

# Bromhidrato de pivoxil de tebipenem por vía oral en la infección urinaria complicada

María Elena Caro Tinoco<sup>1</sup>; Laura Monzón Escribano<sup>1</sup>; Andrea Domínguez Calvo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio Medicina Interna (Unidad de Enfermedades Infecciosas). Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid.

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7113395>

*Revista original: N Engl J Med 2022; 386:1327-1338. Oral Tebipenem Pivoxil Hydrobromide in Complicated Urinary Tract Infection. Paul B. Eckburg, M.D., Lori Muir, B.Sc., Ian A. Critchley, Ph.D., Susannah Walpole, Ph.D., Hanna Kwak, B.S., Anne-Marie Phelan, M.A., Gary Moore, M.S., Akash Jain, Ph.D., Tim Keutzer, B.A., Aaron Dane, M.Sc., David Melnick, M.D., and Angela K. Talley, M.D. [Acceda al Artículo original](#)*

## ABSTRACT

Existe la necesidad de disponer de antibióticos orales que sean efectivos frente a microorganismos gram negativos multirresistentes. Tebipenem es un carbapenémico oral con actividad frente a enterobacterias, incluyendo a betalactamasas de espectro extendido y patógenos resistentes a fluoroquinolonas.

### Especialidad:

- Medicina General
- Infecciosas

*There is a need for oral antibiotic agents that are effective against multidrug-resistant gram-negative uropathogens. Tebipenem pivoxil hydrobromide is an orally bioavailable carbapenem with activity against uropathogenic Enterobacterales, including extended-spectrum beta-lactamase-producing and fluoroquinolone-resistant strains.*

### Palabras clave:

- Tebipenem
- Infección de tracto urinario complicada

### Key words:

- Tebipenem
- Complicated urinary tract infection

## ARTÍCULO

En muchas ocasiones no disponemos de opciones de antibioterapia oral para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario complicadas (ITUc) por el incremento paulatino de microorganismos resistentes que

estamos observando. Esto se traduce en la necesidad de un ingreso prolongado para tratamiento intravenoso, con el incremento de riesgos que conlleva.

Tebipenem es un profármaco oral de la familia de los carbapenémicos que se convierte en su fórmula activa gracias a los enterocitos. Tiene actividad frente a microorganismos gram negativos

multiresistentes, incluyendo los resistentes a fluorquinolonas y las enterobacterias betalactamasas de espectro extendido. Ha demostrado eficacia in vivo en modelos de animales frente a infecciones de partes blandas, respiratorias y de tracto urinario. En este estudio de fase 3 se compara la eficacia de tebipenem oral frente a ertapenem intravenoso en pacientes hospitalizados con ITUc o pielonefritis aguda.

### **Metodología**

El ensayo que nos ocupa es un estudio de fase 3, randomizado, doble ciego, de no inferioridad, llevado a cabo en Europa Central y Oriental, Sudáfrica y Estados Unidos. El principal objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de tebipenem comparado con ertapenem intravenoso en pacientes ingresados por ITUc.

Se incluían los siguientes pacientes: mujeres y hombres mayores de 18 años con diagnóstico de ITUc o pielonefritis. Se excluían pacientes con sospecha o confirmación de patógenos resistentes a carbapenems, pacientes con aclaramiento de creatinina igual o inferior a 30 mL/min, pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de un antibiótico en las últimas 72 horas antes de la randomización, criterios de shock séptico, embarazo, inmunosupresión y posible reacción alérgica a algún antibiótico betalactámico.

Los pacientes fueron randomizados (1:1) a recibir tebipenem en dosis de 600 mg cada 8 horas administrado por vía oral más un infusión ficticia o placebo de ertapenem cada 24 horas o ertapenem a una dosis de 1 g administrada por vía intravenosa durante un período de 30 minutos cada 24 horas más comprimidos placebo de tebipenem durante un total de 7 a 10 días (14 días si se confirmaba bacteriemia) en ambos grupos.

### **Resultados**

Un total de 1372 pacientes fueron seleccionados y randomizados desde junio de 2019 a mayo de 2020 y recibieron al menos una dosis del fármaco. La adherencia (definida como la toma del 100% de las dosis planificada) fue del 99,6% en el grupo de tebipenem y del 99,1% en el grupo de ertapenem. La edad media de los pacientes fue de 58,1 años, siendo el 46,1% de los pacientes mayor de 65 años. Un 11,5% de los pacientes presentó bacteriemia y un 19,7% criterios de síndrome inflamatorio sistémico (SIRS), ambos indicadores de enfermedad grave.

Más del 90% de los patógenos fueron enterobacterias, fundamentalmente *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *Proteus mirabilis*. Hasta el 24,3% de los pacientes presentaban infección por patógenos con criterios de betalactamasas de espectro extendido, el 39% por microorganismos resistentes a fluorquinolonas y el 43% por uropatógenos resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol.

## **Eficacia**

Tebipenem demostró no inferioridad frente a ertapenem intravenoso con respecto al objetivo primario del estudio (58,8% y 61,6% respectivamente con un intervalo de confianza del 95%) en todos los subgrupos, incluyendo aquellos pacientes con características de gravedad (bacteriemia, SIRS...). En el caso de los pacientes que presentaron bacteriemia, la respuesta fue del 93,6% con tebipenem y 96,2% con ertapenem. La respuesta clínica, definida como curación de la infección, se observó en el 90% de los pacientes randomizados a ambos grupos.

## **Seguridad**

La incidencia de efectos secundarios fue aproximadamente del 26% en ambos grupos de tratamiento, entre los que se incluyen: diarrea, náuseas, cefalea. La mayoría de ellos fueron efectos secundarios moderados y no obligaron a suspender el tratamiento (sólo en 1 paciente (0,1%) del grupo de tebipenem y en 8 (1,2%) de los que recibían ertapenem se suspendió el tratamiento). A destacar que 3 episodios de diarrea por *Clostridioides difficile* se asociaron al tratamiento con ertapenem, mientras que este efecto adverso no se documentó en el grupo que recibía tebipenem.

Cabe mencionar que se analizó el porcentaje de pacientes que presentaron colonización entérica por enterobacterias resistentes a carbapenemasas tras finalizar el tratamiento, siendo del 1,9% en el grupo de tebipenem y del 3,1% en el grupo de ertapenem, aunque en ninguno de los dos grupos ningún caso se asoció con enfermedad sistémica grave posterior.

## **COMENTARIO**

Tebipenem, el primer antibiótico oral de la familia de los carbapenems, ha demostrado en este estudio no inferioridad frente a ertapenem intravenoso en el tratamiento de las infecciones de orina complicadas. A pesar de que existen otras publicaciones en las que se ha comparado la eficacia y se ha demostrado la no inferioridad del tratamiento antibiótico oral frente al intravenoso en las infecciones de orina complicadas mediante estudios retrospectivos (2) (3), éste es el primer estudio randomizado al respecto en el que además se contempla el tratamiento oral de infecciones por microorganismos multirresistentes.

En cuanto a las limitaciones potenciales de este ensayo podríamos mencionar la no inclusión de pacientes inmunocomprometidos o con insuficiencia renal grave. A tener en cuenta, además, que el perfil de microorganismos responsables de las ITUc y sus mecanismos de resistencia específicos podrían diferir de los observados en este estudio.

## REFERENCIAS

Vol 21 N°6; págs. 637-644. 2020. Bientinesi R, Murri R, Sacco E. Efficacy and safety of levofloxacin as a treatment for complicated urinary tract infections and pyelonephritis. Expert Opinion on Pharmacotherapy. DOI: <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1720647>

Vol 7 N°2; págs. Derington CG, Benavides N, Delate T, Fish DN. Multiple-dose oral fosfomicin for treatment of complicated urinary tract infections in the outpatient setting. Open Forum Infectious Diseases. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa034>

Vol 12 N°6; págs. 843-846. 2019. Raja NS. Oral treatment options for patients with urinary tract infections caused by extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.05.012>

Vol 63 N°6; pág. 20618. 2019. Arends SJR, Rhomberg PR, Cotroneo N, Rubio A, Flamm RK, Mendes RE. Antimicrobial Activity Evaluation of Tebipenem (SPR859), an Orally Available Carbapenem, against a Global Set of Enterobacteriaceae Isolates, Including a Challenge Set of Organisms. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.02618-18>

## AUTOEVALUACIÓN

1) En ensayo ADAPT-PO:

- a) La mayoría de efectos secundarios objetivados en el estudio fueron moderados, con una tasa similar entre ambos grupos.
- b) Demuestra superioridad de tebipenem sobre ertapenem en el tratamiento de las infecciones urinarias complicadas.
- c) Demuestra no inferioridad de tebipenem sobre ertapenem y meropenem en el tratamiento de las infecciones urinarias complicadas en pacientes hospitalizados.
- d) Entre los criterios de inclusión del estudio nos encontramos con aquellos pacientes con infecciones de tracto urinario complicadas documentadas microbiológicamente.

2) En relación a los efectos adversos objetivados en el estudio:

- a) La incidencia de efectos secundarios fue aproximadamente del 46% en ambos grupos de tratamiento.

- b) La mayoría de efectos secundarios fueron moderados, entre los que se incluyen: diarrea, náuseas y cefalea.
- c) Los casos de Clostridioides difficile relacionados con tebipenem obligaron a la suspensión del tratamiento.
- d) El porcentaje de pacientes que presentaron colonización entérica por enterobacterias resistentes a carbapenemasas tras finalizar el tratamiento fue superior en el grupo de ertapenem aunque únicamente en el grupo de tebipenem se asoció con casos más graves de afectación sistémica posterior.

3) Selecciona la respuesta incorrecta:

- a) El ensayo ADAPT-PO es un estudio de fase 3, randomizado, doble ciego, de no inferioridad.
- b) Este estudio supone el primero en el que se intenta comparar el tratamiento oral versus intravenoso en las infecciones de orina complicadas.
- c) Entre los criterios de inclusión se encuentran aquellos pacientes con algún factor de inmunosupresión y/o aclaramiento de creatinina igual o inferior a 30 mL/min.
- d) Más del 90% de los patógenos aislados fueron enterobacterias.