

# Comparación entre sulopenem y antibióticos estándar para el tratamiento de infecciones urinarias complicadas y no complicadas: una revisión sistemática

## Comparison between sulopenem and standard antibiotics for the treatment of complicated and uncomplicated urinary tract infections: a systematic review

Florencia Espinoza Veloso\* , Camila Oñate Cheuquepán  y Miguel Valdebenito Barraza 



Citar como: Espinoza F, Oñate C, Valdebenito M. Comparación entre sulopenem y antibióticos estándar para el tratamiento de infecciones urinarias complicadas y no complicadas: una revisión sistemática. *Revista Andes* [Internet]. 2026 [citado el 16 de marzo de 2026]. Disponible en: <https://revista-andes.cl/ojs/index.php/inicio/article/view/54>

Recibido : 09/11/2025

Aceptado : 21/01/2026

Publicado : 16/03/2026



© Los autores, 2026.  
Este es un artículo publicado de acceso abierto, bajo licencia de Creative Commons Attribution, que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, sin restricciones, siempre que el trabajo original sea correctamente citado.

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

No se declaran fuentes de financiamiento.

\*Correspondencia:  
Florence Espinoza V.  
[flespinoza2023@udec.cl](mailto:flespinoza2023@udec.cl)

### RESUMEN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son una de las patologías bacterianas más frecuentes, especialmente en mujeres, con elevada recurrencia y significativa carga sanitaria. El aumento sostenido de la resistencia bacteriana a los antibióticos convencionales ha limitado las opciones terapéuticas disponibles, impulsando la búsqueda de alternativas efectivas. En este contexto, sulopenem ha surgido como un antibiótico prometedor frente a microorganismos multirresistentes, recientemente aprobado para el tratamiento de ITU no complicadas. El objetivo de esta revisión sistemática fue sintetizar la evidencia sobre la eficacia y seguridad de sulopenem, administrado por vía oral o intravenosa, en el tratamiento de ITU complicadas y no complicadas, comparado con antibióticos estándar. Se realizó una búsqueda en MEDLINE, EMBASE y Web of Science, sin restricción temporal, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados y estudios in vitro que evaluaran al menos uno de los desenlaces definidos: respuesta clínica, erradicación microbiológica o eventos adversos. La selección y extracción de datos se efectuó por dos revisores independientes con control de calidad metodológico. Se identificaron siete estudios: dos ensayos clínicos multicéntricos y cinco investigaciones in vitro. Sulopenem mostró mayor eficacia que ciprofloxacina en cepas resistentes y eficacia comparable a ertapenem en infecciones complicadas. Los estudios in vitro evidenciaron una alta potencia frente a Enterobacterales multirresistentes. Los eventos adversos fueron leves y predominantemente digestivos. En conclusión, sulopenem representa una alternativa terapéutica prometedora frente a infecciones urinarias resistentes; sin embargo, se requieren estudios multicéntricos independientes que consoliden su aplicabilidad clínica.

**Palabras clave:** Infecciones del Tracto Uterino, Agentes Antibacterianos, Resistencia a los Medicamentos Bacterianos, Revisión Sistemática.

### ABSTRACT

Urinary tract infections (UTIs) are among the most common bacterial diseases, particularly affecting women, with high recurrence rates and a significant healthcare burden. The progressive rise in bacterial resistance to conventional antibiotics has markedly limited available therapeutic options, driving the search for effective alternatives. In this context, sulopenem has emerged as a promising antibiotic against multidrug-resistant microorganisms and has recently been approved for the treatment of uncomplicated UTIs. This systematic review aimed to synthesize the current evidence on the efficacy and safety of sulopenem, administered orally or intravenously, for the treatment of complicated and uncomplicated UTIs, compared with standard antibiotics. A comprehensive search was conducted in MEDLINE, EMBASE, and Web of Science without time restrictions, including randomized clinical trials and in vitro studies reporting at least one predefined outcome: clinical response, microbiological eradication, or adverse events. Study selection and data extraction were performed independently by two blinded reviewers with methodological quality control. Seven studies were included: two multicenter randomized clinical trials and five in vitro investigations. Sulopenem demonstrated greater efficacy than ciprofloxacin in resistant strains and comparable efficacy to ertapenem in complicated infections. In vitro studies confirmed its strong activity against multidrug-resistant Enterobacterales. Reported adverse events were mild and predominantly gastrointestinal. In conclusion, sulopenem represents a promising therapeutic alternative for resistant urinary tract infections; however, further multicenter and independent studies are needed to confirm its clinical applicability.

**Keywords:** Urinary Tract Infections, Antibacterial Agents, Bacterial Drugs Resistance, Systematic Review.

## Introducción

Las infecciones del tracto urinario (ITU) constituyen una de las patologías bacterianas más prevalentes a nivel mundial, afectando a más de 150 millones de personas cada año, con un 50–60% de las mujeres experimentando al menos un episodio a lo largo de su vida<sup>1</sup>. El incremento global de la resistencia antimicrobiana ha reducido la efectividad de los tratamientos tradicionales, impulsando la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas. En este contexto, sulopenem ha surgido como un antibiótico prometedor con formulaciones tanto intravenosa como oral, capaz de enfrentar microorganismos multirresistentes<sup>1</sup>.

Sulopenem pertenece a la clase de los penem  $\beta$ -lactámicos y actúa inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana. Presenta un amplio espectro de actividad frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas, incluyendo cepas productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (ESBL) y resistentes a fluoroquinolonas<sup>1,3,4</sup>. Su eficacia ha sido demostrada frente a patógenos clínicamente relevantes como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus vulgaris* y *Enterobacter* spp., además de mostrar actividad frente a anaerobios<sup>5,6</sup>.

La formulación oral de sulopenem consiste en una combinación de sulopenem etzadroxil (profármaco) y probenecid, el cual inhibe la secreción tubular renal, prolongando la vida media del antibiótico y favoreciendo una exposición plasmática más prolongada<sup>4</sup>. Este diseño farmacológico permite una transición eficaz de la vía intravenosa a la oral, facilitando el alta precoz y reduciendo los costos hospitalarios<sup>4,5</sup>.

En el ámbito clínico, diversos estudios de fase 3 han evaluado la eficacia y seguridad de sulopenem en infecciones urinarias complicadas y no complicadas. El ensayo SURE-1 comparó sulopenem etzadroxil/probenecid oral con ciprofloxacina oral en mujeres adultas con ITU no complicada, demostrando tasas de éxito clínico global similares, e incluso superiores en cepas resistentes a fluoroquinolonas<sup>3,13</sup>. En el ensayo SURE-2, sulopenem intravenoso seguido de la formulación oral fue comparado con ertapenem intravenoso seguido de ciprofloxacina o amoxicilina-clavulánico, mostrando resultados clínicos comparables en pacientes con ITU complicadas, incluyendo pielonefritis<sup>4,12</sup>.

Los estudios in vitro y de vigilancia epidemiológica también respaldan su potencial clínico. Investigaciones multicéntricas del programa SENTRY demostraron que sulopenem inhibe más del 99% de los aislamientos de Enterobacterales a concentraciones  $\leq 1$  mg/L, incluyendo cepas ESBL positivas y resistentes a carbapenémicos<sup>6,8</sup>. Otros estudios confirmaron su potencia frente a más de 1,800 patógenos urinarios aislados en Canadá (*CANWARD 2014–2021*) y en cepas estadounidenses obtenidas en 2023<sup>8,11</sup>. Asimismo, investigaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con modelos in vitro de infección de cinco días evidenciaron una relación exposición-eficacia favorable y una rápida reducción bacteriana sostenida<sup>5,7</sup>.

La combinación de alta eficacia, formulación dual y amplio espectro convierte a sulopenem en un agente con potencial para ser integrado en estrategias de “ahorro de carbapenémicos”, contribuyendo a disminuir la presión selectiva sobre los  $\beta$ -lactámicos de última línea y mejorar las políticas de uso racional de antibióticos<sup>1,4,8</sup>. En reconocimiento a su perfil clínico, la FDA aprobó en diciembre de 2024 el uso de Orlynvah™ (sulopenem etzadroxil/probenecid) como el primer penem oral para el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas en mujeres adultas<sup>1</sup>.

El objetivo de esta revisión es sintetizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de sulopenem, oral e intravenoso, en el tratamiento de infecciones urinarias complicadas y no complicadas, comparándolo con antibióticos estándar (ciprofloxacina, amoxicilina y ceftriaxona). Los desenlaces principales fueron la respuesta clínica, la erradicación microbiológica y la incidencia de eventos adversos.

## Metodología

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales que compararan sulopenem con antibióticos estándar (ciprofloxacina, amoxicilina o ceftriaxona) en pacientes con ITU complicadas o no complicadas. También se incluyeron estudios in vitro que evaluaran la actividad antimicrobiana de sulopenem frente a uro-patógenos clínicamente relevantes, por su valor complementario a la evidencia clínica. Se excluyeron revisiones narrativas, editoriales, reportes de casos, estudios duplicados o con poblaciones superpuestas.

## Población, intervención y comparadores

La población objetivo estuvo compuesta por pacientes adultos diagnosticados con ITU, clasificadas como complicadas o no complicadas según criterios anatómicos, inmunológicos o funcionales.

La intervención fue el tratamiento con sulopenem, en cualquiera de sus formulaciones (intravenosa y oral), especificando dosis y duración. Los comparadores fueron antibióticos utilizados habitualmente en la práctica clínica, como ciprofloxacina, amoxicilina o ceftriaxona.

## Desenlaces

Los desenlaces de interés fueron definidos a priori como: **Eficacia clínica:** resolución completa de los síntomas y tasa de curación al finalizar el tratamiento. **Erradicación microbiológica:** ausencia del patógeno en cultivos postratamiento. **Seguridad:** incidencia total de eventos adversos y tasa de suspensión del tratamiento atribuible a efectos secundarios.

## Extracción de datos

Tras la selección de los artículos elegibles, la extracción de datos fue realizada de forma independiente por uno de los revisores y verificada por un segundo. Se registraron las siguientes variables: año de publicación, diseño del estudio, país, población, intervención, comparador, tamaño muestral, desenlaces evaluados y resultados principales. Los datos fueron organizados en una base electrónica estandarizada *Rayyan AI*, facilitando la comparación entre estudios.

## Evaluación del riesgo de sesgo

La calidad metodológica de los ensayos clínicos se evaluó mediante la herramienta RoB 2 (Risk of Bias 2.0) de la Cochrane Collaboration, que considera cinco dominios: generación de la secuencia aleatoria, desviaciones de las intervenciones, datos incompletos, medición del desenlace y sesgo en la selección del resultado.

Para los estudios in vitro, se aplicó una adaptación de esta herramienta, considerando los dominios de selección de cepas, uso de controles, reporte de resultados y reproducibilidad experimental<sup>10</sup>.

## Síntesis de los datos

Debido a la heterogeneidad entre los diseños, dosis y poblaciones, no se realizó metaanálisis. En su lugar, se efectuó una síntesis cualitativa de los hallazgos, comparando los efectos observados entre sulopenem y los antibióticos estándar. Se analizaron de forma separada los resultados clínicos y microbiológicos, así como los provenientes de estudios in vitro. Los datos fueron resumidos en tablas descriptivas y narrativamente, destacando patrones comunes en eficacia, erradicación microbiológica y perfil de seguridad.

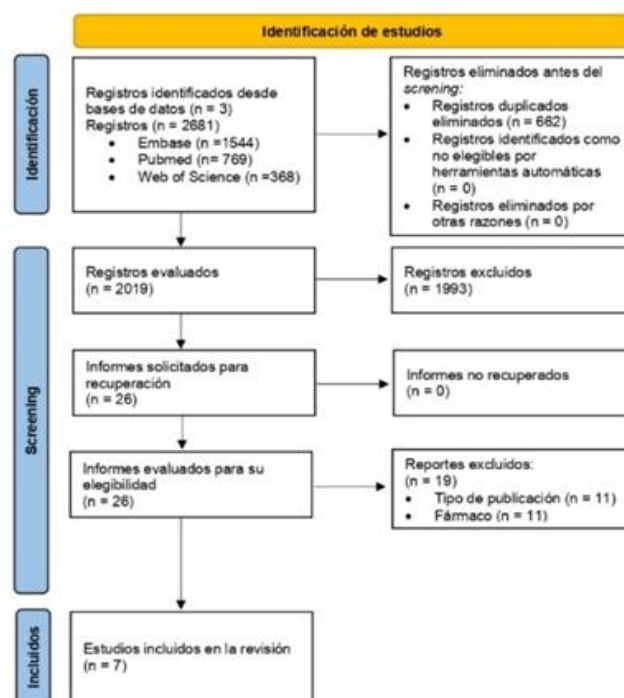
## Consideraciones éticas

El presente estudio no involucró intervención directa en seres humanos ni uso de datos personales, por lo que no requirió consentimiento informado individual ni aprobación de comité ético.

## Resultados

### Selección de estudios

El proceso de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión se desarrolló conforme a la guía PRISMA 2020 (Figura 1).



**Figura N°1.** Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de casos. Fuente: Elaboración propia.

## Características de los estudios incluidos

Los ensayos clínicos SURE-1 y SURE-2 aportaron evidencia directa sobre eficacia y seguridad de sulopenem en humanos. Los cinco estudios experimentales, que incluyeron un modelo dinámico Hollow-Fiber y cuatro programas de vigilancia microbiológica (CANWARD 2014–2021 y SENTRY 2016–2023), ampliaron la evaluación del fármaco frente a cepas multirresistentes (Tabla N°1).

| Autores                                                          |  | Diseño de estudio                      | Población                                                                          | Comparador                                                            | Tamaño muestral                          | Desenlaces evaluados                                                          | Conclusiones                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dunne MW, Das AF, Zelasky M, Akinapelli K, Boucher H, Aronin SI. |  | Ensayo clínico aleatorizado (RCT)      | Mujeres adultas con ITU no complicada con piuria, bacteriuria y síntomas clínicos  | Ciprofloxacino                                                        | 1,671                                    | Eficacia clínica, erradicación microbiológica, efectos adversos desarrollados | Sulopenem fue superior a ciprofloxacino en infecciones por patógenos no susceptibles a este. No se demostró no inferioridad en cepas susceptibles, por mayor bacteriuria asintomática post-tratamiento en el grupo Sulopenem. Mayor incidencia de diarrea (12.4% vs. 2.5%). |
| Dunne MW, Aronin SI                                              |  | Ensayo clínico aleatorizado (RCT)      | Adultos hospitalizados con ITU complicada                                          | Ertapenem IV seguido de ciprofloxacino o amoxicilina/clavulanato oral | 1,395                                    | Eficacia clínica, erradicación microbiológica, eventos adversos               | Sulopenem no demuestra inferioridad respecto a ertapenem, principalmente por mayor bacteriuria asintomática. Sin embargo, fue bien tolerado y su formulación oral ofrece ventaja en cepas resistentes a quinolonas y $\beta$ -lactámicos.                                   |
| VanScoy BD, et al.                                               |  | Estudio in vitro (modelo Hollow-Fiber) | E. coli resistentes a fluoroquin-olonas, BLEE, ST131                               | Meropenem (positivo), levofloxacino (negativo)                        | 4 aislados                               | Actividad antimicrobiana in vitro                                             | Sulopenem 500 mg cada 12 h redujo densidad bacteriana $<1 \log_{10}$ CFU/mL y evitó amplificación de resistencia. Actividad comparable a meropenem, mejor que levofloxacino.                                                                                                |
| Maher JM, et al.                                                 |  | Estudio in vitro                       | Aislamientos clínicos (EU/EE.UU.) de sangre, abdomen y tracto urinario (2018–2020) | 13 antibióticos comparadores                                          | 1,647 Enterobacteriales y 559 anaerobios | Actividad antimicrobiana in vitro                                             | Sulopenem inhibió el 99.2% de Enterobacteriales ( $\leq 1$ mg/L), incluyendo cepas BLEE y resistentes a quinolonas. MIC <sub>50/90</sub> para E. coli: 0.03/0.03 mg/L. Inhibió 98.9% de anaerobios a $\leq 4$ mg/L.                                                         |
| Puttagunta S, et al.                                             |  | Estudio in vitro                       | Aislamientos de Enterobacteriaceae de UTI y cIAI                                   | 7 antibióticos comparadores                                           | 1,008 aislamientos (906 UTI, 102 cIAI)   | Actividad antimicrobiana in vitro                                             | Sulopenem demuestra potente actividad frente a patógenos comunes de UTI y cIAI, incluyendo cepas resistentes.                                                                                                                                                               |
| Walkty AJ, et al.                                                |  | Estudio in vitro                       | Aislamientos urinarios GN/GP (CANWARD 2014–2021)                                   | 10 antibióticos comparadores                                          | 1,880 aislados urinarios                 | Actividad antimicrobiana in vitro                                             | Sulopenem demuestra excelente actividad frente a patógenos urinarios comunes, con MIC <sub>90</sub> $\leq 0.25$ mg/L para E. coli ESBL, AmpC y multirresistentes. Promisorio en ITU por Enterobacteriales resistentes.                                                      |
| Karlowksy JA, et al.                                             |  | Estudio in vitro                       | Aislamientos urinarios de E. coli (CANWARD)                                        | 7 antibióticos comparadores                                           | 539 aislados urinarios                   | Actividad antimicrobiana in vitro                                             | Sulopenem mostró CIM entre 0.015–0.12 $\mu$ g/ml, con alta potencia frente a E. coli resistente. Apoya su desarrollo para ITU resistentes.                                                                                                                                  |

**Tabla N°1.** Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática. Fuente: Elaboración propia.

## Desenlaces principales

Los resultados se agruparon según eficacia clínica, erradicación microbiológica y seguridad (Tabla N°2).

| Estudio           | Eficacia clínica                                                                                                     | Erradicación microbiológica / MIC                                                                      | Eventos adversos relevantes |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| SURE-1            | Superioridad en resistentes (62.6% vs 36.0%, $p<0.001$ ); no-inferioridad no alcanzada en sensibles (77.6% vs 88.9%) | Mayor tasa de bacteriuria asintomática en sulopenem                                                    | Diarrea: 12.4% vs 2.5%      |
| SURE-2            | No-inferioridad no alcanzada (86.7% vs 88.9% EOT); mejor en resistentes (80% vs 65.5%)                               | Mayor bacteriuria asintomática en sulopenem                                                            | TEAE: 14.8% vs 16.1%        |
| Hollow-Fiber      | Reducción sostenida $<1 \log_{10}$ CFU/mL                                                                            | MIC 0.03–0.125 $\mu\text{g/mL}$ ; sin amplificación de resistencia                                     | —                           |
| CANWARD (2022)    | —                                                                                                                    | <i>E. coli</i> MIC50/90: 0.03/0.06 $\mu\text{g/mL}$ ; $>90\%$ inhibidos a $\leq 0.25$                  | —                           |
| SENTRY (2023)     | —                                                                                                                    | 99.2% Enterobacterales inhibidos a $\leq 1 \text{ mg/L}$ ; 98.9% de anaerobios a $\leq 4 \text{ mg/L}$ | —                           |
| SENTRY (2016–17)  | —                                                                                                                    | MIC50/90: 0.03/0.25 $\mu\text{g/mL}$ en Enterobacteriaceae                                             | —                           |
| CANWARD (2014–16) | —                                                                                                                    | MIC90 para <i>E. coli</i> = 0.06 $\mu\text{g/mL}$ ; efectiva frente a ESBL y AmpC                      | —                           |

**Tabla N°2.** Resultados de eficacia clínica, microbiológica y seguridad. Fuente: Elaboración propia.

## Evaluación del riesgo de sesgo

La calidad metodológica de los ensayos clínicos se valoró con la herramienta RoB 2. Ambos presentaron bajo riesgo de sesgo en todos los dominios analizados (Tabla N°3).

| Estudio | Aleatorización | Desviaciones de la intervención | Datos incompletos | Medición del desenlace | Reporte selectivo | Juicio global |
|---------|----------------|---------------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|---------------|
| SURE-1  | Bajo           | Bajo                            | Bajo              | Bajo                   | Bajo              | Bajo          |
| SURE-2  | Bajo           | Bajo                            | Bajo              | Bajo                   | Bajo              | Bajo          |

**Tabla N°3.** Evaluación del sesgo en estudios clínicos (RoB 2) y estudios in vitro (adaptación). Fuente: Elaboración propia.

Los estudios in vitro se evaluaron mediante una adaptación conceptual de RoB 2, considerando los dominios de selección de cepas, procedimiento técnico, datos faltantes, medición de desenlaces y reporte selectivo. En general, el riesgo fue bajo en la mayoría de los dominios, salvo en el estudio Hollow-Fiber (2023), que mostró “algún riesgo” en la selección de cepas por haber utilizado solo cuatro aislados seleccionados por alta resistencia, y en el reporte selectivo por falta de replicaciones detalladas (Tabla N°4).

| Estudio           | Selección y procedencia de Cepas | Procedimiento de ensayo de MIC y controles de calidad | Crecimiento fallido o exclusión de aislamientos | Medición del desenlace | Reporte selectivo | Juicio global |
|-------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------|-------------------|---------------|
| Hollow-Fiber 2023 | Algún riesgo                     | Bajo                                                  | Bajo                                            | Bajo                   | Algún riesgo      | Algún riesgo  |
| CANWARD 2022      | Bajo                             | Bajo                                                  | Bajo                                            | Bajo                   | Bajo              | Bajo          |
| SENTRY 2023       | Bajo                             | Bajo                                                  | Bajo                                            | Bajo                   | Bajo              | Bajo          |
| SENTRY 2016-17    | Bajo                             | Bajo                                                  | Bajo                                            | Bajo                   | Bajo              | Bajo          |
| CANWARD 2014-16   | Bajo                             | Bajo                                                  | Bajo                                            | Bajo                   | Bajo              | Bajo          |

**Tabla N°4.** Evaluación del sesgo en estudios in vitro. Fuente: Elaboración propia.

### Certeza de la evidencia

De acuerdo con la metodología GRADE, la certeza global se calificó como **moderada** para los tres desenlaces principales:

- **Eficacia clínica:** bajo riesgo de sesgo y resultados consistentes, aunque con número limitado de ensayos.
- **Erradicación microbiológica:** evidencia congruente entre estudios clínicos e in vitro, limitada por tamaño muestral y heterogeneidad.
- **Seguridad:** buena documentación de eventos adversos, aunque sin datos en poblaciones especiales.

### Discusión

Los hallazgos de esta revisión sistemática indican que sulopenem constituye una alternativa terapéutica eficaz y segura para el manejo de infecciones urinarias (ITU), particularmente en aquellas causadas por *Enterobacterales* multirresistentes. Aunque los ensayos clínicos disponibles no alcanzaron formalmente la no inferioridad frente a comparadores estándar, se observó

una respuesta superior en los subgrupos con resistencia a fluoroquinolonas y  $\beta$ -lactámicos, lo que refuerza su potencial clínico en escenarios donde las opciones terapéuticas son escasas. El perfil de seguridad de sulopenem, con predominio de eventos adversos gastrointestinales leves, sugiere una buena tolerabilidad y viabilidad para su uso ambulatorio.

Desde una perspectiva clínica, los resultados son consistentes con estudios previos que describen la eficacia de sulopenem frente a cepas resistentes y su buena biodisponibilidad oral, lo que permite una transición terapéutica temprana del tratamiento intravenoso al oral. Este aspecto resulta especialmente relevante en el contexto actual, donde las tasas de resistencia a ciprofloxacina y cefalosporinas han limitado el manejo empírico de las ITU, y donde las alternativas seguras y eficaces por vía oral son escasas. Además, la reciente aprobación de sulopenem etzadroxil/probenecid por la FDA refuerza su papel emergente como el primer penem oral indicado para ITU no complicadas en mujeres, un hito en la expansión del arsenal antibiótico frente a *Enterobacterales* resistentes.

Los estudios in vitro incluidos confirman la potente y sostenida actividad antimicrobiana de sulopenem contra cepas de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y otros *Enterobacterales* con mecanismos de resistencia como ESBL y AmpC. Los valores de concentración inhibitoria

mínima (CIM) obtenidos se mantuvieron consistentemente bajos ( $MIC_{90} \leq 0,25 \mu g/mL$ ) y con inhibición superior al 99 % de los aislamientos. Estos resultados, observados en los programas de vigilancia CANWARD y SENTRY, son comparables a los reportes internacionales y consolidan el valor de sulopenem como una herramienta eficaz para reducir la dependencia de carbapenémicos de uso hospitalario. No obstante, el modelo Hollow-Fiber, si bien confirma la potencia del antibiótico, incluyó un número limitado de aislamientos seleccionados intencionadamente por su multirresistencia, lo que restringe la extrapolación a poblaciones bacterianas más diversas.

En términos metodológicos, los ensayos clínicos incluidos presentaron bajo riesgo de sesgo en todos los dominios evaluados según RoB 2, lo que respalda la confiabilidad de sus conclusiones. La asignación aleatoria, el cegamiento y la adecuada gestión de datos incompletos confieren robustez a los desenlaces de eficacia y seguridad. En cambio, los estudios *in vitro*, aunque técnicamente rigurosos y alineados con estándares CLSI/EUCAST, mostraron algunas limitaciones específicas. En particular, el uso de colecciones dirigidas de cepas resistentes y la ausencia de información detallada sobre repeticiones en el estudio Hollow-Fiber introducen cierto grado de incertidumbre sobre la consistencia y reproducibilidad de los hallazgos experimentales.

La certeza de la evidencia, evaluada mediante la metodología GRADE, fue clasificada como moderada tanto para los desenlaces clínicos como microbiológicos. Esta valoración se sustenta en la consistencia de los resultados, la baja probabilidad de sesgo y la precisión de las mediciones, aunque limitada por el número reducido de ensayos y la homogeneidad poblacional. De igual forma, la calidad moderada de la evidencia *in vitro* refleja la solidez técnica de los procedimientos, pero también reconoce la necesidad de estudios con mayor representatividad de cepas y condiciones experimentales diversificadas.

Entre las fortalezas de esta revisión destaca la integración de evidencia clínica y microbiológica, lo que permite una visión integral del comportamiento terapéutico de sulopenem. La inclusión de ensayos clínicos aleatorizados y estudios multicéntricos con bajo riesgo de sesgo otorga validez interna, mientras que el uso de protocolos estandarizados en los estudios *in vitro* refuerza la reproducibilidad de los resultados. Este

enfoque combinado facilita la correlación entre los hallazgos de eficacia clínica y los patrones de sensibilidad bacteriana, consolidando una base de evidencia coherente y clínicamente aplicable.

Sin embargo, existen limitaciones relevantes. En primer lugar, la evidencia clínica disponible proviene exclusivamente de dos ensayos desarrollados por el mismo grupo investigador, lo que restringe la diversidad metodológica, geográfica y poblacional. En segundo lugar, la heterogeneidad entre los desenlaces clínicos y microbiológicos impidió realizar un metaanálisis cuantitativo, limitando la posibilidad de establecer estimaciones combinadas del efecto. Finalmente, los estudios *in vitro*, aunque técnicamente sólidos, presentan limitaciones en la representatividad de cepas y en la transparencia de los resultados intermedios, lo que condiciona la extrapolación de sus hallazgos a la práctica clínica general.

De cara al futuro, se requiere ampliar la investigación clínica mediante ensayos multicéntricos e independientes que incluyan poblaciones más heterogéneas, como pacientes pediátricos, inmunocomprometidos y hombres, grupos poco representados en los estudios actuales. Asimismo, sería deseable evaluar el impacto de sulopenem sobre la dinámica de resistencia antimicrobiana a largo plazo, así como realizar estudios de costo-efectividad y de implementación en la práctica clínica.

## Conclusión

La evidencia reunida en esta revisión sistemática respalda a sulopenem como una alternativa terapéutica eficaz y segura para el tratamiento de infecciones urinarias, particularmente aquellas causadas por Enterobacterales multirresistentes. Su eficacia clínica, comparable a ciprofloxacino y ertapenem, y su consistente actividad *in vitro* frente a cepas productoras de ESBL, AmpC y otros mecanismos de resistencia, refuerzan su potencial como agente de elección en escenarios donde los antibióticos convencionales muestran eficacia limitada.

La disponibilidad de una formulación oral constituye un avance clínico relevante, al ofrecer una opción viable para el manejo ambulatorio de pacientes que requieren continuidad del tratamiento fuera del entorno hospitalario, favoreciendo además una transición más segura entre las fases intravenosa y oral. Este aspecto

cobra especial importancia en un contexto global donde la resistencia antimicrobiana amenaza la efectividad de los tratamientos empíricos tradicionales y restringe el uso de antibióticos de primera línea.

Aun cuando los resultados son alentadores, la base de evidencia clínica disponible sigue siendo limitada, ya que los dos ensayos aleatorizados incluidos provienen de un único grupo investigador. Esta restricción reduce la generalización de los hallazgos y subraya la necesidad de generar nuevos estudios multicéntricos e independientes, que incluyan poblaciones heterogéneas, como pacientes pediátricos, inmunocomprometidos y de diferentes regiones geográficas, y que evalúen distintos escenarios clínicos, dosis y duraciones terapéuticas.

En este sentido, futuras investigaciones deberán centrarse en confirmar la eficacia y seguridad de sulopenem en contextos diversos, así como en monitorear su impacto sobre la evolución de la resistencia bacteriana. Del mismo modo, será fundamental establecer su integración racional dentro de los programas de optimización antimicrobiana, priorizando su uso en infecciones donde otras alternativas han perdido efectividad.

## Referencias Bibliográficas

1. Zhanel GG, Pozdirca M, Golden AR, Adam HJ, Baxter MR, Walkty AJ, et al. Sulopenem: An intravenous and oral penem for the treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant bacteria. *Drugs* [Internet]. 2022 [citado el 9 de octubre de 2025];82(6):673–692. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-022-01688-1>
2. Dunne MW, Das AF, Zelasky M, Akinapelli K, Boucher HW, Aronin SI. Efficacy and safety of oral sulopenem etzadroxil/probenecid versus oral ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated urinary tract infections (uUTI) in adult women: results from the SURE-1 trial. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado el 15 de enero de 2025];7(Suppl 1):S844–S845. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa515.1898>
3. Dunne MW, Aronin SI, Das AF, Zelasky M, Akinapelli K, Boucher HW, et al. Sulopenem for the treatment of complicated urinary tract infection including pyelonephritis: a phase 3 randomized trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2022 [citado el 15 de enero de 2025];75(8):1336–1345. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciac738>
4. VanScoy BD, Conde H, Vincent CE, Bhavnani SM, Aronin SI, Puttagunta S, et al. Pharmacokinetic–pharmacodynamic evaluation of sulopenem using a five-day hollow-fiber in vitro infection model. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2023 [citado el 15 de enero de 2025];10(Suppl 2):ofad500.2186. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad500.2186>
5. Maher JM, Huband MD, Blankers CG, Puttagunta S, Aronin SI, Castanheira M. In vitro activity of sulopenem and comparator agents against Enterobacterales and anaerobic clinical isolates collected during the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2023 [citado el 15 de enero de 2025];78(6):1406–1414. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/dkad099>
6. Maher JM, Huband MD, Lindley JM, Puttagunta S, Aronin SI, Castanheira M. Characterization of sulopenem antimicrobial activity using in vitro time-kill kinetics, synergy, post-antibiotic effect, and sub-inhibitory MIC effect methods against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Microbiol Spectr* <J, et al. In vitro activity of sulopenem, an oral penem, against urinary isolates of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2019 [citado el 15 de enero de 2025];63(1):e01832-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.01832-18>
7. Aronin SI, Huband MD, Becker H, Puttagunta S, Castanheira M, Dunne MW. In vitro activity of sulopenem against U.S. Enterobacterales clinical isolates collected during the SENTRY antimicrobial surveillance program in 2023. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2025 [citado el 15 de enero de 2025];34:164–169. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2025.06.013>
8. Karlowsky JA, Adam HJ, Baxter MR, Denisuik AJ, Lagacé-Wiens PRS, Walkty AJ, et al. In vitro activity of sulopenem, an oral penem, against urinary isolates of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2019 [citado el 15 de enero de 2025];63(1):e01832-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.01832-18>

9. Puttagunta S, Aronin SI, Huband M, Flamm RK, Dunne MW. Sulopenem activity against Enterobacteriaceae isolates from patients with urinary tract infection or intra-abdominal infection. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2018 [citado el 15 de enero de 2025];5(Suppl 1):S417–S417. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy210.1194>

10. Walkty AJ, Karlowsky JA, Baxter MR, Lagacé-Wiens PRS, Adam HJ, Zhanel GG. In vitro activity of sulopenem against 1880 bacterial pathogens isolated from Canadian patients with urinary tract infections (CANWARD, 2014–21). *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2022 [citado el 15 de enero de 2025];77(12):3414–3420. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/dkac333>

11. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. *Cochrane Training* [Internet]. 2024 [citado el 9 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08>

12. Dunne MW, Aronin SI. Efficacy and safety of intravenous sulopenem followed by oral sulopenem etzadroxil/probenecid versus intravenous ertapenem followed by oral ciprofloxacin or amoxicillin-clavulanate in the treatment of complicated urinary tract infections (cUTI): results from the SURE-2 trial. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado el 15 de enero de 2025];7(Suppl 1):S636. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa439.1417>

13. Dunne MW, Aronin SI, Das AF, et al. Sulopenem or ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infections in women: a phase 3 randomized trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2022 [citado el 15 de enero de 2025];75(8):1324–1335. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciac738>