

Gepotidacina (BLUJEPA®): nueva opción terapéutica oral aprobada por la FDA para infecciones del tracto urinario no complicadas.

Eva Tudurí.

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante

Con un mecanismo de acción novedoso, este nuevo antibiótico de la clase triazaacenaftileno ofrece una alternativa terapéutica valiosa frente a las infecciones urinarias, especialmente en el escenario actual de creciente resistencia bacteriana.

Las infecciones del tracto urinario (ITU) representan algunas de las infecciones bacterianas más frecuentes a nivel global, y se clasifican en complicadas o no complicadas según la presencia de factores que alteren la anatomía o la función del tracto urinario. Las ITU no complicadas afectan a personas sanas que no presentan alteraciones estructurales ni neurológicas a nivel urinario, e incluyen infecciones del tracto inferior (como la cistitis) y superior (como la pielonefritis), mientras que las ITU complicadas ocurren en presencia de condiciones que alteran la funcionalidad del tracto urinario o debilitan los mecanismos de defensa del organismo (1). Se estima que el 50 – 60 % de las mujeres sufrirá al menos una ITU no complicada a lo largo de su vida frente al 12% de los hombres (2,3). En la gran mayoría de los casos estas infecciones son causadas por *Escherichia coli* aunque otros microorganismos también pueden producirlas (4). El tratamiento antibiótico es esencial para el manejo de las ITU, sin embargo, el aumento global de resistencias antimicrobianas compromete cada vez más su eficacia. Es por ello que existe la necesidad de desarrollar nuevas alternativas terapéuticas que combinen eficacia clínica y perfiles de seguridad adecuados frente a aquellos patógenos resistentes a los tratamientos actuales.

La gepotidacina es un nuevo antibiótico desarrollado por GSK que pertenece a la clase de

los triazaacenaftilenos y ha sido recientemente aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de ITU no complicadas en mujeres y en niñas a partir de los 12 años. Actúa como inhibidor selectivo de la replicación del ADN bacteriano al unirse específicamente a las subunidades GyrA de la ADN girasa y ParC de la topoisomerasa IV (5,6). Su actividad in vitro se extiende a un amplio espectro de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, incluyendo cepas con resistencia a fluoroquinolonas mediada por mutaciones en estas dianas enzimáticas.

La eficacia y seguridad de la gepotidacina administrada por vía oral para el tratamiento de ITU no complicadas ha sido comparada con la de la nitrofurantoína en dos ensayos clínicos en fase III, EAGLE-2 (NCT04020341) y EAGLE-3 (NCT04187144), en los que participaron un total de 3.137 mujeres de 217 centros médicos pertenecientes a 15 países (7,8). Los dos ensayos fueron aleatorizados, multicéntricos, de grupos paralelos, doble ciego y con doble simulación, con la principal diferencia de que en EAGLE-2 se recogieron datos farmacocinéticos (concentraciones urinarias y plasmáticas de gepotidacina), y en EAGLE-3 se realizaron electrocardiogramas. Los criterios de inclusión de las participantes comprendían: edad ≥ 12 años, peso corporal

≥40 Kg, presentar dos o más síntomas o signos clínicos de cistitis (disuria, urgencia urinaria, frecuencia urinaria, dolor abdominal bajo) con inicio en las 96 h anteriores, y con nitrito urinario y/o piuria. En ambos ensayos clínicos los participantes fueron aleatorizadas en los siguientes grupos de tratamiento: gepotidacina (1.500 mg dos veces al día), nitrofurantoína (100 mg dos veces al día), y placebo. La duración del tratamiento fue de 5 días para todos los grupos.

El objetivo principal fue evaluar la eficacia combinada (clínica y microbiológica) de la gepotidacina versus la nitrofurantoína; en ambos ensayos clínicos la gepotidacina demostró no inferioridad, alcanzando además superioridad estadísticamente significativa en EAGLE-3. El criterio de éxito terapéutico se definió como la resolución completa de los síntomas junto con una reducción de la población bacteriana en orina a <1.000 UFC/mL. En EAGLE-2, Blujepa® alcanzó un éxito terapéutico del 50,6% (162/320) en comparación con el 47,0% (135/287) observado con nitrofurantoína. La diferencia ajustada por covariables fue del 4,3% (IC 95%: -3,6 a 12,1). Por su parte, en EAGLE-3, Blujepa® alcanzó un éxito terapéutico del 58,5% (162/277) frente al 43,6% (115/264) de la nitrofurantoína, con una diferencia ajustada del 14,6% (IC 95%: 6,4 a 22,8). Los efectos adversos más comunes producidos por la gepotidacina incluyen diarrea y náuseas, reportados por el 14,5% y el 10,6% de los participantes, respectivamente, en EAGLE-2, y por el 18,3% y el 8,1% en EAGLE-3. En cuanto a la nitrofurantoína, el principal efecto adverso fueron las náuseas, presentes en el 3,8 – 4,4% de los pacientes de ambos ensayos.

En conclusión, los resultados de los ensayos EAGLE-2 y EAGLE-3 posicionan a la gepotidacina como una alternativa terapéutica eficaz y segura para el tratamiento de las ITU no complicadas, demostrando no solo no inferioridad frente a la nitrofurantoína, sino también superioridad clínica significativa en uno de los estudios. Blujepa® presenta un mecanismo de acción innovador, capaz de inhibir la ADN girasa y la topoisomerasa IV, lo que la convierte en una opción valiosa en el contexto actual de aumento de resistencias antimicrobianas. Aunque presenta una mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales (como diarrea y náuseas) en comparación con nitrofurantoína, su perfil de seguridad sigue siendo manejable.

Bibliografía

1. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015 May 13;(5):269–84.
2. Brumbaugh AR, Mobley HL. Preventing urinary tract infection: Progress toward an effective *Escherichia coli* vaccine. Vol. 11, *Expert Review of Vaccines*. 2012. p. 663–76.
3. Wagenlehner FME, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Koves B, Kranz J, Pilatz A, et al. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. Vol. 17, *Nature Reviews Urology*. Nature Research; 2020. p. 586–600.
4. 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.
5. Gibson EG, Bax B, Chan PF, Osheroff N. Mechanistic and structural basis for the actions of the antibacterial gepotidacin against staphylococcus aureus gyrase. *ACS Infect Dis*. 2019 Apr 12;5(4):570–81.
6. Bax BD, Chan PF, Eggleston DS, Fosberry A, Gentry DR, Gorrec F, et al. Type IIA topoisomerase inhibition by a new class of antibacterial agents. *Nature*. 2010 Aug 19;466(7309):935–40.
7. ClinicalTrials.gov. Comparative Study to Evaluate Efficacy and Safety of Gepotidacin to Nitrofurantoin in Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection (UTI) [Internet]. [cited 2025 Jun 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04187144?intr=NCT04187144&rank=1>
8. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Gepotidacin in the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection (UTI) [Internet]. [cited 2025 Jun 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04020341?intr=NCT04020341&rank=1>.