro y Sudamérica (<i>Crotalus simus</i> , <i>Bothrops asper</i> , <i>Lachesis</i>).					Patrocinador: Instituto Bioclon, S.A de C.V.	Colombia. Además, se tienen registros sanitarios en Honduras, Panamá y Ecuador. En general, se proyecta para introducirlo al resto de Latinoamérica.
Antivipmyn® África	Serpientes de la región ecuatorial Subsahariana. Mordedura de alrededor del 85% de las especies de serpientes africanas.	2001	Fase III Período: abril de 2005 a junio de 2006. Lugares: Benin. Fase IV Período: agosto de 2009 a febrero de 2010. Lugares: República de Guinea.			Patrocinador: Instituto Bioclon, S.A de C.V.	Se empezó a comercializar a inicios de 2007. Los países en donde se comercializa son: República de Benin, Congo, Senegal, Guinea, Malí, y se proyecta para introducirlo en buena parte del continente africano.
Alacramyn®/Anascorp® (Alacramyn® se distribuye en Estados Unidos con el nombre de Anascorp®)	Envenenamiento por picadura de <i>Centruroides sp.</i> (alacrán, escorpión, alacrán güero).		Fases II y III (Anascorp®) Período: mayo de 2005 a septiembre de 2010. Lugar: Arizona, Estados Unidos		Designado Fármaco Huérfano en 2000. Designado como Nuevo Fármaco bajo Investigación (BB-IND 10,371). Anascorp® fue aprobado para su comercialización en agosto de 2011	Patrocinador: Instituto Bioclon, S.A de C.V. Colaboradores: Instituto de Biotecnología, UNAM, y la Universidad de Arizona	A partir de agosto de 2011, Anascorp® ya se comercializa en Estados Unidos.
Aracmyn® Plus/ Analatro® (Aracmyn® Plus se conocerá en Estados Unidos con el nombre de Analatro®)	Envenenamiento por mordedura de araña (<i>Latrodectus mactans</i> (viuda negra, capulina, chintlahual, casampulgas, coya, etc.)	1998	Fase II Período: octubre de 2005 a diciembre de 2006. Lugar: Colorado, Estados Unidos.	Fase III Período: agosto de 2009 a noviembre de 2012. Lugares: Arizona, California, Colorado, Florida, Luisiana, Nuevo México, Texas, Virginia, Estados Unidos.	Designado Fármaco Huérfano en 2001. Designado como Nuevo Fármaco bajo Investigación (BB-IND 11,593).	Patrocinador: Instituto Bioclon, S.A de C.V.	Desde fines de 2000 en México. También se comercializa en gran parte del resto de Latinoamérica. Se tiene el potencial de comercializarlo en Estados Unidos y el resto del mundo.
Coralmyn®	Envenenamiento por mordedura de <i>Micrurus sp</i> (coral, coralillo, coralillo de Sonora, tlapalcoatl).	1997		Actualmente, Instituto Bioclon, S.A. de C.V., está trabajando con el <i>Florida Poison Information Center</i> y otros hospitales de Estados Unidos para comenzar los estudios de seguridad y eficacia de Coralmyn®.	Otorgada en julio de 2009, Instituto Bioclon, S.A. de C.V., tiene autorizada una vía rápida para su aprobación.		A partir de 1999 en México. También se proyecta para introducirlo en Estados Unidos y en países de Centroamérica y alrededores.
Reclusmyn®	Envenenamiento por mordedura de araña del género <i>Loxosceles</i> (araña violín, araña de los rincones, reclusa parda).			Fase II Pendiente Período: marzo de 2007 a ¿?			México y gran parte de Latinoamérica También se proyecta para introducirlo en Estados Unidos y Canadá.

Fuente: Elaboración propia a partir de www.bioclon.com.mx y <http://clinicaltrials.gov>.

A continuación, se hace un análisis más detallado de cada antiveneno, señalando hacia qué problema de picadura o mordedura de animal ponzoñoso está dirigido, así como los ensayos clínicos que se tienen sobre cada antiveneno. Esta información será relevante cuando más adelante se valúe el portafolio de I+D de antivenenos de la empresa. Cabe decir que la mayor parte del contenido de los siguientes párrafos es información pública obtenida de los Sitios Web de la empresa (www.bioclon.com.mx) y de ClinicalTrials (<http://clinicaltrials.gov/>), siendo esta última una base de datos de registro y resultados de ensayos clínicos patrocinados tanto gubernamentalmente como de forma privada y llevados a cabo en Estados Unidos y alrededor del mundo.

ANAVIP®

Cada año, ocurren en Estados Unidos al menos 200,000 envenenamientos causados por la mordedura de crotalinos (subfamilia de serpientes). Los venenos de los crotalinos contienen una amplia variedad de toxinas, además, la variabilidad del veneno y la cantidad de inyección entre serpientes individuales, y la cruce de especies dan como resultado cuadros clínicos de pacientes ampliamente variables. Las consecuencias clínicas del envenenamiento por crotalinos incluyen efectos locales y sistémicos,¹⁸² los cuales pueden avanzar de horas a días. La coagulopatía es la reacción o evidencia sistémica mejor estudiada, que puede en su complejidad imitar la coagulación intravascular diseminada. Las plaquetas y los desordenes de coagulación responden con rapidez con la administración del antiveneno polivalente.

En Estados Unidos, el envenenamiento por crotalinos es tratado con uno de los dos productos autorizados o licenciados: El Antiveneno Polivalente (*Crotalidae*) de Wyeth (ahora propiedad de Pfizer),¹⁸³ o CroFab® (antiveneno polivalente *Crotalidae* inmune Fab, ovino). En años recientes, ambos productos han tenido una escasez importante. El uso del Polivalente de Wyeth se ha asociado a más de un 75% de incidencias de reacciones adversas, incluyendo las reacciones inmunes del tipo 1 agudo y del tipo 2 retardada.¹⁸⁴ Estos fenómenos representan un riesgo inherente en el uso de inmunoglobulina completa o entera. El bajo peso molecular de CroFab® ocasiona un desajuste farmacocinético con el veneno de los crotalinos que conduce a efectos recurrentes del veneno.

Anavip® es diferente tanto en términos farmacológicos como farmacocinéticos. Debido a la eliminación del fragmento Fc de la molécula de inmunoglobulina,¹⁸⁵ se espera que Anavip®

¹⁸² Los efectos sistémicos son de carácter generalizado o que ocurren en distinto lugar de aquel por el que el agente penetró en el cuerpo. Requieren la absorción y distribución del tóxico por el cuerpo.

¹⁸³ En 1967 cuando la regulación era menos rigurosa, Wyeth tenía aprobado para su venta el antiveneno para tratar la mordedura de la víbora coralillo. Wyeth continuó con la producción de este antiveneno por casi 40 años, pero debido a la baja frecuencia de las mordeduras de víboras coralillo, fue difícil continuar con su producción por razones de costo-beneficio. En 2003, la empresa cerró la fábrica que producía el antiveneno. Wyeth trabajó con la FDA para producir un suministro para 5 años como una solución pasajera mientras se buscaban otras opciones. Después de ese período, la FDA extendió la fecha de la reserva existente de 2008 a 2009 y nuevamente de 2009 a 2010. Actualmente, la FDA ha extendido la fecha hasta que se encuentre otro antiveneno.

¹⁸⁴ La hipersensibilidad a fármacos y a otras reacciones inmunológicas se suelen clasificar en tipo I (medida por IgE: urticaria, anafilaxia y asma); tipo II (por mecanismos citotóxicos: discrasias de células sanguíneas); tipo III (mediadas por complejos inmunes: vasculitis) y de tipo IV (por hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T).

¹⁸⁵ Algunas partes de un anticuerpo tienen funciones únicas. El nombre Fab proviene del inglés y se refiere a la región de un anticuerpo de unión al antígeno (*fragment binding antigen*). El término Fc es el

produzca mucho menos reacciones adversas o secundarias que las observadas con antivenenos de inmunoglobulina completa y distintas de las moléculas Fab, las moléculas F(ab')₂ superan el tamaño del umbral para la eliminación renal y, por consiguiente, se espera que permanezcan en circulación por un tiempo visiblemente mayor y que sustancialmente reduzcan la incidencia o índice de coagulopatía recurrente.

Ensayos Clínicos

De enero de 2005 a febrero de 2007 se llevó a cabo un estudio de Fase II, con el nombre oficial de: “*A Comparison of Anavip and CroFab in the Treatment of Subjects With Crotalinae (Pit Viper) Envenomation: A Randomized, Prospective, Open-Label, Controlled, Comparative, Multicenter Study*”. Actualmente, existe un estudio en la Fase III que se encuentra enrolando pacientes nombrado oficialmente como: “*A Comparison of Anavip® and CroFab® in the Treatment of Patients With Crotalinae Envenomation: A Randomized, Prospective, Blinded, Controlled, Comparative, Multicenter Study*”. Este estudio se encuentra patrocinado por Instituto Bioclon y como colaboradores está el Instituto de Biotecnología de la UNAM, ubicado en Cuernavaca, Morelos, México.

La condición que se analiza es la mordedura de serpiente con la intervención de *Crotalinae (pit viper) equine immune F(ab) 2* y *Crotalidae Polyvalent Immune Fab, ovine*. El propósito de este estudio es establecer si el antiveneno F(ab')₂ (Anavip®) es seguro para la inoculación de veneno (envenenamiento) por mordedura de crotalinos.¹⁸⁶ Además, confirmar su efectividad en la prevención de la incidencia de coagulopatías retardadas o retrasadas, y comparar la seguridad y eficacia con el antiveneno Fab (CroFab®) en pacientes con envenenamiento por mordedura de crotalinos.

En este estudio se estimó que se reclutarían 93 individuos. La fecha de inicio fue en mayo de 2008, la fecha estimada de finalización fue en marzo de 2012, y la fecha final de recopilación de información para la medición de los resultados o desenlaces principales (*primary outcome measure*) fue en noviembre de 2011. En este estudio las edades elegibles oscilaron entre los 2 y los 80 años, ambos géneros fueron elegibles, y no aceptó voluntarios sanos. Estados Unidos fue el país en donde se enrolaron personas y, en particular, en los Estados de Arizona, California, Florida, Luisiana, Misuri, Nuevo México, Carolina del Norte y Texas.

ANTIVIPMYN®

Antivipmyn® Faboterápico Polivalente anti-viperino, está indicado en el tratamiento del envenenamiento por mordedura de serpiente (*Crotalus simus, Bothrops asper, Crotalus durissus, Agkistrodon* y *Sistrurus*). También se utiliza por reactividad cruzada en el tratamiento del envenenamiento por mordedura de otras serpientes a las que no está directamente dirigido. En 2003, Antivipmyn® se incorpora como un Nuevo Fármaco bajo Investigación por la FDA.

El envenenamiento por mordedura de serpiente es un problema de salud pública, en especial, para países tropicales y subtropicales. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima alrededor de 40,000 muertes cada año en el mundo por esta causa. En México, la Secretaría de

fragmento cristalizables. Atando a las proteínas específicas la región Fc se asegura que cada anticuerpo genera una inmunorespuesta apropiada para un antígeno dado. Un antígeno es una molécula capaz de producir una respuesta del sistema inmune adaptativo mediante la activación de linfocitos.

¹⁸⁶ Los crotalinos o crótalos (*Crotalinae*) son una subfamilia de serpientes que se integra por varios géneros venenosos extendidas principalmente por América y algunas especies en Asia. Poseen en forma característica la fosa térmica.

Salud, estimó 3,882 casos en el año 2005, siendo las personas de 15 a 44 años de edad los más afectados. No existen números oficiales de mortalidad, aunque se especula que existen pocos casos de muerte, la mayor parte de ellas se relacionan con un retraso en el tratamiento.

Existe una amplia variedad de presentaciones clínicas que dependen de muchos factores como la especie, variabilidad de la mordedura de la serpiente o las condiciones del paciente. La acción o actividad proteolítica (*proteolytic action*) del veneno produce aminas y péptidos vasoactivos¹⁸⁷ como bradiginina, histamina y serotonina¹⁸⁸ que causan lesiones capilares con efectos anticoagulantes. Una de las consecuencias sistémicas más importantes es la coagulopatía. Se ha propuesto la prueba de tubo seco como una prueba indirecta para evaluar la coagulopatía relacionada con esta patología.

Ensayos Clínicos

Actualmente, existe un estudio en la Fase IV que está enrolando participantes nombrado oficialmente como: “*Multicentric, Randomized, Controlled and Comparative Study to Evaluate the Efficacy of Two Treatment Schemes With Antivipmyn® for the Treatment of Snake Bite Envenomation*”. Este estudio se encuentra patrocinado por Instituto Bioclon. La condición que se analiza es la mordedura de serpiente con la intervención de Antivipmyn®. El propósito de este estudio es comparar si una misma dosis total suministrada anticipadamente como dosis individual es más efectiva y segura con respecto a la misma dosis suministrada de manera fraccionada.

Para este estudio se tiene estimado reclutar 80 individuos. La fecha de inicio fue en abril de 2008, aunque hasta ahora no se tiene una fecha de finalización ni de medición de resultados. Además, las edades elegibles oscilan entre los 6 y los 65 años, ambos géneros son elegibles, y no acepta voluntarios sanos. Por último, es en Monterrey, México, donde se están enrolando personas para este estudio.

ANTIVIPMYN® TRI

En 2003, se valida Antivipmyn® TRI Faboterápico® Polivalente anti-viperino, indicado en tratar la mordedura de víboras de Centro y Sudamérica (*Crotalus durissus*, *Crotalus terrificus*, *Bothrops atrox* y *Lachesis*). Antivipmyn® TRI, es un antiveneno polivalente antibothrópico, anticrotálico y antilachésico.

¹⁸⁷ Los venenos son una mezcla de diferentes sustancias. Entre las cuales se encuentran aminas vasoactivas, péptidos y proteínas, mayoritariamente enzimas. Las aminas vasoactivas, son las responsables de la reacción inflamatoria local normal: dolor, vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular que facilita la absorción de proteínas y la distribución del veneno por todo el cuerpo de la víctima. Por otra parte, los péptidos y proteínas, son enzimas que también tienen esta finalidad. Los péptidos tienen poder de destrucción celular.

¹⁸⁸ La bradiginina es liberada por varios tipos de células en respuesta a numerosos estímulos diferentes, es también un mediador del dolor. La histamina es una sustancia química presente en algunas células del organismo, provoca muchos de los síntomas de las alergias, como secreciones en la nariz o estornudos. La serotonina es un transmisor del sistema nervioso, es decir, una sustancia química con la cual se comunican las neuronas, por lo que recibe el nombre de neurotransmisor.

ANTIVIPMYN® ÁFRICA

En África, más de un millón de personas son mordidas por serpientes venenosas y se tienen pocas dosis de antídoto, por lo que alrededor de 30,000 personas mueren. Otras 90,000 personas pierden un dedo, una mano o una pierna, debido a que no reciben oportunamente un antídoto, y por lo tanto quedan lisiadas permanentemente. El clima que prevalece en la región ecuatorial Subsahariana lleva a que existan ataques de serpientes a la población. En 2005, la Organización Mundial de la Salud (OMS) convocó a los productores de antivenenos para producir una mayor cantidad de estos antídotos, y es así que el Instituto de Biotecnología de la UNAM junto con Instituto Bioclon comenzaron con el desarrollo y producción de Antivipmyn® África.

En 2001, la empresa inició el proyecto para desarrollar Antivipmyn® África para tratar la mordedura de aproximadamente el 85% de las especies de serpientes africanas. Este antiveneno se empezó a comercializar a inicios de 2007.

Ensayos Clínicos

De abril de 2005 a junio de 2006 en Benín, se realizó un ensayo clínico Fase III. De septiembre de 2007 a enero de 2008 se llevó a cabo otro ensayo clínico para determinar la posología de Antivipmyn® África. Finalmente, de agosto de 2009 a febrero de 2010 se llevó a cabo un ensayo clínico Fase IV en República de Guinea.

ALACRAMYN®

Alacramyn® Faboterápico Polivalente anti-alacrán, indicado en el tratamiento del envenenamiento por picadura de alacrán, alacrán güero, escorpión (*Centruroides sp.*).¹⁸⁹ Se considera que la picadura de alacrán se manifiesta de forma diferente en cada persona, y puede ser desde muy leve hasta poner en riesgo la vida. Alacramyn® fue desarrollado por el Dr. Alejandro Alagon Cano, investigador del Instituto de Biotecnología de la UNAM.

En México, el promedio anual de picaduras de alacrán es de 250,000, sin embargo, el número de muertes por esta picadura comenzó a decaer de alrededor de 500 a 100 casos cada año tan sólo un año después de la adopción generalizada de Alacramyn®. En este sentido, cabe decir que en México se utilizan cada año aproximadamente 100,000 presentaciones de Alacramyn®. Por otro lado, en Estados Unidos el tratamiento por picadura de alacrán dura por lo general 24 horas y puede costar hasta más de US\$8,000 dólares por cada paciente. De esta manera, Alacramyn® podría rebajar estos costos a una fracción.

ANASCORP®

Alacramyn® se distribuye en Estados Unidos con el nombre de Anascorp®, que recibió la designación de fármaco huérfano en 1999 debido a que en ese país existen menos de 200,000 pacientes intoxicados por picadura de alacrán. Como ya se mencionó, en agosto de 2011, Anascorp® fue aprobado por la FDA para su comercialización en Estados Unidos. En 2005, la empresa estimaba como costo total del proyecto la cantidad de \$10 millones de pesos, esta estimación incluía la inversión para los estudios clínicos que se llevarían a cabo en Estados

¹⁸⁹ Los escorpiones, son también llamados alacranes (escorpión significa alacrán en griego y alacrán significa escorpión en árabe), pertenecen al grupo de los Arácnidos.

Unidos con la finalidad de demostrar la eficacia y seguridad de Anascorp® (ver www.bioclon.com.mx).

En Arizona, Estados Unidos, cada año alrededor de 8,000 personas son picadas por escorpiones, la mayoría de adultos se recuperan sin tratamiento médico, pero alrededor de 200 casos, casi todos niños, requieren de hospitalización.

Estudios Clínicos

Antes de que se diera la aprobación de este antiveneno, se realizaron estudios clínicos Fases II y III cuyo patrocinador fue Instituto Bioclon y como colaboradores estuvieron la Universidad de Arizona y el Instituto de Biotecnología de la UNAM. La condición que se analizó fue el envenenamiento por picadura de escorpión con la intervención del Antiveneno F(ab')₂ Anascorp® para escorpiones *Centruroides*.

En este estudio se reclutaron 1,426 individuos. La fecha de inicio fue en mayo de 2005 y la fecha de finalización fue en septiembre de 2010. Para este estudio, tanto hombres y mujeres de cualquier edad fueron elegibles, sin embargo, no aceptó voluntarios sanos. Los lugares en donde se llevó a cabo este estudio fueron distintos centros médicos del Estado de Arizona en Estados Unidos.

Los resultados de los estudios clínicos de la Fase II fueron publicados en la revista médica con más reputación en Estados Unidos, *The New England Journal of Medicine*, en mayo de 2009, y probablemente los revisores de la FDA conocieron estos resultados antes de esta fecha (Boyer *et al.*, 2009). Probablemente, la publicación de este artículo promovió las condiciones necesarias para que Anascorp® fuera autorizado por la FDA. Lo cierto es que fue la primera vez que esta revista médica publicó un estudio realizado con un fármaco 100% mexicano.

Antes de ser aprobado por la FDA, Anascorp® logró la autorización para ser distribuido en salas de emergencia de Estados Unidos bajo la designación de Nuevo Fármaco bajo Investigación (BB-IND 10,371) otorgada por la misma agencia norteamericana. Los estudios que se realizaron en Estados Unidos, indicaron un índice de efectos secundarios o colaterales por debajo del 2%, siendo mínimos, lo cual fue muy importante para que la FDA llegará a la conclusión de que el producto tuviera la aprobación para comercializarse en ese país.

ARACMYN® PLUS

Aracmyn Plus® Faboterápico Polivalente anti-arácnido, indicado en el tratamiento del envenenamiento por mordedura de araña *Latrodectus mactans* (viuda negra, capulina, chintlatahual, casampulgas, coya, etc.) del continente americano. La empresa inició las investigaciones de este antiveneno en 1998 y comenzó su comercialización a finales del año 2000. Este antiveneno fue aprobado por la Secretaría de Salud de México. Asimismo, Aracmyn® Plus es el tercer antiveneno que se encuentra en estudios clínicos en Estados Unidos (con el nombre de Analatro®) después de Alacramyn® (con el nombre de Anascorp®) y de Antivipmyn® (con el nombre de Anavip®). Aracmyn® Plus/Analatro® también tiene el registro de Nuevo Fármaco bajo Investigación por parte de la FDA de Estados Unidos.

En México, se registran cada año entre 2 y 3 mil mordeduras de la araña viuda negra. El veneno de esta peligrosa araña puede causar el 3% de muertes en adultos y el 15% de decesos en niños que son mordidos por esta araña, cabe decir que el veneno de este animal es 50 veces más potente que el de una serpiente de cascabel. La importancia de Aracmyn Plus® se debe a que a

una persona a la que no se le aplica el antídoto puede tener, por un período de 48 a 72 horas, fuertes dolores musculares (en vientre y brazos) que no disminuyen con ningún analgésico, ni con altas dosis de morfina.

ANALATRO®

Como se mencionó previamente, Aracmyn Plus® se conocerá en Estados Unidos como Analatro® y la empresa Rare Diseases Therapeutics, Inc. (www.raretx.com), será la responsable de la comercialización de este producto y de Anascorp® y Anavip® en ese país. En 2005, la empresa estimaba la cantidad de \$8 millones de pesos como el costo total del proyecto para llevar a cabo los ensayos clínicos en Estados Unidos con la finalidad de demostrar la eficacia y seguridad de Analatro® (ver www.bioclon.com.mx).

Ensayos Clínicos

En relación a Analatro®, se finalizó un estudio en la Fase II, que se denominó oficialmente como: “*The Efficacy and Safety of Aracmyn® [Antivenin Latrodectus (Black Widow) Equine Immune F(ab)2], in Patients With Systemic Latrodectism: A Phase II, Multi-Center, Randomized, Double-Blind Trial*”. Este estudio fue patrocinado por Instituto Bioclon.

Las condiciones que se analizaron son el *Aracnidismo* y el *Latrodectismo*,¹⁹⁰ con la intervención del antiveneno para la mordedura de araña viuda negra y placebo. El objetivo de este estudio Fase II fue comparar la seguridad y efectividad de Analatro® y la atención médica estándar (manejo del dolor con analgésicos opioides) para el tratamiento de pacientes que presentan mordedura de araña viuda negra.

En este estudio se enrolaron 24 individuos. La fecha de inicio fue en octubre de 2005, la fecha de finalización fue en diciembre de 2006, y la fecha final de recopilación de información para la medición de los resultados o desenlaces principales fue en octubre de 2006. Las edades elegibles se ubicaron de 10 años en adelante, ambos géneros fueron elegibles y no se aceptaron voluntarios sanos. Por último, este estudio se llevó a cabo en varios estados de la Unión Americana, siendo el Estado de Colorado el más importante.

Actualmente, existe un estudio en Fase III que está enrolando participantes nombrado oficialmente como: “*A Phase III Multicenter Clinical Trial of Analatro® [Antivenin Latrodectus (Black Widow) Equine Immune F(ab)2] in Patients With Systemic Latrodectism*”. Este estudio se encuentra patrocinado por Instituto Bioclon.

La condición que se analiza es el *Latrodectismo* con la intervención de Analatro® y placebo. El propósito de este estudio es probar la efectividad y seguridad de Analatro® para el tratamiento de la mordedura de la araña viuda negra en pacientes que se presentan en salas de urgencias en el plazo de 24 horas de comienzo del síntoma. De esta manera, con este estudio se pretende determinar el porcentaje de pacientes con el cual no se obtiene el control del dolor antes de las 48 horas post tratamiento.

En este estudio se tiene estimado reclutar 50 individuos. Por otro lado, la fecha de inicio fue en agosto de 2009, la fecha estimada de finalización será en noviembre de 2012 y la fecha final de

¹⁹⁰ El aracnidismo es una afección causada por la mordedura de las arañas pertenecientes al género *Latrodectus*. Por lo que, el *latrodectismo* es el síndrome de emponzoñamiento por la mordedura de estas mismas arañas del género *Latrodectus*.

recopilación de información para la medición de los resultados o desenlaces principales será también en noviembre de 2012. Las edades elegibles van desde los 10 años en adelante, ambos géneros son elegibles y no acepta voluntarios sanos. Los lugares en donde se lleva a cabo este estudio son Arizona, California, Colorado, Florida, Luisiana, Nuevo México, Texas, Virginia, en Estados Unidos.

CORALMYN®

Coralmyn® Faboterápico Polivalente anti-coral, está indicado en el tratamiento del envenenamiento por mordedura de *Micrurus sp.* (coral, coralillo, coralillo de Sonora, tlapapalcoatl).¹⁹¹ En 1999, la empresa inició la comercialización de este producto obteniendo la aprobación respectiva por parte de la Secretaría de Salud de México. Sin embargo, actualmente Coralmyn® no tiene la autorización de la FDA para comercializarse en Estados Unidos (aunque sí tiene autorizada una vía rápida para su aprobación otorgada en julio de 2009 (*FDA's Fast Track Development Program*)). Por otro lado, los ensayos clínicos correspondientes tendrán un costo ubicado entre US\$3 y US\$5 millones de dólares, lo que para muchos no sería rentable por las pocas mordeduras que se dan por víbora coralillo cada año en Estados Unidos.

Cabe decir que la empresa inició en 1997 la investigación correspondiente para producir un antiveneno para tratar el envenenamiento por mordedura de víbora coralillo y, en 1999, después de las pruebas clínicas necesarias, salió al mercado Coralmyn®. En México, se presentan muy pocos casos de mordedura de víbora coralillo, se calcula que son alrededor de 100 casos, principalmente en el medio rural. En Estados Unidos, también se registran en promedio 100 casos de mordedura de víbora coralillo cada año, y se calcula que se presentan 15 veces más picaduras de alacranes por año que mordeduras de víboras coralillo.

Recientemente, la empresa ha estado trabajando con el *Florida Poison Information Center* y otros hospitales de Estados Unidos para comenzar los estudios de seguridad y eficacia de Coralmyn®, con la finalidad de obtener la aprobación de la FDA. Originalmente, la disponibilidad del antiveneno para tratar la mordedura de víbora coralillo producido por Wyeth (ahora propiedad de Pfizer) estaría hasta el 31 de octubre de 2010, sin embargo, la FDA ha extendido esta fecha hasta que se encuentre otro antiveneno.

RECLUSMYN®

El Faboterápico denominado Reclusmyn® representa una alternativa segura y eficaz para las personas que han sufrido la mordedura de la araña del género *Loxosceles* conocida popularmente como “araña violinista”, “araña café”, “araña reclusa” o “araña de los rincones”. Reclusmyn® es un antiveneno que está indicado para tratar las mordeduras de las arañas violinistas de todo el continente americano, ya que combina el veneno de tres especies de arañas violinistas provenientes de México, Estados Unidos y Perú.

En Estados Unidos se presentan cada año alrededor de 3,000 casos de envenenamiento por esta araña, y en Brasil se tuvieron 3,400 casos entre 1995 y 2001. Curiosamente, en México no es obligatorio reportar estos casos por lo que no se tienen registros epidemiológicos precisos de este tipo de envenenamiento, además de que los síntomas no son muy claros para hacer una

¹⁹¹ La coralillo es una serpiente de unos 70 centímetros de longitud, muy delgada y con anillos rojos, amarillos y negros alternativamente. Es propia de América Meridional y muy venenosa.

clara identificación del envenenamiento. Aún así, se estima que se presentan en nuestro país entre mil y 2 mil casos de envenenamiento por araña violinista.

5.3 La Teoría de Opciones Reales en la Valuación de Instituto Bioclon S.A. de C.V.

Como se ha indicado, Instituto Bioclon tiene como proyectos de investigación el desarrollo de antivenenos que requieren de recursos financieros y técnicos durante los años de ensayos preclínicos y clínicos, así como para la comercialización de estos antivenenos. Como es de suponer, la capacidad de Instituto Bioclon de ser una empresa rentable depende de varios factores, en particular, al ser una empresa biotecnológica, depende de los progresos que tenga en sus actividades de investigación, del éxito de los ensayos clínicos, de una comercialización eficiente de sus antivenenos y, por lo tanto, no se puede asegurar que la empresa va generar beneficios económicos en el futuro.

Respecto al tema de patentes, ya se ha señalado la enorme importancia que éstas tienen para las empresas innovadoras, por lo que si no se asegura la protección mediante patente, este hecho puede repercutir en la obtención de ingresos y, por lo tanto, en la rentabilidad de la empresa. Asimismo, empresas biotecnológicas como Instituto Bioclon deben tener la autorización de las correspondientes agencias o instituciones gubernamentales para la aprobación y la posterior comercialización de sus productos, demostrando antes su eficacia y seguridad, sin embargo, durante el cumplimiento de este requisito siempre se tiene el riesgo de que existan retrasos en las respectivas autorizaciones.

Dentro de las empresas biotecnológicas, también es preciso realizar proyecciones financieras relativamente largas, esto es, se deben proyectar flujos de efectivo a 10 ó 20 años, dependiendo de la etapa en que se encuentra el fármaco, lo que lleva consigo un alto nivel de incertidumbre. Sin embargo, de acuerdo a lo expuesto en capítulos anteriores, utilizar la Teoría de Opciones Reales para valorar una empresa biotecnológica como Instituto Bioclon permite introducir las probabilidades de éxito de los proyectos de desarrollo, en este caso de antivenenos, dependiendo de la etapa o fase. Además, con la Teoría de Opciones Reales se tiene la posibilidad de tomar en cuenta el comportamiento racional (flexibilidad administrativa) de la empresa, es decir, se tiene una decisión óptima cuando se abandona un proyecto si el valor esperado del mismo es inferior a la inversión marginal o, en otras palabras, cuando los costos sean mayores y/o flujos de efectivo menores de lo esperado.

Un último aspecto que también es importante mencionar y con base en las ideas de Keegan (2008), tiene que ver con la estimación de los parámetros de entrada, ya que se realizarán diversas aproximaciones y supuestos para simplificar el problema de valuación, esto se debe a que este ejercicio de valuación se hace desde la perspectiva de alguien ajeno a la empresa y, por tanto, se tiene información limitada en lo que respecta a la proyección de flujos de efectivo, ventas máximas o pico, costos, tiempos de desarrollo, probabilidades de éxito, perfil de los antivenenos, entre otros, en comparación con la total información que tiene la administración de la empresa. Por consiguiente, se utilizará el Modelo de Árboles Binomiales, ya que la mayoría de autores citados en los capítulos previos coinciden en que este modelo captura tanto la incertidumbre técnica como la económica, además de tomar en cuenta la naturaleza secuencial de los proyectos de I+D en biotecnología. Cabe decir que los resultados obtenidos en este ejercicio de valuación serán distintos en mayor o menor medida con los que obtendría alguien que esté dentro de la empresa.

5.4 Valuación del Portafolio de I+D de Instituto Bioclon, S.A. de C.V., con el Modelo de Árboles Binomiales

La pregunta central de este trabajo es cómo valorar Instituto Bioclon que es una empresa biotecnológica que ya tiene algunos antivenenos a la venta, sobre todo en México y ciertos países de Latinoamérica, África y Medio Oriente, y tiene otros antivenenos en estudios clínicos para introducirse principalmente en Estados Unidos. En este último caso, uno de los tres antivenenos dirigido al mercado norteamericano ya fue aprobado por la FDA en agosto de 2011 para su venta. De esta manera, la determinación ideal del valor de la empresa debe tener en cuenta la inversión en I+D, la cartera de patentes, la probabilidad de que un proyecto fracase, la incertidumbre respecto a la inversión que se debe realizar y las expectativas acerca de los flujos de efectivo futuros.

El Modelo de Árboles Binomiales se puede utilizar no sólo para determinar el valor de la opción compuesta de proyectos individuales de I+D en biotecnología, sino que también este modelo se puede emplear para valorar la opción compuesta del portafolio de proyectos de I+D. Borissiouk y Peli (2001), son quienes plantean esta idea o extensión del Modelo de Árboles Binomiales en su trabajo aplicado a Serono International, S.A.

Como se puede observar en el resumen general de los antivenenos de la empresa dado por el Cuadro 5.3, un número importante de ellos se encuentran en las etapas de I+D. Sin embargo, dado que la empresa no tiene sus acciones colocadas en algún mercado bursátil, esto acarrea ciertos problemas en la valuación de la misma, ya que existe poca información sobre las inversiones que ha realizado y lleva a cabo en I+D para la continuación de sus proyectos. De esta manera, para volver más sencilla la valuación de la empresa se ha optado por limitarse al caso del portafolio de antivenenos que están dirigidos al mercado de Estados Unidos. Sin duda, más allá de los beneficios económicos que Instituto Bioclon pueda obtener de la venta de sus antivenenos en Estados Unidos, el hecho de que recientemente la FDA haya aprobado Anascorp® crea un precedente muy importante para la empresa.

Así, el Cuadro 5.4 presenta el portafolio de los tres antivenenos que se encuentran dirigidos al mercado estadounidense. Es preciso mencionar que al valorar este portafolio de antivenenos se obtiene sólo una parte del valor total de la empresa, pues habría que agregar el valor de los demás proyectos de I+D dirigidos a otros mercados, así como el efectivo con el que cuenta la empresa.

Respecto a la conformación del Cuadro 5.4 destacan varios aspectos. El primero de ellos, es que se han omitido los antivenenos Antivipmyn® TRI, Antivipmyn® África, Coralmyn® y Reclusmyn®. Esta omisión para el caso de los primeros tres antivenenos se debe a que ya son productos comercializados en sus respectivos mercados, además de que no existe la suficiente información pública en cuanto a la calendarización de sus fases de I+D. En el caso de Reclusmyn®, la empresa revela que hasta la fecha se encuentra pendiente el desarrollo de la Fase II.

Cuadro 5.4: Duración de los Estudios Clínicos del Portafolio de I+D de Antivenenos de Instituto Bioclon, S.A. de C.V., para Ingresar al Mercado de Estados Unidos

Antiveneno	Fase II	Fase III	Revisión/Aprobación FDA	Lanzamiento
Anavip® (fármaco huérfano, FDA)	2005- 2007	2008-2012	---	---
Anascorp® (fármaco aprobado, FDA)	2005-2010		2011	---
Analatro® (fármaco huérfano, FDA)	2005-2006	2009-2012	---	---
Estandarización de los Tiempos como Portafolio				
	Fase II	Fase III	Revisión/Aprobación FDA	Lanzamiento
Portafolio de I+D de Antivenenos para Estados Unidos (Anavip®, Anascorp® y Analatro®)	2005-2008	2008-2012	2012-2013	2013

Fuente: Elaboración propia con información de www.bioclon.com.mx y www.clinicaltrials.gov.

Un segundo aspecto, es que los antivenenos Anavip® y Analatro®, son antivenenos reconocidos y designados por la FDA de Estados Unidos como Fármacos Huérfanos y Nuevos Fármacos Bajo Investigación (*Investigational New Drugs*, IND), sin olvidar que Anascorp® recién se ha aprobado por esta agencia. Esta situación coadyuva a que exista más información pública y a partir de los períodos de la duración que se tienen para las distintas fases de cada uno de estos antivenenos es posible fijar (en todo caso proponer) el tiempo de cada fase para el portafolio que reúne estos tres antivenenos. Para este caso ayuda mucho el hecho de que para los tres antivenenos la Fase II comience en 2005 y para dos de ellos la Fase III finalice en 2012. Estos períodos de tiempo se establecieron considerando también la información de diversos autores analizada en el Capítulo III, en lo que se refiere a la duración de las etapas y fases de desarrollo de los fármacos para el caso de Estados Unidos, esto da la posibilidad de proponer que la revisión/aprobación de la FDA se cumpla en el período 2012-2013 y que el lanzamiento de los antivenenos se realice en 2013.

Un tercer aspecto, es que en la valuación del portafolio de I+D se ha asumido que el análisis comenzará en 2005 debido a dos razones principales. La primera, es que sólo se encontró información pública a partir de la Fase II,¹⁹² y esto probablemente se originó porque, y esta es la segunda razón, la empresa por asuntos principalmente contables realizó ciertos cambios y ajustes en su información financiera a partir de 2004 y 2005; esta aseveración fue comentada por personal directivo de la empresa en una entrevista que se realizó personalmente.

¹⁹² Al respecto, vale la pena recordar que Keegan (2008) recomienda dejar fuera del análisis de valuación de una empresa biotecnológica los fármacos que se encuentran aún en la etapa preclínica. Por su parte, Kellogg y Charnes (2000) indican que la utilización de supuestos o hipótesis promedio funciona bien cuando los proyectos de I+D se encuentran en la Fase I o antes y se conoce poco acerca del fármaco. A medida que los proyectos se mueven a la Fase II o más adelante, se deben utilizar supuestos más específicos en relación con el tiempo de lanzamiento, tamaño del mercado y probabilidad de éxito, con la finalidad de obtener una mejor aproximación para el valor de la empresa.

Un cuarto aspecto, es que el hecho de que estos antivenenos estén dirigidos al mercado de Estados Unidos, permite la posibilidad de utilizar la amplia información que se analizó en los Capítulos III y IV, además de la información que la propia FDA y ClinicalTrials (<http://clinicaltrials.gov/>) publican; esta cuestión se irá revelando en el transcurso de este capítulo.

Por otro lado, según lo expuesto en el Capítulo III, se mencionó que en Estados Unidos la protección de las patentes tiene una duración aproximada de 17 años y en la Unión Europea está limitada a 10 años, después de la aprobación final. En México, las patentes tienen una duración de 20 años. De esta manera, la vida efectiva de una patente para fármacos dura aproximadamente de 11 a 12 años. Por lo tanto, ya que el portafolio de I+D de antivenenos se encuentra dirigido a Estados Unidos, se supondrá que después del lanzamiento de los tres antivenenos, la empresa obtendrá ingresos por sus ventas hasta 2022. Esta fecha es acorde a la duración de las patentes en Estados Unidos y a la fecha en que Instituto Bioclon adquirió la correspondiente patente en ese país (año 2004), como se muestra en el Cuadro 5.1.

Administración del Portafolio de I+D de Antivenenos de Instituto Bioclon, S.A. de C.V.

La administración o gestión de un portafolio de proyectos de inversión se encuentra estrechamente relacionada con la administración de las empresas biotecnológicas. Esto es, forma el éxito futuro y la posición definiendo cómo utilizar los recursos. La administración de un portafolio de proyectos en biotecnología tiene los siguientes objetivos: invertir en los mejores activos, coordinación entre el riesgo y la estrategia, maximización de las ganancias, diversificación del portafolio, crecimiento sostenible de ingresos y gestión de la liquidez. Por lo tanto, la tarea del administrador de un portafolio de proyectos es decidir qué proyectos continuar, cuál licenciar interna o externamente, y cuáles abandonar.

Asimismo, de acuerdo con la Teoría Financiera el valor de un portafolio de proyectos es la suma de los valores de cada proyecto. Sin embargo, el valor es sólo un aspecto en el que se está interesado en la valuación de un portafolio de proyectos. Otros aspectos son el perfil de riesgo, la distribución de los flujos de efectivo y los requerimientos asociados a la liquidez, o la estructura del portafolio. Una valuación estándar de proyectos no es de mucha ayuda para la comprensión de estos aspectos. Sin embargo, las metodologías de simulación son una herramienta adecuada para analizar un portafolio de proyectos con respecto al riesgo y al desarrollo en el tiempo. Asimismo, una propiedad muy importante de las metodologías de simulación es su capacidad de tomar en cuenta correlaciones, y precisamente en los portafolios de proyectos de empresas farmacéuticas/biotecnológicas se pueden presentar estas correlaciones. Por ejemplo, dos fármacos que tienen como base el mismo mecanismo de acción se encuentran parcialmente afectados por los mismos riesgos (Bogdan y Villiger, 2010).

Las metodologías de simulación también permiten la posibilidad de incluir estas correlaciones simulando los factores de riesgo comunes. En particular, esto es útil para fines de administración o gestión de un portafolio de proyectos, donde las empresas desean obtener una diversificación sensata. De este modo, si varios proyectos dependen de los mismos factores de riesgo, por ejemplo, cuando al mismo tiempo otra empresa lanza al mercado un producto que compite con varios productos propios, la simulación representará este riesgo de grupo (*cluster risk*) (Bogdan y Villiger, 2010).

Cabe decir que un *portafolio diversificado de proyectos* se compone de proyectos ubicados en varias áreas de enfermedades, en donde además se utilizan distintas tecnologías y mecanismos de

acción. Por otro lado, un *portafolio no diversificado de proyectos* se compone de proyectos similares, en donde todos ellos utilizan el mismo mecanismo de acción. Bogdan y Villiger (2010) argumentan que, aunque el valor promedio es el mismo, es claro que un *portafolio no diversificado de proyectos* tiene valores extremos mucho más bajos y altos. Precisamente, esto es una consecuencia de la correlación entre los proyectos. Mientras que un portafolio de proyectos incorrelacionado permanece, en la mayoría de casos, como una mezcla de éxitos y fracasos, un portafolio de proyectos correlacionado es mucho más una fotografía de blanco y negro. Es decir, ya sea que el mecanismo de acción es eficaz y seguro y por tanto todos los proyectos se aprobarán, o que el mecanismo no es eficaz ni seguro y por consiguiente no se aprobará ningún proyecto (Bogdan y Villiger, 2010).

Así, para la valuación del portafolio de I+D de antivenenos de la empresa se asumirá que los tres proyectos de los antivenenos Anavip®, Anascorp® y Analatro® se encuentran fuertemente correlacionados, es decir, se tiene un coeficiente de correlación muy cercano a uno. Con base en este supuesto, es posible utilizar el Modelo de Árboles Binomiales para que los tres proyectos que integran el portafolio de I+D tengan los mismos movimientos de “subida” y “bajada”, además de que los árboles binomiales correspondientes se puedan ajustar a la estandarización de los tiempos que se estableció en el Cuadro 5.4.

Es claro que si el coeficiente de correlación entre los tres proyectos de antivenenos fuera marcadamente distinto de uno, entonces se debe recurrir a un enfoque de valuación mucho más complejo, ya que, por un lado, se requeriría estimar el valor preciso de este coeficiente y, por otro lado, en cada nodo de los árboles binomiales se tendrían más de dos ramas para la modelación estocástica del activo subyacente. Por otra parte, la valuación de este portafolio de antivenenos es un problema hasta cierto punto único en su clase, ya que se mencionó previamente que la empresa es la creadora de la “tercera generación” de antivenenos denominados Faboterápicos, con características biotecnológicas únicas a nivel mundial. También se explicó que los antivenenos vistos como productos biotecnológicos se obtienen del suero de animales inmunizados, equinos, con el veneno de un animal ponzoñoso en particular y utilizando los avances científicos más recientes la empresa ha logrado purificar estos sueros disminuyendo de forma importante los graves efectos secundarios alérgicos tanto inmediatos como tardíos.

Por consiguiente, tomando en cuenta estas características de los antivenenos biotecnológicos y el hecho de que actualmente dos antivenenos se encuentran designados como fármacos huérfanos y de que uno de ellos ya fue aprobado por la FDA, conduce a que sea razonable suponer que estos proyectos de antivenenos se encuentren fuertemente correlacionados. Otra cuestión que lleva a valorar como un todo el portafolio de I+D de los antivenenos dirigidos a Estados Unidos, parte de que no fue posible allegarse de información real para cada uno de estos antivenenos.

La Opción Compuesta Europea Arco Iris en el Portafolio de I+D de Antivenenos de Instituto Bioclon, S.A. de C.V.

Como se discutió en capítulos anteriores, la opción compuesta es una clase de opción que proporciona el acceso a otra opción.¹⁹⁸ Este tipo de opción real es equivalente a un conjunto de opciones de compra financieras Europeas. Así, el valor de la inversión realizada en etapas para el desarrollo de los antivenenos que integran el portafolio de I+D aumentará si esta inversión

¹⁹⁸ Esta sección tiene como base los trabajos de Bogdan y Villiger (2010), Borissioux y Peli (2001) y Keegan (2008).

es modelada como una opción compuesta Europea, ya que Instituto Bioclon tendría la posibilidad de ajustar el portafolio de I+D a través de financiamiento adicional tomando en cuenta la resolución de la incertidumbre futura. De esta manera, se reducirán para la empresa los costos irrecuperables (*sunk costs*)¹⁹⁴ del portafolio de I+D.

Asimismo, como se discutió previamente, en el caso de la industria farmacéutica/biotecnológica cualquier proceso de desarrollo y comercialización se puede modelar como una opción compuesta como lo muestra la Figura 4.8. En particular, el valor de la opción compuesta es trascendental si las fases de I+D de un proyecto se encuentran caracterizadas por un alto nivel de incertidumbre técnica (tecnológica o científica) y se requiere además de considerables inversiones monetarias. También, es importante recordar que la opción de diferir una de las inversiones realizadas en etapas no tiene valor en el caso de los proyectos de biotecnología. Este argumento es muy importante, ya que implica que la opción compuesta del portafolio de I+D de antivenenos pertenece al tipo de opciones Europeas. Por último, la opción compuesta además es una opción arco iris, ya que su valor se encuentra definido por dos fuentes de incertidumbre: económica y técnica. Por lo tanto, y con base en el trabajo de Borissiouk y Peli (2001), se plantea la valuación del portafolio de I+D de antivenenos de Instituto Bioclon como una *opción compuesta Europea arco iris*.

De esta manera, el desarrollo y comercialización del portafolio de I+D de antivenenos se puede modelar como una secuencia de inversiones de aprendizaje con el fin de reducir la incertidumbre acerca de su efectividad, mercado potencial y precio de los antivenenos, y opciones de abandono cuyo objetivo es evitar seguir realizando desembolsos si los proyectos no son rentables. Así, con la finalidad de concretar el portafolio de I+D de antivenenos, la empresa debe tomar cuatro decisiones de inversión dadas en forma discreta como se muestra en el Cuadro 5.5. Estas cuatro opciones serán el núcleo del modelo de opción compuesta.

Cuadro 5.5: Decisiones de Instituto Bioclon, S.A. de C.V., para Finalizar el Portafolio de I+D de Antivenenos

Opciones	Inicio (comienzos de)	Fecha de Vencimiento (comienzos de)	Decisiones
Primera Opción	La empresa adquiere esta opción en el momento en que invierte en la Fase I de ensayos clínicos	2005	Decisión de comenzar la Fase II de ensayos clínicos
Segunda Opción	2005	2008	Decisión de comenzar la Fase III de ensayos clínicos
Tercera Opción	2008	2012	Decisión de solicitar la revisión/aprobación de la FDA
Cuarta Opción	2012	2013	Decisión de lanzar al mercado de Estados Unidos los antivenenos que integran el portafolio de I+D

Fuente: Elaboración propia.

¹⁹⁴ Se entiende por costos irrecuperables como aquellos en los que se incurre y que no pueden ser alterados por decisiones posteriores.

Primera Opción

Como se explicó anteriormente, se fijó 2005 como el año de inicio del análisis. Hasta ese año, la empresa había concretado la Etapa de Estudios (Ensayos) Preclínicos y la Fase I del portafolio de I+D de los antivenenos Anavip®, Anascorp® y Analatro®. Esto significa que en 2005, la empresa tenía el derecho para decidir si invertía en la Fase II o abandonaba los proyectos después de la Fase I. La empresa adquirió esta opción en el momento en que había invertido en la Fase I. De este modo, ésta fue su primera opción con un vencimiento definido en el momento en que la empresa ejerció la decisión de invertir en la Fase II. Sin embargo, para el comienzo de la Fase II se requería un desembolso que vendría a ser el precio de ejercicio $I_{Fase II}$ de la primera opción.

Asimismo, la empresa al invertir en la Fase II de forma automática adquiría una segunda opción que correspondía a la opción de iniciar la Fase III. De esta manera, también se considera la inversión $I_{Fase III}$ como el precio de ejercicio de esta segunda opción. Además, los desembolsos (*payouts*) de la primera opción no dependen directamente de los flujos de efectivo esperados en aquel momento del Portafolio de I+D después del lanzamiento. Estos desembolsos incluyen el valor de la flexibilidad administrativa de los directivos de la empresa para invertir en las tres fases posteriores del portafolio de I+D sólo si son optimistas y favorables las condiciones tecnológicas y económicas.

Segunda Opción

El inicio de esta segunda opción es el año 2005 y el vencimiento viene definido cuando la empresa decidió invertir en la Fase III o en todo caso cuando abandona el portafolio de I+D. Si la empresa decide continuar, entonces debe pagar el precio de ejercicio de la segunda opción $I_{Fase III}$. Este precio de ejercicio representa además el precio de la tercera opción, que corresponde a la opción de solicitar la revisión/aprobación de la FDA. Además, el activo subyacente es el valor esperado de los flujos de efectivo del portafolio de I+D de los tres antivenenos, incluyendo la condición de optimización de las dos fases de desarrollo posteriores de este portafolio en el momento en que se adquiere la segunda opción.

Tercera Opción

Esta opción inicia con la inversión realizada en la Fase III que tiene lugar a comienzos de 2008. Si la Fase III concluye con resultados positivos se puede tomar la decisión de completar la documentación requerida para la revisión/aprobación de la FDA o si los resultados no son favorables se tiene la posibilidad de detener los proyectos que integran el portafolio de I+D. El precio de ejercicio de la tercera opción es la inversión que se requiere para cubrir el costo del procedimiento de aprobación $I_{Aprobación}$. Así, decidiendo financiar la fase de aprobación y de esta manera ejerciendo la tercera opción, la empresa adquiere una cuarta opción, que corresponde a la opción de lanzar al mercado de Estados Unidos los antivenenos que integran el portafolio de I+D. El activo subyacente de la tercera opción se encuentra determinado no sólo por el valor presente de los flujos de efectivo futuros de los proyectos que integran el portafolio de I+D (esperados por los directivos de la empresa en 2008) sino que también incluye el valor del derecho que tienen los directivos de la empresa para proceder con la fase de lanzamiento de los antivenenos sólo si en 2013 el valor de los flujos de efectivo del portafolio de I+D supera los desembolsos de esta fase, es decir, $I_{Lanzamiento}$.

Cuarta Opción

La cuarta opción corresponde a una opción de compra para lanzar los antivenenos que integran el portafolio de I+D.¹⁹⁵ En todo caso, Instituto Bioclon debe tomar la decisión de lanzar los antivenenos si en una primera instancia ya están aprobados por la FDA y si por otra parte es favorable la resolución de la incertidumbre económica, es decir, el VPN del portafolio de I+D debe ser positivo al momento de lanzar al mercado los antivenenos. Como se observa en el Cuadro 5.4, el tiempo de aprobación se supone de alrededor de 1 año, lo que determina el vencimiento de la cuarta opción. La empresa también debe enfrentar importantes costos en lo que se refiere al lanzamiento y comercialización. De esta manera, se toma el precio de ejercicio $I_{Lanzamiento}$ de la opción de lanzamiento como el valor presente en 2013 de todos los costos de comercialización, fuerza de ventas (*force costs*) y personal de campo (*field force*). Cabe destacar que cuando se ejerce esta última opción es posible adquirir todos los flujos de efectivo que se generan por la venta de los antivenenos que integran el portafolio de I+D. Así, el activo subyacente de la cuarta opción se encuentra definido por el valor que es posible obtener por la comercialización de los antivenenos Anavip®, Anascorp® y Analatro®.

Analizando estas cuatro opciones, se observa que al invertir en cada fase, la empresa obtiene a cambio una opción adicional sobre la fase posterior. Esto explica por qué los procesos de desarrollo y comercialización del portafolio de I+D de antivenenos se pueden modelar como una opción compuesta que establece tres opciones “simples” definidas en la Fase III, Fase de Revisión/Aprobación de la FDA, y la Fase de Lanzamiento, respectivamente.¹⁹⁶ Así, cada inversión escalonada o por etapas representa el precio de ejercicio de cada una de las cuatro opciones. En función de esta organización, se obtiene automáticamente la opción “siguiente” cuando se ejerce la opción “previa”.

Valor del Activo Subyacente

Para la opción compuesta de los proyectos que integran el portafolio de I+D de antivenenos, el activo subyacente se compone de dos partes. Por un lado, se tiene el valor presente del portafolio de I+D en el momento de la adquisición de la opción compuesta. Por otro lado, el valor de este portafolio de I+D implícitamente toma en cuenta las condiciones de optimización de la Fase III, Fase de Revisión/Aprobación de la FDA, y la Fase de Lanzamiento. Por ejemplo, la condición de optimización de la fase de lanzamiento supone que en 2013 la empresa invertirá en esta fase con la condición de que en ese momento tenga un valor positivo la diferencia entre los valores presentes (en 2013) de los flujos de efectivo del portafolio de antivenenos y el valor presente (en 2013) de todos los costos de comercialización, fuerza de ventas y personal de campo.

En un marco discreto, el valor del activo subyacente de la opción compuesta es la suma de los valores presentes (brutos) esperados de los flujos de efectivo futuros (ingresos por ventas) de los proyectos que componen el portafolio de antivenenos definido en el Cuadro 5.4. Borissiouk y Peli (2001) argumentan que es importante tener en cuenta que el valor del activo subyacente incorpora las condiciones de optimización sobre las fases posteriores del portafolio de I+D (es

¹⁹⁵ Borissiouk y Peli (2001) argumentan que la Fase IV influye de forma limitada en el valor de un proyecto de I+D en biotecnología en comparación con las fases precedentes.

¹⁹⁶ Cuando Instituto Bioclon invierte en la Fase II, lo que hace es ejercer su primera opción “simple” y a cambio recibe la segunda opción “simple”.

decir, incorpora los valores de las opciones “simples” de la Fase III, Fase de Revisión/Aprobación de la FDA y Fase de Lanzamiento). En realidad, no es muy complicado agrupar los precios de ejercicio de los proyectos del portafolio de I+D teniendo presente la decisión para financiarlos o no financiarlos, ya que esta decisión se toma casi al mismo tiempo para todos los proyectos.

Para la obtención en su conjunto del Valor Presente Bruto (*Gross Present Value*) del portafolio de I+D de antivenenos, que es el valor del activo subyacente, fue difícil allegarse de la información necesaria para obtener un valor preciso. Esto se debe a que no existe información pública que revele los estados financieros de la empresa para conocer sus ingresos proyectados, así como los costos directos, impuestos, depreciación, capital de trabajo (*working capital*), es decir, todas aquellas métricas que son necesarias para el cálculo del Valor Presente Bruto (VPB) y del Valor Presente Neto (VPN).¹⁹⁷ Cabe precisar que en este caso el activo subyacente debe ser el VPB y no el VPN, ya que no se deben tomar en cuenta los valores de las inversiones realizadas en las diversas etapas o fases debido a que serán restadas como precios de ejercicio en el cálculo de la opción compuesta (Borissiouk y Peli, 2001).

Para tener una idea de la rentabilidad de la empresa en el período 2004 a 2009, la Gráfica 5.1 presenta los estímulos fiscales que recibió la empresa por parte del Gobierno Federal de México. Estos estímulos son parte del programa de apoyo del Gobierno Federal para los contribuyentes del Impuesto Sobre la Renta, que hayan invertido en proyectos de I+D de tecnología dirigidos al desarrollo de nuevos productos, materiales o procesos (ver www.conacyt.mx).

En términos formales, los beneficios del Programa de Estímulo Fiscal, tienen como fundamento la Ley del Impuesto Sobre la Renta y consiste de un crédito fiscal del 30% de los gastos e inversiones comprobables en proyectos de productos, materiales y procesos de producción, I+D en tecnología, entre otros. Así, en 2009, la empresa obtuvo financiamiento del CONACYT por Programas de Innovación (\$25,304,413.00 pesos) y FONCICYT¹⁹⁸ (\$4,017,999.00 pesos), dando un total de \$29,322,412.00 pesos (Instituto Bioclon, S.A. de C.V., 2009).¹⁹⁹ Luego, ya que la cantidad de \$25,304,413.00 pesos es el 30% de gastos e inversiones generales, entonces la cantidad total (100%) es aproximadamente de \$85 millones de pesos para el año 2009.²⁰⁰ De estos gastos e inversiones generales se supondrá que \$50 millones de pesos (alrededor del 60%) estuvieron dirigidos al proceso de I+D del portafolio de todos los antivenenos para el año 2009.²⁰¹

¹⁹⁷ Es importante recordar que en el Capítulo IV se mencionó que en la industria farmacéutica/biotecnológica son de la más alta confidencialidad cuestiones como el número de estudios, los hospitales involucrados, los productos bajo investigación, el nivel de inversión, las áreas terapéuticas bajo investigación, etc., ya que conocer a detalle estas cuestiones equivale a conocer virtualmente las estrategias de negocio de una empresa perteneciente a esta industria.

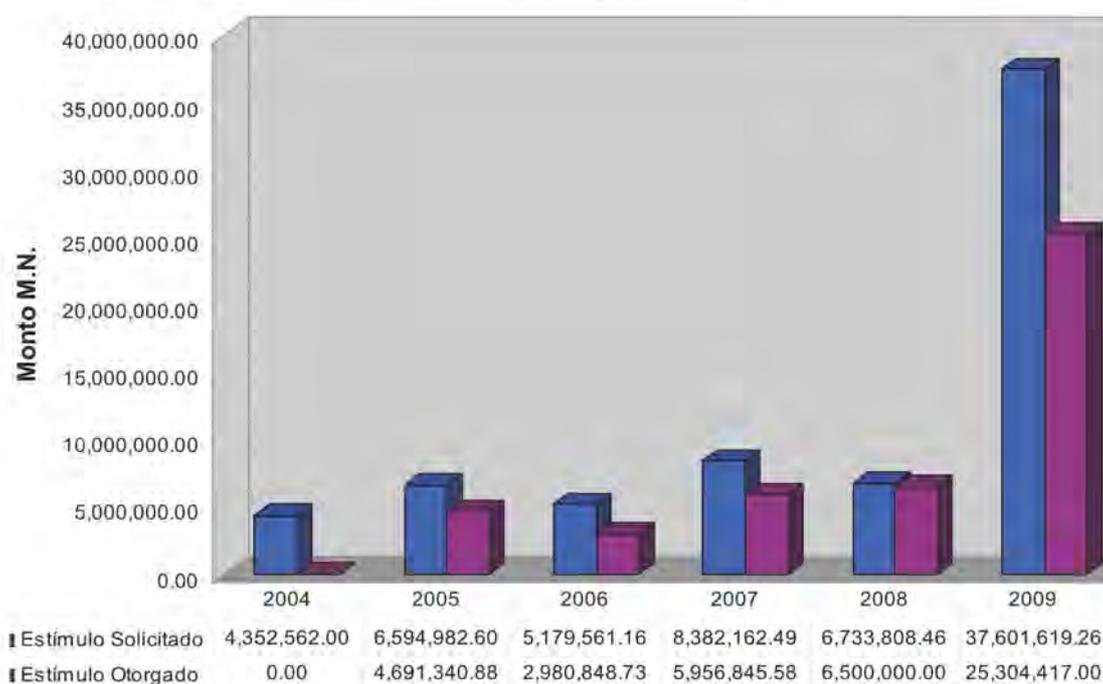
¹⁹⁸ El FONCICYT es un Fondo de Cooperación Internacional para el fomento de la investigación científica y tecnológica entre México y la Unión Europea que apoya proyectos de investigación conjunta y proyectos de creación y fortalecimiento de redes de investigación (ver www.conacyt.mx).

¹⁹⁹ También, los inscritos en el Registro Nacional de Instituciones y Empresas Científicas y Tecnológicas (RENIECYT) del CONACYT participan en los programas de apoyo y estímulo que derivan de los ordenamientos federales sujetos al cumplimiento de los requisitos y condiciones que se establezcan para cada caso en la normatividad. Como se mencionó, Instituto Bioclon pertenece al RENIECYT (ver www.conacyt.mx).

²⁰⁰ Se toma como referencia la información del año 2009, ya que es el año más próximo al lanzamiento de los antivenenos (2013) (ver Cuadro 5.4) en cuanto a la disposición de información real de la empresa.

²⁰¹ Como se mencionó previamente, en el año 2005 la empresa asignaba como costo total para dos de los tres antivenenos una cantidad del orden de los \$18 millones de pesos. Es claro que esta cantidad ha sido

Gráfica 5.1: Estímulos Fiscales para Instituto Bioclon, S.A. de C.V. (Instituto Bioclon, S.A. de C.V., 2009) (ver www.fpnt.org.mx)



De esta manera, ya que se sabe que la empresa invierte alrededor del 25% de sus ventas en I+D se supondrá que para 2012 la empresa obtendrá en ventas la cantidad de \$200 millones de pesos (\$50,000,000 x 4). Este último dato será la base para encontrar el VPB en 2005 del portafolio de antivenenos dirigido al mercado estadounidense. Cabe decir que una cantidad aproximada del VPB debe comprender también las estimaciones de los directivos de la empresa en cuanto a que Anavip® y Analatro® tienen el estatus de fármacos huérfanos y que Anascorp® (en su momento también fármaco huérfano) ya es un antiveneno aprobado por la FDA. Por lo tanto, con esta designación de la FDA, estos antivenenos se ven beneficiados por la exclusividad comercial (*marketing exclusivity*) cuya finalidad es que Instituto Bioclon pueda amortizar sus costos o inversiones realizadas con las ventas previstas de sus productos. Es importante recordar que la exclusividad opera de forma independiente a la cobertura de la patente y, por lo general, tiene una duración de siete años en Estados Unidos. Anteriormente, se mencionó que la proyección de los ingresos de la empresa tenía como fecha última el año 2022 en concordancia con la vida de las patentes, sin embargo, si la empresa obtiene la exclusividad comercial esta proyección se debe realizar entonces hasta el 2029.

Para la obtención del VPB se realizará un ejercicio de simulación de escenarios con base en Bogdan y Villiger (2010)²⁰² y utilizando el programa Excel.²⁰³ Para este ejercicio se requiere el

rebasada debido principalmente a la extensión que ha tenido la Fase III para Anavip® y Analatro®. Asimismo, como se analizó en los capítulos anteriores, es precisamente en la Fase III donde se requiere el mayor desembolso dentro del proceso total de I+D.

²⁰² Estos autores argumentan que este enfoque de simulación de escenarios resulta muy útil en la valuación de empresas.

²⁰³ Como se analizó en los Capítulos III y IV, para la proyección de ingresos y costos, algunos autores realizan sus cálculos en función de las personas susceptibles de padecer las enfermedades a las que se

valor de las ventas máximas (*peak sales*) y para ello se tomará en cuenta de que a finales de 2011, la empresa puso en marcha una nueva planta de producción en Toluca, Estado de México, ya que según sus estimaciones esperan incrementar seis veces la fabricación de los 600,000 frascos (dosis) que actualmente producen, esto para satisfacer los requisitos de regulación internacional sobre todo los que imponen Estados Unidos y la Unión Europea. Así, ya que este incremento de seis veces toma en cuenta las perspectivas que tiene la empresa para todos los mercados internacionales a los que planea llegar (Estados Unidos, Unión Europea, Sudamérica y África) se supondrá que para el caso de Estados Unidos las ventas máximas del portafolio de antivenenos serán precisamente de \$200 millones de pesos.²⁰⁴

Luego, la simulación de un cálculo de ventas máximas en el tiempo de lanzamiento (2013) del portafolio de I+D de antivenenos no sólo depende de la incertidumbre, es decir, de la volatilidad σ , sino también de la relación con el tiempo de lanzamiento $\tau = T - t$. La Ecuación (5.1) permite obtener un valor para las ventas máximas simuladas $V(T)$ en el tiempo T , dado el valor actual $V(t)$, con la tasa de crecimiento²⁰⁵ μ (Bogdan y Villiger, 2010).

$$V(T) = V(t) \exp\left[\left(\mu - \frac{\sigma^2}{2}\right)\tau + \sigma\sqrt{\tau} \text{normsinv}(\text{rand}())\right]. \quad (5.1)$$

De esta manera, es posible generar valores para las ventas máximas. Asimismo, se deben tomar en cuenta los flujos de efectivo generados después de 2029 hasta la vida final del proyecto, es decir, se debe considerar su Valor Terminal (V_{Ter}). Para hallar V_{Ter} se hará uso de la fórmula de perpetuidad decreciente o con disminución. Esto es, el cálculo es similar a la fórmula de perpetuidad creciente pero en vez de utilizar en el denominador una tasa de crecimiento se emplea una tasa decreciente de valor (ver Apéndice B) (Borissiouk y Peli, 2001; Sabal, 2002).²⁰⁶

Por lo tanto, con el ejercicio de simulación es posible hallar el VPB del portafolio de I+D de los antivenenos Anavip®, Anascorp® y Analatro®. Esto es, después de realizar un escenario genérico para el VPB se hace la simulación de 10,000 escenarios y a partir de estos valores se obtiene el promedio que definirá el VPB (en 2005) y por tanto el valor del activo subyacente de la opción compuesta, a saber, $S_0 = \$2,825,109,469.00$ (ver Apéndice B).²⁰⁷

encuentran dirigidos los fármacos. El caso de los antivenenos es un tanto diferente, ya que la picadura o mordedura de un animal venenoso es visto como un accidente pues el animal reacciona en defensa y no es un ataque deliberado.

²⁰⁴ Si las ventas en 2012 son de \$200 millones de pesos, y la empresa espera aumentar seis veces esta cantidad, entonces planea obtener en los siguientes años por ventas anuales \$1,200 millones de pesos. Esta cantidad refleja las ventas de todos los mercados tanto el nacional (México) como los internacionales (Estados Unidos, Unión Europea, Sudamérica y África), entonces parece una buena aproximación indicar que para Estados Unidos (uno de los cinco mercados) las ventas máximas sean precisamente de \$200 millones de pesos. Además, al inicio de este capítulo se mencionó que gracias a sus acciones recientes de promoción de sus productos, la empresa tiene una proyección muy favorable de sus ventas. Para reafirmar que Instituto Bioclon es una empresa mediana el “acuerdo por el que se establece la estratificación de las micro, pequeñas y medianas empresas” publicado en el Diario Oficial de la Federación el 30 de junio de 2009 determina que una empresa mediana de los sectores comercio, servicios e industria tiene entre un rango de monto de ventas anuales de \$100.01 millones de pesos hasta \$250 millones de pesos (ver <http://dof.gob.mx>).

²⁰⁵ Rubio (2003) señala que para estimar la tasa de crecimiento de las ventas es posible utilizar las tasas medias de los sectores farmacéutico y/o biotecnológico.

²⁰⁶ En el capítulo anterior y con base en Keegan (2008), se mencionó que para muchas empresas biotecnológicas, aproximadamente del 90% al 95% de su valor puede residir en el valor terminal, ya que con frecuencia los flujos de efectivo son negativos en el período explícito de pronóstico.

²⁰⁷ En la Ecuación (5.1) se optó por cambiar en la notación S por V (ver Apéndice B), con el fin de no confundirse con el valor del activo subyacente de la opción compuesta.

Es importante recalcar que este valor del VPB no toma en cuenta los valores de las inversiones realizadas en las diversas etapas o fases y que el portafolio de I+D de los tres antivenenos puede generar esta cantidad con la condición de que todos los estudios clínicos tengan el 100% de probabilidad de éxito (Anascorp® cumple totalmente esta condición). Sin embargo, como se verá más adelante en el Cuadro 5.8, las probabilidades tecnológicas estimadas son de 77% (Fase I), 50% (Fase II), 73% (Fase III), y 80% (Fase de Revisión/Aprobación de la FDA). Estos factores de inversiones y probabilidades se incluirán en el Modelo de Árboles Binomiales.²⁰⁸

Precios de Ejercicio (Inversiones en Etapas)

En el mismo sentido, el precio de ejercicio de cada opción incorporada en la opción compuesta es la suma de los desembolsos requeridos con el fin de emprender las etapas de I+D y de comercialización de los proyectos que componen el portafolio de antivenenos definido por el Cuadro 5.4.

A lo largo de este capítulo se han mencionado algunas cifras en cuanto a los montos que debe desembolsar Instituto Bioclon para llevar a cabo los ensayos clínicos y por tanto pruebas de eficacia y seguridad de sus antivenenos en Estados Unidos. Sin embargo, nuevamente se empleará la información que se muestra en la Gráfica 5.1 con el fin de hallar los precios de ejercicio de la opción compuesta.²⁰⁹ Primero, se consideran las cifras de los estímulos otorgados de 2005 a 2009 y sumándolos se obtiene \$45,433,452.19. Luego, esta última cantidad representa el 30% de gastos e inversiones comprobables en proyectos de productos, materiales y procesos de producción, I+D en tecnología, etc., y entonces la cantidad total (100%) es aproximadamente de \$151,444,841.00. De estos gastos generales se supondrá que \$90 millones de pesos (alrededor del 60%) será la inversión realizada por la empresa que abarca del año 2005 al 2012 para el proceso de I+D del portafolio de los antivenenos Anavip®, Anascorp® y Analatro® dirigidos al mercado de Estados Unidos.

De esta manera, para obtener los precios de ejercicio se hace uso de la información que presentan Bogdan y Villiger (2010) y Keegan (2008), respecto a los costos de desarrollo de un fármaco. Con esta información se obtienen los porcentajes promedio del monto total para cada una de las etapas del proceso de I+D. Tanto Bogdan y Villiger (2010) y Keegan (2008), señalan que los costos que ellos presentan son aproximados y que varían en forma importante para una empresa biotecnológica pequeña y una grande, por lo tanto, se optó por obtener los porcentajes promedio del total de la inversión en I+D que presentan estos autores para utilizarlos al caso de la opción compuesta de Instituto Bioclon. Los resultados se muestran en el Cuadro 5.6.²¹⁰

²⁰⁸ También destaca el hecho de que durante la fase de aprobación, las agencias gubernamentales correspondientes fijan un precio para el producto que prohíbe cualquier cambio futuro en él. Así, una parte de la incertidumbre económica de un proyecto de I+D farmacéutico/biotecnológico, representada por la incertidumbre del precio, desaparece después de esta fase (Borissiouk y Peli, 2001).

²⁰⁹ Como se discutió en los Capítulos III y IV, algunos autores como Rubio (2003) utilizan para su análisis de valuación los costos históricos de los sectores farmacéutico y/o biotecnológico.

²¹⁰ Cabe precisar que en el Cuadro 5.6 la cantidad de \$90,000,000.00 equivale al 72.28% de la cantidad total para el proceso completo de I+D, teniendo en cuenta esta observación se obtienen las cantidades correspondientes para los precios de ejercicio.

Cuadro 5.6: Precios de Ejercicio de la Opción Compuesta del Portafolio de I+D de Antivenenos²¹¹

Etapa/Fase de I+D	Año de Inicio	Duración en Años (Portafolio de Antivenenos)	Porcentajes Promedios del Monto Total de Inversión para el Proceso de I+D en Biotecnología a partir de Bogdan y Villiger (2010) y Keegan (2008)	Precios de Ejercicio a partir de los Porcentajes Promedio y de la Inversión para el Período 2005 a 2012 (\$90,000,000.00)
Descubrimiento	-	-	4.72%	-
Investigación Preclínica	-	-	17.16%	-
Ensayos Clínicos de la Fase I	-	-	5.83%	-
Ensayos Clínicos de la Fase II	2005	3	13.47%	\$16,772,274.00
Ensayos Clínicos de la Fase III	2008	4	52.44%	\$65,296,071.00
Revisión/Aprobación de la FDA	2012	1	6.37%	\$7,931,655.00

Fuente: Elaboración propia con información de Bogdan y Villiger (2010) y Keegan (2008).

Finalmente, para la etapa de lanzamiento es necesario modelar de forma estocástica los costos que se tienen en esta etapa, por lo que se recurre a la construcción de un Árbol Binomial de costos (Borissiouk y Peli, 2001). De esta manera, se requiere de un valor inicial para el año 2005 y para ello se acude a las opiniones de diversos autores como Bogdan y Villiger (2010), Cassimon *et al.* (2004), DiMasi y Grabowski (2007) y Keegan (2008), quienes argumentan que los costos de lanzamiento en biotecnología son del orden de los costos de todo el proceso de I+D. De esta manera, para el caso de Instituto Bioclon se supondrá un valor para estos costos de \$30 millones de pesos en 2005.²¹² Se considera este valor (una tercera parte de

²¹¹ Es importante recordar que sólo se encontró información pública de la empresa a partir de la Fase II, debido a que por cuestiones contables la empresa realizó ciertos cambios y ajustes en su información financiera a partir de 2004 y 2005.

²¹² Esta estimación de \$30 millones de pesos en 2005 se encuentra dentro de la lógica de que deben ser del orden de los costos de todo el proceso de I+D. Cuando se hizo la descripción de cada antiveneno se mencionó que Instituto Bioclon estimaba en aquel momento (2005) un costo total de \$8 millones de pesos para Analatro® y de \$10 millones de pesos para Anascorp®. Suponiendo que para el caso de

\$90,000,000.00), ya que actualmente la empresa se encuentra asociada con *Rare Diseases Therapeutics, Inc.* (www.raretx.com), que es una empresa biofarmacéutica enfocada al desarrollo, registro y distribución de fármacos huérfanos en Estados Unidos así como de manera global a través de un consorcio de empresas similares, y por tanto esta empresa será la responsable de comercializar en Estados Unidos los antivenenos Anavip®, Anascorp® y Analatro®. Por consiguiente, los costos (totales) de lanzamiento para Instituto Bioclon se ven reducidos al asociarse con esta empresa. Con esta asociación, *Rare Diseases Therapeutics* asumirá gran parte de los costos relativos a costos de comercialización, fuerza de ventas, personal de campo, entre otros.²¹³ Por último, se indica que el Árbol Binomial correspondiente se mostrará más adelante.

Fechas de Vencimiento

Las fechas de vencimiento para cada una de las cuatro opciones “simples” que componen la opción compuesta Europea arco iris vienen determinadas por los inicios de los años 2005, 2008, 2012 y 2013.

Dividendos

Como se mencionó en el Capítulo IV, en el caso de los proyectos de biotecnología la evolución del valor del activo subyacente no se debe ajustar a los flujos de dividendos, ya que no se generan flujos de efectivo durante el proceso de I+D. De esta manera, no se incluirán los dividendos en los cálculos para el valor de la opción compuesta.

Volatilidad

Primero, conviene recordar que en los proyectos de biotecnología se tienen principalmente dos fuentes de incertidumbre que corresponden a las incertidumbres económica y tecnológica. Como se indicó en su momento, la incertidumbre económica surge por dos variables de entrada que son los flujos de efectivo futuros del proyecto (en este caso un portafolio de proyectos) y la incertidumbre sobre los costos de la Fase de Lanzamiento. Por su parte, la incertidumbre tecnológica se encuentra representada por las probabilidades de éxito en cada fase. También, es importante tener presente que los impactos tecnológicos son parcialmente conductores de los impactos económicos. Así, en el caso del portafolio de I+D de antivenenos, una reducción en la incertidumbre tecnológica tenderá a reducir la incertidumbre económica.

En capítulos anteriores se mencionó que la Teoría de Opciones Reales revela que tiene un efecto positivo el hecho de que sea más grande la incertidumbre alrededor de los resultados futuros. La razón, se debe a que la máxima pérdida se encuentra siempre limitada a las correspondientes inversiones de las etapas previas y se puede recibir a cambio una ganancia ilimitada por la inversión de seguimiento (*follow-up investment*). De esta manera, como en el caso de las opciones financieras, el valor de la opción real aumenta con un crecimiento en la volatilidad del proyecto.

Anavip® se estimaba un costo similar, entonces con los tres antivenenos se tiene un valor aproximado a los \$30 millones de pesos.

²¹³ Con respecto al asunto de la capitalización de los costos en biotecnología se puede ver DiMasi y Grabowski (2007).

Borissiouk y Peli (2001) indican que para la modelación de la volatilidad de un portafolio de proyectos de I+D no es apropiado utilizar la metodología de simulación Monte Carlo, la cual utilizaron para modelar la volatilidad del proyecto individual analizado para el caso de Serono International, S.A. Los autores explican que la inconveniencia se debe a que los diversos proyectos tienen distintos conductores de riesgo y se torna difícil simular los flujos de efectivo en su conjunto.²¹⁴ Para evadir este problema, los autores argumentan que la volatilidad del rendimiento de las acciones de la empresa, la cual se rechazó en un inicio como posible representante de la volatilidad del proyecto individual, es un buen sustituto para la volatilidad del portafolio. La razón de este marco es que el “efecto diversificación”, que se considera como un inconveniente de la volatilidad del rendimiento de las acciones de la empresa al utilizarse para obtener la volatilidad de los proyectos individuales, es una propiedad adecuada si se utiliza para determinar la volatilidad del portafolio de I+D.

Al igual que otras empresas biotecnológicas de alto crecimiento, sean nacionales o extranjeras, pequeñas, medianas o grandes, Instituto Bioclon no está exenta de riesgos, y con base en el portafolio de antivenenos que se ha presentado, uno de los más importantes es que alguno de los dos antivenenos (Anavip® y Analatro®) no sea aprobado por la FDA.²¹⁵ Otro riesgo importante es que se presenten retrasos en la comercialización de los antivenenos debido precisamente a problemas de tipo comercial, lo que acarrearía un alto costo de oportunidad. En general, existen muchos factores como precio, cantidad, costos variables, desembolsos de capital, tasas de interés y probabilidades de éxito, que pueden influir en los antivenenos potenciales de la empresa.

Teniendo en cuenta los ejemplos de valuación del Capítulo IV, y con el fin de facilitar la aplicación de la Teoría de Opciones Reales al caso de Instituto Bioclon se tratarán en forma separada los efectos de las incertidumbres tecnológicas y económicas. Como ya se mencionó, para los directivos de las empresas farmacéuticas/biotecnológicas los parámetros de tipo económico dados por el precio futuro y cuota de mercado resultan ser los que más influyen en el valor presente de los proyectos. De esta manera, la volatilidad del portafolio de I+D de los antivenenos Anavip®, Anascorp® y Analatro® representa la incertidumbre económica o, en todo caso, una combinación de las incertidumbres del precio y cuota de mercado de este portafolio de antivenenos.

Siguiendo la sugerencia de Borissiouk y Peli (2001), para la obtención de la volatilidad del portafolio de I+D es posible emplear la volatilidad del rendimiento de las acciones de la empresa.²¹⁶ Sin embargo, como se mencionó en el Capítulo I, una de las principales características de los mercados emergentes es que pocas empresas cotizan en sus mercados accionarios y tienden a ser controladas por familias o grupos familiares. Este es el caso de Instituto Bioclon que no es una empresa que tenga listada sus acciones en algún mercado accionario, además de que es una empresa familiar. Cabe decir que a nivel mundial son pocas las

²¹⁴ En el caso de Instituto Bioclon, anteriormente se hizo la suposición de que los tres antivenenos que integran el portafolio de I+D se encuentran fuertemente correlacionados y por tanto tienen conductores de riesgo similares. Bajo esta suposición sí sería posible utilizar simulación Monte Carlo para hallar un valor de volatilidad.

²¹⁵ Sin embargo, por la experiencia de Anascorp® y bajo la suposición de que los tres antivenenos se encuentran fuertemente correlacionados se podría pensar que sí serán aprobados por la FDA.

²¹⁶ Otra forma de obtener el valor de volatilidad la muestran Mascareñas *et al.* (2004) a partir de Copeland y Antikarov (2001). Sin embargo, en su metodología se requieren estimaciones de expertos y especialistas médicos en cuanto a la previsión de escenarios más probables relacionados con el volumen de ventas del fármaco en cuestión.

empresas que se dedican a la fabricación de antivenenos, no obstante, en Estados Unidos se comercializa el antiveneno CroFab®, propiedad de la empresa BTG plc (www.btgplc.com).²¹⁷

Así, la volatilidad del rendimiento de las acciones de la empresa BTG plc podría ser un sustituto o representante (*proxy*) de la volatilidad del portafolio de I+D de los antivenenos de Instituto Bioclon dirigidos al mercado estadounidense considerando las siguientes razones:

1. CroFab® (*Crotalidae Polivalent Immune Fab (ovine)*) es un antídoto (antiveneno) dirigido a tratar los pacientes con envenenamiento por mordedura de crotalinos de Norteamérica (www.crofab.com). Anteriormente, se asumió que Anavip®, Anascorp® y Analatro® se encuentran fuertemente correlacionados (y por tanto tienen conductores de riesgo similares) con la finalidad de poder valorar el portafolio de I+D como conjunto a través del Modelo de Árboles Binomiales. Aunque, en particular, CroFab® es más parecido a Anavip® por estar ambos dirigidos a tratar el envenenamiento causado por la mordedura de crotalinos, el supuesto realizado permite que se pueda utilizar la volatilidad del rendimiento de las acciones de BTG plc como una aproximación a la volatilidad para el caso del portafolio de los tres antivenenos de Instituto Bioclon.

2. CroFab® y DigiFab® son productos que comercializa y vende BTG plc en Estados Unidos. El portafolio seleccionado de I+D de antivenenos de Instituto Bioclon se encuentra dirigido precisamente al mercado norteamericano.

3. Anavip® es un antiveneno que se compara en varios aspectos con CroFab® y en la misma forma puede tener un perfil de riesgo similar al llegar a comercializarse en Estados Unidos. En este caso, como se mencionó en el Capítulo IV, la volatilidad del activo “gemelo” CroFab®, que se encuentra en el mercado, se puede utilizar como representante de la volatilidad del portafolio de I+D de antivenenos. Keegan (2008) advierte que es una buena solución utilizar la información de empresas similares cuyas acciones coticen en bolsa o la información global de la industria biotecnológica, sin embargo, también advierte este autor que se puede producir un error importante en la tarea de valuación si existen pocas empresas comparables.²¹⁸ En el caso de Instituto Bioclon, esta situación es aún más particular, ya que la empresa produce antivenenos con características biotecnológicas únicas a nivel mundial. Para tomar en cuenta esta situación, más adelante se realiza un ajuste al valor de la volatilidad del rendimiento de las acciones de BTG plc.

4. Al no existir muchas empresas de antivenenos se debe recurrir a las que cotizan en algún mercado accionario para tener una perspectiva del perfil del riesgo en el que operan. Por ejemplo, Merck, empresa que utiliza el marco de opciones reales en la valuación de sus proyectos, en ciertos casos obtiene la volatilidad a partir de la desviación estándar de las acciones de empresas biotecnológicas. Hartmann y Hassan (2006) indican que con más importancia que para la valuación de proyectos, la volatilidad en la valuación de empresas proviene de la volatilidad histórica de la rentabilidad de los precios de las acciones de empresas biotecnológicas y farmacéuticas.

²¹⁷ plc (*public limited company*).

²¹⁸ Como se mencionó en el capítulo anterior, Bode-Greuel (2000) argumenta que cuando se tienen dos empresas biotecnológicas que se consideran comparables (semejantes o similares) con relación a su estructura de riesgo, entonces los proyectos de I+D llevados a cabo por una de ellas que no cotiza en algún mercado bursátil se podrían valorar tomando como base la valuación de mercado de la empresa “gemela” que sí tiene sus acciones en bolsa, asumiendo un estado comparable de I+D.

Cabe decir que fue a partir de octubre de 2010 cuando BTG plc comenzó a vender CroFab® en Estados Unidos. Sin embargo, fue en 2001 el lanzamiento de CroFab® en Estados Unidos, siendo el primer antiveneno dirigido para tratar la mordedura de serpiente de cascabel en el mercado de ese país en 50 años. En 1981, en el Reino Unido, se formó BTG plc a partir de la fusión del *National Research & Development Council* y el *National Enterprise Board* y fue en 1995 cuando comenzó a cotizar sus acciones en el *London Stock Exchange*.

En términos generales, BTG plc es una empresa internacional especializada en el cuidado de la salud, que desarrolla y comercializa productos dirigidos a cuidados intensivos (*critical care*), cáncer y otras afecciones. Como se mencionó, BTG plc comercializa actualmente CroFab® y DigiFab®, pero en su portafolio de I+D tiene productos de oncología, neurológicos y otros más.

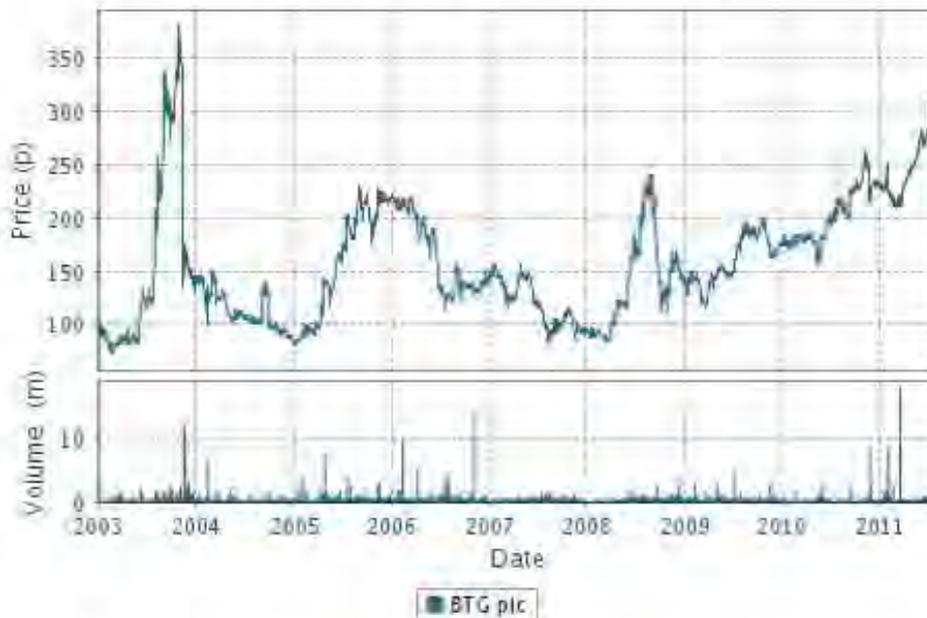
Es obligado mencionar que en Estados Unidos también se comercializa el antiveneno de Pfizer denominado *Antivenin® (Micrurus fulvius) (Equine Origin) North American Coral Snake*. Sin embargo, Pfizer es una empresa que tiene una muy amplia cartera de productos comercializados y un portafolio de I+D también muy extenso, por lo que es poco conveniente utilizar la volatilidad de los rendimientos de esta empresa como representante de la volatilidad de una empresa mediana netamente biotecnológica y dirigida a un tipo muy especializado de productos como lo es Instituto Bioclon.

De esta manera, se estimará la volatilidad (desviación estándar) histórica anual de los rendimientos de las acciones de BTG plc en el *London Stock Exchange* de enero de 2003 a diciembre de 2010 (en correspondencia con la vida de la opción compuesta). Así, se obtiene el valor porcentual anual²¹⁹ de $\sigma_{BTG} = 61.29\%$.²²⁰ La Gráfica 5.2 proporciona una perspectiva del comportamiento de las acciones de BTG plc en el mismo período.

²¹⁹ Es importante recordar que el parámetro de volatilidad debe ser un valor anualizado, ya que en la teoría de opciones se considera que la volatilidad crece con la tasa de la raíz cuadrada del factor tiempo. Para este caso, ya que los datos utilizados son diarios se considera el factor de $\sqrt{252}$ para hallar la volatilidad anualizada.

²²⁰ Dentro de las hipótesis más utilizadas en los modelos de valuación destaca que los logaritmos de los precios de los activos (acciones) siguen una distribución normal. Esto es, la distribución lognormal de los precios de las acciones significa afirmar que los cambios porcentuales de tales precios se distribuyen normalmente.

Gráfica 5.2: Comportamiento de los Precios de las Acciones de BTG plc en el London Stock Exchange en el Periodo de Enero de 2003 a Julio de 2011
(www.btgplc.com/investors/share-price-data)



Mun (2002) (ver también Mascareñas *et al.* (2004)) argumenta que la valuación de mercado de una empresa cuyas acciones cotizan en bolsa depende de múltiples interacciones y de proyectos diversificados. De esta manera, los proyectos concretos no están apalancados pero las empresas comparables sí lo están. Por lo tanto, en el Análisis con Opciones Reales el valor de volatilidad se debe ajustar para descontar el efecto apalancamiento dividiendo la volatilidad del rendimiento de las acciones de la empresa comparable σ_{BTC} por $(1 + D/E)$, donde D/E es el coeficiente de endeudamiento (coeficiente de riesgo o coeficiente de apalancamiento) (*debt-to-equity ratio*) de la empresa comparable. Luego, si $D/E = 0.79$ se obtiene que²²¹

$$\sigma = \frac{\sigma_{BTC}}{(1 + D/E)} = \frac{0.6129}{(1 + 0.79)} = 0.3424$$

Por lo tanto, la volatilidad que se utilizará es $\sigma = 34.24\%$. Como ejercicio de comparación se obtuvieron las volatilidades en el mismo período de enero de 2003 a diciembre de 2010 de los índices biotecnológicos iShares NASDAQ Biotechnology y NASDAQ Biotechnology Index,²²² obteniendo los valores anuales de $\sigma = 23.02\%$ y $\sigma = 23.74\%$, respectivamente. Así, se observa que $\sigma = 34.24\%$ es un valor intermedio en comparación con los valores de volatilidad que se presentan en el Cuadro 5.7.

Como se mencionó en el Capítulo IV, Bode-Greuel (2000) indica que para el cálculo de la volatilidad de un proyecto se puede hacer uso de la volatilidad histórica de un índice de empresas biotecnológicas, sin embargo, se observa que los valores obtenidos para los índices

²²¹ Para más detalles sobre los estados financieros y coeficientes (*razos*) de BTG plc ver <http://sharestelegraph.co.uk/fundamentals/?section=financials&epic=BGC>.

²²² Los datos se obtuvieron de Economática para el iShares NASDAQ Biotechnology y de <http://finance.yahoo.com> para el NASDAQ Biotechnology Index.

biotecnológicos son más bajos en comparación con la volatilidad que se obtuvo de BTG plc. También, como se indicó en el mismo capítulo, en un primer trabajo, Villiger y Bogdan (2005a) señalan que en su opinión son poco realistas y distorsionan el valor de los proyectos las volatilidades por arriba del 50%. Sin embargo, en su obra posterior, Bogdan y Villiger (2010) indican que no son raras las volatilidades que se encuentran entre el 50% y 80% para el rendimiento de las acciones de empresas biotecnológicas (Keegan (2008) también indica un rango de volatilidades que va del 20% al 80% para este tipo de empresas), de hecho, también señalan que los índices como el Dow Jones o el FTSE 100 tienen una volatilidad relativamente baja (10% a 20%) debido a su diversificación; esto explica los valores de volatilidad de iShares NASDAQ Biotechnology y NASDAQ Biotechnology Index. Pereiro (2002) señala que se tienen altos valores de volatilidad en los rendimientos de industrias inestables, como las de software o de desarrollo de fármacos, pero este no es el caso en nichos maduros como las industrias de agricultura tradicional, alimentos, u otras industrias manufactureras cuyos rendimientos son mucho más estables. Finalmente, el Cuadro 5.7 muestra un resumen de las volatilidades que se han utilizado en la valuación de proyectos y empresas farmacéuticas/biotecnológicas.

Cuadro 5.7: Volatilidades Utilizadas por Diversos Autores en la Valuación de Proyectos y Empresas Farmacéuticas/Biotecnológicas

Autores	Caso	Año	Volatilidad Utilizada
Kellog y Charnes	Agouron Pharmaceuticals Inc.	2000	26%
Borissiouk y Peli	Serono International S.A.	2001	49.17%
Demirer, Charnes y Kellog	Agouron Pharmaceuticals Inc.	2003 y 2007	26%
Rubio	Zeltia	2003	65.79%
Cassimon <i>et al.</i>	Solicitud de Nuevo Fármaco (<i>New Drug Application</i>)	2004	101.97%
Lamothe y Rubio	Puleva Biotech, S.A. y Natraceutical Group	2004	43% y 53%, respectivamente.
León y Piñeiro	PharmaMar (perteneciente al Grupo Zeltia)	2004	38%
Pennings y Sereno	No revelan el nombre de la empresa	2011	23%-57%
Bogdan y Villiger	Libro: "Valuation in Life Sciences"	2010	50%-80%
Keegan	Libro: "Biotechnology Valuation"	2009	20%-80%

Fuente: Elaboración propia

Es importante recordar que el parámetro de volatilidad que se utiliza en la determinación del valor de las opciones reales, es la volatilidad de los rendimientos de un proyecto, que en este caso sería la volatilidad del portafolio de I+D de antivenenos, y no la volatilidad de su valor presente. Finalmente, los parámetros de volatilidad y tasa libre de riesgo, se supondrán constantes durante la vida de la opción, sin embargo, cuando se tienen horizontes de tiempo muy lejanos a través de un modelo más sofisticado es necesario modelar estos parámetros como variables aleatorias. De hecho, la volatilidad de los activos reales cambia durante el tiempo como una función de la madurez tanto de mercado como tecnológica.

Tasa de Interés Libre de Riesgo

Para obtener la tasa libre de riesgo se utiliza la teoría que se presentó en el Capítulo I, en particular, se hace uso del Cuadro 1.2 (Copeland *et al.*, 2000). De los tres métodos que se muestran en este cuadro para obtener una tasa libre de riesgo (nominal) para mercados emergentes, el más conveniente por su simplicidad es el método tres en donde se requiere la tasa de rendimiento de un bono de Estados Unidos y el diferencial de inflación. En el primer caso, se utilizan los datos históricos de los Bonos del Tesoro (*Treasury Notes*) a 10 años del gobierno de Estados Unidos (ver Cuadro C.1 del Apéndice C).²²³ Para hallar el valor de esta tasa se determinó la media geométrica²²⁴ de estos datos históricos en el período 2003 a 2010, que corresponde al tiempo de vida de la opción compuesta del portafolio de I+D, con lo que se obtiene el valor de 4.23%. Por otro lado, también se determinó el diferencial de inflación en el mismo período a partir de la información de los Cuadros C.2 y C.3 (ver Apéndice C), obteniendo un valor para este diferencial de 1.92%. Por lo tanto, con base en Copeland *et al.* (2000), la tasa libre de riesgo nominal para México, siendo un país con un mercado emergente, tiene un valor de 6.15%.

Ahora, ya que la tasa libre de riesgo debe ser una tasa real, también se estimó la media geométrica de los datos históricos de la tasa de inflación anual en México en el mismo período, obteniendo un valor de 4.25%. Entonces, utilizando la siguiente expresión (Pereiro, 2002; Siu, 2008)

$$Tasa\ de\ Interés\ Real = \left(\frac{1 + Tasa\ de\ Interés\ Nominal}{1 + Tasa\ de\ Inflación} \right) - 1,$$

se obtiene la tasa libre de riesgo real con un valor de 1.82%, que en su forma continua es igual a $e^{0.0182} - 1 = 0.0184$ ó 1.84% anual. Así, esta tasa libre de riesgo real representa el rendimiento que se podría haber obtenido, en el período señalado, por arriba de la inflación para cada activo, título o instrumento financiero, tasa de referencia o sobre alguna alternativa de inversión.

²²³ Como se discutió en el Capítulo I, como una consecuencia de la globalización, al igual que los inversionistas de mercados desarrollados, los inversionistas de mercados emergentes han tenido el mismo acceso a los bonos emitidos por gobiernos solventes que no tienen un importante riesgo de incumplimiento.

²²⁴ Se utiliza la media geométrica, ya que se ve afectada en menor medida por valores extremos. Su desventaja es que no se puede utilizar cuando se tienen valores iguales o menores a cero. Para el diferencial de inflación se utilizó la media aritmética (promedio), ya que se tienen números negativos en los cálculos. Para más detalles ver Fernández y Bilan (2007).

Probabilidades de Éxito Tecnológico

Para las probabilidades de éxito tecnológico y como sugerencia de las personas entrevistadas de Instituto Bioclon, se toma el promedio de los valores que proponen algunos autores como Demirer, Charnes y Kellogg (1999, 2000, 2003 y 2007), Bogdan y Villiger (2010), y DiMasi y Grabowski (2002). De esta manera, se tiene el Cuadro 5.8. Es importante recordar que estos valores están indicados para Estados Unidos, que es el país al que está dirigido el portafolio de I+D de los antivenenos Anavip®, Anascorp® y Analatro®.

Cuadro 5.8: Probabilidades de Éxito en I+D para Biotecnología. El Promedio se utiliza para Instituto Bioclon, S.A. de C.V.

Etapa/Fase de I+D	Probabilidades de Éxito			
	Demirer, Charnes y Kellogg (1999, 2000, 2003 y 2007)	Bogdan y Villiger (2010)	DiMasi y Grabowski (2007)	Promedio
Descubrimiento	60%	-	-	60%
Investigación Preclínica	90%	-	-	90%
Ensayos Clínicos de la Fase I	75%	71%	83.7%	77%
Ensayos Clínicos de la Fase II	50%	44%	56.3%	50%
Ensayos Clínicos de la Fase III	85%	69%	64.2%	73%
Revisión/Aprobación de la FDA	75%	84%	-	80%
Post-Aprobación	100%	100%	100%	100%

Fuente: Elaboración propia con información de los autores mencionados.

Se mencionó que al ejercer una de las opciones “simples”, Instituto Bioclon obtiene a cambio la opción siguiente. Sin embargo, la presencia del riesgo técnico en los proyectos biotecnológicos de I+D hace incierta la posterior adquisición de esta opción. En general, una empresa puede invertir en la Fase II y por tanto ejercer su primera opción “simple” para obtener la segunda opción “simple”, pero si la Fase II resulta con resultados clínicos poco convincentes o insatisfactorios, el proyecto de I+D en cuestión tendrá un valor nulo y el derecho de la empresa sobre la Fase III desaparecerá de forma automática. De esta manera, según el Cuadro 5.8 la probabilidad de que se ejerza esta opción se reduce a 50%, que es la probabilidad del éxito tecnológico de la Fase II.

Construcción de los Árboles Binomiales

Como se analizó en el Capítulo II, se requiere conocer los parámetros u , d y q (probabilidad neutral al riesgo),²²⁵ con el fin de tener árboles recombinantes y modelar correctamente un movimiento Browniano geométrico, y para ello se emplean las siguientes relaciones

$$u = \exp(\sigma\sqrt{\delta t}) = \exp(\sigma\sqrt{T/N}) = 1.4083$$

$$d = 1/u = \exp(-\sigma\sqrt{\delta t}) = \exp(-\sigma\sqrt{T/N}) = 0.7101$$

$$q = \frac{\exp(r\delta t) - d}{u - d} = \frac{\exp[r(T/N)] - d}{u - d} = 44.18\%$$

donde $\sigma = 34.24\%$, $\delta t = T/N$ con $T = \text{Vencimiento en Años} = 8$ y $N = \text{Número de Periodos} = 8$ por lo que $\delta t = 1$, y $r = 1.84\%$. Cabe decir que la suposición de que la desviación estándar de los rendimientos del portafolio de I+D de antivenenos permanece constante durante la vida de la opción compuesta, permite usar en el mismo período los valores de u y d .

Los pasos temporales de un año que se han tomado en la modelación se deben a que, por lo general, el proceso de desarrollo de los proyectos biotecnológicos se detienen ya sea después de finalizar una etapa de I+D o en lo que respecta a la escasez de recursos financieros. Así, las empresas biotecnológicas pueden volver a estimar el valor de su portafolio de I+D y tomar más decisiones de inversión al final de cada año. De esta manera, se tiene la posibilidad de que cada nodo del Árbol Binomial se pueda ajustar a la fecha de asignación del presupuesto de I+D cuando la empresa biotecnológica decide continuar con el financiamiento del proyecto o los proyectos de I+D (Borrisioux y Peli, 2001).

Así, se puede plantear el árbol binomial del activo subyacente (Valor Presente Bruto del portafolio de I+D de los antivenenos Anavip®, Anascorp® y Analatro®), $S_0 = \$2,825,109,469$, como lo muestra la Figura 5.2. Por ejemplo, a partir de los datos se tiene que en el tiempo cero S_0 es igual a $\$2,825,109,469$ y que, al transcurrir un año, puede ascender a $S_0u = \$2,825,109,469 \times 1.4083 = \$3,978,601,665$ (si la incertidumbre económica se resuelve de forma favorable) o, en cambio, descender a $S_0d = \$2,825,109,469 \times 0.7101 = \$2,006,110,234$ (si la determinación de la incertidumbre económica es desfavorable). Al transcurrir dos años, S_0 puede tener tres valores, a saber, $S_0u^2 = \$2,825,109,469 \times 1.4083^2 = \$5,603,064,725$, $S_0ud = \$2,825,109,469 \times 1.4083 \times 0.7101 = \$2,825,205,042$ y $S_0d^2 = \$2,825,109,469 \times 0.7101^2 = \$1,424,538,877$. De esta manera, en el extremo derecho del árbol binomial se tienen nueve resultados posibles del VPB del portafolio de I+D, que serán necesarios para el planteamiento del árbol binomial de la opción compuesta.²²⁶

²²⁵ El Método Binomial considera el marco de la valuación neutral al riesgo sugerido por Cox, Ross, y Rubenstein (1979), y a este respecto Kellogg y Charnes (2000) indican que al estar interesados en el valor de mercado (más que en un valor subjetivo o privado) de un proyecto farmacéutico o biotecnológico, se justifica el uso de la valuación neutral al riesgo con los mismos argumentos hechos por Cox, Ross y Rubenstein, para la valuación de activos financieros que se negocian directamente en un mercado financiero.

²²⁶ En la parte inferior derecha de la Figura 5.2 se expone una de las características de la valuación neutral al riesgo, ya que redondeando cifras se obtiene que $2,825,109,469(1+0.0184)^8 = 3,272,988,300$.

Fase de I+D Comienzos de Tiempo (Años)	Fase II 2005	Fase II 2006	Fase II 2007	Fase III 2008	Fase III 2009	Fase III 2010	Fase III 2011	Aprobación FDA 2012	Lanzamiento 2013
Costos Lanzamiento	30,000,000								
σ	1								
sigma	0.3424								
u	1.4083								
d	0.7101								
									464,176,008
								329,600,233	
							234,041,208		234,049,125
						166,187,039		166,192,662	
					118,005,425		118,009,417		118,013,409
				83,792,817		83,795,652		83,798,487	
			59,499,267		59,501,280		59,503,292		59,505,305
		42,249,000		42,250,429		42,251,859		42,253,288	
	30,000,000		30,001,015		30,002,030		30,003,045		30,004,060
		21,303,000		21,303,721		21,304,441		21,305,162	
			15,127,260		15,127,772		15,128,284		15,128,796
				10,741,868		10,742,231		10,742,594	
					7,627,800		7,628,058		7,628,316
						5,416,501		5,416,684	
							3,846,257		3,846,387
								2,731,227	
									1,939,444

Figura 5.3: Árbol Binomial de los Costos de Comercialización del Portafolio de I+D

Teniendo en cuenta los valores de la Figura 5.3 y los montos del Cuadro 5.6, se pueden resumir en forma completa los precios de ejercicio de la opción compuesta del portafolio de I+D de antivenenos, como lo muestra el Cuadro 5.9.

emplearse. El análisis que realizan Borissiouk y Peli (2001) para hallar la volatilidad ($\sigma = 47.33\%$) tiene como base un ejercicio de simulación de los costos de lanzamiento, con el que obtienen un valor muy cercano al de la volatilidad de los rendimientos del activo subyacente ($\sigma = 49.17\%$). Aunque, cabe decir que uno de los autores es parte de Serono International S.A., por lo que esto facilita el análisis que llevan a cabo.

Cuadro 5.9: Precios de Ejercicio de la Opción Compuesta

Fase de I+D Comienzos de Tiempo (Años)	Fase II 2005	Fase II 2006	Fase II 2007	Fase III 2008	Fase III 2009	Fase III 2010	Fase III 2011	Aprobación FDA 2012	Lanzamiento 2013
Precios de Ejercicio	\$16,772,274	\$0	\$0	\$65,296,071	\$0	\$0	\$0	\$7,931,655	\$464,176,008
									\$234,049,125
									\$118,013,409
									\$59,505,305
									\$30,004,060
									\$15,128,796
									\$7,628,316
									\$3,846,387
									\$1,939,444

Como se ha mencionado en varias ocasiones, con el Modelo de Árboles Binomiales se pueden analizar de forma separada tanto la incertidumbre económica como la técnica. Esto es, la incertidumbre económica representada por la volatilidad de los rendimientos del VPB fue concentrada en el Árbol Binomial del activo subyacente y la incertidumbre tecnológica dada por las probabilidades de éxito tecnológico se incorpora en el Árbol Binomial de la opción compuesta como se explica a continuación.

Primero, es necesario obtener los pagos finales (*payoffs*) (ver Capítulo II) a partir de la información de la Figura 5.2 y del Cuadro 5.9, es decir:²²⁸

$$\text{máx}\{43,711,601,163 - 464,176,008, 0\} = \$43,247,425,155$$

$$\text{máx}\{22,040,480,001 - 234,049,125, 0\} = \$21,806,430,876$$

$$\text{máx}\{11,113,359,972 - 118,013,409, 0\} = \$10,995,346,563$$

$$\text{máx}\{5,603,633,399 - 59,505,305, 0\} = \$5,544,128,094$$

$$\text{máx}\{2,825,491,782 - 30,004,060, 0\} = \$2,795,487,722$$

$$\text{máx}\{1,424,683,458 - 15,128,796, 0\} = \$1,409,554,663$$

$$\text{máx}\{718,360,949 - 7,628,316, 0\} = \$710,732,632$$

$$\text{máx}\{362,215,515 - 3,846,387, 0\} = \$358,369,128$$

$$\text{máx}\{182,638,101 - 1,939,444, 0\} = \$180,698,657$$

La operación de restar los valores del activo subyacente (VPB), dados en 2013, de los costos de lanzamiento de ese mismo año, se debe a que sólo se puede adquirir el valor presente de los

²²⁸ Kellogg y Charnes (2000) argumentan que debido al considerable valor que tiene un fármaco (*New Molecular Entity*) en la fase de lanzamiento (incluso si es un producto “perro” (*dog*)) en comparación al desembolso (precio de ejercicio) del último año de I+D, es muy raro que los pagos finales (*payoffs*) tengan un valor cero.

flujos de efectivo futuros del portafolio de I+D asumiendo estos costos. Luego, si el resultado neto de estas diferencias fuese negativo, entonces la empresa tiene el derecho de no ejercer la opción de la fase de lanzamiento, lo que le permitiría rescatar los costos de lanzamiento. De esta manera, la oportunidad de abandonar el portafolio de I+D se encuentra patente en el cálculo de los pagos finales definidos como el máximo entre la diferencia de los valores del activo subyacente y los costos de lanzamiento (ambos en 2013) o cero.

Con la obtención de los pagos finales se puede plantear el Árbol Binomial de la opción compuesta europea arco iris como lo indica la Figura 5.4. Esta figura reúne las decisiones óptimas que Instituto Bioclon debe realizar en cada período y en cada nodo. Es decir, el valor en cada nodo integra decisiones contingentes dadas por:

- ▶ El ascenso o descenso procedente de la incertidumbre económica.
- ▶ Las inversiones realizadas en etapas.
- ▶ La probabilidad del éxito en I+D, es decir, incertidumbre tecnológica.

Los cálculos del Árbol Binomial de la Figura 5.4 comienzan a partir de la determinación de los pagos finales, que vendrían a ser los valores intrínsecos de la cuarta opción, es decir, la opción de lanzamiento. Luego, estos valores se utilizan como los valores subyacentes para la tercera opción, es decir, la opción de completar la documentación requerida para la revisión/aprobación de la FDA. Con base en la teoría presentada en el Capítulo II, la fórmula general que permite llegar al valor de la opción se encuentra dada por (Baecker, 2007; Shockley, 2007):

$$F_j^{n-1} = \max\left\{\exp(-r\delta t)\left[qF_{j+1}^n + (1-q)F_j^n\right] * Prob_{Fase} - I_{Fase}, 0\right\}, \quad (5.2)$$

donde $0 \leq j \leq 1$, F_j^{n-1} es el valor del nodo que se está calculando, r es la tasa libre de riesgo, δt es el paso temporal que como se advirtió tiene el valor de 1, q y $(1-q)$ representan las probabilidades neutrales al riesgo, F_{j+1}^n y F_j^n son los valores de los nodos anteriores (superior e inferior, respectivamente), $Prob_{Fase}$ representa la probabilidad tecnológica de la fase correspondiente (definidas por el Cuadro 5.8) e I_{Fase} representa los precios de ejercicio de la fase considerada (definidos por el Cuadro 5.9).

Fase de I+D Comienzos de Tiempo (Años)	Fase II 2005	Fase II 2006	Fase II 2007	Fase III 2008	Fase III 2009	Fase III 2010	Fase III 2011	Aprobación FDA 2012	Lanzamiento 2013
Precios de Ejercicio	16,772,274	0	0	65,296,071	0	0	0	7,931,655	8
Valor del Portafolio de I+D	\$412,446,629								
Probabilidad Éxito FDA	80%								
Probabilidad Éxito Fase III	73%								
Probabilidad Éxito Fase II	50%								
Δt	1								
sigma	0.3424								
u	1.4083								
d	0.7101								
r	1.84%								
q	44.18%								43,247,425,155
1-q	55.82%								
exp(-r) (Factor de Dto.)	0.9818							24,559,466,959	
							12,729,081,251		21,806,430,876
						6,597,123,828		12,379,563,733	
					3,418,879,528		6,415,502,129		10,995,346,563
				2,361,597,844		3,324,414,628		6,238,152,614	
			1,210,639,993		1,722,436,781		3,232,037,998		5,544,128,094
		617,859,040		1,156,983,204		1,674,232,989		3,141,499,886	
	412,446,629		586,215,505		867,048,019		1,626,855,949		2,795,487,722
		294,182,132		549,586,445		842,170,231		1,580,090,313	
			271,365,097		435,739,661		817,483,108		1,409,554,663
				243,321,843		422,623,427		792,788,646	
					218,263,225		409,377,126		710,732,632
						211,077,460		395,811,500	
							203,599,907		358,369,128
								195,645,719	
									180,698,657

Figura 5.4: Árbol Binomial de la Opción Compuesta

Así, por ejemplo, para obtener el valor del nodo superior extremo del año 2012, primero se deben determinar los valores esperados en dicho año, que se pueden considerar como valores equivalentes libres de riesgo (*certainty equivalents*) y por tanto se pueden descontar con la tasa libre de riesgo. Así, haciendo uso de las probabilidades neutrales al riesgo $q = 44.18\%$ y $1 - q = 55.82\%$, se tiene que²²⁹

$$VE_{2012} = \$30,709,248,267 = 0.9818 [0.4418(43,247,425,155) + 0.5582(21,806,430,876)].$$

²²⁹ Los números que se presentan a continuación son números redondeados.

Sin embargo, se tiene una probabilidad para esta fase de aprobación de 80%, por lo tanto, se debe ajustar el valor de VE_{2012} con esta probabilidad tecnológica, es decir, se obtiene un valor esperado y ajustado dado por

$$VE_{2012}^{Tec} = VE_{2012} * Prob_{Aprobación} = 30,709,248,267 * 0.80 = \$24,567,398,614$$

Luego, para que la empresa adquiriera este valor esperado necesita invertir la cantidad de \$7,931,655, que corresponde al precio de ejercicio, entonces el valor neto esperado se encuentra dado por

$$VNE_{2012}^{Tec} = VE_{2012}^{Tec} - I_{Aprobación} = 24,567,398,614 - 7,931,655 = \$24,559,466,959$$

Por último, tomando en cuenta la condición de optimización, que en realidad se encuentra definida por una posición larga en una opción de compra Europea, se tiene que

$$\max\{VNE_{2012}^{Tec}, 0\} = \max\{VE_{2012}^{Tec} - I_{Aprobación}, 0\} = \$24,559,466,959$$

Con fines de claridad, también es valioso explicar cómo se obtiene el valor del nodo superior extremo del año 2011. En primer lugar, se tiene que

$$VE_{2011} = 17,437,097,604 = 0.9818[0.4418(24,559,466,959) + 0.5582(12,379,563,733)]$$

Para este año 2011, se debe tomar en cuenta la probabilidad de éxito, ya que se pasa de un año a otro dentro de una fase de I+D, por lo que

$$VE_{2011}^{Tec} = VE_{2011} * Prob_{Fase III} = 17,437,097,604 * 0.73 = \$12,729,081,251$$

Luego, para que la empresa adquiriera este valor esperado no requiere invertir cantidad alguna por lo que

$$VNE_{2011}^{Tec} = VE_{2011}^{Tec} = \$12,729,081,251$$

Por último, tomando en cuenta la condición de optimización se obtiene que

$$\max\{VNE_{2011}^{Tec}, 0\} = \max\{VE_{2011}^{Tec}, 0\} = \$12,729,081,251$$

Empleando esta metodología se obtienen todos los nodos del Árbol Binomial de la opción compuesta, y de esta forma se arriba al primer nodo que tiene un valor de $F_0^0 = \$412,446,629$. Este valor corresponde al VPN Expandido o Estratégico del portafolio de I+D de los antivenenos Anavip®, Anascorp® y Analatro® que incluye el valor de la opción de abandonar el proceso de I+D en alguna de las fases señaladas cuando no es rentable, es decir, cuando el desembolso (precio de ejercicio) que se debe hacer en alguna de las fases es mayor que los flujos de efectivo que generará el portafolio de antivenenos. Por lo tanto, se tiene que

$$VPN_{Expandido}_{2005} = \$412,446,629$$

Ahora, este valor se encuentra definido en el año 2005, por lo que para traerlo a 2011, al menos, debe crecer a la tasa libre de riesgo de 1.84%, por lo que se obtiene el VPN Expandido dado por

$$VPN \text{ Expandido}_{2010} = \$460,127,407.00$$

Como se vio en el Capítulo II, el valor de la opción de abandono se puede calcular si se toma en cuenta la siguiente expresión

$$VPN \text{ Expandido} = VPN \text{ Estático de los Flujos de Efectivo Esperados} \\ + \text{Valor de las Opciones de una Administración Activa.}$$

Sin embargo, debido a que no se tiene el valor del VPN Estático o Pasivo²³⁰ no se puede obtener el valor creado por la flexibilidad de abandonar el portafolio de antivenenos en alguna de las etapas de I+D consideradas.

Para autores como Demirer, Charnes y Kellogg (1999, 2000, 2003 y 2007) el valor hallado en F_0^0 corresponde al valor de la empresa.²³¹ Sin embargo, otros autores como Piñeiro (2003) y Rubio (2003), indican que se debe agregar al valor del portafolio de I+D de una empresa farmacéutica/biotecnológica el valor que tiene desde el punto de vista de sus negocios tradicionales, es decir, se debe agregar el valor de los productos que ya comercializa y el efectivo del que dispone la empresa. Por lo tanto, es claro que para el caso de Instituto Bioclon el valor del portafolio de los tres antivenenos Anavip®, Anascorp® y Analatro® representado por la cantidad de \$460,127,407.00 representa una parte de su valor total como empresa, ya que habría que agregar el valor de los otros antivenenos que están en proceso de I+D y el efectivo del que actualmente tiene la empresa.

Sin embargo, por la trascendencia de que al menos hasta ahora se haya aprobado el antiveneno Anascorp® y de que en el futuro sea muy probable que se aprueben Anavip® y Analatro® por la FDA, sin duda el valor obtenido del portafolio de estos tres antivenenos tiene un peso muy importante en el valor total de la empresa. Además, tomando como referencia este valor, la empresa podría realizar algún tipo negociación con este portafolio.

²³⁰ Con más información real disponible se podría obtener el VPN y por consiguiente el valor de la opción de abandonar.

²³¹ Fernández y Bilan (2007) son muy oportunos al indicar que el valor siempre se encuentra sujeto a un conjunto de expectativas. Por lo general, una empresa tendrá distintos valores para diferentes compradores (de hecho, una empresa tendrá un valor distinto para el comprador y el vendedor). De este modo, si el precio pagado en una compra o adquisición es igual al valor para el comprador, entonces el valor creado mediante la compra es igual a cero. Por otro lado, normalmente el valor es un número que se encuentra en una hoja de cálculo, mientras que el precio es dinero en efectivo (Fernández y Bilan, 2007).

Capítulo VI. Conclusiones, Limitaciones, Recomendaciones y Futuras Investigaciones

6.1 Conclusiones

A través del Capítulo I se han querido mostrar las principales características de los denominados mercados emergentes. Como se advirtió, existen diversos puntos de vista en relación a cómo se definen, qué se entiende y cuáles son los mercados emergentes. De este modo, como primera conclusión de este capítulo es que un mercado emergente se entiende como aquel mercado que ha estado o se encuentra en proceso de globalización. En otras palabras, un mercado emergente es aquel que se encuentra abriendo sus fronteras al flujo de comercio e inversión internacional y a las prácticas de administración a nivel internacional. Es así que este concepto lleva implícito el hecho de que un mercado emergente es visto como un mercado con una alta volatilidad o con un mayor nivel de riesgo.

Una segunda conclusión del primer capítulo, es que la teoría financiera ha sido desarrollada y pensada en economías desarrolladas y por tanto es necesario realizar ajustes o cambios a los modelos que se han planteado para poderse utilizar en países con economías emergentes. Es así que, por ejemplo, varios estudiosos han presentado diversas variantes del modelo CAPM tradicional con la finalidad de rectificar sus defectos cuando se emplea en mercados emergentes. Sin embargo, esta situación conduce a concluir que es difícil indicar qué modelo es el correcto para determinar el costo de capital. También destaca el interés que han presentado diversos estudiosos para explicar el concepto del activo libre de riesgo en un contexto de mercados emergentes. Por lo tanto, estos conceptos de costo de capital, tasa de descuento y activo libre de riesgo, que forman parte de la teoría financiera, son de mucha importancia en el tema de valuación no sólo de activos o títulos financieros sino que también en la valuación de empresas.

Una tercera y última conclusión del primer capítulo, es que en la actualidad existe una amplia cartera de modelos de valuación de empresas, y cada uno de estos modelos tiene sus ventajas y desventajas frente a otros. Sin embargo, se suma una dificultad más al utilizar estos modelos en mercados emergentes, ya que al ser poco eficientes estos mercados no se dispone de la suficiente información pública que es necesaria para la realización de los cálculos. Este problema puede ser tan serio o no dependiendo del caso particular que se esté tratando. Por otra parte, la Teoría de Opciones Reales es muy oportuna, ya que no se centra en utilizar una tasa de descuento o costo de capital, sino que se requiere una tasa de interés libre de riesgo, lo que en un mercado emergente resulta de cierta ventaja. Precisamente, la Teoría de Opciones Reales toma en cuenta los aspectos de flexibilidad administrativa, irreversibilidad e incertidumbre, que son puntos trascendentes en las inversiones de capital.

En el Capítulo II se llevó a cabo una revisión de la Teoría de Opciones Financieras y de la Teoría de Opciones Reales. Respecto al primer tópico, una primera conclusión es que los métodos de valuación de opciones financieras tienen principalmente como base el principio de ausencia de arbitraje, el de una única medida neutral al riesgo y el de la existencia de un portafolio replicador. Asimismo, el Modelo Black-Scholes-Merton es un modelo continuo que ofrece una fórmula directa y simple de valuación de opciones y, hoy en día, esta fórmula se utiliza intensamente en los mercados financieros para el cálculo de volatilidades implícitas. Por otro lado, el Modelo Binomial es un modelo discreto y muy ilustrativo para la valuación de opciones. A diferencia del Modelo Black-Scholes-Merton, el Modelo Binomial no sólo permite valuar opciones Europeas, sino que también opciones Americanas, lo que en la Teoría de Opciones Reales le otorga una ventaja para valuar opciones reales complejas.

Otra conclusión del segundo capítulo en relación con la Teoría de Opciones Reales, es que es una herramienta muy apta para la evaluación de proyectos que incorporan una alta incertidumbre, irreversibilidad y flexibilidad administrativa. Pero como toda herramienta financiera presenta ventajas y desventajas, por lo que es muy importante tener en cuenta los supuestos en los que se basa para llevar a cabo una correcta evaluación o valuación de una inversión, un proyecto o una empresa.

Por otro lado, una primera conclusión del Capítulo III, es que la industria farmacéutica/biotecnológica, desde sus inicios, ha estado envuelta en un halo de euforia por los alcances que se esperan de ella. Una segunda conclusión, es que Estados Unidos siempre se ha situado como el país líder indiscutible en biotecnología, pues las primeras empresas biotecnológicas y los primeros centros de investigación en este campo aparecieron en ese país y, por tanto, tiene la madurez para crear, desarrollar y comercializar nuevas tecnologías. Sin embargo, actualmente países de la Unión Europea, Japón y algunos países asiáticos como China e India, se están consolidando dentro de esta industria, sobre todo el caso de la Unión Europea.

Una tercera conclusión de este tercer capítulo, es que para las grandes empresas farmacéuticas/biotecnológicas el mercado que presentan los países en vías de desarrollo no es atractivo para realizar las inversiones correspondientes y por tanto en estos países se tienen serios problemas con enfermedades poco “rentables”. Aún así, se espera que la biotecnología pueda ser un factor importante para mejorar la salud de las personas de los países en vías de desarrollo.

Una cuarta conclusión del tercer capítulo, es que la propiedad industrial y, en particular, las patentes tienen un papel extremadamente importante en la industria farmacéutica/biotecnológica. Incluso, los inversionistas toman mucho en cuenta, antes de invertir, si una empresa tiene sus descubrimientos protegidos mediante patente. Algunos autores argumentan que el ámbito de protección de patentes de hecho define esta industria.

Una quinta conclusión de este tercer capítulo, es que el proceso de I+D en la producción de fármacos es altamente riesgoso debido a que la mayor parte de los candidatos a fármacos fracasan en llegar al mercado y, a cambio, se requiere de importantes cantidades de dinero y tiempo. Un aspecto importante a destacar para este trabajo es la noción de fármaco huérfano, ya que la empresa biotecnológica mexicana que se valuó produce este tipo de fármacos para el mercado de Estados Unidos.

Una sexta y última conclusión del tercer capítulo, es que México es uno de los más significativos mercados farmacéuticos del mundo. Sin embargo, aún y cuando México realiza importante investigación de frontera en biotecnología, no están consolidadas las actividades de I+D en dicho campo para el desarrollo de nuevos fármacos. Además, las empresas transnacionales no tienen mucho interés en establecer laboratorios de I+D de nuevos fármacos en nuestro país. Por último, destaca la empresa biotecnológica mexicana Instituto Bioclon, S.A. de C.V., por ser una de las empresas más importantes a nivel mundial en la producción de antivenenos, y es la empresa en la cual se enfocó este trabajo para la tarea de valuación.

En lo que respecta al Capítulo IV, una primera conclusión es que en la valuación de una empresa biotecnológica siempre se requerirá una dosis de juicio, lo que a su vez incorpora cierta subjetividad dentro del proceso. En especial, esto se cumple en la valuación de empresas de capital cerrado o privadas. Esta conclusión es muy importante, ya que en el Capítulo V se realiza un ejercicio de valuación de una empresa biotecnológica de capital cerrado cuyas oficinas centrales se encuentran en un país con una economía emergente. Otro punto importante

relacionado con esto, es que algunos autores recomiendan dejar fuera de la valuación de una empresa biotecnológica los fármacos que se encuentran aún en la etapa clínica.

Una segunda conclusión de este cuarto capítulo, es que los modelos tradicionales de valuación, como el Modelo de Flujo Libre de Efectivo, no son los más apropiados para la valuación de proyectos de I+D biotecnológicos y de empresas biotecnológicas, debido a que en el mundo de la biotecnología los obstáculos técnicos, regulatorios y de comercialización crean un entorno de alta incertidumbre y, como se explicó en los capítulos correspondientes, estos modelos no capturan la incertidumbre y la flexibilidad administrativa inherentes en los programas de I+D.

Una tercera conclusión del cuarto capítulo, es que existe cierto consenso entre los estudiosos del tema en que el costo de capital para las empresas biotecnológicas se ubica entre el 10% y el 15%. Para el caso de las empresas farmacéuticas, el costo de capital se ubica entre el 10% y 12%. Por otro lado, algunos autores ubican el valor de la volatilidad de las ventas potenciales de proyectos de I+D entre el 20% y el 40%.

Una cuarta conclusión de este cuarto capítulo, es que la mayor parte del valor de las empresas biotecnológicas proviene de sus expectativas futuras. De esta manera, cada fase es similar a la compra de una opción de compra y todo el proceso de I+D se puede concebir como una serie de opciones de compra. De esta manera, el proceso de I+D y de comercialización de un fármaco se puede modelar como una secuencia de inversiones (para reducir la incertidumbre acerca de la efectividad o eficacia del fármaco, el tamaño de su mercado potencial y el precio) y opciones de abandono (para evitar seguir invirtiendo si el proyecto se vuelve no rentable).

Una quinta conclusión del cuarto capítulo, es que el resultado de la valuación dependerá si la persona que lleva a cabo esta tarea pertenece o no a la empresa, es decir, si una persona es parte de la empresa entonces dispondrá de más información en cuanto a costos, tiempos de desarrollo, perfil del fármaco o fármacos, etc. Por lo tanto, la utilización de una cierta técnica de valuación, como el Modelo de Árboles Binomiales, producirá en mayor o menor medida distintos resultados dependiendo si la persona que realiza la valuación se encuentra dentro o fuera de la empresa.

Una última conclusión del cuarto capítulo, es que la mayor parte de los autores mencionados en el mismo coinciden en que los modelos discretos son más apropiados para valorar proyectos de I+D y empresas del sector farmacéutico/biotecnológico. Sobre todo destacan el Modelo de Árboles Binomiales y los Diagramas de Influencia. La razón de esto es que, en el caso de los árboles binomiales, capturan tanto la incertidumbre técnica (tecnológica o científica) como la económica, además toman en cuenta la naturaleza secuencial de los proyectos de I+D, y al llegar la información de los proyectos de I+D de forma discreta, este proceso se aproxima mejor con este tipo de árboles.

En lo que respecta a las conclusiones del Capítulo V, se confirma lo mencionado en el primer capítulo en relación a que se torna complicada la valuación de una empresa de capital cerrado o privada, ya que no se dispone de suficiente información, además de que no se tiene un valor de mercado que sirva de referencia para concluir si existe una sobrevaloración o infravaloración con el valor obtenido para una empresa. No obstante, instituciones gubernamentales que apoyan y promueven el desarrollo científico y tecnológico como CONACYT en el caso de México, publican cierta información financiera de las empresas que se ven beneficiadas con estímulos fiscales. De esta manera, para el caso de Instituto Bioclon, S.A. de C.V., fue muy oportuno haber hallado este tipo de información, ya que de ella se partió para realizar la valuación del portafolio de I+D.

Una segunda conclusión del quinto capítulo, es que la valuación del portafolio de I+D de los tres antivenenos Anavip®, Anascorp® y Analatro® resultó ser un problema muy particular, ya que por un lado, son antivenenos con características biotecnológicas únicas a nivel mundial, además de que dos de ellos tienen el estatus de fármacos huérfanos y de que recientemente, en agosto de 2011, fue aprobado Anascorp® por la FDA para su venta en Estados Unidos. De esta manera, estos hechos fueron incorporados en la metodología de valuación que se llevó a cabo. También, una de las aportaciones de este trabajo es que se valúa el portafolio de estos tres antivenenos como un conjunto y no de forma separada para cada uno de los proyectos.

Una tercera conclusión de este quinto capítulo, es que el valor que se obtiene para el portafolio de I+D de los tres antivenenos dirigidos al mercado de Estados Unidos es sólo una parte del valor total de la empresa, ya que habría que incorporar el valor de los otros antivenenos que están en el proceso de I+D y dirigidos a otros países, así como el valor de los antivenenos ya comercializados y el efectivo del que dispone la empresa. Sin embargo, por la trascendencia de que Instituto Bioclon, S.A. de C.V., logró ser la primera empresa mexicana en obtener la aprobación de la FDA para uno de sus productos, marca un peso muy importante el valor de los tres antivenenos Anavip®, Anascorp® y Analatro® con relación al valor total de la empresa.

Una última conclusión del quinto capítulo, es que el Modelo de Árboles Binomiales resultó ser apropiado para la valuación del portafolio de I+D de los tres antivenenos dirigidos al mercado de Estados Unidos. Sin embargo, para futuras investigaciones se analizará el caso de la valuación de esta u otra empresa con algún otro modelo de valuación discreto como el de Diagramas de Influencia o incluso con algún modelo continuo.

6.2 Limitaciones

En este trabajo se plantea la valuación de la empresa biotecnológica mexicana Instituto Bioclon, S.A. de C.V., tomando como base su portafolio de antivenenos dirigidos al mercado de Estados Unidos. Sin embargo, una primera limitación de este trabajo es que para conocer el valor total de la empresa es necesario incorporar el valor de los otros antivenenos que están en el proceso de I+D y dirigidos a otros países o regiones, así como el valor de los antivenenos que ya comercializa la empresa y el efectivo del que dispone la misma. Es importante subrayar que varios de los trabajos mencionados y presentados aquí que tratan la valuación de empresas farmacéuticas/biotecnológicas simplemente conciben el valor de la empresa con el valor de su portafolio de I+D.

Una segunda limitación muy importante, fue la falta de información financiera real de la empresa, esto produjo que se realizarán varios supuestos para llevar a cabo la tarea de valuación. Es claro que con información más precisa se pueden llegar a mejores resultados, y esto se advirtió al mencionar que habría diferencia, por ejemplo, entre el valor del portafolio de I+D o de la empresa que obtendría alguien dentro de la misma y el valor que obtendría una persona fuera de ella.

Una tercera limitación se encuentra relacionada con el hecho de que para obtener un dato más preciso para el valor del portafolio de I+D de antivenenos de la empresa, es conveniente llevar a cabo un programa informático para aumentar los pasos temporales en el Modelo de Árboles Binomiales, tomando en cuenta sobre todo las incertidumbres tecnológica y económica. En el mismo sentido, una cuarta limitación es que en este trabajo sólo se obtiene un valor para el portafolio de I+D de antivenenos y lo ideal es determinar un intervalo de valores razonables dentro del cual estará incluido un valor más preciso.

Este trabajo presenta una quinta limitación, ya que no se analiza el caso de la valuación de la empresa a través de un modelo continuo. Por un lado, resalta la propia trascendencia de analizar la valuación de la empresa con alguno de los modelos continuos exhibidos en el Capítulo IV. Por otro lado, se tiene la oportunidad de comparar y concluir qué tipo de modelo sería más apropiado para la valuación del Portafolio de I+D y de la empresa.

En realidad, este trabajo tiene bastantes limitaciones, sin embargo, no es posible abordar todas ellas, por lo que otra limitación se encuentra relacionada con el hecho de que no se discute el asunto de la tasa de descuento que se utiliza para el ejercicio de simulación de escenarios y con ello obtener un valor para el Valor Presente Bruto. Como se mencionó, este valor de tasa de descuento lo establece el CONACYT para la valuación de proyectos del sector de tecnología y otros. Por lo tanto, sería muy valioso conocer los supuestos, las bases y la teoría que utiliza esta institución mexicana para establecer este valor.

6.3 Recomendaciones

Ya que este trabajo realmente es incipiente en materia de valuación de proyectos de I+D y de empresas del sector farmacéutico/biotecnológico, cuyo desenvolvimiento se tiene en un país con una economía emergente, surgen diversas recomendaciones y se mencionarán algunas de ellas. Como primera recomendación es que se torna necesario llevar a cabo más análisis y estudios que analicen los conceptos de costo de capital, tasa de descuento y activo libre de riesgo, en el contexto de mercados emergentes, lo que sería muy valioso para el caso particular de México. Estos tópicos son de mucha importancia en el tema de valuación no sólo de activos o títulos financieros sino que también en la valuación de proyectos de I+D y empresas.

La Teoría de Opciones Reales es una herramienta financiera que presenta ventajas y desventajas frente a otras metodologías, por lo que otra recomendación es que se deben tomar en cuenta los supuestos en los que se basa para llevar a cabo una correcta valuación de una inversión, un proyecto o una empresa.

Ya que México es uno de los más importantes mercados farmacéuticos del mundo, es muy recomendable que se presenten más casos de estudio sobre la utilización de las diversas metodologías de evaluación y valuación de proyectos y empresas del sector farmacéutico/biotecnológico. En realidad, existe poca literatura que trate este tema para economías emergentes y, en particular, en el caso de México. Es claro que existe un amplio campo de investigación sobre este asunto.

Este trabajo de investigación recomienda al CONACYT de México llevar a cabo un mejor análisis sobre la tasa de descuento más apropiada para la valuación de proyectos de tecnología y, en particular, para la valuación de proyectos farmacéuticos/biotecnológicos (proyectos de alta tecnología), ya que en este trabajo se examinaron los riesgos que se tienen en el sector farmacéutico/biotecnológico y la importancia del factor tiempo, y la tasa de descuento que propone esta institución mexicana podría no ser coherente con estos riesgos y los tiempos que se tienen en este tipo de proyectos.

Como se mencionó, México realiza importante investigación de frontera en biotecnología, sin embargo, no están consolidadas las actividades de I+D en dicho campo, sumado a esto las empresas transnacionales no tienen mucho interés en establecer laboratorios de I+D de nuevos fármacos en México. Por lo tanto, una cuarta recomendación es que dada la creciente importancia sobre todo económica de la biotecnología a nivel mundial, es necesario que en México se implementen y se consoliden políticas de desarrollo científico y tecnológico

encaminadas hacia el desarrollo biotecnológico. En general, urge una mayor inversión en ciencia, tecnología e innovación, ya que esto generará un mayor crecimiento económico.

En el tema de la valuación de proyectos de I+D y empresas del sector farmacéutico/biotecnológico, se recomienda obtener la mayor cantidad posible de información financiera y tecnológica del proyecto o empresa que se pretende valorar, ya que se reduciría el número de supuestos y el resultado obtenido sería más fiable. Como se mencionó, instituciones como CONACYT de México publica cierta información financiera de empresas científicas y vanguardistas que son apoyadas a través de estímulos fiscales, por lo que no se debe olvidar consultar esta institución mexicana.

6.4 Futuras Investigaciones

Como se indicó anteriormente, en realidad este trabajo es incipiente y se tiene un campo muy amplio de futuras investigaciones. Esta tesis se enfocó en la valuación de una empresa biotecnológica de antivenenos mexicana utilizando para ello el Modelo de Árboles Binomiales, por lo que sería de mucho interés valorar algunos proyectos de I+D y/o empresas del sector farmacéutico/biotecnológico con otros modelos continuos y discretos, como los Modelos de Black-Scholes, Margrabe, Carr y Schwartz, Árboles de Decisión y Diagramas de Influencia. En todo caso, también sería muy interesante proponer algún otro modelo, discreto o continuo, a parte de los mencionados para esta tarea de valuación.

Como se analizó en esta tesis, los trabajos que se han presentado hasta ahora sobre la valuación de este tipo de proyectos y empresas se han llevado a cabo en el contexto de países con economías desarrolladas, por lo que sería valioso presentar más casos de estudio donde se analicen no sólo otros modelos, ya sean continuos o discretos, sino que sean propuestos en el contexto de países con economías emergentes, como es el caso de México.

También, para nuestro país sería muy significativo que se llevaran a cabo más estudios que analicen la tasa de descuento más apropiada para la evaluación de proyectos de alta tecnología, como es el caso de los proyectos biotecnológicos. Como se indicó, en este tipo de proyectos existen importantes riesgos y el factor tiempo, por lo que esto marca una diferencia muy substancial entre los proyectos de alta tecnología y los proyectos tecnológicos tradicionales. Sin duda, este tipo de estudios serían valiosos y muy probablemente los tomaría en cuenta el CONACYT para fundamentar aún más las tasas de descuento que establece.

Como se indicó en el Capítulo III, el ámbito o entorno de la protección a través de patentes define la industria farmacéutica/biotecnológica. Por lo tanto, otra línea de investigación sería la valuación de patentes, ya sea con la Teoría de Opciones Reales o con otra metodología. Son relativamente pocos los estudios que se han presentado en este tema a nivel internacional. Este tema es tan crucial que se encuentra íntimamente relacionado con el concepto de transferencia de tecnología, sobre todo en el caso de universidades con los sectores privado y público.

FUENTES

Fuentes Bibliográficas

ABRAMS, J. B., *Quantitative Business Valuation. A Mathematical Approach for Today's Professional* (McGraw-Hill, Estados Unidos, 2001).

ALBANESE, C. y CAMPOLIETI, G., *Advanced Derivatives Pricing and Risk Management* (Elsevier Academic Press, Estados Unidos, 2006).

AMRAM, M. y KULATILAKA, N., *Real Options. Managing Strategic Investment in an Uncertain World* (Harvard Business School Press, Estados Unidos, 1999).

AROJÄRVI, O., *How to Value Biotechnology Firms: A Study of Current Approaches and Key Value Drivers* (Tesis, Helsinki School of Economics and Business Administration, 2001).

BAAQUIE, B. E., *Quantum Finance. Path Integrals and Hamiltonians for Options and Interest Rates* (Cambridge University Press, Reino Unido, 2004).

BAECKER, P. N., *Real Options and Intellectual Property. Capital Budgeting Under Imperfect Patent Protection* (Springer, Alemania, 2007).

BENSERUD, M. y AUSTGULEN H., *Valuation in Emerging Markets. How to Adjust The Cost of Capital for Country Risk* (Norges Handelshøyskole, Noruega, 2006) pp. 1-106.

BINGHAM, N. H. y KIESEL, R., *Risk-Neutral Valuation. Pricing and Hedging of Financial Derivatives* (Springer, Estados Unidos, 2010).

BIO, *Guide to Biotechnology 2007* (Biotechnology Industry Organization (BIO), 2007).

BJÖRK, T., *Arbitrage Theory in Continuous Time* (Oxford University Press Inc., Estados Unidos, 2009).

BLACK, H. y AKTAN, M., *Real Options in Engineering Design, Operations, and Management* (CRC Press, Estados Unidos, 2010).

BODE-GREUEL, K., *Real Options Evaluation in Pharmaceutical R&D: A New Approach to Financial Project Evaluation* (PJB Publications Ltd, 2000).

BOER, F. P., *Technology Valuation Solutions* (John Wiley & Sons, Inc., Estados Unidos, 2004).

BOER, F. P., *The Real Options Solution* (John Wiley & Sons, Inc., Estados Unidos, 2002).

BOGDAN, B. y VILLIGER, R., *Valuation in Life Sciences. A Practical Guide* (Springer, Alemania, 2010).

BOLIVAR, F. G. (Ed), *Recomendaciones para el Desarrollo y Consolidación de la Biotecnología en México* (CONACYT-AMC-UNAM, México, 2003).

- BOLÍVAR, F. G. (Ed), *Fundamentos y Casos Exitosos de la Biotecnología Moderna* (El Colegio Nacional, México, 2007).
- BOUCHAUD, J. P. y POTTERS, M., *Theory of Financial Risk and Derivative Pricing* (Cambridge University Press, 2003).
- BRACH, M., *Real Options in Practice* (John Wiley & Sons, Inc., Estados Unidos, 2003).
- BRANDIMARTE, P., *Numerical Methods in Finance and Economics. A MATLAB-Based Introduction* (John Wiley & Sons, Inc., Estados Unidos, 2006).
- BREALEY, R. A. y MYERS, S. C., *Principles of Corporate Finance* (McGraw-Hill, Estados Unidos, 2002).
- BRENNAN, M. J. y TRIGEORGIS, L. (Eds), *Project Flexibility, Agency, and Competition. New Developments in the Theory and Application of Real Options* (Oxford University Press, Estados Unidos, 2000).
- BROSCH, R., *Portfolios of Real Options* (Springer, Alemania, 2008).
- BROYLES, J., *Financial Management and Real Options* (John Wiley & Sons, Inc., Reino Unido, 2003).
- CHANCE, D. M. y PETERSON, P. P., *Real Options and Investment Valuation* (The Research Foundation of AMIR, Estados Unidos, 2002).
- CHOUDHRY, M., *Fixed-Income Securities and Derivatives Handbook* (Bloomberg Press, Estados Unidos, 2005).
- COHEN, G., *The Bible of Options Strategies. The Definitive Guide for Practical Trading Strategies* (Financial Times Prentice Hall, Estados Unidos, 2005).
- COPELAND, T. *et al.*, *Valuation. Measuring and Managing the Value of Companies* (McKinsey & Company, Inc., Estados Unidos, 2000).
- COPELAND, T. y ANTIKAROV, V., *Real Options. A Practitioner's Guide* (Texere, Estados Unidos, 2001).
- CUTHBERTSON, K., *Quantitative Financial Economics* (John Wiley & Sons Ltd., Inglaterra, 1999).
- DAMODARAN, A., *Investment Valuation* (John Wiley & Sons Ltd., Estados Unidos, 2002).
- DE LA PEÑA, L., *Introducción a la Mecánica Cuántica* (UNAM-FCE, México, 2006).
- DIXIT, A. K. y PINDYCK, R. S., *Investment Under Uncertainty* (Princeton University Press, Estados Unidos, 1994).
- DOUGLAS, F. y VAINBERG, G., *Option Pricing Models & Volatility Using Excel-VBA* (John Wiley & Sons, Inc., Estados Unidos, 2007).

- FAVATO, G., *Economics of Pharmaceutical Development. A Review of Modern Valuation Theories* (Writers Club Press, Estados Unidos, 2001).
- FELDMAN, S. J., *Principles of Private Firm Valuation* (John Wiley & Sons Ltd., Estados Unidos, 2005).
- FREUND, J. E. *et al.*, *Estadística Matemática con Aplicaciones* (Pearson Educación, México, 2000).
- FRIEDL, G., *Real Options and Investment Incentives* (Springer, Alemania, 2010).
- GARCÍA, J. J., *Opciones Reales. Aplicaciones de la Teoría de Opciones a las Finanzas Empresariales* (Ediciones Pirámide, España, 2001).
- GASSMANN, O. *et al.*, *Leading Pharmaceutical Innovation. Trends and Drivers for Growth in the Pharmaceutical Industry* (Springer, Alemania, 2008).
- GUTHRIE, G., *Real Options in Theory and Practice* (Oxford University Press, Estados Unidos, 2009).
- HITCHNER, J. R., *Financial Valuation. Applications and Models* (John Wiley & Sons Ltd., Estados Unidos, 2003).
- HUGHSTON, L., *Vasicek and Beyond. Approaches to Building and Applying Interest Rate Models* (Risk Books, 1997).
- HULL, J. C., *Options, Futures, and Other Derivatives* (Prentice Hall, 2008).
- JACKSON, M. y STAUNTON, M., *Advanced Modelling in Finance using Excel and VBA* (John Wiley & Sons Ltd., Reino Unido, 2001).
- JUARISTI, E. (Coord), *Diseño y Producción de Fármacos* (El Colegio Nacional, México, 2007).
- KEEGAN, K. D., *Biotechnology Valuation. An Introductory Guide* (John Wiley & Sons Ltd., Inglaterra, 2008).
- KETTELL, B., *Valuation of Internet and Technology Stocks* (Butterworth-Heinemann, Gran Bretaña, 2002).
- KLEBANER, F. C., *Introduction to Stochastic Calculus with Applications* (Imperial College Press, Estados Unidos, Singapur, 2005).
- KLEFENZ, H., *Industrial Pharmaceutical Biotechnology* (WILEY-VCH, Alemania, 2002).
- KODUKULA, P. y PAPUDESU, C., *Project Valuation Using Real Options. A Practitioner's Guide* (Ross Publishing, Inc., Estados Unidos, 2006).
- KPMG, *La Industria Farmacéutica en México* (KPMG en México, México, 2006).
- LAMBERTON, D. y LAPEYRE, B., *Introduction to Stochastic Calculus Applied to Finance* (Chapman & Hall/CRC, Estados Unidos, 2007).

- LAVOIE, B. F., *Real Options and the Management of R&D Investment: An Analysis of Comparative Advantage, Market Structure, and Industry Dynamics in Biotechnology* (Tesis, The Ohio State University, 2004).
- LONDON, J., *Modeling Derivatives in C++* (John Wiley & Sons, Inc., Estados Unidos, 2005).
- MACCAHERY, J. A. y RENNEBOOG, L., *Venture Capital Contracting and the Valuation of High Technology Firms* (Oxford University Press, Gran Bretaña, 2003).
- MASCAREÑAS, J. et al., *Opciones Reales y Valoración de Activos* (Financial Times Prentice Hall, España, 2004).
- MERTON, R. C., *Continuous-Time Finance* (Blackwell-Publishing, 1990).
- MUN, J., *Real Options Analysis. Tools and Techniques for Valuing Strategic Investments and Decisions* (John Wiley & Sons, Inc., Estados Unidos, 2002).
- MUN, J., *Real Options Analysis Course. Business Cases and Software Applications* (John Wiley & Sons, Inc., Estados Unidos, 2003).
- MUSIELA, M. y RUTKOWSKI, M., *Martingale Methods in Financial Modelling* (Springer, Alemania, 2005).
- NELSON, E., *Dynamical Theories of Brownian Motion* (Princeton University Press, Estados Unidos, 2001).
- OLLILA, J., *Real Options in Pharmaceutical R&D* (Tesis, Helsinki University of Technology, 2000)
- ORTIZ, E., *Finanzas y Productos Derivados. Contratos Adelantados, Futuros, Opciones y Swaps* (mimeo, UNAM):
- PACEK, N. y THORNILEY, D., *Emerging Markets. Lessons for Business Success and The Outlook for Different Markets* (The Economist, Reino Unido, 2007).
- PALEPU, K. G. et al., *Business Analysis and Valuation: Using Financial Statements, Text and Cases* (South-Western College Pub., 2003).
- PAXSON, D. A., *Real R&D Options* (Butterworth-Heinemann, Gran Bretaña, 2003).
- PEREIRO, L. E., *Valuation of Companies in Emerging Markets* (John Wiley & Sons, Inc., Estados Unidos, 2002).
- PIÑEIRO, D., *PharmaMar: Una Aplicación de la Teoría de Opciones Reales a la Valoración de Empresas Farmacéuticas* (Tesina, 2003).
- PURAN, S., *The Valuation of Part-Developed Projects in the Pharmaceutical Sector* (Tesis, 2005).
- REUER, J. J. y TONG, T. W., *Real Options Theory* (Elsevier Ltd., Reino Unido, 2007).
- RYDZEWSKI, R. M., *Real World Drug Discovery. A Chemist's Guide to Biotech and Pharmaceutical Research* (Elsevier, Eslovenia, 2008).

- ROGERS, J., *Strategy, Value and Risk. The Real Options Approach* (Palgrave Macmillan, Gran Bretaña, 2009).
- ROGERS, L. C. G. y WILLIAMS, D. *Diffusions, Markov Processes, and Martingales* (Cambridge University Press, Reino Unido, 2000).
- ROIJAKKERS, A. H. W. M., *Inter-Firm Cooperation in High-Tech Industries. A Study of R&D Partnerships in Pharmaceutical Biotechnology* (Tesis, Proefschrift Universiteit Maastricht, 2003).
- RONN, E. I., *Real Options and Energy Management. Using Options Methodology to Enhance Capital Budgeting Decisions* (Risk Books, Gran Bretaña, 2002).
- ROSS, S. *et al.*, *Fundamentals of Corporate Finance* (McGraw-Hill, 2007)
- SAAVEDRA, M. L., *Valuación de Empresas. Metodología para su Aplicación* (Gasca Sicco, México, 2008).
- SABAL, J., *Financial Decisions in Emerging Markets* (Oxford University Press, Estados Unidos, 2002).
- SAVEDOFF, W. D. y SCHULTZ, T. P., *Wealth from Health: Linking Social Investments to Earnings in Latin America* (BID, Estados Unidos, 2000).
- SCHMIDT, A. B., *Quantitative Finance for Physicists: An Introduction* (Elsevier Academic Press, Estados Unidos, 2005).
- SCHULMERICH, M., *Real Options Valuation. The Importance of Interest Rate Modelling in Theory and Practice* (Springer, Alemania, 2010).
- SCHWARTZ, E. S. y TRIGEORGIS, L. (Eds), *Real Options and Investment under Uncertainty. Classical Readings and Recent Contributions* (The MIT Press, Estados Unidos, 2004).
- SHEFRIN, H., *A Behavioral Approach to Asset Pricing* (Elsevier Academic Press, Estados Unidos, 2005).
- SHOCKLEY, R. L., *An Applied Course in Real Options Valuation* (Thomson South-Western, Estados Unidos, 2007).
- SHREVE, S. E., *Stochastic Calculus for Finance I. The Binomial Asset Pricing Model* (Springer, Estados Unidos, 2004).
- SIU, C., *Valuación de Empresas. Proceso y Metodología* (IMCP, México, 2008).
- SMIT, H. T. J. y TRIGEORGIS, L. *Strategic Investment. Real Options and Games* (Princeton University Press, Estados Unidos, 2004).
- SÖRENSEN, D., *The Automotive Development Process. A Real Options Analysis* (Deutscher Universitäts-Verlag, Alemania, 2006).
- STEELE, J. M., *Stochastic Calculus and Financial Applications* (Springer, Estados Unidos, 2001).

- STAMPFLI, J. y GOODMAN, V., *Matemáticas para las Finanzas* (Thomson, México, 2003).
- THE CONGRESS OF THE UNITED STATES. CONGRESSIONAL BUDGET OFFICE, *Research and Development in The Pharmaceutical Industry* (Estados Unidos, 2006).
- TRIGEORGIS, L. (Ed), *Real Options in Capital Investment. Models, Strategies, and Applications* (Praeger Publishers, Estados Unidos, 1995).
- TRIGEORGIS, L., *Real Options. Managerial Flexibility and Strategy in Resource Allocation* (The MIT Press, Estados Unidos, 1996).
- UNAM-IMEF, *Valuación de Empresas y Creación de Valor* (Universidad Nacional Autónoma de México e Instituto Mexicano de Ejecutivos de Finanzas, A.C., México, 2002).
- VALENCIA, H. *et al.*, *Mejores Prácticas Financieras de las Empresas en México* (Instituto Mexicano de Ejecutivos de Finanzas, México, 2009).
- VENEGAS, F., *Riesgos Financieros y Económicos. Productos Derivados y Decisiones Económicas bajo Incertidumbre* (Cengage Learning, México, 2008).
- VOLLERT, A., *A Stochastic Control Framework for Real Options in Strategic Valuation* (Birkhäuser, Estados Unidos, 2003).
- WILMOTT, P., *Derivatives: The Theory and Practice of Financial Engineering* (John Wiley & Sons, Inc., 1998).
- WILMOTT, P. *et al.*, *The Mathematics of Financial Derivatives* (Cambridge University Press, Estados Unidos, 1995).

Fuentes Documentales

- ÁLVAREZ, E. *et al.*, “Valuación Financiera de Proyectos de Energía Nuclear en Argentina Mediante Opciones Reales”, *Panorama Económico* (Vol. 6, No. 11, 2010) pp. 7-28.
- BAEYENS, K. *et al.*, “Venture Capitalist’s Selection Process: The Case of Biotechnology Proposals”, *Documento de Trabajo* (Vlerick Leuven Gent Management School, No. 17, 2005) pp. 1-29.
- BARRERA, S. *et al.*, “La Producción de Hormonas del Crecimiento por Técnicas de Ingeniería Genética. Su Utilización en los Sectores de la Salud y Pecuario”, en *Fundamentos y Casos Exitosos de la Biotecnología Moderna*, Bolívar, F. G. (Ed) (El Colegio Nacional, México, 2007) pp. 373-390.
- BEKAERT, G. y HARVEY, C. R., “Research in Emerging Markets Finance: Looking the Future”, *Emerging Markets Review* (Vol. 3, 2002) pp. 429-448.

- BEKAERT, G. y HARVEY, C. R., "Emerging Markets Finance", *Journal of Empirical Finance* (vol. 10, 2003) pp. 3-55.
- BENSOUSSAN, A. y MOUSSAWÍ, L. "Real Options in The Pharmaceutical Industry", *Presentación* (Junio, 2005) pp. 1-27.
- BLACK, F. y SCHOLES, M., "The Pricing of Options and Corporate Liabilities", *Journal of Political Economy* (Vol. 81, 1973) pp. 637-654.
- BOASSON, V. *et al.*, "Firm Value and Geographic Competitive Advantage: Evidence from the U.S. Pharmaceutical Industry", *Journal of Business* (Vol. 78, No. 6, 2005) pp. 2465-2495.
- BOBULESCU, R. y SOULAS, C., "Innovation and Firm Size in The Pharmaceutical Industry", *Int. J. Business Environment* (Vol. 1, No. 2, 2006) pp. 253-264.
- BODNAR, G. *et al.*, "Cross-Border Valuation: The International Cost of Equity Capital", *Documento de Trabajo* (Julio, 2003), pp. 1-50.
- BOLÍVAR, F. G., "Introducción General", en *Fundamentos y Casos Exitosos de la Biotecnología Moderna*, Bolívar, F. G. (El Colegio Nacional, México, 2007a) pp. 9-16.
- BOLÍVAR, F. G., "Ingeniería Genética. Las Herramientas Moleculares y los Métodos para Aislar, Caracterizar y Manipular el DNA", en *Fundamentos y Casos Exitosos de la Biotecnología Moderna*, Bolívar, F. G. (Ed) (El Colegio Nacional, México, 2007b) pp. 57-84.
- BOLÍVAR, F. G., "Ciencia Genómica, Proteómica y Bioinformática. El Genoma, El Transcriptoma y el Proteoma Humano", en *Fundamentos y Casos Exitosos de la Biotecnología Moderna*, Bolívar, F. G. (Ed) (El Colegio Nacional, México, 2007c) pp. 85-116.
- BORISSIOUK, O. y PELI, J., "Real Option Approach to R&D Project Valuation: Case Study at Serono International S.A.", *The Financier* (Vol. 8, Nos. 1-4, 2001) pp. 1-71.
- BOTEY, M. A., "La Investigación Clínica en la Industria Farmacéutica", en *Investigación y Desarrollo en la Reforma Fiscal*, De la Peña, J. A. *et al.* (UNAM, México, 2002) pp. 29-31.
- BOYER, L. V. *et al.*, "Antivenom for Critically Ill Children with Neurotoxicity from Scorpion Stings", *The New England Journal of Medicine* (Vol. 360, No. 20, 2009) pp. 2090-2098.
- BRUNER, R. F. *et al.*, "Introduction to Valuation in Emerging Markets", *Emerging Markets Review* (Vol. 3, 2002) pp. 310-324.
- CAMPART, S. y PFISTER, E., "Technology, Cooperation and Stock Market Value: An Event Study of New Partnership Announcements in the Biotechnology and Pharmaceutical Industries", *Economics of Innovation and New Technology* (Vol. 16, Enero, 2007) pp. 31-49.
- CARR, P., "The Valuation of Sequential Exchange Opportunities", *The Journal of Finance* (Vol. 43, No. 5, 1988) pp. 1235-1256.
- CASSIMON, D. *et al.*, "The Valuation of a NDA using a 6-Fold Compound Option", *Research Policy* (Vol. 33, 2004) pp. 41-51.

- CASTELLANOS, M. y CHIPRUT, R., "Clinical Research in Mexico: An Overview", *Applied Clinical Trials* (Vol. 4, Junio, 2002).
- CHANCE, D. M., "A Synthesis of Binomial Option Pricing Models for Lognormally Distributed Assets", *Journal of Applied Finance* (Vol. 18, 2008) pp. 38-56.
- CHAR-CHANG, S., "Real Options are Neither Complicated nor Unrealistic", *Drug Discovery Today* (Vol. 9, No. 13, 2004) pp. 552-553.
- COCKBURN, I. M., "Is the Pharmaceutical Industry in a Productivity Crisis?", *Innovation Policy and the Economy* (Vol. 7, 2007) pp. 1-32.
- COX, J. C., *et al.*, "Option Pricing: A Simplified Approach", *Journal of Financial Economics* (Vol. 7, 1979) pp. 229-263.
- CRUZ, F., "Procesos Estocásticos en la Valuación de Proyectos de Inversión, Opciones Reales, Árboles Binomiales, Simulación Bootstrap y Simulación Monte Carlo: Flexibilidad en la Toma de Decisiones", *Contaduría y Administración* (Vol. 57, No. 2, 2012) pp. 83-112.
- DAAR, A. S. *et al.*, "Top Ten Biotechnologies for Improving Health in Developing Countries", *Nature Genetics* (Vol. 32, Octubre, 2002) pp. 229-232.
- DAGILIEN, L. *et al.*, "The Application of Financial Valuation Methods in Investment Decisions", *Vadyba/Management* (Vol. 11, 2006) pp. 28-33.
- DANZON, P. M. *et al.*, "Mergers and Acquisitions in The Pharmaceutical and Biotech Industries", *Documento de Trabajo* (National Bureau of Economic Research, No. 10536, Junio, 2004) pp. 1-45.
- DANZON, P. M. *et al.*, "Productivity in Pharmaceutical-Biotechnology R&D: The Role of Experience and Alliances", *Journal of Health Economics* (Vol. 24, No. 2, 2005) pp. 317-339.
- DARBY, M. R. y ZUCKER, L. G., "Going Public when You Can in Biotechnology", *Documento de Trabajo* (No. 8954, Mayo, 2002) pp. 1-35.
- DEMIRER, R., CHARNES, J. M. y KELLOGG, D., "Influence Diagrams for Real Options Valuation", *Documento de Trabajo* (2003) pp. 1-37.
- DEMIRER, R., CHARNES, J. M. y KELLOGG, D., "Influence Diagrams for Real Options Valuation", *Journal of Finance Case Research* (Vol. 9, No. 1, 2007) pp. 43-70.
- DE REYCK, B. *et al.*, "Project Options Valuation with Net Present Value and Decision Tree Analysis", *European Journal of Operational Research* (Vol. 184, No. 1, 2008) pp. 341-355.
- DIMASI, J. A., "New Drug Development in the United States from 1963 to 1999", *Clinical Pharmacology & Therapeutics* (Vol. 69, No. 5, 2001a) pp. 286-296.
- DIMASI, J. A., "Risks in New Drug Development: Approval Success Rates for Investigational Drugs", *Clinical Pharmacology & Therapeutics* (2001b) pp. 297-307.
- DIMASI, J. A. y GRABOWSKI, H. G., "The Cost of Biopharmaceutical R&D: Is Biotech Different", *Managerial and Decision Economics* (Vol. 28, 2007) pp. 469-479.

- DIMASI, J. A. *et al.*, "The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs", *Journal of Health Economics* (Vol. 22, 2003) pp. 151-185.
- EAPEN, G., "Value-Based Management in Biosciences Research and Development", *Journal of Applied Corporate Finance* (Vol. 17, No. 2, 2005) pp. 105-112.
- ESTRADA, J., "The Cost of Equity in Emerging Markets: A Downside Risk Approach", *Emerging Markets Quarterly* (Otoño, 2000) pp. 19-30.
- ESTRADA, J., "The Cost of Equity in Emerging Markets: A Downside Risk Approach (II)", *Emerging Markets Quarterly* (Primavera, 2001) pp. 63-72.
- ESTRADA, J., "Systematic Risk in Emerging Markets: The D-CAPM", *Emerging Markets Review* (Vol. 3, 2002) pp. 365-379.
- ESTRADA, J., "Discount Rates in Emerging Markets: Four Models and An Application", *Journal of Applied Corporate Finance* (Vol. 19, No. 2, 2007) pp. 72-77.
- ESTRADA, J. y SERRA, A. P., "Risk and Return in Emerging Markets: Family Matters", *Journal of Multinational Financial Management* (Vol. 15, 2005) pp. 257-272.
- FERNÁNDEZ, P., "Valuing Companies by Cash Flow Discounting: Ten Methods and Nine Theories", *Documento de Trabajo* (IESE Business School, No. 451, Enero, 2002a) pp. 1-28.
- FERNÁNDEZ, P., "Equivalence of Ten Different Methods for Valuing Companies By Cash Flow Discounting", *Documento de Trabajo* (IESE Business School, No. 524, Noviembre, 2003) pp. 1-23.
- FERNÁNDEZ, P., "Financial Literature About Discounted Cash Flow Valuation", *Documento de Trabajo* (IESE Business School, Junio, 2005) pp. 1-24.
- FERNÁNDEZ, P., "Valuing Companies by Cash Flow Discounting: Ten Methods and Nine Theories", *Documento de Trabajo* (IESE Business School, Enero, 2006) pp. 1-28.
- FERNÁNDEZ, P., "Valuing Real Options: Frequently Made Errors", *Documento de Trabajo* (IESE Research Division, 2002b) pp. 1-22.
- FERNÁNDEZ, P. y BILAN, A., "110 Common Errors in Company Valuations", *Documento de Trabajo* (IESE Business School, Noviembre, 2007) pp. 1-38.
- FORNERO, R. A., "Valuación de Empresas en Mercados Financieros Emergentes: Riesgo del Negocio y Tasa de Actualización", *Documento de Trabajo* (UNCU, 2002) pp. 1-29.
- GESKE, R., "The Valuation of Compound Options", *Journal of Financial Economics* (Vol. 7, 1979) pp. 63-81.
- GHEERAERT, L., "Emerging Stock Market Returns: A Survey", *Documento de Trabajo* (Solvay Business School, Febrero, 2007) pp. 1-30.

- GILSING, V. y NOOTEBOOM, “Exploration and Exploitation in Innovation Systems: The Case of Pharmaceutical Biotechnology”, *Research Policy* (Vol. 35, 2006) pp. 1-23.
- GLASER, R., “Fármacos Genéricos, Protección mediante Patentes de Medicinas Originales y Polimorfismo en Fármacos Cristalinos”, en *Diseño y Producción de Fármacos*, Juaristi, E. (El Colegio Nacional, México, 2007) pp. 125-139.
- GLEASON, K. I. y KLOCK, M., “Intangible Capital in the Pharmaceutical and Chemical Industry”, *The Quarterly Review of Economics and Finance* (Vol. 46, 2006) pp. 300-314.
- GOESCHL, T. y SWANSON, T., “On Biology and Technology: The Economics of Managing Biotechnologies”, *Documento de Trabajo* (No. 42, Abril, 2003) pp. 1-39.
- GOSSET, G. y BOLÍVAR, F. G., “Ingeniería Celular Microbiana”, en *Fundamentos y Casos Exitosos de la Biotecnología Moderna*, Bolívar, F. G. (El Colegio Nacional, México, 2007) pp. 219-248.
- GRABOWSKI, H., “Patents and New Product Development in the Pharmaceutical and Biotechnology Industries”, *Documento de Trabajo* (Duke University, No. 02-25, 2002) pp. 1-29.
- GRABOWSKI, H. *et al.*, “Returns on R&D for 1990s New Drug Introductions”, *Pharmacoeconomics* (Vol. 20, 2002) pp. 11-29.
- GUEDJ, I. y SCHARFSTEIN, D., “Organizational Scope and Investment: Evidence from the Drug Development Strategies and Performance of Biopharmaceutical Firms”, *Documento de Trabajo* (National Bureau of Economic Research, No. 10933, 2004) pp. 1-48.
- GUZMÁN, A. y ZÚÑIGA, M. P., “Patentes en la Industria Farmacéutica de México: Los Efectos en la Investigación, el Desarrollo y en la Innovación”, *Comercio Exterior* (Vol. 54, No. 12, 2004) pp. 1104-1121.
- HAND, J. R. M., “The Market Valuation of Biotechnology Firms and Biotechnology R&D”, en *Venture Capital Contracting and the Valuation of High Technology Firms*, McCahery, J. A. y Renneboog, L. (Oxford University Press, Gran Bretaña, 2003) pp. 251-280.
- HARRINGTON, S. E., “Cost of Capital for Pharmaceutical, Biotechnology, and Medical Device Firms”, *The Handbook of the Economics of the Biopharmaceutical Industry* (Noviembre, 2009) pp. 1-28.
- HARRISON, M. J. y KREPS, D. M., “Martingales and Arbitrage in Multiperiod Securities Markets”, *Journal of Economic Theory* (Vol. 20, 1979) pp. 381-408.
- HARRISON, M. y LERER, L., “Real Options for Biotechnology Valuation”, *Nature Biotechnology* (Vol. 20, Marzo, 2002) pp. 223-224.
- HARTMANN, M. y HASSAN, A., “Application of Real Options Analysis for Pharmaceutical R&D Project Valuation. Empirical Results From a Survey”, *Research Policy* (Vol. 35, 2006) pp. 343-354.
- HARVEY, C., “Drivers of Expected Returns in International Markets”, *Emerging Markets Quarterly* (Otoño, 2000) pp. 32-49.

- HARVEY, C., "Asset Pricing in Emerging Markets", *Documento de Trabajo* (Duke University, 2001a) pp. 1-10
- HARVEY, C., "The International Cost of Capital and Risk Calculator (ICCRC)", *Documento de Trabajo* (Duke University, 2001b) pp. 1-20.
- HERMANS, R. y KAURANEN, I., "Intellectual Capital and Anticipated Future Sales in Small and Medium-Sized Biotechnology Companies", *Documento de Trabajo* (No. 856, 2003) pp. 1-35.
- HONG, E., "La Búsqueda de Fármacos Originales", en *Diseño y Producción de Fármacos*, Juaristi, E. (Coord) (El Colegio Nacional, México, 2007) pp. 19-41.
- HUGHES, D. A. y WALLEY, T., "Economic Evaluations During Early (Phase II) Drug Development. A Role for Clinical Simulations?", *Pharmacoeconomics* (Vol. 19, No. 11, 2001) pp. 1069-1077.
- INSTITUTO BIOCLON, S.A. DE C.V., "Premio Nacional de Tecnología. Club de Ganadoras. Instituto Bioclon, S.A. de C.V.", *Presentación* (Diciembre, 2009) pp. 1-31.
- JÄGLE, A. J., "Shareholder Value, Real Options, and Innovation in Technology-Intensive Companies", *R&D Management* (Vol. 29, No. 3, 1999) pp. 271-288.
- JAMES, M. y KOLLER, T. M., "Valuation in Emerging Markets", *The McKinsey Quarterly* (No. 4, 2000) pp. 78-85.
- JENNERGREN, L. P., "A Tutorial on the Discounted Cash Flow Model for Valuation of Companies", *Documento de Trabajo* (Stockholm School of Economics, Septiembre, 2008a) pp. 1-59.
- JENNERGREN, L. P., "Continuing Value in Firm Valuation by The Discounted Cash Flow Model", *European Journal of Operational Research* (No. 185, 2008b) pp. 1548-1563.
- JUARISTI, E., "A Manera de Introducción", en *Diseño y Producción de Fármacos*, Juaristi, E. (Coord) (El Colegio Nacional, México, 2007a).
- JUARISTI, E., "Retos para el Desarrollo de Fármacos en México", en *Diseño y Producción de Fármacos*, Juaristi, E. (Coord) (El Colegio Nacional, México, 2007b) pp. 1-18.
- KASCH, S. y DOWLING, M., "Commercialization Strategies of Young Biotechnology Firms: An Empirical Analysis of the U.S. Industry", *Research Policy* (Vol. 37, 2008), pp. 1765-1777.
- KELLOGG, D. y CHARNES, J. M., "Using Real-Options Valuation for a Biotechnology Company", *Financical Analysts Journal* (Vol. 56, No. 3, 2000) pp. 76-84.
- KELLOGG, D., CHARNES, J. M. y DEMIRER, R., "Valuation of a Biotechnology Firm: An Application of Real-Options Methodologies", *3rd Annual International Real Options Conference* (1999) pp. 1-15.
- KREMER, M., "Pharmaceuticals and the Developing World", *Journal of Economic Perspectives* (Vol. 16, No. 4, 2002) pp. 67-90.

- KYLE, M., "Does Locale Affect R&D Productivity? The Case of Pharmaceuticals", *FRBSF Economic Letter* (No. 2004-32, Noviembre, 2004) pp. 1-4.
- LABATUT, G., "El Valor de las Empresas: Métodos de Valoración Tradicionales y Comparativos (Múltiplos)", *Técnica Contable* (No. 676, Junio, 2005) pp. 18-32.
- LAMOTHE, P. y RUBIO, G., "Valoración de Empresas Nutracéuticas", *Análisis Financiero* (No. 95, 2004) pp. 28-47.
- LANDER, D. M. y SHENOY, P. P., "Modeling and Valuing Real Options Using Influence Diagrams", *Documento de Trabajo* (Junio, 1999) pp. 1-33.
- LEÓN, A. y PIÑEIRO, D., "Valuation of a Biotech Company: A Real Options Approach", *Documento de Trabajo* (CEMFI, No. 0420, 2004) pp. 1-42.
- LEWIS, D. *et al.*, "Economic Drivers of Pharmaceutical Investment Location", *World Economics* (Vol. 8, No. 3, 2007) pp. 171-182.
- LINTNER, J., "The Valuation of Risk Assets and the Selection of Risky Investments in Stock Portfolios and Capital Budgets", *The Review of Economics and Statistics* (Vol. 47, No. 1, 1965) pp. 13-37.
- LONGSTAFF, F. y SCHWARTZ, E. S., "Valuing American Options by Simulation: A Simple Least-Squares Approach", *The Review of Financial Studies* (Vol. 14, No. 1, 2001) pp. 113-147.
- LUEHRMAN, T. A., "What's it Worth? A General Manager's Guide to Valuation", *Harvard Business Review* (Mayo-Junio, 1997) pp. 132-142.
- MAGAZZINI, L. *et al.*, "Patent Value and R&D Competition", *Documento de Trabajo* (Università di Verona, No. 51, 2008) pp.
- MAGNI, C. A., "Firm Value and The Mis-Use of The CAPM for Valuation and Decision Making", *Documento de Trabajo* (Octubre, 2005) pp. 1-17.
- MAGOS, G. A. y LORENZANA-JIMÉNEZ, "Las Fases en el Desarrollo de Nuevos Medicamentos", *Revista de la Facultad de Medicina-UNAM* (Vol. 52, No. 6, 2009) pp. 260-264.
- MARGRABE, W., "The Value of an Option to Exchange One Asset for Another", *The Journal of Finance* (Vol. 33, No. 1, 1978) pp. 177-186.
- MARISCAL, J. O. y LEE, R. M., "The Valuation of Mexican Stocks: An Extension of The Capital Asset Pricing Model to Emerging Markets", *Goldman, Sachs & Co.* (Junio, 1993) pp. 1-16.
- MARGRABE, W., "The Value of an Option to Exchange One Asset for Another", *The Journal of Finance* (Vol. 33, No. 1, 1978) pp. 177-186.
- MASCAREÑAS, J., "La Valoración de un Proyecto de Inversión Biotecnológico como una Opción Real Compuesta", *Documento de Trabajo* (Universidad Complutense de Madrid, 2005) pp. 1-20.
- MARKOWITZ, H., "Portfolio Selection", *The Journal of Finance* (Vol. 7, No. 1, 1952) pp. 77-91.

- MARTÍN, C., “Valoración de Empresas Tecnológicas Mediante Opciones Reales”, *Documento de Trabajo* (Instituto de Empresa, 2004) pp. 1-38.
- MCMILLAN, G. S. y THOMAS, P., “Financial Success in Biotechnology: Company Age versus Company Science”, *Technovation* (Vol. 25, 2005) pp. 463-468.
- MERTON, R. C., “Theory of Rational Option Pricing”, *Bell Journal of Economics and Management Sciences* (Vol. 4, 1973) pp. 141-183.
- MICALIZZI, A., “Timing to Invest and Value of Managerial Flexibility. Schering Plough Case Study”, *3rd Annual International Real Options Conference* (1999) pp. 97-124.
- MILLER, M. H., “The Modigliani-Miller Propositions After Thirty Years”, *Journal of Economic Perspectives* (Vol. 2, No. 4, 1988) pp. 99-120.
- MÎNJINĂ, D., “P/E and P/B Multiples and Company’s Financial Structure”, *Stiinte Economice* (2008) pp. 103-110.
- MODIGLIANI, F. y MILER, M. H., “The Cost of Capital, Corporation Finance and The Theory of Investment”, *The American Economic Review* (Vol. XLVIII, No. 3, 1958) pp. 261-297.
- MONGRUT, S. y RAMÍREZ, D., “Discount Rates in Emerging Capital Markets”, *Documento de Trabajo* (2005) pp. 1-22.
- MOÏSE, P. y DOCTEUR, E., “Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies in Mexico”, *Documento de Trabajo* (OECD Health Working Papers, No. 25, 2007) pp. 1-65.
- MOSSIN, J., “Equilibrium in a Capital Asset Market”, *Econometrica* (Vol. 34, No. 4, 1966) pp. 768-783.
- MYERS, S. C., “Determinants of Corporate Borrowing”, *Journal of Financial Economics* (Vol. 5, No. 2, 1977) pp. 147-175.
- MYERS, S. C., “Finance Theory and Financial Strategy”, *Interfaces* (Vol. 14, No. 1, 1984) pp. 126-137.
- NOGUERA, R. y RUIZ, R., “El Proyecto Genoma Humano”, *Ciencias* (Vol. 58, Abril-Junio, 2000) pp. 4-13.
- NICHOLS, N., “Scientific Management at Merck: An Interview with CFO Judy Lewent”, *Harvard Business Review* (Vol. 72, No. 1, 1994) pp. 88-99.
- NICHOLSON, S. *et al.*, “Biotech-Pharmaceutical Alliances as a Signal of Asset and Firm Quality”, *Documento de Trabajo* (National Bureau of Economic Research, No. 9007, 2002) pp. 1-46.
- NIKULAINEN, T. *et al.*, “Patent Citations Indicating Present Value of the Biotechnology Business”, *Documento de Trabajo* (The Research Institute of the Finnish Economy, No. 1048, 2006) pp. 1-21.

ORTIZ, E. *et al.*, “Mercados de Capital Emergentes y Desarrollo e Integración”, en *Del Sur hacia el Norte: Economía Política del Orden Económico Internacional Emergente*, Girón, A. y Correa, E. (CLACSO, Buenos Aires, 2007) pp. 127-139.

OTTOO, R. E., “Valuation of Internal Growth Opportunities: The Case of a Biotechnology Company”, *The Quarterly Review of Economics and Finance* (Vol. 38, 1998) pp. 615-633.

PAGANO, M., “The Modigliani-Miller Theorems: A Cornerstone of Finance”, *Documento de Trabajo* (University of Salerno, 2005) pp. 1-13.

PALOMARES, L. A. y RAMÍREZ, O. T., “Glicosilación de Proteínas Recombinantes: Importancia y Relación con las Condiciones de Bioproceso”, en *Diseño y Producción de Fármacos*, Juaristi, E. (Coord) (El Colegio Nacional, México, 2007) pp. 95-123.

PANIAGUA, J., “Alacramyn®: Un Caso Nacional con Visión Mundial”, *Curso-Taller de Buenas Prácticas de Gestión de la Propiedad Intelectual* (Grupo Silanes, S.A. de C.V., 2008).

PENNINGS, E. y SERENO, L., “Evaluating Pharmaceutical R&D under Technical and Economic Uncertainty”, *European Journal of Operational Research* (Vol. 22, No. 2, 2011) pp. 374-385.

PEREIRO, L. E., “The Valuation of Closely-Held Companies in Latin America”, *Emerging Markets Review* (Vol. 2, No. 4, 2001) pp. 330-370.

PEREIRO, L. E. y GALLI, M., “La Determinación del Costo del Capital en la Valuación de Empresas de Capital Cerrado: Una Guía Práctica”, *Documento de Trabajo* (Universidad Torcuato Di Tella, 2000) pp. 1-64.

PINDYCK, R. S., “Investments of Uncertain Cost”, *Journal of Financial Economics* (Vol. 34, No. 1, 1993) pp. 53-76.

PIÑEIRO, D., “PharmaMar: Una Aplicación de la Teoría de Opciones Reales a la Valoración de Empresas Farmacéuticas”, *Documento de Trabajo* (2003) pp. 1-43.

PITKETHLY, R., “The Valuation of Patents: A Review of Patent Valuation Methods with Consideration of Option Based Methods and the Potential for Further Research”, *Documento de Trabajo* (The Judge Institute of Management Studies, No. 21/97, 1997) pp. 1-30.

POSSANI, L. D., “The Past, Present, and Future of Biotechnology in Mexico”, *Nature Biotechnology* (Vol. 21, Mayo, 2003) pp. 582-583.

POTERBA, J. M. y SUMMERS, L. H., “A CEO Survey of U.S. Companies’ Time Horizons and Hurdle Rates”, *Sloan Management Review* (Vol. 37, No. 1, 1995) pp. 43-53.

PRAY, C. E. y NASEEM, A., “Biotechnology R&D: Policy Options to Ensure Access and Benefits for the Poor”, *Documento de Trabajo* (The Food and Agriculture Organization of the United Nations, No. 03-08, 2003) pp.1-37.

RAMÍREZ, O. T. y URIBE, J., “Biotecnología Farmacéutica Moderna en México. El Caso de Probiomed, S.A. de C.V.”, en *Fundamentos y Casos Exitosos de la Biotecnología Moderna*, Bolívar, F. G. (Ed) (El Colegio Nacional, México, 2007) pp. 391-427.

- REMER, S. *et al.*, "Dealing with Uncertainties in the Biotechnology Industry: The Use of Real Options Reasoning", *Journal of Commercial Biotechnology* (Vol. 8, No. 2, 2001) pp. 95-105.
- RENDLEMAN, R. J. y BARTTER, B. J. "Two State Option Pricing", *Journal of Finance* (Vol. 34, No. 5, 1979) pp. 1093-1110.
- ROBINSON, D. T. y STUART, T. E., "Financial Contracting in Biotech Strategic Alliances", *6th Annual International Real Options Conference* (Junio, 2002) pp. 1-34.
- ROGERS, M. J. *et al.*, "Risk Management in Real Options Based Pharmaceutical Portfolio Planning", *Proceedings Foundations of Computer-Aided Process Operations* (2003) pp. 241-244.
- ROIJAKKERS, N. y HAGEDOORN, J., "Inter-Firm R&D Partnering in Pharmaceutical Biotechnology Since 1975: Trends, Patterns, and Networks", *Research Policy* (Vol. 35, 2006) pp. 431-446.
- ROSS, S., "The Arbitrage Theory of Capital Asset Pricing", *Journal of Economic Theory* (Vol. 13, 1976) pp. 341-360.
- RUBIO, G., "Valoración de Compañías Biotecnológicas a través de Opciones Reales. Aplicación a Zeltia", *Análisis Financiero* (No. 92, 2003) pp. 6-31.
- RUBIO, G., "Valoración de Capital-Riesgo en Proyectos de Base Tecnológica e Innovadora a través de la Teoría de Opciones Reales", *Documento de Trabajo* (No. 273, 2006) pp. 1-26.
- RUBIO, G. y LAMOTHE, P., "Las Opciones Reales en la Valoración de las Empresas Biotecnológicas. Un Análisis Empírico de Empresas Europeas", *Documento de Trabajo* (No. 0507, 2005) pp. 1-36.
- RUBIO, G. y LAMOTHE, P., "Real Options in Biotechnological Firms Valuation. An Empirical Analysis of European Firms", *Journal of Technology Management & Innovation* (Vol. 1, No. 2, 2006) pp. 27-52.
- SALICRUP, L. A. y FEDORKOVÁ, L., "Challenges and Opportunities for Enhancing Biotechnology and Technology Transfer in Developing Countries", *Biotechnology Advances* (Vol. 24, 2006) pp. 69-79.
- SAMANIEGO, A., "Incertidumbre en los Proyectos de Investigación y Desarrollo (I+D). Un Estudio de la Literatura", *Contaduría y Administración* (No. 232, 2010) pp. 65-81.
- SANTIAGO-RODRIGUEZ, F., "Facing the Trial of Internationalizing Clinical Trials to Developing Countries: With Some Evidence from Mexico", *Documento de Trabajo* (United Nations University, No. 2008-023, 2008) pp. 1-27.
- SCHERER, F. M., "Markets and Uncertainty in Pharmaceutical Development", *Documento de Trabajo* (Harvard University, Septiembre, 2007) pp. 1-33.
- SCHWARTZ, E. S., "Patents and R&D as Real Options", *Economic Notes* (Vol. 33, No. 1-2004, 2004) pp. 23-54.
- SHARPE, W. F., "Capital Asset Prices: A Theory of Market Equilibrium under Conditions of Risk", *The Journal of Finance* (Vol. 19, No. 3, 1964) pp. 425-442.

SHOCKLEY, R. *et al.*, "The Option Value of an Early-Stage Biotechnology Investment", *Journal of Applied Corporate Finance* (Vol. 15, No. 2, 2002) pp. 44-55.

SMITH, J. E. y NAU, R. F., "Valuing Risky Projects: Option Pricing Theory and Decision Analysis", *Management Science* (Vol. 41, No. 5, 1995) pp. 795-816.

SOBERÓN, J. y GOLUBOV, J., "Biotecnología y Biodiversidad", en *Fundamentos y Casos Exitosos de la Biotecnología Moderna*, Bolívar, F. G. (Ed) (El Colegio Nacional, México, 2007) pp. 299-316.

SOBERÓN, J. y MONTERO, G. M., "Ingeniería de Proteínas y Evolución Dirigida", en *Fundamentos y Casos Exitosos de la Biotecnología Moderna*, Bolívar, F. G. (Ed) (El Colegio Nacional, México, 2007) pp. 195-218.

STEWART, J. J., "Biotechnology Valuations for the 21st Century", *Milken Institute* (No. 27, Abril, 2002) pp. 1-14.

STEWART, J. J. *et al.*, "Putting a Price on Biotechnology", *Nature Biotechnology* (Vol. 19, Septiembre, 2001) pp. 5-9.

SWEENY, K., "Technology Trends in Drug Discovery and Development: Implications for the Development of the Pharmaceutical Industry in Australia", *Documento de Trabajo* (No. 3, Marzo, 2002) pp. 1-28.

THE WORLD BANK, "Global Development Horizons 2011. Multipolarity: The New Global Economy", *The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank* (2011) pp. 1-159.

THORSTEINSDOTIR, H. *et al.*, "Introduction: Promoting Global Health Through Biotechnology", *Nature Biotechnology* (Vol. 22, Diciembre, 2004) pp. 3-7.

TOLLENS, E. *et al.*, "Agrobiotechnology in Developing Countries: North-South Partnerships Are a Key", *Documento de Trabajo* (Katholieke Universiteit Leuven, No. 85, 2003) pp. 1-38.

TREYNOR, J. L., "Market Value, Time, and Risk", *Documento No Publicado* (1961).

TROUILLER, P. *et al.*, "Drug Development for Neglected Diseases: A Deficient Market and a Public-Health Policy Failure", *The Lancet* (Vol. 359, No. 9324, 2002) pp. 2188-2194.

VÉLEZ-PAREJA, I., "The Correct Definition for The Cash Flows to Value a Firm (Free Cash Flow and Cash Flow to Equity)", *Documento de Trabajo* (Enero, 2005) pp. 1-13.

VENEGAS, F., "Real Options on Consumption in a Small Open Monetary Economy: A Stochastic Optimal Control Approach", *Morfismos* (Vol. 11, No. 1, 2007) pp. 37-52.

VENEGAS, F. y FUNDIA, A., "Opciones Reales, Valuación Financiera de Proyectos y Estrategias de Negocios. Aplicaciones al Caso Mexicano", *El Trimestre Económico* (Vol. 53, No. 290) pp. 363-405.

VILLIGER, R. y BOGDAN, B., "Getting Real About Valuations in Biotech", *Nature Biotechnology* (Vol. 23, No. 4, 2005a) pp. 423-428.

VILLIGER, R. y BOGDAN, B., "Valuing Pharma R&D: The Catch-22 of DCF", *Journal of Applied Corporate Finance* (Vol. 17, No.2, 2005b) pp. 113-116.

ZUNIGA, M. P. y COMBE, E., "Introducing Patent Protection in the Pharmaceutical Sector: A First Evaluation of the Mexican Case", *Revue Région et Développement* (No. 16-2002, 2002) pp. 191-221.

Apéndice A²³²

A.1 Martingala

Una martingala se refiere a una categoría especial de proceso estocástico. Un proceso estocástico discreto arbitrario X_i es una martingala si satisface la Ecuación (A.1)

$$E[X_{n+1} | x_1, x_2, \dots, x_n] = x_n. \quad (\text{A.1})$$

Es decir, el valor esperado de la variable aleatoria X_{n+1} , condicionado a la ocurrencia de x_1, x_2, \dots, x_n para las variables aleatorias X_1, X_2, \dots, X_n , es simplemente x_n .

El concepto de martingala se puede pensar como aquella que describe un juego de especulación (*gambling game*); la condición dada x_n es la cantidad de dinero que el jugador (especulador) tiene en la conclusión del n -ésimo juego, y la variable aleatoria X_{n+1} representa los diferentes resultados posibles del $(n+1)$ -ésimo juego. La condición de martingala establece que al final del $(n+1)$ -ésimo juego, el *valor esperado* del dinero de los jugadores (especuladores) simplemente es igual al dinero con el que un jugador entra en el $(n+1)$ -ésimo juego, a saber, x_n , y no depende de su historial de triunfos y pérdidas. Una martingala es una representación matemática de un juego justo (*fair game*). A partir de la Ecuación (A.1) y utilizando la definición de valor esperado, en este caso el primer momento (media), se deduce que

$$\begin{aligned} E[X_{n+1}] &= \int dx_1 dx_2, \dots, dx_n dx_{n+1} E[X_{n+1} | x_1, x_2, \dots, x_n] p(x_1, x_2, \dots, x_{n+1}) \\ &= \int dx_1 dx_2, \dots, dx_n dx_{n+1} x_n p(x_1, x_2, \dots, x_{n+1}) \\ &= E[X_n], \end{aligned}$$

entonces

$$E[X_{n+1}] = E[X_n] = E[X_{n-1}] = \dots = E[X_1].$$

Por lo tanto,

$$E[X_n] = E[X_1]. \quad (\text{A.2})$$

A partir de (A.2) se observa que un juego (justo) obedece la condición de martingala. Así, el jugador (especulador), en promedio, no pierde pero tampoco gana, y se va con el dinero con el que entró al juego.

²³² En buena medida este apéndice tiene como base la obra de Baaquie (2004). Para más detalles sobre el tema de Martingalas, Submartingalas, Supermartingalas, Procesos de Markov, Movimiento Browniano, Ecuaciones Diferenciales Estocásticas, y en general el amplio tópico de procesos estocásticos se pueden consultar las obras de Björk (2009), Klebaner (2005), Lambertson y Lapeyre (2007), Nelson (2001), Shreve (2004) y Steele (2001).

A.2 Función Delta de Dirac

La “función” Delta de Dirac es una herramienta útil en el estudio de espacios continuos,²³³ por lo que es importante revisar algunas de sus propiedades.²³⁴ Las funciones Delta de Dirac no son funciones medibles de Lebesgue ordinarias, ya que se apoyan en un conjunto que tiene medida cero; más bien son funciones generalizadas también llamadas distribuciones.²³⁵ La función Delta de Dirac es la generalización en tiempo continuo de la función Delta de Kronecker (caso discreto).²³⁶

De esta manera, si se tiene una línea continua definida por la coordenada x de modo que $-\infty \leq x \leq +\infty$, y sea $f(x)$ una función infinitamente diferenciable (es decir, una función suave). La función Delta de Dirac, denotada por $\delta(x - a)$, se encuentra definida como

$$\delta(x - a) = \delta(a - x) \quad (\text{función par}),$$

$$\delta(c(a - x)) = \frac{1}{|c|} \delta(a - x),$$

$$f(a) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x) \delta(a - x) dx, \quad (\text{A.3})$$

$$\left. (-1)^n \frac{d^n}{dx^n} f(x) \right|_{x=a} = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x) \frac{d^n}{dx^n} \delta(a - x) dx. \quad (\text{A.4})$$

La Ecuación (A.3) expresa la propiedad integral más importante de la función δ . De este modo, si $f = 1$, se obtiene que

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \delta(a - x) dx = 1, \quad (\text{A.5})$$

que no es sino la condición de que el área bajo la curva sea la unidad. Es importante notar que en caso de que la variable a sea dimensional, la $\delta(a)$ tiene dimensiones de a^{-1} . En un espacio de más de una dimensión, la función delta se define de la siguiente forma

$$\delta(\mathbf{a} - \mathbf{x}) = \delta(a_1 - x_1) \delta(a_2 - x_2) \delta(a_3 - x_3). \quad (\text{A.6})$$

Sin embargo, aunque en este apéndice no se detallan los cálculos, una expresión explícita para la función Delta de Dirac viene dada por la Ecuación (A.7)

²³³ Si un espacio muestral contiene un número finito de elementos o un número infinito aunque contable de elementos, se dice que es *discreto*. Sin embargo, los resultados de algunos experimentos no son ni finitos ni contablemente infinitos. Así, los espacios muestrales no requieren ser discretos. Si un espacio muestral consiste en un continuo, tal como los puntos de un segmento de línea o todos los puntos de un plano, se dice que es *continuo* (Freund *et al.*, 2000).

²³⁴ En términos estrictos, no se trata de una función sino de una distribución, ya que no es bien comportada y tiene sentido sólo dentro de un signo de integral.

²³⁵ Para más detalles sobre este y otros tópicos del análisis real se pueden ver: BARTLE, R. G. y SHERBERT, D. R., *Introduction to Real Analysis* (John Wiley & Sons Ltd., Estados Unidos, 2011); OK, E. A., *Real Analysis with Economic Applications* (Princeton University Press, Estados Unidos, 2007).

²³⁶ En términos muy sencillos, la función Delta de Kronecker indica que $\delta_{nm} = 1$ si $n = m$ y 0 de lo contrario.

$$\delta(a-x) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} \exp[ik(a-x)] dk. \quad (\text{A.7})$$

La Ecuación (A.7) muestra muy claramente la estructura de la función Delta de Dirac. Es decir, para $a-x \neq 0$, el integrando oscila periódicamente y el área neta que resulta es nula, pero cuando $a-x=0$, el lado derecho se reduce a $(2\pi)^{-1} \int_{-\infty}^{+\infty} dk$, que se vuelve infinito (De la Peña, 2006).

Por otra parte, la función escalón de Heaviside $\Theta(t)$ se encuentra definida como

$$\Theta(t) = \begin{cases} 1, & t > 0 \\ 1/2, & t = 0 \\ 0, & t < 0. \end{cases} \quad (\text{A.8})$$

A partir de su definición $\Theta(t) + \Theta(-t) = 1$. Las siguientes expresiones son una representación de la función δ

$$\int_{-\infty}^b \delta(x-a) = \Theta(b-a), \quad (\text{A.9})$$

y a partir de la Ecuación (A.9) se obtiene que

$$\int_{-\infty}^a \delta(x-a) = \Theta(a-a) = \Theta(0) = 1/2, \quad (\text{A.10})$$

donde la Ecuación (A.10) se obtiene a partir de que la función Delta de Dirac es una función par. Así, se deduce de la Ecuación (A.9) que

$$\frac{d}{db} \Theta(b-a) = \delta(b-a).$$

Asimismo, la siguiente expresión es una representación de la función δ con base en la distribución normal o Gaussiana

$$\delta(x-a) = \lim_{\sigma \rightarrow 0} \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left[-\frac{1}{2\sigma^2}(x-a)^2\right]. \quad (\text{A.11})$$

También, se tiene que

$$\delta(x-a) = \lim_{\mu \rightarrow \infty} \frac{1}{2} \mu \exp[-\mu|x-a|].$$

Por último, para ver la relación entre la función Delta de Dirac y la Delta de Kronecker discreta, es importante primero recordar que para n, m enteros, la Delta de Kronecker se define como

$$\delta_{nm} = \begin{cases} 1, & n = m \\ 0, & n \neq m. \end{cases} \quad (\text{A.12})$$

Así, al discretizar la variable continua x en un arreglo de puntos discretos $x = n\varepsilon$, y sea $a = m\varepsilon$; entonces $f(x) \rightarrow f_n$. Luego, a partir de la Ecuación (A.3) se obtiene que

$$\int_{-\infty}^{+\infty} f(x)\delta(a-x)dx \rightarrow \varepsilon \sum_{-\infty}^{+\infty} f_n \delta(a-x) = f_m,$$

entonces

$$\delta(a-x) \rightarrow \frac{1}{\varepsilon} \delta_{nm}. \quad (\text{A.13})$$

Por consiguiente, tomando el límite cuando $\varepsilon \rightarrow 0$ en la Ecuación (A.13)

$$\delta(a-x) = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{1}{\varepsilon} \delta_{nm} = \begin{cases} \infty, & x = a \\ 0, & x \neq a. \end{cases} \quad (\text{A.14})$$

A.3 Ruido Blanco

Las propiedades fundamentales del ruido blanco Gaussiano se encuentran determinadas por las siguientes expresiones

$$\langle R(t) \rangle = 0,$$

$$\langle R(t)R(t') \rangle = \delta(t-t').$$

Al discretizar el tiempo haciendo que $t = n\varepsilon$, con $R(t) \rightarrow R_n$. La función de distribución de probabilidad del ruido blanco se encuentra definida por

$$P(R_n) = \sqrt{\frac{\varepsilon}{2\pi}} \exp\left(-\frac{\varepsilon}{2} R_n^2\right). \quad (\text{A.15})$$

Entonces, R_n es una variable aleatoria Gaussiana con media cero y varianza $1/\sqrt{\varepsilon}$ denotada por $N(0, 1/\sqrt{\varepsilon})$. De esta manera, el siguiente resultado es fundamental en la determinación de las reglas del cálculo de Itô.

$$R_n^2 = \frac{1}{\varepsilon} + \text{términos aleatorios de } O(1). \quad (\text{A.16})$$

Para probar el resultado establecido por la Ecuación (A.16), es necesario demostrar que se puede obtener la función generadora de R_n^2 a partir de que es determinista. De esta manera, todos los momentos de R_n^2 se pueden determinar a partir de su función generadora, es decir,

$$E\left[(R_n^2)^k\right] = \left. \frac{d^k}{dt^k} E\left[\exp(tR_n^2)\right] \right|_{t=0}$$

Es necesario evaluar la función generadora $E\left[\exp(tR_n^2)\right]$ sólo en el límite cuando $t \rightarrow 0$. Por consiguiente, para una ε pequeña pero fija

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow 0} E\left[\exp(tR_n^2)\right] &= \int_{-\infty}^{+\infty} dR_n \exp(tR_n^2) (\varepsilon/2\pi)^{1/2} \exp[-(\varepsilon/2)R_n^2] \\ &= \frac{1}{\sqrt{1-(2t/\varepsilon)}} \approx \exp(t/\varepsilon) + O(1). \end{aligned}$$

La función de distribución de probabilidad para R_n^2 que produce la función generadora anterior está dada por la siguiente Ecuación (A.17)

$$P(R_n^2) = \delta\left(R_n^2 - \frac{1}{\varepsilon}\right). \quad (\text{A.17})$$

De esta manera, aunque R_n es una variables aleatoria, el factor R_n^2 no es una variable aleatoria, pero en cambio se fija en el valor $1/\varepsilon$.

Luego, para tener la medida de probabilidad para $R(t)$, con $t_1 \leq t \leq t_2$ y en tiempo discreto mediante $t = n\varepsilon$, donde $n = 1, 2, \dots, N$, y también estableciendo que $R(t) \rightarrow R_n$. El ruido blanco $R(t)$ tiene la distribución de probabilidad dada por la Ecuación (A.15). De este modo, la medida de probabilidad para las variables aleatorias con ruido blanco en el intervalo $t_1 \leq t \leq t_2$ se encuentra definida por

$$\mathcal{P}[R] = \prod_{n=1}^N P(R_n) = \prod_{n=1}^N \exp[-(\varepsilon/2)R_n^2]. \quad (\text{A.18})$$

$$\int dR = \prod_{n=1}^N (\varepsilon/2\pi)^{1/2} \int_{-\infty}^{+\infty} dR_n. \quad (\text{A.19})$$

Para simplificar la notación podemos tomar el límite cuando $\varepsilon \rightarrow 0$. Asimismo, para la notación continua simplemente se considera el límite continuo de las ecuaciones anteriores. Así, para $t_1 \leq t \leq t_2$

$$\mathcal{P}[R, t_1, t_2] \rightarrow \exp(S), \quad (\text{A.20})$$

donde

$$S = -\frac{1}{2} \int_{t_1}^{t_2} dt R^2(t), \quad (\text{A.21})$$

y además,

$$\int dR \rightarrow \int DR. \quad (\text{A.22})$$

En este caso, S define la integral sobre todas las trayectorias posibles que un sistema de partículas (variables) puede tomar (*action functional*) (Baaquie, 2004).

Luego, la integral de ruido blanco se encuentra determinada por

$$I = \int_t^T dt' R(t') \approx \varepsilon \sum_{n=0}^M R_n,$$

donde ε es un número infinitesimal y $M = (T-t)/\varepsilon$. Para el ruido blanco Gaussiano se tiene que

$$R_n = N(0, 1/\sqrt{\varepsilon})$$

lo cual implica que $\varepsilon R_n = N(0, \sqrt{\varepsilon})$. La integral de ruido blanco es una suma de las variables aleatorias y por lo tanto, a partir de la Ecuación (A.15), también es una variable aleatoria Gaussiana dada por

$$I \approx N(0, \sqrt{\varepsilon M}) \rightarrow N(0, \sqrt{T-t}). \quad (\text{A.23})$$

En general, se tiene que

$$Z = \int_t^T dt' a(t')R(t') \Rightarrow Z = N(0, \sigma^2),$$

donde $\sigma^2 = \int_t^T dt' a^2(t')$.

Apéndice B

B.1 Simulación de Escenarios

En el Capítulo V, para la obtención del valor del activo subyacente de la opción compuesta se realizó una simulación de escenarios. En general, el Método Monte Carlo es el método que se utiliza para simular un conjunto relativamente grande de procesos estocásticos. En este modelo se parte de que el activo sigue un proceso geométrico browniano dado por la Ecuación (B.1) (Mascareñas *et al.*, 2004; Stampfli y Goodman, 2003)

$$S + dS = S \exp\left[(\mu - \sigma^2/2)dt + \sigma dz\right], \quad (\text{B.1})$$

donde S es el valor actual del activo, μ es la tasa de rendimiento (o crecimiento) esperada (también llamada tendencia) del activo, σ es la volatilidad del activo y dz es un proceso de Wiener (o movimiento browniano) caracterizado por ser una variable aleatoria distribuida normalmente con media 0 y varianza 1.²³⁷

Para simular el proceso es necesario discretizar la Ecuación (B.1), es decir,

$$S + \Delta S = S \exp\left[(\mu - \sigma^2/2)\Delta t + \sigma\sqrt{\Delta t}\varepsilon_t\right], \quad (\text{B.2})$$

donde ΔS es la variación en tiempo discreto para S en el intervalo de tiempo elegido Δt , μ es la tasa de rendimiento esperada del activo, σ es la volatilidad del activo y ε_t es un número aleatorio que se distribuye de forma normal estándar $N(0,1)$. Luego, para un paso de tiempo Δt y para un activo que no paga dividendos se tiene a partir de la Ecuación (B.2) que

$$S_{t+1} = S_t \exp\left[(\mu - \sigma^2/2)\Delta t + \sigma\sqrt{\Delta t}\varepsilon_t\right], \quad (\text{B.3})$$

donde S_t es el valor del activo, μ es la tasa de rendimiento esperada del activo, σ es la volatilidad del activo y ε_t es un número procedente de una distribución $N(0,1)$.

Por otro lado, el número de simulaciones dependerá del nivel de exactitud que se quiera obtener con el modelo. Según Mascareñas *et al.* (2004), por lo general, a partir de 10,000 simulaciones los resultados obtenidos son fiables.

Así, para hallar el Valor Presente Bruto (VPB) del portafolio de I+D de los antivenenos Anavip®, Anascorp® y Analatro®, que es el valor del activo subyacente de la opción compuesta, se hace uso de la Ecuación (B.3), y los parámetros que se requieren son los valores de S_t , μ , σ , ε_t , r_d (tasa de descuento) y el Valor Terminal ($VTer$).

Primero, S_t viene definido por \$200 millones de pesos. Siguiendo a Stampfli y Goodman (2003), μ y σ se obtienen a partir de la información de la media y la desviación estándar del activo,

²³⁷ Es importante recordar que una de las hipótesis para determinar la volatilidad, es que las variaciones de los flujos de efectivo del portafolio de I+D de antivenenos siguen una distribución normal y los flujos de efectivo una distribución lognormal.

que para este caso se definió en el Capítulo V con base en los rendimientos históricos de las acciones de BTG plc en el período indicado, de esta manera se tiene que

$$\sigma = 34.24\%$$

$$\mu = (0.00042572 + 0.001490616/2) * 252 = 0.2951$$

donde 0.00042572 y 0.001490616 son, respectivamente, el valor de la media y varianza de los rendimientos de las acciones de BTG plc en el período indicado. En ambos cálculos se toma en cuenta una escala anual suponiendo que el número de días hábiles del mercado es de 252.

Luego, para el cálculo de ε_t se hace uso de la función *normsinv(rand())* de Excel para obtener números aleatorios de una distribución normal o distribución Gaussiana con media 0 y varianza 1.

Para la tasa de descuento se utilizó el valor de $r_d = 9\%$, que es la tasa de descuento que el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) de México establece para la valuación de proyectos del sector tecnología y otros; esto fue señalado por los funcionarios entrevistados de la empresa. Para futuras investigaciones sería trascendente utilizar algunos de los modelos que se discutieron en el Capítulo I o proponer alguno nuevo en relación a las tasas de descuento, sin embargo, no se entra en más discusión y se toma en cuenta lo señalado por la institución mexicana.

Asimismo, para la estimación del Valor Terminal (V_{Ter}), que toma en cuenta los flujos de efectivo generados después de 2029 hasta la vida final del proyecto, se utiliza la ecuación de perpetuidad decreciente que muestran Bogdan y Villiger (2010) y Borissiouk y Peli (2001) (ver también Fernández y Bilan (2007)) y adaptada al caso analizado, dada por la Ecuación (B.4)

$$V_{Ter} = \frac{\text{Flujo de Efectivo}_{2029}}{0.09 + 0.10}, \quad (B.4)$$

donde el numerador representa el flujo de efectivo generado en el año 2029, 9% es la tasa de descuento que establece CONACYT y se supone una tasa decreciente de valor de 10% en correspondencia con la tasa que se fija para la curva de ventas entre el período 2013 a 2029, también de 10% con base en Bogdan y Villiger (2010).

El Cuadro B.1 muestra la forma en que Bogdan y Villiger (2010) utilizan el programa Excel para posteriormente hacer la simulación correspondiente (Cuadro B.2). Cabe recordar que para el caso de Instituto Bioclon se encuentra el VPB y se omiten los valores de los gastos de operación e inversiones. Finalmente, para el cálculo del VPB se calcula el promedio de los resultados obtenidos del Cuadro B.2.

Cuadro B.1: Hoja del Programa Excel con Fórmulas para la Simulación²³⁸

	A	B	C
1	Year	1	2
2	Phase	Approval	Market
3	Success rate	85%	100%
4	Success	=if(rand()<B3,1,0)	=if(rand()<C3,1,0)
5	Project alive?	1	=B5*B4
6	Peak sales	350	=B6*exp((μ + σ ² /2)*(C1-B1) + σ *sqrt(C1-B1)*normsinv(rand()))
7	Sales Curve		10%
8	Revenues		=C7*C6
9	Operating Expenses		=(1-margin)*C8
10	Investments	2	150
11	CF	=B10	=C8-C9-C10
12	Real CF	=B11*B5	=C11*C5
13	Discount	1	=B13/(1+discount) ^(C1-B1)
14	NpCF	=B12*B13	=C12*C13
15	NPV	=sum(B14:T14)	

Fuente: Bogdan y Villiger (2010).

Cuadro B.2: Simulación de los Escenarios

	A	B
1		=scenario!B15
2	1	{=TABLE(,\$A\$1)}
3	2	{=TABLE(,\$A\$1)}
4	3	{=TABLE(,\$A\$1)}
5	4	{=TABLE(,\$A\$1)}
6	5	{=TABLE(,\$A\$1)}
7	6	{=TABLE(,\$A\$1)}
8	7	{=TABLE(,\$A\$1)}
9	8	{=TABLE(,\$A\$1)}
10	9	{=TABLE(,\$A\$1)}
11	10	{=TABLE(,\$A\$1)}

Fuente: Bogdan y Villiger (2010).

²³⁸ Cabe advertir que en la fórmula de la Celda C6 (ventas máximas) el signo entre el valor de μ y σ debe ser menos (-) en vez de más (+). Por otro lado, en este cuadro sólo se muestran los primeros dos años, sin embargo, los cálculos para los siguientes años de comercialización se obtienen de forma similar.

Apéndice C

C.1 Cuadros de Información Histórica

Cuadro C.1: Rendimiento Histórico de los Bonos del Tesoro (*Treasury Notes*) a 10 años del Gobierno de Estados Unidos en el Período 2000 a 2010

Año	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
2011	3.42%	3.42%	3.47%	3.32%	3.05%	3.18%	2.82%					
2010	3.63%	3.61%	3.84%	3.69%	3.31%	2.97%	2.94%	2.47%	2.53%	2.73%	2.81%	3.30%
2009	2.87%	3.02%	2.71%	3.16%	3.47%	3.53%	3.52%	3.40%	3.31%	3.41%	3.21%	3.85%
2008	3.67%	3.53%	3.45%	3.77%	4.06%	3.99%	3.99%	3.83%	3.85%	4.01%	2.93%	2.25%
2007	4.83%	4.56%	4.65%	4.63%	4.90%	5.03%	4.78%	4.54%	4.59%	4.48%	3.97%	4.04%
2006	4.54%	4.55%	4.86%	5.07%	5.12%	5.15%	4.99%	4.74%	4.64%	4.61%	4.46%	4.71%
2005	4.14%	4.36%	4.56%	4.21%	4.00%	3.94%	4.28%	4.02%	4.34%	4.57%	4.49%	4.39%
2004	4.16%	3.99%	3.86%	4.53%	4.66%	4.62%	4.50%	4.13%	4.14%	4.05%	4.36%	4.24%
2003	4.00%	3.71%	3.83%	3.89%	3.37%	3.54%	4.49%	4.45%	3.96%	4.33%	4.34%	4.27%
2002	5.07%	4.88%	5.42%	5.11%	5.08%	4.86%	4.51%	4.14%	3.63%	3.93%	4.22%	3.83%
2001	5.19%	4.92%	4.93%	5.35%	5.43%	5.42%	5.07%	4.85%	4.60%	4.30%	4.78%	5.07%
2000	6.68%	6.42%	6.03%	6.23%	6.29%	6.03%	6.04%	5.73%	5.80%	5.77%	5.48%	5.12%

Fuente: Elaboración propia a partir de información del Departamento del Tesoro de Estados Unidos (www.treasury.gov).

Cuadro C.2: Inflación Histórica de Estados Unidos en el Período 2000 a 2010

Año	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Promedio
2011	1.63%	2.11%	2.68%	3.16%	3.57%	3.56%	3.63%						
2010	2.63%	2.14%	2.31%	2.24%	2.02%	1.05%	1.24%	1.15%	1.14%	1.17%	1.14%	1.50%	1.64%
2009	0.03%	0.24%	-0.38%	-0.74%	-1.28%	-1.43%	-2.10%	-1.48%	-1.29%	-0.18%	1.84%	2.72%	-0.34%
2008	4.28%	4.03%	3.98%	3.94%	4.18%	5.02%	5.60%	5.37%	4.94%	3.66%	1.07%	0.09%	3.85%
2007	2.08%	2.42%	2.78%	2.57%	2.69%	2.69%	2.36%	1.97%	2.76%	3.54%	4.31%	4.08%	2.85%
2006	3.99%	3.60%	3.36%	3.55%	4.17%	4.32%	4.15%	3.82%	2.06%	1.31%	1.97%	2.54%	3.24%
2005	2.97%	3.01%	3.15%	3.51%	2.80%	2.53%	3.17%	3.64%	4.69%	4.35%	3.46%	3.42%	3.39%
2004	1.93%	1.69%	1.74%	2.29%	3.05%	3.27%	2.99%	2.65%	2.54%	3.19%	3.52%	3.26%	2.68%
2003	2.60%	2.98%	3.02%	2.22%	2.06%	2.11%	2.11%	2.16%	2.32%	2.04%	1.77%	1.88%	2.27%
2002	1.14%	1.14%	1.48%	1.64%	1.18%	1.07%	1.46%	1.80%	1.51%	2.03%	2.20%	2.38%	1.59%
2001	3.73%	3.53%	2.92%	3.27%	3.62%	3.25%	2.72%	2.72%	2.65%	2.13%	1.90%	1.55%	2.83%
2000	2.74%	3.22%	3.76%	3.07%	3.19%	3.73%	3.66%	3.41%	3.45%	3.45%	3.45%	3.39%	3.38%

Fuente: www.fintrend.com/inflation/Inflation_Rate/HistoricalInflation.aspx

Cuadro C.3: Inflación Acumulada Histórica de México en el Período 2000 a 2010

Año	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
2011	0.49%	0.86%	1.06%	1.05%	0.30%	0.30%	0.78%					
2010	1.09%	1.67%	2.39%	2.07%	1.42%	1.39%	1.61%	1.89%	2.43%	3.06%	3.89%	4.40%
2009	0.23%	0.45%	1.03%	1.38%	1.09%	1.28%	1.55%	1.79%	2.30%	2.61%	3.15%	3.57%
2008	0.46%	0.76%	1.49%	1.72%	1.61%	2.03%	2.60%	3.20%	3.90%	4.61%	5.80%	6.53%
2007	0.52%	0.80%	1.02%	0.96%	0.46%	0.58%	1.01%	1.42%	2.21%	2.61%	3.33%	3.76%
2006	0.59%	0.74%	0.87%	1.01%	0.56%	0.65%	0.92%	1.44%	2.46%	2.91%	3.45%	4.05%
2005	0.00%	0.34%	0.79%	1.15%	0.89%	0.80%	1.19%	1.31%	1.72%	1.97%	2.70%	3.33%
2004	0.62%	1.22%	1.57%	1.72%	1.46%	1.63%	1.89%	2.52%	3.37%	4.08%	4.97%	5.19%
2003	0.40%	0.68%	1.32%	1.49%	1.16%	1.25%	1.39%	1.70%	2.30%	2.68%	3.53%	3.98%
2002	0.92%	0.86%	1.37%	1.93%	2.13%	2.63%	2.93%	3.32%	3.94%	4.40%	5.24%	5.70%
2001	0.55%	0.49%	1.12%	1.63%	1.87%	2.11%	1.84%	2.45%	3.40%	3.87%	4.26%	4.40%
2000	1.34%	2.24%	2.81%	3.39%	3.78%	4.39%	4.80%	5.38%	6.15%	6.88%	7.79%	8.96%

Fuente: Elaboración propia a partir de información del Banco de México (www.banxico.org.mx/portal-inflacion/index.html).

Apéndice D

D.1 Breve Glosario de Términos Biológicos, Farmacológicos y Biotecnológicos²³⁹

ADN. Sigla para ácido desoxirribonucleico. Ácido nucleico formado por desoxirribonucleótidos, en los que el azúcar es desoxirribosa y las bases nitrogenadas son adenina, timina, citosina y guanina. Excepto en ciertos virus ARN, el ADN constituye la información genética. En su forma nativa, el ADN es una hélice doble.

Analgésicos opioides. Los analgésicos opioides son la clase más importante de analgésicos en el manejo del dolor moderado a severo debido a su efectividad, dosificación fácil, y una favorable relación riesgo-beneficio. Estos fármacos analgésicos trabajan a nivel del sistema nervioso central.

Anticuerpo. Proteína fabricada por las células del sistema inmune como respuesta a la presencia de una molécula extraña (antígeno). El anticuerpo se une directamente al antígeno para neutralizarlo, o para desencadenar una serie de reacciones complejas para eliminar al patógeno que lo presenta.

Anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales son versiones sintéticas de las proteínas del sistema inmune (anticuerpos) que se encuentran diseñados para atacar un objetivo específico (en este caso, proteínas que se encuentran en la superficie de las células cancerosas). Estos medicamentos pueden ayudar a que el sistema inmune de una persona reaccione y destruya las células cancerosas.

Antígeno. Sustancia que desencadena una respuesta inmune.

Biodisponibilidad. En sentido estricto, en un momento dado, proporción de la dosis administrada de un fármaco que se encuentra en el organismo. En general, en farmacocinética, fracción de la dosis de fármaco administrada que llega a la circulación general, entendiéndose por ésta toda la circulación arterial y la circulación venosa, a excepción del sistema porta.

Bioequivalencia. Generalmente, grado en el que dos especialidades farmacéuticas con el mismo fármaco dan lugar a una misma biodisponibilidad y efecto farmacológico.

Biofármaco. Producto farmacéutico que se produce por síntesis química. Incluye a las proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, y otros péptidos, y suele extenderse a las moléculas empleadas en terapia génica, terapias celulares, e ingeniería de tejidos.

Bioinformática. Término amplio que describe las aplicaciones de la computación e informática para organizar, interpretar y predecir estructuras y funciones biológicas. Se aplica en el contexto del análisis de las secuencias de ácidos nucleicos y proteínas.

²³⁹ Este glosario no es exhaustivo y su contenido tiene como base los siguientes Sitios Web: <http://argenbio.org/>, <http://buscon.rae.es>, www.inmegen.gob.mx, entre otros; así como diversas obras citadas en este trabajo.

Biología molecular. La biología molecular es una rama moderna de la Biología, concerniente a la explicación de los fenómenos biológicos en términos moleculares.

Biomarcador. Un biomarcador es una molécula presente en la sangre, orina, saliva o en algunas células o tejidos, cuya presencia o cantidad indica toxicidad o enfermedad en el organismo. Es decir, es una molécula biológica que “marca” los cambios bioquímicos, fisiológicos o morfológicos, que se asocian a una patología.

Bioproceso. Proceso que utiliza organismos, células, o componentes de células, para realizar reacciones enzimáticas o fabricar productos.

Biorreactor. Tanque en el que los microorganismos o células llevan a cabo los procesos biológicos como la fermentación, o donde se cultivan las células para la producción de proteínas recombinantes o para la explotación comercial de sus metabolitos.

Biotecnología. Toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación de productos o procesos en usos específicos. También, se entiende como el empleo de organismos vivos para la obtención de un producto o servicio útil para el hombre.

Biotecnología moderna. Biotecnología que emplea tecnologías modernas, como la ingeniería genética.

Biotecnología tradicional. Empleo de organismos vivos, generalmente microorganismos, para la obtención de productos o servicios útiles para el hombre.

Buenas Prácticas Clínicas. Estándares o normas internacionales de calidad científica y ética relacionados con el diseño, realización, monitorización, auditoría, recogida y análisis de los datos de un Ensayo Clínico en humanos, para salvaguardar los derechos de los pacientes y asegurar la calidad de los datos.

Coagulopatía. La coagulopatía son un grupo de afecciones en las cuales existe un problema con el proceso de coagulación sanguínea del cuerpo. Estos trastornos pueden llevar a que se presente sangrado intenso y prolongado después de una lesión.

Coagulación Intravascular Diseminada. La Coagulación Intravascular Diseminada es un trastorno de la “cascada de coagulación”, que ocasiona disminución de los factores de coagulación en la sangre. Es un grave desorden trombohemorrágico sistémico difuso con generación abundante de fibrina intravascular y consumo de plaquetas y factores procoagulantes, generalmente asociado a otras enfermedades. Los efectos clínicos de este trastorno son variables y pueden ocasionar ya sea síntomas de coagulación o, por lo general, sangrado que pueden llegar a ser graves.

Doble ciego. Un estudio doble ciego se refiere a un diseño en el que ni el participante ni el personal médico que le trata saben si éste está recibiendo el tratamiento experimental o un placebo (o bien otro tratamiento).

Enfermedades raras. Una enfermedad se considera rara cuando la tienen menos de 200,000 personas en el caso de Estados Unidos. Existen cerca de 7,000 enfermedades raras y aproximadamente 25 millones de personas en Estados Unidos, tienen una de éstas. Muchas enfermedades raras son causadas por cambios en los genes y se denominan enfermedades genéticas. Las enfermedades raras son, en general, un conjunto de enfermedades crónicas muy

diversas que se caracterizan por su baja prevalencia (menos de 5 por cada 10,000 habitantes), elevada morbilidad, y mortalidad precoz. Además, su baja prevalencia ha condicionado hasta hace poco el que la investigación alrededor de ellas sea escasa y los tratamientos en la mayoría de los casos inexistentes.

Enzima: Macromolécula biológica que actúa como catalizador. La mayoría de las enzimas son proteínas, aunque ciertos ARN, llamados ribozimas, también tienen actividad catalítica.

Fármaco. Cualquier sustancia administrada a la especie humana para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para modificar una o más funciones fisiológicas.

Farmacocinética. Estudio de la absorción, distribución, transformación y eliminación de un medicamento en un organismo.

Farmacodinámica. Se define como el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción.

Farmacogenómica. Estudio de la interacción entre la constitución genética de un individuo y su respuesta ante una determinada droga o fármaco.

Farmacología. La farmacología clínica es aquella disciplina médica que estudia la farmacodinámica y la farmacocinética de los fármacos en humanos, incluyendo sus efectos terapéuticos y secundarios o adversos, así como los riesgos que se corren en su utilización. La farmacología clínica es la conexión entre las ciencias básicas y la terapéutica clínica.

Farmacopea. Libro en que se expresan las sustancias medicinales que se usan más comúnmente, y el modo de prepararlas y combinarlas. Repertorio que publica oficialmente cada Estado como norma legal para la preparación, experimentación, prescripción, etc., de los medicamentos.

Fármacos genéricos. Los fármacos o medicamentos genéricos son formulaciones del mismo principio activo con un precio bastante inferior a los medicamentos “de marca” que ya no están protegidos por derechos de patente, siendo ésta la principal justificación de su existencia.

Fármacos huérfanos. Son fármacos para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de enfermedades poco frecuentes o raras. Cuando un fármaco no es desarrollado porque el detentador de la patente considera que no recuperará los costos de este desarrollo, se lo denomina fármaco huérfano, y su indicación potencial se denomina enfermedad huérfana.

Fármacos “yo también”. Fármaco similar a otro ya disponible anteriormente, por lo general desarrollado por modificación de la molécula de aquél. El desarrollo de fármacos “yo también” no suele deparar grandes progresos terapéuticos, pero en ocasiones algún fármaco “yo también” ha resultado ser (marginalmente) superior al cabeza de serie.

Genoma. Es todo el material genético contenido en los cromosomas de un organismo particular.

Genómica. Área de la ciencia que estudia los genomas de los organismos.

Glicoproteína. Proteína que lleva una o más cadenas de azúcares unidas covalentemente. La mayoría de las proteínas secretadas y muchas proteínas de membrana son glicoproteínas.

Híbridoma. Clon de células híbridas inmortales, formadas por la fusión de plasmocitos (linfocitos B productores de anticuerpos) y células de mieloma (cancerosas), y que producen anticuerpos monoclonales.

Índice terapéutico. El índice terapéutico permite conocer la flexibilidad en la utilización de un determinado fármaco, al proporcionar una medida de la relación existente entre su efecto terapéutico y tóxico.

Ingeniería de proteínas. Aplicación de un conjunto de herramientas para producir proteínas con cambios tales que les confieran nuevas y mejores características, como mayor especificidad por el sustrato, termoestabilidad, etc. Por lo general, esto se logra a través del diseño racional de moléculas (basado en la mutagénesis dirigida) o de la evolución dirigida (basada en la mutagénesis al azar seguida de selección).

Ingeniería genética. Sinónimo de metodología o tecnología del ADN recombinante. Es un conjunto de herramientas y métodos que permiten la manipulación *in vitro* del material genético de los organismos vivos. La ingeniería genética también se encuentra soportada por un conjunto de herramientas celulares y técnicas que permiten la manipulación del material genético de los organismos y con ello la capacidad de aislar, sintetizar y mutagenizar genes específicos y también de generar organismos transgénicos.

In situ. Literalmente, "en el lugar". Referido a la conservación de los recursos genéticos, la que se realiza en su medio natural. En biología molecular, detección de secuencias directamente sobre el cromosoma.

In vitro. Literalmente "en el vidrio", se refiere a una reacción o proceso que ocurre en un medio libre de células. También se emplea para distinguir a aquellas células que crecen en cultivo, fuera del organismo de origen.

In vivo. Reacción o proceso que ocurre dentro de una célula u organismo.

Linfocitos. Glóbulos blancos que participan de la respuesta inmune. Existen linfocitos B, que producen los anticuerpos, y linfocitos T, responsables de la regulación de la respuesta inmune y de la destrucción de células infectadas o tumorales.

Metabolito. Cualquier sustancia que se produce o emplea durante el metabolismo.

Microdosificación. La microdosificación es una técnica que consiste en administrar una dosis extremadamente baja de una sustancia en prueba a fin de estudiar su comportamiento en el organismo.

Organismo Genéticamente Modificado. Cualquier organismo cuyo material genético ha sido modificado de una manera que no se produce en la naturaleza. Entran en esta definición las modificaciones producidas por las técnicas de ADN recombinante o ingeniería genética, por la microinyección directa, y por fusión celular.

Patogenia. El término patogenia se refiere a los procesos o mecanismos de generación del daño o enfermedad, en este caso, producida por una infección viral.

Placebo. Sustancia que, careciendo por sí misma de acción terapéutica, produce algún efecto curativo en el enfermo, si éste la recibe convencido de que esa sustancia posee realmente tal acción.

Profármaco. Compuesto inactivo que puede convertirse en activo mediante una reacción metabólica.

Proteómica. Esencialmente la proteómica es el estudio a gran escala de los productos génicos (proteínas) de un genoma mediante métodos bioquímicos, con el fin de obtener una visión global e integrada de los procesos celulares.

Química combinatorial. Es el conjunto de técnicas que permiten la síntesis simultánea de un gran número de compuestos en un corto período de tiempo, usando una determinada ruta de reacción y mediante la combinación sistemática de diversos precursores.

Solubilidad acuosa. La concentración máxima de un producto químico que se disuelve en una cantidad dada de agua.

Terapia génica. Es la parte de la terapéutica que utiliza material genético en el tratamiento de enfermedades; intenta modular la función celular, pudiendo corregir la deficiencia causada por la pérdida o alteración de un gen al modificar la expresión de proteínas.

Toxicogenómica. Estudia la respuesta genómica de los organismos expuestos a agentes químicos. Estos incluyen fármacos, contaminantes ambientales, aditivos de alimentos y otros productos químicos de uso común.