

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-285/V1/17062024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de eravaciclina (Xerava®) en infecciones intraabdominales complicadas

Fecha de publicación: 17 de junio de 2024

Índice

Introducción.....	1
Eravaciclina (Xerava®)	3
Farmacología	3
Farmacodinamia.....	3
Eficacia clínica frente a patógenos específicos:.....	4
Mecanismo de resistencia.....	4
Eficacia.....	5
Seguridad (7,18,19).....	10
Valoración del beneficio clínico	13
Discusión.....	13
Conclusión.....	17
Referencias.....	19
Grupo de Expertos.....	21
Anexo	22

Introducción

Las infecciones intraabdominales (IIA) constituyen un amplio y diverso grupo de procesos intra y retroperitoneales que incluyen infecciones no complicadas, en las que el proceso infeccioso se limita al órgano o tejido de origen (apendicitis, diverticulitis, colecistitis...), y complicadas, cuando la infección se extiende y afecta al peritoneo desencadenando cuadros generales, como las peritonitis difusas, o localizados, como los abscesos intraabdominales (1). Las infecciones intraabdominales también se clasifican en infecciones intraabdominales adquiridas en la comunidad e infecciones intraabdominales nosocomiales, que se desarrollan en pacientes hospitalizados o institucionalizados. Estas últimas se caracterizan por un aumento de la mortalidad debido tanto al

estado de salud subyacente del paciente, como a la mayor probabilidad de infección causada por organismos multirresistentes (2).

La mayoría de IIA se producen por perforación o inflamación de la pared intestinal, a partir de la microbiota gastrointestinal y por tanto son infecciones polimicrobianas y mixtas, con predominio de bacterias anaerobias. El diagnóstico microbiológico es esencial para conocer su etiología y sobre todo la sensibilidad antimicrobiana, en especial de las infecciones abdominales nosocomiales o comunitarias en pacientes con riesgo de infección por bacterias multirresistentes o por *Candida spp.* En términos generales, las IIA constituyen la segunda causa más frecuente de sepsis grave (1) y su incidencia aumenta con la edad del paciente y las enfermedades concomitantes (3, 4, 5, 6).

Los tipos más comunes de infecciones intraabdominales complicadas incluyen apendicitis complicada, colecistitis e infección postoperatoria (7).

El manejo adecuado y eficaz de las IIA requiere la combinación del diagnóstico clínico y microbiológico temprano y del tratamiento quirúrgico y antimicrobiano adecuado. Su pronóstico está claramente influenciado por la rapidez en la instauración de un tratamiento antimicrobiano eficaz (6,8). Las infecciones intraabdominales complicadas representan la segunda causa más común de morbilidad y mortalidad después de la neumonía en las unidades de cuidados intensivos (UCIs) y siguen siendo responsables del 20% de los casos de sepsis grave en la UCI. Entre los pacientes que desarrollan infección intraabdominal complicada persistente adquirida en el hospital después de control del foco mediante una cirugía aparentemente exitosa, la mortalidad puede exceder el 50% (9).

Los microorganismos aislados más frecuentemente son *Escherichia coli*, otras enterobacterias comunes tales como *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, además de bacilos Gram negativos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y anaerobios como *Bacteroides fragilis*. Los antibióticos más usados para tratar este tipo de infecciones son las cefalosporinas de segunda y tercera generación, en combinación con metronidazol, las penicilinas de espectro extendido asociadas con un inhibidor de betalactamasa y los carbapenémicos. Sin embargo, el incremento de la resistencia a estos antibióticos hace difícil el tratamiento adecuado de estas infecciones. Teniendo en cuenta los resultados del estudio SMART, se observa que, en España, el 8,7% y el 8,4% de las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae*, respectivamente, son productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) (10).

En este contexto epidemiológico, es necesaria la comercialización de nuevos antibióticos con mayor actividad frente a microorganismos multirresistentes que puedan ser útiles en el manejo terapéutico de estas infecciones.

De acuerdo con las guías SIS (Surgical Infection Society), las opciones de tratamiento para los pacientes de alto riesgo incluyen betalactámicos con inhibidores de betalactamasas como piperacilina/tazobactam, carbapenémicos como imipenem-cilastatina o meropenem, o una cefalosporina de tercera o cuarta generación más metronidazol. Por el contrario, las recomendaciones de la IDSA (Infection Diseases Society of America) no describen regímenes específicos para el tratamiento de pacientes de alto riesgo, señalando solamente que el tratamiento antibiótico de estos pacientes frecuentemente requiere el uso de regímenes de terapia antibiótica combinada. En todos los casos de IIA en el paciente crítico, los regímenes deben individualizarse de acuerdo con los patrones de resistencia locales y modificarlo (según sea necesario), basándose en los resultados de sensibilidad de los cultivos (2).

A nivel internacional, múltiples sociedades científicas de todo el mundo han colaborado para desarrollar la guía para el manejo de pacientes con IIAs, como la Sociedad Mundial de Cirugía de Urgencias (WSES), la Alianza Global para las Infecciones en Cirugía (GAIS), la Sociedad Europea de Infecciones Quirúrgicas (SIS-E), la Sociedad Mundial de Infecciones Quirúrgicas (WSIS) y la Asociación Americana de Cirugía del Trauma (AAST). Este documento tiene como objetivo promover estándares globales para la atención de las IIAs. Entre otros, esta guía recomienda la eravaciclina como opción terapéutica viable en el tratamiento empírico de las IIAs complicadas, debido a su actividad in vitro favorable frente a organismos anaerobios, enterococos, varias bacterias productoras de BLEE, CPE, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*. (11)

En resumen, el tratamiento de IIAc requiere normalmente de antibióticos de amplio espectro capaces de cubrir microorganismos Gram positivos, Gram negativos y anaerobios. Aunque hay varias opciones terapéuticas disponibles actualmente que cumplan estas características (resumidas de manera comparativa en la Tabla 1) (10, 12, 13, 14,15), debido a un incremento creciente en las resistencias a antimicrobianos, se hace necesario el desarrollo y comercialización de nuevos antibióticos con amplio espectro que se puedan utilizar como antibióticos de reserva, para aquellos casos donde las características del paciente como factores de riesgo o resistencias detectadas en los aislamientos microbiológicos hagan que tengan opciones terapéuticas limitadas.

Eravaciclina (Xerava®)

Eravaciclina (Xerava®) está indicado para el tratamiento de las infecciones intraabdominales complicadas (IIAc) en adultos.

Cada vial contiene 100mg de eravaciclina.

Se presenta como polvo para solución para perfusión. Se administra mediante perfusión intravenosa durante aproximadamente 1 hora. La pauta posológica recomendada es de 1 mg/kg de eravaciclina cada 12 horas en un periodo de 4 a 14 días. Por tanto, la dosis exacta debe calcularse según el peso específico del paciente (10).

Farmacología

Eravaciclina es un antibiótico del grupo de las tetraciclinas (10).

Se trata de una fluorociclina (16), una tetraciclina de tercera generación totalmente sintética, desarrollada para el tratamiento de infecciones graves, incluyendo infecciones intraabdominales complicadas (16).

Farmacodinamia

El mecanismo de acción de eravaciclina implica la interrupción de la síntesis de proteínas bacterianas al unirse a la subunidad ribosómica 30S e impedir así la incorporación de residuos de aminoácidos a las cadenas peptídicas en elongación (10).

Tiene una actividad bacteriostática, porque la unión entre las tetraciclinas y los ribosomas es reversible, sin embargo, eravaciclina tiene actividad bactericida específica para algunas especies y cepas bacterianas. Además, es tiempo-dependiente y tiene efecto post-antibiótico (1).

Las sustituciones C-7 y C-9, de eravaciclina no están presentes en ninguna tetraciclina natural o semisintética, y el patrón de sustitución confiere actividades microbiológicas tales como la conservación de potencia in vitro frente a cepas grampositivas y gramnegativas que expresan mecanismos de resistencia específicos de las tetraciclinas (es

decir, eflujo mediado por tet(A), tet(B) y tet(K); protección ribosómica codificada por tet(M) y tet(Q)). La eravaciclina no es sustrato de la bomba MepA en *S. aureus*, que se ha descrito como un mecanismo de resistencia a la tigeciclina. Eravaciclina tampoco se ve afectada por las enzimas inactivadoras o modificadoras de los aminoglucósidos (10).

Eficacia clínica frente a patógenos específicos:

Se ha demostrado en ensayos clínicos la eficacia frente a los patógenos indicados para infecciones intraabdominales complicadas que eran sensibles a la eravaciclina in vitro:

La eficacia de eravaciclina frente a los principales patógenos causantes de infecciones intraabdominales se ha demostrado tanto in vitro como posteriormente en ensayos clínicos. En concreto frente a:

- *E. coli*
- *K. pneumoniae*
- *S. aureus*
- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*
- *Streptococcus viridans*

Los datos in vitro indican que *Pseudomonas aeruginosa* no es sensible a eravaciclina (10).

Los valores críticos de concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el Comité EUCAST (por sus siglas en inglés, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) para eravaciclina son:

Especie bacteriana	Valores críticos de CMI (µg/ml)	
	Sensible (S ≤)	Resistente (R >)
<i>E. coli</i>	0,5	0,5
<i>S. aureus</i>	0,25	0,25
<i>Enterococcus</i> spp.	0,125	0,125
<i>Streptococcus viridans</i>	0,125	0,125

Además, EUCAST ha definido además múltiples valores de corte epidemiológico (*Microbiological resistance and epidemiological cut-off values* o ECOFF) para otras bacterias en relación con la eravaciclina. (17)

Mecanismo de resistencia

Se ha observado resistencia a la eravaciclina en especies del género *Enterococcus* portadores de al menos una mutación en rpsJ. No existe resistencia cruzada entre la eravaciclina y otros grupos de antibióticos, tales como quinolonas, penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos. Otros mecanismos de resistencia bacteriana que podrían afectar potencialmente a la eravaciclina están asociados a la sobreexpresión de bombas de eflujo y proteínas que protegen a los ribosomas (PPR), degradación del fármaco y mutaciones del ARNr (10, 16).

Los más frecuentes son las bombas de eflujo y las PPR. Como se ha mencionado anteriormente en el apartado de farmacodinamia, eravaciclina no se ve afectada o sólo mínimamente por las bombas de eflujo tetA, tetB y tetK y las PPR (tetM).

Algunos bacilos Gram negativos muestran resistencia intrínseca a las tetraciclinas debido a componentes específicos de los lipopolisacáridos en la pared externa (16).

Farmacocinética (10,16)

Eravaciclina se administra por vía intravenosa, por lo que tiene una biodisponibilidad del 100 %.

Respecto a la distribución, in vitro, la unión de la eravaciclina a las proteínas plasmáticas humanas aumenta al aumentar las concentraciones.

El volumen de distribución medio (%CV) en estado estacionario en voluntarios normales sanos que recibieron 1 mg/kg cada 12 h es de aproximadamente 321 l (6,35), que es mayor que el agua corporal total.

La Cmax y el AUC de eravaciclina en adultos sanos aumentan de forma aproximadamente proporcional a la dosis.

En cuanto a su metabolismo, eravaciclina inalterada es el principal componente relacionado con el medicamento en el plasma y la orina humana. La eravaciclina se metaboliza principalmente por oxidación del anillo de pirrolidina mediada por CYP3A4 y FMO a TP-6208 y por epimerización química en C-4 a TP-498. En pacientes tratados conjuntamente con inductores potentes de la enzima CYP3A4, la pauta posológica recomendada es de 1,5 mg/kg de eravaciclina cada 12 horas en un periodo de 4 a 14 días.

Eravaciclina se excreta en la orina y en las heces. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal ni en pacientes sometidos a hemodiálisis. Tampoco es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática, aunque, en pacientes con insuficiencia hepática grave, la exposición puede aumentar, por consiguiente, en estos pacientes debe vigilarse la aparición de reacciones adversas especialmente si son obesos o reciben también tratamiento con inhibidores potentes de las enzimas CYP3A, en los que la exposición puede aumentar aún más. En estos casos no se puede hacer ninguna recomendación posológica.

Eficacia

La eficacia de eravaciclina ha sido evaluada en adultos para infecciones intraabdominales complicadas en dos estudios pivotaes de fase III: TP-434-008 (IGNITE 1) y TP-434-025 (IGNITE 4). En ellos se demostró la no inferioridad de la eficacia respecto a los carbapenémicos ertapenem y meropenem (7, 18, 19).

TP-434-008 (IGNITE 1)(7, 19)

Este fue un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación, multicéntrico para evaluar la no inferioridad respecto a la eficacia de eravaciclina 1,0 mg/kg i.v. cada 12h frente a ertapenem 1,0 g i.v. cada 24h en sujetos con infecciones intraabdominales complicadas.

El objetivo principal de este estudio fue comparar la no inferioridad de eravaciclina frente a ertapenem basándose en la curación clínica en la visita realizada a los 25-31 días desde la primera dosis para los pacientes en los dos grupos de tratamiento. La curación clínica se definió como la resolución completa o la mejoría significativa de los signos o síntomas específicos de la infección de forma que no fuera necesario más tratamiento antimicrobiano, intervención quirúrgica o radiológica.

Como objetivos secundarios encontramos la comparación de la respuesta clínica en poblaciones como población por intención de tratar (ITT), población clínicamente evaluable (CE), población por intención de tratar modificada (MITT), población por intención de tratar por un microorganismo válido al inicio (micro-ITT) y la población microbiológicamente evaluable (ME). Además, se comparó la respuesta microbiológica en los dos grupos de tratamiento en las poblaciones micro-ITT y ME en la visita realizada de 25 a 31 días después del inicio del tratamiento ("test of cure", TOC) y al final del tratamiento (EOT). Otros objetivos fueron evaluar la seguridad y tolerancia de la administración de eravaciclina y evaluar los parámetros farmacocinéticos después de la infusión de ésta.

La determinación de la no inferioridad requirió que el límite inferior del intervalo de confianza del 99% bilateral ajustado (IC-99%) fuera mayor del -12,5% cumpliendo con las recomendaciones de la EMA (20, 21).

Los criterios de inclusión fueron pacientes de edad mayor o igual a 18 años con evidencia clínica de IIAc que requería una intervención quirúrgica o percutánea urgente dentro de las 48 horas posteriores al diagnóstico. Los requisitos para la inscripción preoperatoria eran resultados de ecografía o imágenes compatibles con el diagnóstico de IIAc, intervención quirúrgica o percutánea aguda programada y recogida programada de muestras por aspiración o muestra de tejido enviada para cultivo y sensibilidad. Los diagnósticos aceptados para IIAc fueron perforación apendicular y/o absceso periapendicular; diverticulitis absceso o peritonitis; perforación gástrica y duodenal aguda si se opera más de 24 horas después de la perforación; perforación traumática de los intestinos si se opera más de 12 horas después de la perforación; y/o absceso o peritonitis por perforación de víscera u otro foco de infección u otro absceso intraabdominal.

Se excluyeron del estudio pacientes con enfermedad de progreso rápido o enfermedad que compromete la vida a corto plazo, incluida la insuficiencia hepática aguda, la insuficiencia respiratoria y/o el shock séptico; necesidad de vasopresores en dosis terapéuticas para mantener una presión arterial sistólica de al menos 90 mm Hg o una presión arterial diastólica de al menos 70 mm Hg; un aclaramiento de creatinina inferior a 50 mL/min y/o posibles signos de enfermedad hepática significativa definida como alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa > 3 veces los límites superiores normales; y > 5 veces los límites superiores normales para pacientes con absceso hepático o bilirrubina total superior a 3 veces el límite superior normal; período de supervivencia estimado más corto que el período de estudio; síntomas relacionados con el diagnóstico de apendicitis complicada durante menos de 24 horas antes de la hospitalización actual; tratamiento planificado de IIAc mediante reparación abdominal por etapas u otras técnicas abdominales abiertas; y/o enfermedad inflamatoria intestinal conocida o sospecha de ésta o absceso visceral asociado. Los pacientes fueron excluidos si habían recibido antibióticos sistémicos para IIAc durante más de 24 horas, las 72 horas previas a empezar, recibieron ertapenem o cualquier otro carbapenémico o tigeciclina para la infección, o requirieron agentes antimicrobianos sistémicos distintos al fármaco del estudio.

Los pacientes se estratificaron según la localización primaria de la infección (apendicitis complicada frente a otras localizaciones).

Los pacientes que cumplían los criterios fueron asignados para recibir una infusión intravenosa de eravaciclina, 1mg/kg cada 12 horas, o ertapenem, 1 g cada 24 horas. El fármaco del estudio se administró en ciclos de dosificación de 24 horas durante un mínimo de 4 ciclos de dosificación. La asignación de fármacos se ocultó al paciente y a todo el personal clínico y del estudio mediante infusiones de placebo y un diseño de doble simulación.

En total, 541 pacientes fueron aleatorizados: 270 en el grupo de eravaciclina (1 mg/kg cada 12 horas) y 271 en el grupo de ertapenem (1 g cada 24 horas). Los pacientes que tenían patógenos bacterianos basales contra al menos 1 de los cuales el fármaco del estudio tenía actividad antibacteriana in vitro se designaron como población micro-ITT.

Los pacientes de la población micro-ITT mostraron características demográficas generalmente similares en ambos grupos de tratamiento. Las edades medias fueron 54,9 años y 55,4 años para los grupos de eravaciclina y ertapenem, respectivamente. Aproximadamente un tercio de los pacientes en ambos grupos de tratamiento tenían más de 65 años.

Un gran porcentaje de pacientes presentaban absceso(s) intraabdominal(es), con 85 pacientes (42,9%) en el grupo de tratamiento con eravaciclina y 77 (40,7%) en el grupo de tratamiento con ertapenem, seguido de peritonitis (62 pacientes [31,1%] y 65 pacientes [34,4%] en los grupos de eravaciclina y ertapenem, respectivamente). La apendicitis complicada fue la causa de infección en 62 pacientes (31,3%) y 60 pacientes (31,7) en los grupos de eravaciclina y ertapenem, respectivamente.

La mayoría de los pacientes en la población micro-ITT en el grupo de eravaciclina y el grupo de ertapenem se sometieron a procedimientos quirúrgicos abiertos. El segundo abordaje quirúrgico más común fue el laparoscópico, seguido del drenaje percutáneo. La elección de la técnica fue impulsada según la patología encontrada; la colecistitis se trató con mayor frecuencia mediante laparoscopia, al igual que la apendicitis. Las variables relacionadas con la intervención quirúrgica, como el día de la intervención, el número de abscesos, el tipo de infección, el cierre de la herida y el número de drenajes colocados, fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Los resultados de eficacia de este estudio se resumen en la Tabla 2 donde podemos concluir que en el análisis de eficacia primaria de la respuesta clínica en la TOC para las poblaciones MITT y CE en el IGNITE4 fueron los siguientes: en cuanto a la población MITT, la curación clínica fue del 87,0% para eravaciclina que respecto al 88,8% de ertapenem demostró la no inferioridad de eravaciclina respecto a ertapenem; respecto a la población CE los valores de eficacia primaria de la respuesta clínica fueron de 92,9% (eravaciclina) frente a 94,5% (meropenem) demostrando en esta población también la no inferioridad con los parámetros fijados del intervalo de confianza del 99% bilateral ajustado mayor del -12,5% cumpliendo con las recomendaciones de la EMA.

Respecto a la respuesta microbiológica, el porcentaje de respuesta favorable en la visita TOC fue generalmente similar entre los grupos de tratamiento para la mayoría de los patógenos. Los patógenos de referencia para los que la incidencia de respuesta favorable fue al menos un 10 % mayor en el grupo de tratamiento con eravaciclina en comparación con el grupo de tratamiento con ertapenem fueron: *Streptococcus constellatus*, *Citrobacter freundii*, *K. pneumoniae* y *Bacteroides thetaiotaomicron*.

Los patógenos para los cuales la incidencia de respuesta favorable fue al menos un 10 % más baja en el grupo de tratamiento con eravaciclina en comparación con el grupo de tratamiento con ertapenem, fueron: *E. cloacae*, *Bacteroides ovatus*, *E. faecalis* y *P. aeruginosa*.

También es de interés el hecho de que la respuesta inicial en pacientes con *Acinetobacter baumannii* fue favorable al 100 % en ambos grupos de tratamiento (8 de 8 para eravaciclina y 5 de 5 para ertapenem) en la visita TOC.

Además, en el estudio de respuesta microbiológica, los microorganismos encontrados fueron similares a los encontrados en otros ensayos clínicos de IIAC, siendo la mayoría de infecciones polimicrobianas (>90%) y aislándose el 82% de los pacientes, microorganismos Gram negativos aerobios o aerobios.

Cabe destacar que se encontró un porcentaje de microorganismos con enzimas de tipo BLEE de un 9%.

Se considera relevante destacar que se realizaron análisis adicionales que tuvieron en cuenta características sociodemográficas de los pacientes como la región geográfica y aunque la variabilidad de número de sujetos en cualquier subgrupo dado hace difícil las comparaciones directas de estos datos, en general la respuesta clínica fue similar y consistente entre los grupos de tratamiento independientemente de la región geográfica.

Se realizó una serie de análisis de subpoblaciones de la respuesta clínica en la visita TOC según las características iniciales para las poblaciones MITT y CE donde no se encontraron diferencias significativas para ninguna categoría de edad ni género. Además, la mayoría de los sujetos de ambos grupos de tratamiento en ambas poblaciones eran caucásicos. Como consecuencia del predominio de una raza, examen del efecto de la raza en la respuesta clínica no fue factible. Para la población MITT tratada con eravaciclina, no hubo diferencias aparentes en la curación clínica entre pacientes de Europa, la UE y países de Europa no perteneciente a la UE. Las tasas de curación clínica en fueron ligeramente inferiores en América del Norte. Las tasas de curación clínica fueron mayores en la población MITT tratada con ertapenem en todas las subpoblaciones europeas, pero notablemente más bajas en América del Norte. Estas tendencias se mantuvieron en la población CE en la comparación por región geográfica.

En este estudio, se demuestra que eravaciclina iv., 1mg/kg cada 12 horas, no era inferior a ertapenem en pacientes con IIAC. La microbiología y los pacientes encontrados en este ensayo fueron representativos para los pacientes atendidos en la práctica clínica con estas infecciones.

TP-434-025 (IGNITE 4) (7,18)

Este fue un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación, multicéntrico para evaluar la no inferioridad de la eficacia de eravaciclina 1,0 mg/kg i.v. cada 12h frente a meropenem 1,0 g i.v. cada 8h en sujetos con IIAC.

El objetivo principal de este estudio fue la evaluación de la respuesta clínica en la visita TOC de las poblaciones MITT y CE, para ellos se utilizó el mismo método que en el estudio IGNITE 1.

Los objetivos secundarios al igual que en el estudio IGNITE 1 fueron de carácter clínico y microbiológico ampliando la respuesta clínica para las poblaciones micro-ITT, MITT, CE y ME en las visitas EOT, TOC y visitas de seguimiento (FU).

Los criterios de inclusión y exclusión fueron similares a los del estudio IGNITE 1.

Respecto a la estratificación, se realizó también en base a la localización primaria de la infección (apendicitis complicada frente a otras localizaciones).

Los pacientes fueron aleatorizados a 1 de los 2 brazos del estudio: eravaciclina intravenosa (IV) (1 mg/kg cada 12 horas) o meropenem IV (1 g cada 8 horas). Debido a las características de infusión variables en cuanto a volúmenes y tiempos para los 2 fármacos del estudio, cada paciente recibió 5 infusiones, todas preparadas por un farmacéutico designado. La duración del tratamiento era de 4 a 14 ciclos completos de dosis del fármaco.

Las estimaciones de las tasas de curación y el número de participantes en la población micro-ITT provenía del estudio IGNITE1, en el que se utilizó ertapenem como comparador. Utilizando un margen NI del 12,5 %.

Los resultados de eficacia se expresan en la Tabla 3, donde podemos concluir que en el análisis de eficacia primaria de la respuesta clínica en la TOC para las poblaciones MITT y CE en el IGNITE4 fueron los siguientes: en cuanto a la población MITT, la curación clínica fue del 92% para eravaciclina que respecto al 91,6% de ertapenem demostró la no inferioridad de eravaciclina respecto a ertapenem; respecto a la población CE los valores de eficacia primaria de la respuesta clínica fueron de 96,1% (eravaciclina) frente a 96,1% (meropenem) demostrando en esta población también la no inferioridad con los parámetros fijados del intervalo de confianza del 99% bilateral ajustado mayor del -12,5% cumpliendo con las recomendaciones de la EMA.

El análisis del objetivo principal demuestra la no inferioridad estadística de la eravaciclina en comparación con el meropenem en el tratamiento de IIAC en las poblaciones MITT y CE en la visita TOC.

Los resultados de los objetivos secundarios respecto a la clínica respaldaron el análisis primario ya que se demuestra la no inferioridad en las visitas EOT, TOC y FU en las poblaciones analizadas.

Y respecto a los objetivos secundarios en relación a la respuesta de tipo microbiológica en la visita EOT, 183 (93,8 %) de los pacientes en el grupo de tratamiento con eravaciclina y 192 (93,7 %) de los pacientes con meropenem en la población micro-ITT tuvieron una respuesta microbiológica favorable. Se observó que 5 (2,6%) pacientes del grupo de eravaciclina y los 6 (2,9%) sujetos del grupo de meropenem con respuestas microbiológicas no favorables tuvieron persistencia de los aislamientos microbiológicos. Por último, siete sujetos en cada grupo de tratamiento tuvieron una respuesta microbiológica indeterminada.

Por tanto, el porcentaje de respuesta favorable fue generalmente similar entre los grupos de tratamiento para la mayoría de los patógenos. Cabe señalar que en el estudio anterior IGNITE 1, la tasa de respuesta fue particularmente baja en el grupo de eravaciclina para *E. faecalis* (69,6 %), mientras que en el estudio actual la tasa de respuesta fue > 90 %.

Los patógenos en los que la incidencia de respuestas favorables fue >10 % en el grupo de tratamiento con eravaciclina en comparación con el grupo de tratamiento con meropenem incluyeron *K. pneumoniae*. Los patógenos en los que la incidencia de respuestas favorables fue >10 % en el grupo de tratamiento de meropenem en comparación con el grupo de tratamiento con eravaciclina incluyeron el grupo *S. anginosus*, *B. ovatus* y *Bacteroides uniformis*.

La tasa de respuesta en sujetos con *A. baumannii* inicial fue del 100 % en ambos grupos de tratamiento (5/5 y 2/2 en los grupos de eravaciclina y meropenem, respectivamente) en la visita TOC. Sin embargo, el número de aislamientos de *A. baumannii* incluidos en los ensayos clínicos fue demasiado bajo para afirmar de manera convincente la eficacia frente a este microorganismo.

Los pacientes que presentaban bacteriemia al inicio del estudio tuvieron una alta tasa de respuesta microbiológica favorable en ambos grupos de tratamiento.

Se analizaron las tasas de respuesta microbiológica favorable por CMI en la población micro-ITT para los patógenos aislados con mayor frecuencia. En general, en el rango de valores de CMI observado, la eravaciclina tuvo un alto nivel de actividad contra los patógenos aislados con mayor frecuencia.

La incidencia de sobreinfección y disminución de la sensibilidad microbiológica fue baja. Un paciente tuvo sobreinfección y un paciente presentó disminución de sensibilidad microbiológica en la visita TOC; ambos pacientes estaban en el grupo de eravaciclina. Ningún paciente presentó una nueva infección.

Como también se observó en el estudio IGNITE 1, la proporción de pacientes con IIAC infectados por patógenos resistentes a múltiples antimicrobianos como BLEE, siendo en este estudio la CTX-M-15 la enzima de tipo BLEE más común, encontrándose en 27 aislamientos de enterobacterias, patógenos aerobios Gram negativos productores de β -lactamasa de tipo AmpC y carbapenemasas, estas últimas se encontraron en dos aislamientos, una de ellas una KPC y otra una OXA-48., el número de enterobacterias portadores de resistencia a beta-lactámicos fue demasiado bajo en ambos grupos de tratamiento como para poder sacar alguna conclusión

La alta tasa de curación clínica entre los pacientes con *P. aeruginosa* es probablemente otra consecuencia de la complejidad de este tipo de infecciones; la eravaciclina tiene actividad limitada contra *P. aeruginosa*, in vitro, pero los pacientes infectados con este organismo tuvieron una respuesta similar cuando se trató con eravaciclina o meropenem en este estudio. Otros ensayos con similares criterios de inclusión han obtenido el mismo resultado. En el estudio IGNITE 4, de los 43 pacientes con *P. aeruginosa* identificado como patógeno causante de la infección, 38 (20/22 en el grupo de eravaciclina y 18/21 en el grupo de meropenem) tenían infecciones polimicrobianas.

Como en otros ensayos, se encontró una variedad de tipos de enzimas BLEE y enterobacterias resistentes a carbapenémicos (CRE), y la mayoría de los organismos contenía múltiples tipos de BLEEs. Las tasas de curación de las BLEE fueron uniformemente altas. Los patógenos productores de carbapenemasas fueron encontrados sólo en pacientes que recibieron meropenem, por lo que no se pudo realizar una comparación.

En este estudio las diferencias en las tasas de eficacia clínica variaron según la región geográfica, como en el IGNITE-1, pero los diferentes tamaños de los subgrupos geográficos dificultaron las comparaciones directas.

Seguridad (7,18,19)

Los datos de seguridad se derivaron de 19 estudios clínicos según tres grupos de análisis:

- 1) Grupo completo de la Fase I: grupo integrado de todos los voluntarios sanos de la Fase 1 que recibieron eravaciclina, independientemente de la dosis o vía de administración
- 2) Todo el grupo de Fase II/Fase III: grupo integrado de sujetos de Fase II y Fase III con IIAC o infección del tracto urinario complicada (ITUc) incluida la pielonefritis, que recibió eravaciclina, independientemente de la dosis o vía de administración, cabe señalar que la eravaciclina también se desarrolló para el tratamiento de ITUc, estudio de fase 3 que evalúa la administración i.v. con transición a oral (p.o.), que aunque no se cumplió el objetivo principal del estudio, los datos de seguridad se utilizaron para estudios de seguridad de eravaciclina en IIAC.

El grupo de seguridad 1 estaba constituido por un total, 1284 sujetos estuvieron expuestos a eravaciclina en los estudios completos, de los cuales 926 obtuvieron al menos 1,5 mg/kg cada 24 horas en una administración i.v. múltiple. La duración media de la exposición fue constante y de aproximadamente 7 días en todos los estudios de Fase II/Fase III.

Después, se evaluó la seguridad en un estudio llamado TP-434-025 presentado adicionalmente y que estaba compuesto por la población MITT, que había recibido cualquier dosis del fármaco del estudio.

El grupo de seguridad integrado ampliaba al grupo de seguridad 1 de Fase II/III y estaba compuesto por 1176 que recibieron eravaciclina y 1045 personas que recibieron un tratamiento de comparación (ertapenem)

3) Conjunto de Fase II/Fase III de IIAc únicamente: sujetos de Fase II y fase III con IIAc por dosis de eravaciclina recibido (solo i.v.)

Los datos de seguridad obtenidos en el estudio IGNITE-4 confirmaron en general el perfil de seguridad observado para la eravaciclina en estudios anteriores. Sólo una pequeña parte de los individuos interrumpió el estudio debido a reacciones adversas a los medicamentos en ambos brazos del estudio. La tasa de efectos adversos en ambos brazos del estudio fue comparable.

En el IGNITE-4, los efectos adversos informados con mayor frecuencia en ambos grupos de tratamiento fueron náuseas, vómitos y diarrea, con tasas más altas de náuseas y vómitos en el grupo de eravaciclina en comparación con el comparador activo. También son notables una mayor frecuencia de dolor de cabeza, flebitis en el lugar de la infusión y un aumento de la lipasa y la amilasa en sujetos tratados con eravaciclina, sin embargo, en general, las incidencias absolutas y relativas fueron bajas.

La tasa de efectos adversos relacionados con el tratamiento fue ligeramente superior en el grupo de eravaciclina en comparación con el grupo de meropenem tanto en el IGNITE 4 como en el grupo de pacientes completo donde se evaluó la seguridad y se confirmaron los resultados observados en el grupo de seguridad 1.

La tasa de efectos adversos relacionados con la medicación y efectos adversos graves, así como de efectos adversos graves que conducen a la suspensión del fármaco fue similar en ambos grupos de tratamiento y comparable a las tasas observadas en el grupo de estudio 1. Sin embargo, ninguno de los efectos adversos graves ha sido evaluado por el investigador como relacionado con el fármaco del estudio, lo que cuenta con la aprobación del Comité de medicamentos de uso humano (CHMP). El CHMP ha investigado las descripciones de los casos de muertes en el IGNITE 4. Ninguno de los casos se asoció a eravaciclina.

Los efectos adversos notificados con mayor frecuencia para la eravaciclina en relación a la denominación SOC fueron: Trastornos gastrointestinales y reacciones generales, incluidas las reacciones en el lugar de la perfusión, lo que confirma el perfil de efectos adversos observado para el fármaco en el grupo de seguridad 1 anterior (grupo de fase II/III). Como se había observado, la eravaciclina parece inducir reacciones en el lugar de la perfusión con mayor frecuencia que el fármaco comparador y esto se refleja en una tasa más alta de trombosis/tromboflebitis local en el lugar de la perfusión. Este efecto también se observó anteriormente en el grupo de seguridad 1 y está incluido en la ficha técnica de eravaciclina.

Las reacciones en el lugar de perfusión pueden atenuarse reduciendo la concentración o la velocidad de perfusión de la eravaciclina (10).

Como se observó anteriormente en el grupo de estudio 1, alrededor del 13 % de los sujetos mostró elevaciones moderadas de lipasa. Como también se vio en el grupo de seguridad 1, la tasa fue comparable a la tasa observada bajo tratamiento con el comparador. En cinco casos (4 eravaciclina, 1 meropenem), el aumento de lipasa fue informado como efecto adverso en el IGNITE 4. El análisis del grupo completo de pacientes donde se evaluó la seguridad, incluidos los resultados de todos los estudios, demuestra una tasa numéricamente mayor de casos de pancreatitis en comparación con el tratamiento de comparación (7 casos frente a 3 casos). Se introdujo una advertencia en la sección la ficha técnica de eravaciclina, mencionando que los medicamentos que pertenecen a la clase de las tetraciclinas pueden tener el potencial de inducir pancreatitis. Además, en base al conocimiento

sobre un efecto de clase existente de tetraciclinas y pancreatitis y el hecho de que los casos se observan con eravaciclina, fue solicitada la inclusión de la pancreatitis en la ficha técnica de Xerava y posteriormente cumplimentado por el solicitante.

Las pruebas de función hepática estuvieron en la mayoría de los casos en el rango normal con eravaciclina o meropenem en el IGNITE-4. Se observaron aumentos de las AST y ALT tanto con la eravaciclina como con el comparador que, sin embargo, fueron en su mayoría de naturaleza leve y distribuidos equitativamente en frecuencia entre la eravaciclina y el brazo del comparador tanto en el IGNITE 4. Cabe destacar que la frecuencia de aumento de la bilirrubina fue claramente mayor con la eravaciclina en comparación con el meropenem. Sin embargo, las elevaciones de bilirrubina fueron en general leves. Por lo tanto, las elevaciones de AST, ALT y bilirrubina se incluyeron como eventos poco frecuentes en la ficha técnica de eravaciclina.

Se observó también un ligero aumento en los valores de tiempo de tromboplastina parcial activada (PTTa) con eravaciclina en el IGNITE-4, que, sin embargo, fue de naturaleza leve y no se asoció con una tasa más alta de eventos hemorrágicos en el estudio.

En general, se observa una baja tasa de reacciones de hipersensibilidad y desarrollo de erupción cutánea con eravaciclina según el análisis actualizado basado en el grupo de seguridad integrado de fase 2/3. Aunque de baja frecuencia y siendo similar en los brazos del estudio, el CHMP solicitó incluir la hipersensibilidad y la erupción en la ficha técnica de eravaciclina, como efecto adverso poco común, siendo posteriormente cumplimentado por el solicitante.

El número de sujetos que desarrollaron una trombosis venosa profunda (TVP) con eravaciclina o con el comparador no ha cambiado en el grupo de seguridad integrado (4 casos con eravaciclina, 0 casos con el comparador) ya que no se observaron casos nuevos en el estudio IGNITE-4.

El solicitante analizó casos clínicos que desarrollaron TVP bajo tratamiento con eravaciclina en relación con los factores de riesgo cardiovascular, proporcionó información sobre la distribución de los factores de riesgo cardiovascular en los dos grupos de tratamiento y evaluó los datos relacionados con el sistema de coagulación. Los factores de riesgo cardiovascular entre el brazo que había recibido el medicamento a estudio y el brazo de control parecen estar igualmente distribuidos. En base a los resultados obtenidos respecto al posible efecto de la eravaciclina sobre los parámetros de coagulación, se puede concluir que eravaciclina no tiene efectos protrombóticos. Se ha demostrado que otras tetraciclinas tienen efectos anticoagulantes leves o nulos. Los pacientes que desarrollaron TVP con eravaciclina presentaron varios factores de riesgo cardiovascular que predisponen a eventos trombóticos y en la mayoría de los casos no recibieron profilaxis farmacológica de TVP. La frecuencia de TVP observada con eravaciclina es comparable a la incidencia de base observada en pacientes hospitalizados. Por tanto, se puede concluir que eravaciclina no tiene efectos protrombóticos y el CHMP acordó que se puede respaldar la opinión del titular de la autorización de comercialización de no incluir la TVP en la ficha técnica

En conclusión, tomando el resultado de seguridad de todos los estudios de fase II y III analizados en el conjunto de estudios de seguridad integrados de fase II/III juntos, el CHMP consideró aceptable el perfil de seguridad de la eravaciclina.

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos se han incluido en la ficha técnica.

El perfil de seguridad de eravaciclina está debidamente caracterizado y el CHMP lo considera aceptable (7).

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes en pacientes con IIAc tratados con eravaciclina (n = 576) fueron náuseas (3,0 %), vómitos, flebitis en el lugar de perfusión (1,9 % en ambos casos), flebitis (1,4 %), trombosis en el lugar de perfusión (0,9 %), diarrea (0,7 %), eritema en el lugar de punción vascular (0,5 %), hiperhidrosis, tromboflebitis, hipoestesia en el lugar de perfusión y cefalea (0,3 % en cada caso), que fueron por lo general de intensidad leve o moderada (10).

Respecto a los efectos de antimicrobianos del grupo de las tetraciclinas fueron fotosensibilidad, pseudotumor cerebral y actividad antianabólica, que dieron lugar a un aumento del nitrógeno ureico sanguíneo, azoemia, acidosis e hiperfosfatemia. Y respecto a las reacciones adversas de grupo de los antibióticos son diarrea por *Clostridioides difficile* en forma de colitis asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa además de sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, incluidos hongos. En los ensayos clínicos se produjo diarrea relacionada con el tratamiento en el 0,7 % de los pacientes; todos los casos fueron de intensidad leve.

En referencia a efectos adversos de interés como las reacciones anafilácticas se observó que se pueden producir reacciones de hipersensibilidad graves y, en ocasiones, mortales, que se han notificado con otros antibióticos del grupo de las tetraciclinas, advirtiendo en la ficha técnica que, en caso de reacciones de hipersensibilidad, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con eravaciclina e instaurar las medidas de urgencia oportunas.

Valoración del beneficio clínico

En base a lo descrito en estos estudios y los estudios in vitro donde se determinó el espectro antimicrobiano de eravaciclina, se puede observar que es una buena alternativa en caso de confirmación microbiológica o alta sospecha de IIAc causada por microorganismos resistentes como enterobacterias portadoras de carbapenemasas donde los carbapenémicos no se pueden utilizar.

Además, en microorganismos portadores de BLEE podrían ser una opción en pacientes en los que no se puede usar carbapenémicos por riesgo de convulsiones o por hipersensibilidad.

Eravaciclina ha demostrado un perfil de seguridad adecuado y no requiere ajuste en insuficiencia renal o en insuficiencia hepática.

No obstante, es importante tener en cuenta que eravaciclina se debería de reservar para aquellos pacientes que presenten resistencias a antimicrobianos habituales o estos no hayan resultado efectivos. En estos casos, eravaciclina debería de ser considerada como una opción terapéutica siempre y cuando haya sido testada su sensibilidad in vitro para limitar el desarrollo de resistencias a ésta.

También podría ser una buena opción en caso de pacientes alérgicos a betalactámicos o con contraindicaciones para su administración cuando otras alternativas antimicrobianas son resistentes o no han resultado efectivas.

Discusión

Los microorganismos aislados más frecuentemente en infecciones intraabdominales complicadas son *E. coli*, otras enterobacterias comunes tales como *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., además de bacilos Gram negativos no fermentadores como *P. aeruginosa* y anaerobios como *B. fragilis*. Los antibióticos usados más frecuentemente para tratar este tipo de infecciones son las cefalosporinas de segunda y tercera generación, en combinación con

metronidazol, las penicilinas de espectro extendido asociadas con un inhibidor de betalactamasas y los carbapenémicos. Sin embargo, el incremento de la resistencia a estos antibióticos hace difícil el tratamiento adecuado de estas infecciones, siendo el diagnóstico microbiológico y la detección de mecanismos de resistencias importante en el tratamiento antibiótico dirigido de estos pacientes.

Al encontrarnos en un contexto epidemiológico donde cada vez son más frecuentes los mecanismos de resistencia asociados a betalactámicos, como las carbapenemasas y otros mecanismos de resistencia de importancia en este tipo de patología como pueden ser los enterococos resistentes a vancomicina en el contexto de infecciones muchas veces polimicrobianas donde también se aíslan microorganismos anaerobios como *Bacteroides* spp., es necesario el desarrollo y la comercialización de nuevos antimicrobianos capaces de cubrir este tipo de microorganismos.

El mecanismo de acción de eravaciclina como ocurre en las tetraciclinas, implica la interrupción de la síntesis de proteínas bacterianas. Su espectro de actividad incluye enterobacterias como *E. coli*, *K. pneumoniae*, y cocos Grampositivos como *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium* y *S. viridans*.

La eravaciclina es principalmente bacteriostática, aunque tiene actividad bactericida específica para algunas especies y cepas bacterianas. Además, es tiempo-dependiente, tiene efecto post-antibiótico y tiene un amplio espectro de actividad in vitro contra una variedad de bacterias aerobias y anaerobias gramnegativas y grampositivas, incluidos patógenos importantes que causan infecciones intraabdominales con valores CMI90 que van desde 0,25 mg/L hasta 1 a 4 mg /L.

Frente a *A. baumannii*, los valores de CMI90 oscilaron entre 1 y 4 mg/L en diferentes grupos de datos. Frente a *P. aeruginosa* presentó peor actividad con valores de CMI90 de 16 a 32 mg/L, similar a lo que se ha observado con otros agentes de la clase de las tetraciclinas.

Eravaciclina se evaluó in vivo utilizando varios modelos de eficacia no clínica de infecciones graves adquiridas en hospitales y en la comunidad producidas por patógenos que incluyen *E. coli* (cepas productoras de BLEE y resistentes a la tetraciclina), *K. pneumoniae* (cepas de BLEE), *S. aureus* (cepas resistentes a metilicina y tetraciclina), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (cepa resistente a tetraciclina) y *B. fragilis*. En general, eravaciclina fue eficaz en la mayoría de los modelos de eficacia no clínicos utilizados. Respecto al problema de las resistencias bacterianas, en los ensayos in vitro se pudo observar que eravaciclina mantiene actividad frente a estafilococos resistentes a la metilicina, enterococos resistentes a la vancomicina, enterobacterias productoras de BLEEs y carbapenemasas, *A. baumannii* resistente a los carbapenémicos y aislados grampositivos y gramnegativos resistentes a las fluoroquinolonas.

Los estudios de resistencia indican que eravaciclina generalmente mantiene su actividad frente a los principales mecanismos de resistencia específicos de las tetraciclinas (proteínas PPR y bombas de eflujo), excluyendo la enzima inactivadora de tetraciclina tet(X) que afectaría a todas las tetraciclinas. Como muchas otras clases de antibióticos, la actividad de la eravaciclina se ve afectada negativamente por la expresión de algunas bombas de eflujo MDR. Además, las mutaciones cuya diana es el ARNr 16S y la proteína ribosomal S10 30S dieron como resultado una menor sensibilidad a la eravaciclina.

Podemos observar en ensayos clínicos pivotaes IGNITE 1 e IGNITE 4 que eravaciclina como monoterapia ha demostrado una amplia eficacia antimicrobiana, donde los patógenos para los que la incidencia de respuesta

favorable fue al menos un 10 % mayor respecto al fármaco comparador fueron *S. constellatus*, *C. freundii*, *K.* y *B. thetaiotaomicron* (IGNITE 1) y *K.pneumoniae* (IGNITE 4).

También es de interés el hecho de que la respuesta inicial en pacientes con *Acinetobacter baumannii* fue favorable al 100 % en ambos grupos de tratamiento en ambos estudios, pero el número de aislamientos fue demasiado bajo para poder demostrar eficacia contra este microorganismo en los estudios in vivo.

En base a estos datos, su principal característica a destacar sería su amplio espectro que incluiría bacilos Gram negativos como enterobacterias con mecanismos de resistencia de tipo BLEE o CRE, además de mantener su actividad frente a cocos Gram positivos con mecanismos de resistencia a beta-lactámicos como los *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM), y otras bacterias de importante preocupación como pueden ser los *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina. Además de haber demostrado su actividad frente a bacterias anaerobias como algunas del género *Bacteroides* spp.

Debe de tenerse en cuenta que cuando hay sospecha o confirmación de infección por *P. aeruginosa*, eravaciclina, al igual que el resto de tetraciclinas, no ha demostrado actividad in vitro, por tanto, no se debería de utilizar este medicamento si no es en combinación con otros antimicrobianos con actividad frente a este microorganismo.

Además, en los datos obtenidos in vitro en una colección de bacterias recogidas del 2017 al 2020 a nivel global podemos observar que eravaciclina tiene escasa actividad, como ocurre con el resto de tetraciclinas, frente a las enterobacterias *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii* y *Serratia marscesens* (22).

El desarrollo clínico de eravaciclina incluyó la evaluación de la eficacia para eravaciclina en IIAc en adultos mediante los estudios pivotaes de fase III IGNITE 1 e IGNITE 4 que comparaban la eficacia de eravaciclina con la de los carbapenémicos ertapenem y meropenem respectivamente.

En ellos se evaluó la respuesta clínica en la visita TOC para los pacientes de ambos grupos de tratamiento. Se demostró la no inferioridad de eravaciclina cumpliendo para su determinación que el límite inferior del intervalo de confianza del 99% bilateral ajustado (IC-99%) fuera mayor del -12,5%, según las recomendaciones de la EMA.

En el estudio IGNITE 1 que compara la eravaciclina con el ertapenem para IIAc, eravaciclina comparó la eravaciclina (1 mg/kg IV cada 12 horas) a ertapenem (1 g IV cada 24 horas) para el control de las IIAc en las cuales se había realizado un adecuado control del foco primario de infección mediante cirugía como recomiendan las guías de tratamiento.

En este estudio, eravaciclina demostró que no era inferior a ertapenem en pacientes con IIAc. Las características microbiológicas y los pacientes de este ensayo fueron representativos del grupo de pacientes atendidos en la práctica clínica con tales infecciones.

El ensayo IGNITE 4 comparó la eravaciclina (1 mg/kg IV cada 12 horas) a meropenem (1 g IV cada 8 horas) para el control de las IIAc en las cuales se había realizado un adecuado control del foco primario de infección mediante cirugía como recomiendan las guías de tratamiento. El hallazgo clave fue la no inferioridad de eravaciclina frente a meropenem.

Como limitaciones de estos estudios encontramos que en los ensayos clínicos de IIAc no había pacientes inmunodeprimidos y la mayoría de los pacientes (80 %) tenía puntuaciones APACHE II < 10 en el momento basal, el 5,4 % de los pacientes presentaba bacteriemia concomitante en el momento basal y el 34 % de los pacientes

presentaba apendicitis complicada. En estos ensayos encontramos limitaciones propias de ensayos de terapia antimicrobiana en IIAc como el riesgo de confusión por los diversos factores que afectan el resultado, siendo estos factores la inclusión de pacientes con diversas comorbilidades y variables clínicas del proceso de la enfermedad aguda de elevada importancia en el pronóstico y prácticas de atención perioperatoria que pueden alterar los resultados si no se estandarizan. Finalmente, el momento y la naturaleza del procedimiento realizado pueden variar dentro de cada patología específica. Estos determinantes individuales de los resultados pueden tener efectos con más repercusión que el agente antimicrobiano pudiendo causar confusión en el análisis estadístico. Para evitar estos problemas, entre otras medidas, estos estudios incluyeron un gran número de pacientes.

Seguridad

Los síntomas de náuseas, vómitos y diarrea son más comunes con el uso de tetraciclinas en comparación con otros antibióticos similares, destacando especialmente la asociación de estos efectos con el uso de tigeciclina.

En el estudio IGNITE 4 estos síntomas fueron significativamente más altos que los observados en el control.

Eravaciclina en el IGNITE 1 y el IGNITE 4 tuvo tasas comparativamente bajas respecto a las encontradas en estudios comparativos de tigeciclina con carbapenémicos, de reacciones adversas relacionadas con la medicación, con porcentajes de 5%, 4% y 3% de pacientes que experimentan náuseas, vómitos y diarrea, respectivamente como comparador.

Las tasas similares de curación clínica logradas con la eravaciclina y sus comparadores para el criterio de valoración principal indican que la eravaciclina es eficaz en el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas.

Determinar qué patógenos se deben considerar tratables con eravaciclina es complicado por una alta proporción de infecciones polimicrobianas, la falta de claridad del impacto de la cirugía de control del foco en el resultado clínico y la discrepancia entre las predicciones de PK/PD y los resultados de los ensayos clínicos.

El CHMP consideró que se ha establecido la eficacia clínica en IIAc para *E. coli*, *S. viridans*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. aureus* y *K. pneumoniae*, encontrando puntos de corte según el criterio de EUCAST para estos microorganismos excepto para *Klebsiella pneumoniae*.

La alta tasa de éxito puede no ser reproducible en pacientes con infecciones más graves para las cuales la terapia antimicrobiana probablemente sería de mayor importancia en relación con las medidas de control del foco.

Aunque la tasa de curación clínica fue similar en los pacientes con IIAc grave en el estudio de fase III reflejada en las puntuaciones en la escala APACHE II más altas, el número de pacientes con puntuaciones APACHE II altas fue bajo, lo que se suma a esta incertidumbre. Con respecto a la indicación propuesta, infecciones intraabdominales complicadas, la ficha técnica de eravaciclina se ha actualizado para reflejar las limitaciones de la población de estudio incluida.

Frente a los dos medicamentos comparadores de estos estudios, ertapenem y meropenem, eravaciclina podría ser una buena alternativa en caso de hipersensibilidad a betalactámicos y para aquellos pacientes en los que queda restringido el uso de carbapenémicos debido a pacientes con alteraciones del sistema nervioso y antecedentes de crisis convulsivas.

Eravaciclina podría ser una buena alternativa terapéutica en aquellas IIAc donde se sospeche o se confirme la presencia de microorganismos multirresistentes, especialmente en enterobacterias que presentan carbapenemasas, SARM y ERV.

Debido a su amplio espectro antimicrobiano constituye una opción terapéutica adecuada para las IIAc muchas veces de naturaleza polimicrobiana donde se pueden encontrar microorganismos Gram negativos, Gram positivos y anaerobios.

En pacientes donde la infección intraabdominal se desarrolla en el ámbito hospitalario o han tenido antecedentes de contacto reciente con la asistencia sanitaria, como en pacientes institucionalizados, eravaciclina podría suponer una opción terapéutica.

No obstante, es importante tener presente la importancia de un buen uso de los antimicrobianos, especialmente de los nuevos antimicrobianos para evitar el desarrollo de resistencias a estos. Para ello lo recomendable sería obtener muestras para cultivo y sensibilidad microbiana y poder reservar eravaciclina para aquellos pacientes que se requiera determinando antes su sensibilidad in vitro.

Además, destacar la importancia de un equipo PROA que ayude a adecuar el tratamiento de pacientes con este tipo de infecciones muchas veces polimicrobianas.

Eravaciclina no precisa ajuste de dosis en insuficiencia hepática o renal.

El perfil de seguridad de eravaciclina parece aceptable en general, con una baja tasa de efectos adversos graves, destacando los efectos secundarios gastrointestinales y en el lugar de la infusión como los principales EA a mencionar.

En resumen, se demostró una tasa de curación clínica y microbiológica similar en el tratamiento de IIAc para eravaciclina y sus comparadores en dos estudios fundamentales y un perfil de seguridad aceptable. El CHMP acordó que el balance riesgo-beneficio de eravaciclina se considera positivo (7).

No obstante, es importante considerar que un adecuado tratamiento quirúrgico es imprescindible para un buen control de este tipo de infecciones y se debe de complementar con la terapia antimicrobiana.

Conclusión

El tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas (IIAc) requiere normalmente de antibióticos de amplio espectro capaces de cubrir microorganismos Gram positivos, Gram negativos y anaerobios. Aunque hay varias opciones terapéuticas disponibles actualmente que cumplan estas características, debido a un incremento creciente en las resistencias a antimicrobianos, se hace necesario el desarrollo y comercialización de nuevos antibióticos con amplio espectro que se puedan utilizar como antibióticos de reserva.

No obstante, es importante considerar que un adecuado tratamiento quirúrgico es imprescindible para un buen control de este tipo de infecciones y se debe de complementar con la terapia antimicrobiana.

Eravaciclina está indicado para el tratamiento de las infecciones intraabdominales complicadas (IIAc) en adultos y no precisa ajuste de dosis en insuficiencia hepática o renal.

El CHMP acordó que el balance riesgo-beneficio de eravaciclina se considera positivo en base a que demostró una tasa de curación clínica y microbiológica similar a sus comparadores en el tratamiento de IIAC en dos estudios pivotaes.

El perfil de seguridad de eravaciclina es aceptable en general, con una baja tasa de efectos adversos graves, destacando los efectos adversos gastrointestinales y flebitis y tromboflebitis en el lugar de la infusión como los principales EA a mencionar. Como efectos adversos característicos del grupo de las tetraciclinas se registraron fotosensibilidad, pseudotumor cerebral y actividad antianabólica. Como efectos adversos de grupo de los antibióticos se observaron diarrea por *Clostridioides difficile* en forma de colitis asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa además de sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, incluidos hongos. Además, se debe tener en cuenta que se pueden producir reacciones de hipersensibilidad graves y, en ocasiones, mortales, que se han notificado con otros antibióticos del grupo de las tetraciclinas, en cuyo caso se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con eravaciclina e instaurar las medidas de urgencia oportunas.

En base a los ensayos clínicos pivotaes y los estudios in vitro donde se determinó el espectro antimicrobiano de eravaciclina, se considera eravaciclina como una alternativa en caso de confirmación microbiológica o alta sospecha de IIAC causada por microorganismos resistentes como enterobacterias portadoras de carbapenemasas. Además, eravaciclina es una opción en pacientes con microorganismos portadores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en los que no se puede usar carbapenémicos por riesgo de convulsiones o por hipersensibilidad.

También se puede considerar su administración en caso de pacientes alérgicos a betalactámicos o con contraindicaciones para su administración cuando existe resistencia a otras alternativas antimicrobianas o éstas no han resultado efectivas. Es importante destacar que eravaciclina también ha demostrado en estudios in vitro su actividad frente a SARM y ERV.

Debido a su amplio espectro antimicrobiano, eravaciclina constituye una opción adecuada para las IIAC, muchas veces de naturaleza polimicrobiana donde se pueden encontrar microorganismos Gram negativos, Gram positivos y anaerobios.

Eravaciclina es una opción en pacientes donde la infección intraabdominal se desarrolla en el ámbito hospitalario o han tenido antecedentes de contacto reciente con la asistencia sanitaria, así como en pacientes institucionalizados.

Cabe recordar la importancia de mantener eravaciclina como antibiótico de reserva para aquellos pacientes que presenten resistencias a antimicrobianos habituales o estos no hayan resultado efectivos y bajo la adecuación del tratamiento en un equipo multidisciplinar. En estos casos, eravaciclina debería de ser considerada como una opción terapéutica siempre y cuando haya sido testada su sensibilidad in vitro tras la obtención de muestras microbiológicas para cultivo, para evitar el uso inadecuado de este medicamento y el retraso de la aparición de resistencias.

Referencias

1. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001, 344: 699-709.
2. Pieracci, Fredric M; Barie, Philip S. Intra-abdominal infections. *Current Opinion in Critical Care* 13(4): p 440-449, August 2007.
3. Bediril A. Factors effectings the complications in the natural history of acute cholecystitis. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1275-78.
4. Lee JF, Leow CK, Lau W et al. Apendicitis in the elderly. *Aust NZJ Surg* 2000; 70: 593-96.
5. Ferzoco LB. Acute diverticulitis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1521-26.
6. Joseph S. Solomkin, John E. Mazuski, John S. Bradley, Keith A. Rodvold, Ellie J. C. Goldstein, Ellen J. Baron, et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:133-64.
7. EPAR de Xerava (eravaciclina) disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xerava-epar-public-assessment-report_en.pdf
8. Pitcher WD, Musher DM. Critical importance of early diagnosis and treatment of intra-abdominal infection. *Arch Surg* 1982; 117: 328-33.
9. Cantón R, Loza E, Aznar J, et al; SMART-Spain Working Group. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms from intraabdominal infections and evolution of isolates with extended spectrum β -lactamases in the SMART study in Spain (2002-2010). *Rev Esp Quimioter.* 2011 Dec;24(4):223-32.
10. Ficha técnica de Xerava (eravaciclina), disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xerava-epar-product-information_es.pdf
11. Hawser S, Kothari N, Monti F, Morrissey I, Siegert S, Hodges T. In vitro activity of eravacycline and comparators against Gram-negative and Gram-positive bacterial isolates collected from patients globally between 2017 and 2020. *J Glob Antimicrob Resist.* 2023 jun; 33:304-32023. Sartelli, M., et al. WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 16, 49 (2021).
12. Ficha técnica de ertapenem, disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83978/83978_ft.pdf
13. Ficha técnica de meropenem, disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/60639/60639_ft.pdf
14. Ficha técnica de piperaciclina/tazobactam, disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71601/FT_71601.html.pdf
15. Ficha técnica de tigeciclina, disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/82794/82794_ft.pdf
16. Mensa, J., Soriano, A., López-Suñe, E., Llinares, P., Zboromysrka, Y., Barberán, J. Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2023. Editorial Antares. 138.
17. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Data from the EUCAST MIC distribution website, last accessed 08/03/2024.
18. Solomkin JS, Gardovskis J, Lawrence K, Montravers P, Sway A, Evans D, Tsai L. IGNITE4: Results of a Phase 3, Randomized, Multicenter, Prospective Trial of Eravacycline vs Meropenem in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infections. *Clin Infect Dis.* 2019 Aug 30;69(6):921-929.
19. Solomkin J, Evans D, Slepavicius A, et al. Assessing the Efficacy and Safety of Eravacycline vs Ertapenem in Complicated Intra-abdominal Infections in the Investigating Gram-Negative Infections Treated With Eravacycline (IGNITE 1) Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2017;152(3):224-232.
20. Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections-Revisión 3. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-3_en.pdf. Consultado en 2023.

21. Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections to address paediatric-specific clinical data requirements. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/addendum-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-address-paediatric-specific-clinical-data-requirements_en.pdf. Consultado en 2023

Grupo de Expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Patricia Gómez Sastre. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario La Princesa (Madrid)

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales de Eravaciclina con otras alternativas: ertapenem, meropenem, piperacilina/tazobactam y tigeciclina. (10, 12, 13, 14, 15)

Nombre	Eravaciclina	Ertapenem	Meropenem	Piperacilina/ Tazobactam	Tigeciclina
Presentación	100mg polvo para concentrado para solución para perfusión	1 g polvo para concentrado para solución para perfusión	1 g polvo para solución inyectable y para perfusión	4 g/0,5 g polvo para solución para perfusión	50 mg polvo para solución para perfusión
Posología	1mg/kg i.v. c/12h.	1g i.v. c/24h	1g i.v. c/8h	4 g /0,5 g c/8h	50 mg c/12h
Indicación aprobada en FT o no	Si	Si	Si	Si	Si
Efectos adversos	Náuseas, vómitos, flebitis, tromboflebitis, diarrea, hipersensibilidad.	Diarrea, rash, náuseas, vómitos, inflamación en el lugar de la infección, trombocitosis y aumento de enzimas hepáticas. Convulsiones.	Diarrea, rash, náuseas, vómitos, inflamación en el lugar de la infección, trombocitosis y aumento de enzimas hepáticas. Convulsiones.	Reacciones cutáneas graves. Alteraciones hematológicas.	Náuseas, diarrea, vómitos, fallo hepático, pancreatitis aguda, coagulopatía.
Utilización de recursos	I.V. administración c/12h Hospital	I.V. administración c/24h Hospital/ Hospital de día	I.V. administración c/8h Hospital	I.V. administración c/8h Hospital	I.V. administración c/12h Hospital
Conveniencia	No requiere ajuste en IR No requiere ajuste en IH.	No utilizar en pacientes con IR grave. Cl<30mL/min Monitorización de la función hepática.	Ajuste en IR para pacientes con Cl<51mL/min Monitorización de la función hepática.	Ajuste en IR para pacientes con Cl < 40 mL/min	No ajuste en IR Monitorización de la función hepática en pacientes con colestasis. Reducir la dosis al 50% en pacientes con IH grave.
Otras características diferenciales	Hipersensibilidad a las tetraciclinas Espectro que cubre carbapenemasas, SARM y <i>Enterococcus</i> spp. No demuestra actividad in vitro frente a <i>P. aeruginosa</i>	Hipersensibilidad a betalactámicos No tiene actividad frente a <i>P. aeruginosa</i> . Crisis convulsivas: No administrar en pacientes con antecedentes neurológicos	Hipersensibilidad a betalactámicos Espectro que cubre <i>Enterococcus</i> spp. Tiene actividad frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Crisis convulsivas: No administrar en pacientes con antecedentes neurológicos	Hipersensibilidad a betalactámicos. Tiene actividad frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Hipersensibilidad a tetraciclinas. Cubre <i>Enterococcus</i> spp. Espectro que cubre carbapenemasas. No tiene actividad frente a <i>P. aeruginosa</i>

Tabla 2. Análisis de eficacia primaria respuesta clínica en TOC para de MITT y CE. IGNITE 1.

Medida de eficacia	Eravaciclina 1 mg/kg c/12h N (nº pac)	Ertapenem 1g c/24h N (nº pac)
Población MITT	270	268
Curación clínica	235 (87,0 %)	238 (88,8 %)
Diferencia de tratamiento (99% CI)	-1,80 (-9,2; 5,6)	
Fallo clínico	19 (7 %)	15 (5,6%)
Indeterminado	16 (5,9%)	15(5,6%)
Población CE	239	238
Curación clínica	222 (92,9%)	225 (94,5%)
Diferencia de tratamiento (99% CI)	-1,70 (-7,9; 4,4)	
Fallo clínico	17 (7,1 %)	13 (5,5%)

Tabla 3. Análisis de eficacia primaria respuesta clínica en TOC para de MITT y CE. IGNITE 4.

Medida de eficacia	Eravaciclina 1 mg/kg c/12h N (nº pac)	Meropenem 1g c/8h N (nº pac)
Población MITT	250	249
Curación clínica	231 (92,4 %)	228(91,6 %)
Diferencia de tratamiento (99% CI)	0,8 (-4,1; 5,8)	
Fallo clínico	7 (3,8%)	4 (3,6%)
Indeterminado	12 (4,8%)	12 (4,8%)
Población CE	225	231
Curación clínica	218 (96,9%)	222 (96,1%)
Diferencia de tratamiento (99% CI)	0,8 (-2,9; 4,5)	
Fallo clínico	7 (3,1%)	9 (3,9%)