



Editorial

Anfotericina B liposomal: treinta años de una herramienta muy eficaz para el tratamiento de las micosis invasoras



Liposomal amphotericin B: thirty years of a highly effective therapy for the treatment of invasive mycoses

Javier Pemán^{a,*} y Guillermo Quindós^b

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Valencia, España

^b Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco, Bilbao, España

En pleno siglo XXI las micosis invasivas se siguen asociando con una elevada morbimortalidad y son la causa de un notable impacto asistencial y económico en los sistemas de salud de todo el mundo. Además, en los últimos años se ha observado un cambio etioepidemiológico en las micosis con un preocupante aumento de los patógenos fúngicos resistentes o con sensibilidad disminuida a alguno de los fármacos de elección para su tratamiento. Son ejemplos claros de este cambio la selección de especies de *Aspergillus* resistentes a los azoles por el uso generalizado de pesticidas agrícolas o la reciente aparición de nuevas especies multirresistentes de *Candida*, como *Candida auris*.

A esta realidad hay que añadir dos importantes condicionantes que dificultan notablemente el manejo apropiado de las micosis invasivas. Por una parte, el considerable incremento del número de pacientes inmunodeprimidos atendidos en todos los hospitales, sin duda la población más afectada por estas graves enfermedades infecciosas. Por otra, el escaso arsenal terapéutico disponible para tratar adecuadamente estas micosis invasivas, ya que solo se dispone de tres clases o familias de fármacos antifúngicos: polienos, azoles y equinocandinas. De ellas, solo los polienos, cuyo representante más importante es la anfotericina B, tienen una clara actividad fungicida.

Se ha constatado un incremento de las micosis invasoras causadas por patógenos más resistentes a los fármacos antifúngicos, como *Candida glabrata*, *Aspergillus*, *Lomentospora (Scedosporium) prolificans* y *Fusarium solani*^{7,12,17–19}; pero sin lugar a dudas, la aparición de *C. auris*, la primera levadura multirresistente, ha representado un cambio de paradigma en la forma de considerar la resistencia a los fármacos antifúngicos. Hasta la llegada de esta especie y de otras especies filogenéticamente cercanas, el patrón habitual de resistencia antifúngica se limitaba a una sola familia de antifúngicos: un aislamiento clínico podía ser resistente a los azo-

les pero era sensible a las equinocandinas⁸. Sin embargo, algunos aislamientos de esta nueva especie han demostrado ser resistentes a las tres familias de fármacos antifúngicos, circunstancia nunca observada antes y catalogada como XDR (extremadamente resistente, por sus siglas en inglés). También hay que tener en cuenta que desde la generalización del uso de las equinocandinas como terapia de primera línea de las candidiasis invasivas, en las unidades de cuidados intensivos y en los servicios de oncología se ha empezado a describir el aislamiento de especies de *Candida* resistentes a equinocandinas¹¹: Alexander et al. han descrito que en su centro hospitalario hasta el 14% de los aislamientos de hemocultivo de *C. glabrata* eran resistentes, tanto *in vivo* como *in vitro*, a esta familia de fármacos antifúngicos¹.

A pesar de la introducción de nuevos y potentes fármacos antifúngicos, como las equinocandinas y los triazoles, y de las recomendaciones actualizadas de las guías terapéuticas, la formulación liposomal de anfotericina B (AmB-L) se sigue utilizando en la práctica clínica de forma habitual desde su comercialización en 1991. Esto se debe a que este fármaco, después de treinta años de utilización clínica, mantiene intactas sus interesantes propiedades terapéuticas como son poseer el mayor espectro de acción antifúngica conocido, que incluye a los hongos filamentosos, junto con una buena tolerabilidad, seguridad y eficacia. A estas cualidades también se pueden añadir su reconocido efecto inmunomodulador y su interesante papel sinérgico en asociación con otros fármacos antifúngicos cuando se precisa una terapia combinada^{2,9}.

Con el presente monográfico, se pretende resumir el conocimiento adquirido con esta singular molécula desde su comercialización, hace ahora tres décadas, resaltando la experiencia acumulada por los autores en distintos escenarios terapéuticos y sobre diferentes microorganismos patógenos.

En la primera aportación de este número, I. Quiles y J. García¹² actualizan y compendian la información publicada sobre la actividad *in vitro* de los diferentes fármacos antifúngicos disponibles, tanto frente a hongos filamentosos como levaduriformes, comentando los mecanismos de resistencia conocidos frente a las

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier.peman@gmail.com (J. Pemán).

diferentes moléculas y destacando la actividad fungicida de la anfotericina B.

Seguidamente, J. Tiago, I. Ruiz-Camps y J.M. Aguado¹⁶ resumen la evolución de la infección fúngica invasora (IFI) durante las últimas tres décadas. Los autores resaltan el continuo desarrollo de la micología médica en estos años, valorando la importancia médica de los patógenos fúngicos emergentes, y las nuevas técnicas diagnósticas que permiten la detección precoz y la identificación del agente causal con unas tasas de sensibilidad y especificidad difíciles de imaginar cuando empezó a emplearse la AmB-L. Se expone también la introducción de terapias antifúngicas más eficaces incluso para los nuevos grupos de pacientes con alto riesgo de desarrollar IFI.

J.R. Azanza³ realiza una completa revisión de la farmacología clínica de la AmB-L, en la que destaca las características diferenciales con otros fármacos que implican ventajas clínicas de gran interés, como la mejor tolerabilidad sistémica y renal, debido a que la molécula de anfotericina B solo se libera del liposoma cuando se fija al ergosterol de la membrana fúngica. Por tanto, las concentraciones y disponibilidad de la AmB-L son muy elevadas y su volumen de distribución reducido en comparación con las restantes formulaciones de anfotericina B.

Otros aspectos de la seguridad clínica de AmB-L son también indicados en la revisión realizada por B. Suberviola¹⁵. En este trabajo se comentan los efectos adversos más relevantes del fármaco, incluida su toxicidad renal y hepática, así como las reacciones adversas relacionadas con su infusión. La amplia experiencia acumulada en la práctica clínica en estas décadas permite considerar a la AmB-L un fármaco, por lo general, bien tolerado y con una relación óptima de eficacia-seguridad.

En su contribución, C. García-Vidal, L. Vázquez e I. Jarque⁵ ponen de relieve el papel de la AmB-L en el tratamiento de las IFI en los pacientes oncohematológicos. Los autores señalan cómo los numerosos estudios realizados en este grupo de pacientes han generado una evidencia considerable y sólida sobre su eficacia y seguridad. AmB-L se ha convertido en el fármaco antifúngico de referencia en el manejo de la IFI en este contexto, donde destaca también su importante papel en el tratamiento de la IFI de brecha en el paciente oncohematológico.

Los pacientes críticos constituyen otra población en riesgo de desarrollar IFI donde el uso de AmB-L ha permitido un manejo más eficaz de estas graves infecciones. R. Zaragoza, E. Maseda y J. Pemán²⁰ revisan el valor de este fármaco en el tratamiento de la candidemia, la aspergilosis pulmonar invasiva y la candidiasis peritoneal en los pacientes ingresados en UCI. Los autores resaltan la necesidad de personalizar el tratamiento antifúngico en función de las consideraciones farmacológicas, las interacciones, el foco de infección, el agente etiológico y la posibilidad de monitorización de las concentraciones séricas de fármacos.

M. González Vicent y J. T. Ramos⁵ resumen el impacto de la IFI en el paciente pediátrico inmunodeprimido, destacando el rasgo diferencial de la IFI en la población infantil frente a los pacientes adultos y las diferentes modalidades del tratamiento antifúngico en el ámbito pediátrico. Los autores también resaltan las dificultades diagnósticas y terapéuticas de las IFI pediátricas ya que la mayoría de la evidencia publicada en el uso de biomarcadores, técnicas de imagen y estudios farmacocinéticos se basa en la experiencia clínica obtenida en la población adulta.

El papel de la AmB-L en escenarios comprometidos, como la infección del sistema nervioso central, la infección asociada a biopelículas o la infección causada por *C. auris*, es revisado por A. Ruiz-Gaitán y J.L. del Pozo¹⁴. Todas estas situaciones han incrementado su incidencia en los últimos años y se asocian a una elevada morbimortalidad, por lo que es fundamental la utilización de un fármaco antifúngico con actividad fungicida, con un amplio espectro de acción y propiedades farmacocinéticas apropiadas para

atravesar la barrera hematoencefálica o de actuar en el interior de las biopelículas.

El incremento de las mucormicosis en los últimos años es ampliamente reconocido, muchas de ellas en pacientes con factores de riesgo diferentes a los clásicamente observados y también como infección de brecha. M.T. Martín Gómez y M. Salavert Lletí⁸ realizan una completa revisión de la situación actual de estas micosis invasoras donde resaltan la importancia del diagnóstico temprano y del tratamiento antifúngico precoz, con la AmB-L como tratamiento de primera línea, así como del desbridamiento quirúrgico amplio y de otras terapias adyuvantes para disminuir la elevada tasa de mortalidad asociada.

Por último, B. Monge-Maillo y R. López-Vélez¹⁰ revisan el papel de la AmB-L en el tratamiento de la leishmaniasis visceral, una de las enfermedades desatendidas o negligidas (*neglected diseases*) reconocidas por la Organización Mundial de la Salud y que afecta mayoritariamente a poblaciones empobrecidas. Por su eficacia y perfil de seguridad, este fármaco es actualmente el tratamiento de elección de esta grave parasitosis sistémica en todos los países donde se encuentra disponible y puede ser administrado tanto en monoterapia, como en combinación con otros fármacos antiparasitarios ya que ha demostrado sinergia terapéutica.

Podemos concluir que la AmB-L es una herramienta con una gran utilidad terapéutica, totalmente vigente después de treinta años de uso médico y con una sólida base científica acumulada en este tiempo que respalda tanto sus indicaciones iniciales como su adaptación a los nuevos retos que surgen de la cambiante epidemiología de las micosis invasoras^{4,6,13}.

Financiación

La publicación de este artículo ha sido financiada por Gilead. Gilead no ha intervenido o influenciado en el contenido del mismo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, Jiménez-Ortigosa C, Catania J, Booker R, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: Clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin. Infect. Dis.* 2013, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit136>.
- Aversa F, Busca A, Candoni A, Cesaro S, Girmenia C, Luppi M, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome®) at beginning of its third decade of clinical use. *J. Chemother.* 2017;29:131–43, <http://dx.doi.org/10.1080/1120009X.2017.1306183>.
- Azanza JR. Anfotericina B liposomal: farmacología clínica, farmacocinética y farmacodinamia. *Rev. Iberoam. Micol.* 2021.
- García-Vidal C, Vázquez L, Jarque I. Relevancia de la anfotericina B liposomal en el tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras en pacientes hematológicos. *Rev. Iberoam. Micol.* 2021.
- González-Vicent M, Ramos Amador JT. La infección fúngica en el paciente pediátrico inmunodeprimido. *Rev. Iberoam. Micol.* 2021.
- Lackner M, Hagen F, Meis JF, van Den Ende AHGG, Vu D, Robert V, et al. Susceptibility and diversity in the therapy-refractory genus *Scedosporium*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014;58:5877–85, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.03211-14>.
- Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin. Infect. Dis.* 2017;64:134–40, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw691>.
- Martín-Gómez MT, Salavert Lletí M. Mucormicosis: perspectiva de manejo actual y de futuro. *Rev. Iberoam. Micol.* 2021.
- Mesa-Arango AC, Scorzoni L, Zaragoza O. It only takes one to do many jobs: Amphotericin B as antifungal and immunomodulatory drug. *Front. Microbiol.* 2012;3:286, <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2012.00286>.
- Monge-Maillo B, López-Vélez R. Anfotericina B liposomal en el tratamiento de la leishmaniasis visceral. *Rev. Iberoam. Micol.* 2021.
- Perfect JR, Ghannoum M. Emerging Issues in Antifungal Resistance. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2020;34:921–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2020.05.003>.

12. Quiles-Melero I, García-Rodríguez J. Antifúngicos de uso sistémico. *Rev. Iberoam. Micol.* 2021.
13. Rivero-Menendez O, Alastruey-Izquierdo A, Mellado E, Cuenca-Estrella M. Triazole resistance in *Aspergillus* spp.: A worldwide problem? *J. Fungi.* 2016, <http://dx.doi.org/10.3390/jof2030021>.
14. Ruiz-Gaitán AC, del Pozo JL. AmBisome, tres retos: Infección por *Candida auris*, infección del sistema nervioso central e infección asociada a biopelículas. *Rev. Iberoam. Micol.* 2021.
15. Suberviola B. Seguridad clínica de la anfotericina B liposomal. *Rev. Iberoam. Micol.* 2021.
16. Tiago Silva J, Ruiz-Camps I, Aguado JM. Evolución de la infección fúngica invasora en los últimos 30 años. *Rev. Iberoam. Micol.* 2021.
17. Vallabhaneni S, Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Schaffner W, Beldavs ZG, et al. Epidemiology and risk factors for echinocandin nonsusceptible *Candida glabrata* bloodstream infections: Data from a large multisite population-based candidemia surveillance program, 2008-2014. *Open Forum Infect. Dis.* 2015, <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofv163>.
18. Verweij PE, Chowdhary A, Melchers WJG, Meis JF. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: Can we retain the clinical use of mold-active antifungal azoles? *Clin. Infect. Dis.* 2016, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ885>.
19. Walsh TJ, Groll A, Hiemenz J, Fleming R, Roilides E, Anaissie E. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. *Clin. Microbiol. Infect.* 2004;10 Suppl. 1:48–66, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1470-9465.2004.00839.x>.
20. Zaragoza R, Maseda E, Pemán J. Tratamiento antifúngico individualizado en el paciente crítico con infección fúngica invasora. *Rev. Iberoam. Micol.* 2021.