

# La FDA y la EMA aprueban EXBLIFEP® para tratar infecciones urinarias complicadas.

Miguel Valverde Urrea.

Departamento de Ciencias del Mar y Biología Aplicada. Universidad de Alicante.

*El nuevo antibiótico, una combinación de cefepima y enmetazobactam, ha sido autorizado en 2024 para combatir infecciones urinarias causadas por bacterias multirresistentes en adultos.*

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son altamente prevalentes, con hasta 250 millones de casos anuales en todo el mundo (1). Son frecuentes en personas con diabetes, inmunosupresión, disfunción medular o sondas urinarias, y se estima que afectan al 40–50 % de las mujeres y al 5 % de los hombres a lo largo de su vida. Solo en Estados Unidos, su carga económica superó los 3.500 millones de dólares en 2015 (2).

Por otro lado, el tratamiento se ha vuelto cada vez más complejo debido al aumento de cepas bacterianas multirresistentes, especialmente *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, productoras de enzimas como  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (ESBL), que inactivan muchos antibióticos. Como consecuencia, el uso de carbapenémicos se ha generalizado, lo que ha favorecido la aparición de resistencias a numerosos fármacos. Esta situación ha generado una necesidad urgente de alternativas terapéuticas eficaces que permitan reducir la dependencia de los antibióticos de último recurso (3).

En respuesta a esta necesidad, se ha desarrollado Exblifep®, una combinación de cefepima —una cefalosporina de cuarta generación con actividad frente a bacterias Gram negativas— y enmetazobactam, un inhibidor de  $\beta$ -lactamasas tipo sulfonado. Esta formulación permite restaurar la eficacia de cefepima frente a cepas multirresistentes, gracias a la capacidad de enmetazobactam para inhibir enzimas ESBL (4). Su administración por vía intravenosa fue autorizada por la FDA y la EMA en 2024 para el tratamiento de infecciones urinarias complicadas causadas por bacterias multirresistentes.

En el ensayo clínico ALLIUM de fase 3, aleatorizado y doble ciego, se estudió la eficacia del Exblifep® en pacientes adultos con ITU complicadas, incluyendo pielonefritis (5). Para ello, 520 pacientes fueron tratados con este nuevo fármaco y 521 fueron tratados con una combinación de piperacilina-tazobactam, tratamiento estándar actual para las ITU, pero que carece de eficacia ante muchas cepas multirresistentes. Los resultados mostraron que el grupo tratado con Exblifep®

cumplió los criterios de no inferioridad frente a piperacilina-tazobactam; además mostró superioridad para el criterio de respuesta completa (curación clínica y erradicación microbiológica) en la visita de test de curación (79,2 % vs 58,9 %), con una diferencia del 21,2 % respecto al grupo piperacilina-tazobactam. La tasa de curación clínica también fue superior, con un 92,5 % respecto al 88,9 % del grupo tratado con piperacilina-tazobactam. Los resultados son más llamativos en pacientes que presentaban alguna cepa bacteriana productora de ESBL, donde el grupo tratado con Exblifep® tuvo una tasa de respuesta del 74 % respecto al 52 % del grupo tratado con piperacilina-tazobactam. Las especies de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y el complejo *Enterobacter* fueron significativamente más sensibles a Exblifep® que a la combinación piperacilina-tazobactam.

A pesar de la efectividad del medicamento, el 50 % de los pacientes sufrieron algún efecto adverso, aunque estos fueron leves o moderados, por lo que la discontinuación del tratamiento se produjo tan solo en el 1,7 % de los pacientes. Los efectos adversos más frecuentes fueron alteraciones en la función hepática (hasta el 11,4 %), diarrea, cefaleas o flebitis.

Los resultados obtenidos con el tratamiento de este nuevo medicamento han superado con creces el beneficio respecto al riesgo, por lo que actualmente existe un ensayo clínico en fase II (NCT05826990) en proceso de reclutamiento, para ampliar el uso de la combinación de fármacos a pacientes pediátricos. Este esfuerzo por extender su uso a la población pediátrica refuerza el interés clínico por una combinación que ya ha demostrado resultados prometedores en adultos.

Exblifep® ofrece una alternativa eficaz para el tratamiento de infecciones urinarias complicadas causadas por bacterias multirresistentes, incluidas cepas productoras de ESBL. Su combinación de cefepima y en-

metazobactam ha demostrado superioridad frente a tratamientos estándar y un perfil de seguridad aceptable. A corto plazo, se consolida como una opción prometedora para reducir el uso de carbapenémicos y contener la expansión de resistencias.

## Bibliografía

1. Mama, M., Manilal, A., Gezmu, T., Kidanewold, A., Gosa, F. y Gebresilasie, A. (2018). Prevalence and associated factors of urinary tract infections among diabetic patients in Arba Minch Hospital, Arba Minch province, South Ethiopia. *Turkish journal of urology*, 45(1), 56.
2. Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M. y Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology*, 13(5), 269–284.
3. Tamma, P. D. y Rodríguez-Baño, J. (2017). The use of noncarbapenem  $\beta$ -lactams for the treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase infections. *Clinical Infectious Diseases*, 64(7), 972–980.
4. European Medicines Agency. Cefepime/enmetazobactam: EU prescribing information. 2024. <https://www.ema.europa.eu/>. Acceso 05 junio 2025
5. Kaye, K. S., Belley, A., Barth, P., Lahlou, O., Knechtle, P., Motta, P. y Velicitat, P. (2022). Effect of cefepime/enmetazobactam vs piperacillin/tazobactam on clinical cure and microbiological eradication in patients with complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis: a randomized clinical trial. *Jama*, 328(13), 1304-1314.