

Orlynvah® (sulopenem etzadroxil/probenecid): una nueva alternativa oral para el tratamiento de ITU no complicadas

Eva Tudurí.

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante.

La creciente resistencia a los antibióticos dificulta el tratamiento de muchas infecciones urinarias no complicadas. Orlynvah® (sulopenem etzadroxil/probenecid) ha sido aprobado recientemente por la FDA para tratar estas infecciones.

Las infecciones del tracto urinario (ITU) se clasifican en no complicadas y complicadas para diferenciar aquellas que afectan a personas sin factores de riesgo subyacentes y que suelen tener un curso leve, de las que tienen mayor probabilidad de recaer o convertirse en infecciones graves debido a factores predisponentes. Las ITU no complicadas están causadas por *Escherichia coli* (*E. coli*) en un 75-95% de los casos, si bien otras bacterias como *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*), *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) y algunas especies del género *Klebsiella* como *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) también pueden producirlas ⁽¹⁾. Este tipo de infecciones son habituales en mujeres sanas, no embarazadas, y con un tracto urinario estructural y funcionalmente normal ⁽²⁾. El uso de antibióticos es fundamental para tratar las ITU, sin embargo, la creciente resistencia a los mismos complica la obtención de resultados efectivos. Según la Red Europea de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos, en el año 2021 *E. coli* presentó $\geq 25\%$ de resistencia frente a fluoroquinolonas, y *K. pneumoniae* $> 50\%$ de resistencia a cefalosporinas de tercera generación, en el 37% y 42% de las áreas estudiadas, respectivamente ⁽³⁾. Estos datos resaltan la importancia de desarrollar nuevos antibióticos que sean tanto seguros como eficaces para combatir patógenos resistentes.

Recientemente la agencia americana para la administración de medicamentos y alimentos (FDA, por

sus siglas en inglés) ha aprobado un nuevo tratamiento para tratar ITU no complicadas causadas por *E. coli*, *K. pneumoniae* o *P. mirabilis*, en mujeres adultas que cuentan con pocas o ninguna opción de tratamiento antibacteriano oral alternativo; por el contrario, no está indicado para tratar infecciones complicadas del tracto urinario ni intra-abdominales ⁽⁴⁾. Este medicamento, comercializado como Orlynvah® (de Iterum Therapeutics plc), contiene sulopenem etzadroxil y probenecid. El sulopenem etzadroxil es un antibiótico oral tipo penem desarrollado para tratar infecciones causadas por patógenos gramnegativos que resultan resistentes a otros fármacos, como los que producen β -lactamasas ⁽⁵⁾, mientras que el probenecid es un inhibidor del transporte tubular renal, que prolonga su semivida de eliminación ⁽⁶⁾.

La eficacia de este fármaco en el tratamiento de las ITU no complicadas se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, con doble simulación y en fase III, en los que los resultados obtenidos se compararon con los producidos por ciprofloxacino (SURE 1; NCT03354598 ^(6,7)) y por amoxicilina/clavulánico (REASSURE; NCT05584657 ⁽⁸⁾). En total, 1932 pacientes recibieron Orlynvah® y 1929 pacientes uno de los otros dos antibióticos mencionados. La dosis probada en ambos ensayos fue de un comprimido bicapa de sulopenem etzadroxil 500 mg/probenecid 500 mg dos veces al día durante 5 días por vía oral, frente a 875 mg/125 mg de amoxicilina/

clavulánico (dos veces al día durante 5 días) o 250 mg de ciprofloxacino (2 veces al día durante 3 días). Los criterios de inclusión seleccionados en ambos ensayos fueron pacientes de sexo femenino ≥ 18 años, con análisis de orina positivo para nitrato, esterase leucocitaria positiva o evidencia de glóbulos blancos tras análisis microscópico, y al menos dos de los siguientes signos/síntomas de ITU (durante ≥ 24 horas y ≤ 96 horas): frecuencia urinaria, urgencia urinaria, dolor o ardor al orinar y/o dolor suprapúbico (sin fiebre ni escalofríos, sensibilidad en el ángulo costovertebral, dolor en el flanco, náuseas o vómitos).

La respuesta clínica al tratamiento se evaluó en el día 12 en ambos ensayos clínicos. Los resultados indicaron que el sulopenem era superior a la ciprofloxacina (62,6% vs 36,0%) en pacientes con patógenos resistentes a fluoroquinolonas, pero no inferior en pacientes con patógenos sensibles a la ciprofloxacina ⁽⁶⁾, y presentaba una tasa de respuesta del 61,7%, frente al 55% de amoxicilina/clavulánico, en la población de pacientes con patógenos sensibles a amoxicilina/clavulánico ⁽⁸⁾. El 0,3% de las pacientes tratadas con Orlynvah[®] presentó efectos adversos graves, frente al 0,2% y al 0,5% de las que recibieron ciprofloxacino y amoxicilina/clavulánico, respectivamente. Los efectos adversos leves reportados incluyeron diarrea, náuseas, cefaleas, vómitos, infecciones vulvovaginales micóticas o mareos, siendo la diarrea leve el más frecuente de ellos, producida en un 10% de los casos, seguida por náuseas en un 4% ⁽⁴⁾.

En definitiva, la reciente aprobación de Orlynvah[®] ofrece una nueva opción terapéutica para mujeres adultas que cursan con ITU no complicadas causadas por patógenos resistentes a otros tratamientos antibióticos. Los ensayos clínicos han demostrado que este medicamento es eficaz y que presenta un perfil de seguridad comparable al de otros antibióticos tradicionales comúnmente usados. Estos avances destacan la importancia de continuar desarrollando tratamientos innovadores que puedan enfrentar los desafíos que presentan los microorganismos cada vez más resistentes a los medicamentos que actualmente se prescriben.

BIBLIOGRAFÍA

1. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance Study in Europe and Brazil on Clinical Aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): Implications for Empiric Therapy. *Eur Urol*. 2008 Nov;54(5):1164–78.
2. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Mar 15;366(11):1028–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417256>.
3. European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023-2021 data. Available from: <https://www.who.int/>.
4. Food and Drug Administration (FDA). Orlynvah [Internet]. [cited 2024 Nov 18]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/213972s000lbl.pdf.
5. Zhanel GG, Pozdirca M, Golden AR, Lawrence CK, Zelenitsky S, Berry L, *et al.* Sulopenem: An Intravenous and Oral Penem for the Treatment of Urinary Tract Infections Due to Multidrug-Resistant Bacteria. Vol. 82, *Drugs*. Adis; 2022. p. 533–57.
6. Dunne MW, Aronin SI, Das AF, Akinapelli K, Zelasky MT, Puttagunta S, *et al.* Sulopenem or Ciprofloxacin for the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Phase 3, Randomized Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2023 Jan 1;76(1):66–77.
7. Clin. Trials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03354598?term=NCT03354598&limit=10&rank=1#study-overview>. Oral Sulopenem-etzadroxil/Probenecid Versus Ciprofloxacin for Uncomplicated Urinary Tract Infection in Adult Women.
8. Clinical Trials.gov. Oral sulopenem versus amoxicillin/clavulanate for uncomplicated urinary tract infection in adult women (REASSURE). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05584657?term=NCT05584657&rank=1> [Internet]. [cited 2024 Nov 22]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05584657?term=NCT05584657&rank=1>.