

Revisión

José Ramón Azanza Perea¹
José Barberán²

Anfotericina B forma liposómica: un perfil farmacocinético exclusivo. Una historia inacabada.

¹Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universidad de Navarra

²Servicio de Medicina Interna. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid

RESUMEN

La anfotericina B en su formulación liposómica continúa siendo un fármaco de referencia en el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas a pesar del tiempo transcurrido desde que se desarrolló. La ausencia de resistencias de los hongos, la farmacocinética, y el mejor perfil de tolerabilidad en relación con el resto de formulaciones de anfotericina B, son motivos suficientes para justificar su protagonismo. El liposoma que contiene la anfotericina B liposómica es muy estable en relación con la presencia de colesterol y los fosfolípidos no presentan termolabilidad, por ello la anfotericina B apenas está presente en forma libre (<1%) lo que explica la baja incidencia de efectos relacionados con la administración y la reducción de la incidencia de nefrotoxicidad (mitad que con la anfotericina B complejo lipídico) y que incluso en algún estudio a dosis de 1 mg/kg se ha mostrado inexistente. Este perfil justifica concentraciones plasmáticas muy elevadas y un volumen de distribución y aclaramiento reducidos, con una semivida de eliminación muy prolongada. Existen evidencias que señalan que el liposoma a través de la anfotericina B es capaz de fijarse al ergosterol presente en membrana de hongo y sólo en ese momento se produciría la liberación del antifúngico que ejercería su efecto farmacológico.

Palabras clave: Anfotericina B liposómica, farmacocinética, infección fúngica invasora

Liposomal amphotericin B: a unique pharmacokinetic profile. An unfinished story.

ABSTRACT

Amphotericin B in its lipid formulation continues to be the reference drug in the treatment of systemic fungal infections

Correspondencia:
José Ramón Azanza Perea
Servicio de Farmacología Clínica
Clínica Universidad de Navarra
Avenida Pío XII s/n - 31008 Pamplona
Tfno.: 948 296 695
Fax: 948 296 500

E-mail: jrazanza@unav.es

despite the time elapse since the development of this compound. The absence of fungal resistance, pharmacokinetics, and the better tolerability profile as compared with the remaining formulations of amphotericin B are sufficient reasons to justify its prominent therapeutic role. The liposome containing liposomal amphotericin B is very stable in relation to the presence of cholesterol and phospholipids are not thermolabile, so that free amphotericin B is almost inexistent (< 1%), which explains the reduced incidence of effects related to the drug administration, and a reduction in the incidence of nephrotoxicity (half than that with amphotericin B lipid complex) and that even in some studies at doses of 1 mg/kg has been shown to be negligible. This profile explains the very high plasma drug concentrations and the reduced distribution volume and clearance, with a very prolonged elimination half-life. There are evidences showing that the liposome through amphotericin B is capable of binding to ergosterol present in the fungal membrane and only at this moment would be the antifungal released to exert its pharmacological effects.

Key words: liposomal amphotericin B, pharmacokinetic, invasive fungal infection

INTRODUCCIÓN

El tratamiento antifúngico de las infecciones sistémicas ha visto poblarse, en la última década, de nuevos fármacos que aportan oportunidades específicas en el tratamiento de estas enfermedades. Sin embargo, aún en la actualidad y especialmente en el paciente más grave, anfotericina B (AmB) sigue siendo uno de los fármacos de referencia. Bien es cierto que en los últimos años ha desaparecido la formulación inicial; deoxicolato (AmB-Doc), que era eficaz pero que generaba diversos tipos de problemas a menudo tan graves, que algún médico podía llegar a preguntarse si no era mejor la enfermedad que su tratamiento. No obstante, las formulaciones lipídicas que en nuestro país son la liposómica (AmB-Lip) y el complejo lipídico (AmB-Clp), siguen estando plenamente vigentes.

Revisar un aspecto tan elemental como el comportamiento farmacocinético de un fármaco que lleva más de 10 años

comercializado puede resultar para el lector un tanto irrelevante o incluso innecesario a no ser que existan evidencias recientes que permitan explicar cuestiones que en el tiempo han permanecido sometidas a la incertidumbre. Ésta puede ser la situación de AmB-Lip, fármaco que ha mostrado en muchos estudios una eficacia relevante y en comparación al resto de formulaciones de anfotericina B, una tolerabilidad aceptable sin que fuese posible aportar evidencias claras sobre el origen de estas diferencias.

El objetivo de este artículo es por tanto, revisar la farmacología de la formulación liposómica, intentando explicar, en base a los resultados obtenidos en diferentes estudios, las características que la hacen diferente y que pueden permitir afirmar que es un fármaco con una historia inacabada.

ANTECEDENTES

Las formas lipídicas de anfotericina B surgieron desde hace ya más de 10 años, con el objetivo exclusivo de intentar reducir la toxicidad de este fármaco, permitiendo, de esta manera, la administración de dosis elevadas para optimizar su eficacia antifúngica. Los antecedentes más lejanos se localizan en algunos intentos de administración de AmB-Doc asociada a lípidos, dentro de formulaciones de administración IV comerciales¹⁻³. Estas primeras iniciativas permitieron el desarrollo de otras formulaciones como AmB-Lip que ya en los estudios⁴ mostraban su mejor tolerabilidad con una dosis letal 50 (DL50) en ratas o ratones de 50 y >175 mg/kg, cuando con la formulación convencional era muy inferior 1,6-2,3 mg/kg. El mismo autor, en un estudio de dosis múltiples, describía la ausencia de mortalidad entre los ratones cuando recibían 14 dosis consecutivas de 25 o 50 mg/kg de AmB-Lip.

En las primeras fases de experimentación clínica durante el año 1997, se comprueba⁵ como AmB-Lip administrada a dosis de 1 mg/kg y 3 mg/kg en el tratamiento de la fiebre de origen desconocido en paciente neutropénico, comparada con AmB-Doc administrada a dosis de 1 mg/kg, presenta un perfil de efectos adversos muy favorable ya que se observan diferencias estadísticamente significativas en la incidencia global de los mismos. Al mismo tiempo, la comparación entre los dos tipos de dosis usadas de AmB-Lip permite observar que la incidencia de efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, siendo particularmente llamativo que con la dosis de 1 mg la incidencia de nefrotoxicidad era nula entre los pacientes que no recibían asociado ningún otro fármaco nefrotóxico. La administración de 3 mg/kg aumentaba la incidencia de nefrotoxicidad de forma global (3%) y también entre los pacientes tratados con otros fármacos nefrotóxicos, aunque la incidencia era significativamente menor a la observada entre los pacientes tratados con anfotericina B convencional.

FORMULACIONES LIPÍDICAS DE ANFOTERICINA B

Resultados como el descrito permitieron el desarrollo de formulaciones lipídicas aunque en España solo llegaron a comercializarse dos de ellas: complejo lipídico y liposómica.

La estructura de los lípidos de ambas formulaciones es diferente; el complejo lipídico contiene 1- α -dimiristoilfosfatidilcolina y 1- α -dimiristoilfosfatidilglicerol, y la forma liposómica fosfatidilcolina, colesterol y diestearoilfosfatidilglicerol. Esta diferencia justifica un tamaño molecular muy grande en el caso del complejo 1,6-11 μ m, frente al reducido del liposoma 55-75 nm. Esto explica la existencia de diferencias evidentes en el comportamiento farmacocinético. Además, la presencia de colesterol en el liposoma es responsable de proporcionar gran estabilidad a esta macroestructura que, como se describirá a continuación, será por ello capaz de mantener en su interior a la anfotericina B impidiendo su presencia libre en el plasma lo que puede explicar algunas de las ventajas en la tolerabilidad de esta formulación.

El complejo lipídico se forma en ausencia de colesterol y en él participa el 1- α -dimiristoilfosfatidilcolina, lo que explica que la estabilidad de esta macroestructura sea dependiente de la temperatura ya que este fosfolípido tiene una temperatura límite de transición de 23° C (vs. una temperatura de 55°C que muestra la fuerte estabilidad de la formulación liposómica), por tanto la temperatura corporal sería una fuente potencial de inestabilidad del complejo lipídico, una vez que está en el interior del organismo, y con ello del riesgo asociado de anfotericina B libre⁶.

Existen algunos hallazgos que parecen ratificar esta circunstancia (figura 1). Las diferencias de tolerabilidad entre estos fármacos se han comunicado en un modelo que estudia la liberación de potasio como consecuencia del efecto de tóxico sobre células de la sangre humana⁷. En él se comprueba como la exposición de las células a la formulación liposómica no genera liberación de potasio a lo largo del tiempo, a diferencia de lo que sucede con el complejo lipídico (0,1 mg/l) o la dispersión coloidal, otra formulación lipídica no disponible en España, y con la exposición a anfotericina B deoxicolato. Se da la circunstancia que las condiciones en las que se realizó este estudio fueron especialmente desfavorables en el caso de la formulación liposómica, ya que se utilizaron concentraciones hasta 8 veces superiores a las de las restantes formulaciones lipídicas y 80 veces superiores a las de AmB-Doc. Los autores concluyen que exceptuando AmB-Lip que parece no tener toxicidad intrínseca frente a las diferentes células, las demás producen de una forma tiempo-dependiente, una liberación muy importante de potasio como consecuencia de la alteración de la permeabilidad de las membranas celulares.

Probablemente estos hallazgos explican los resultados de un estudio en el que se comparó en un ensayo randomizado, doble ciego, la eficacia y tolerabilidad de AmB-Lip con las del complejo lipídico, en el tratamiento de pacientes con neutropenia febril. Se administraron dosis de 5 mg/kg/día de las dos formulaciones en un número de pacientes que se aproximaba

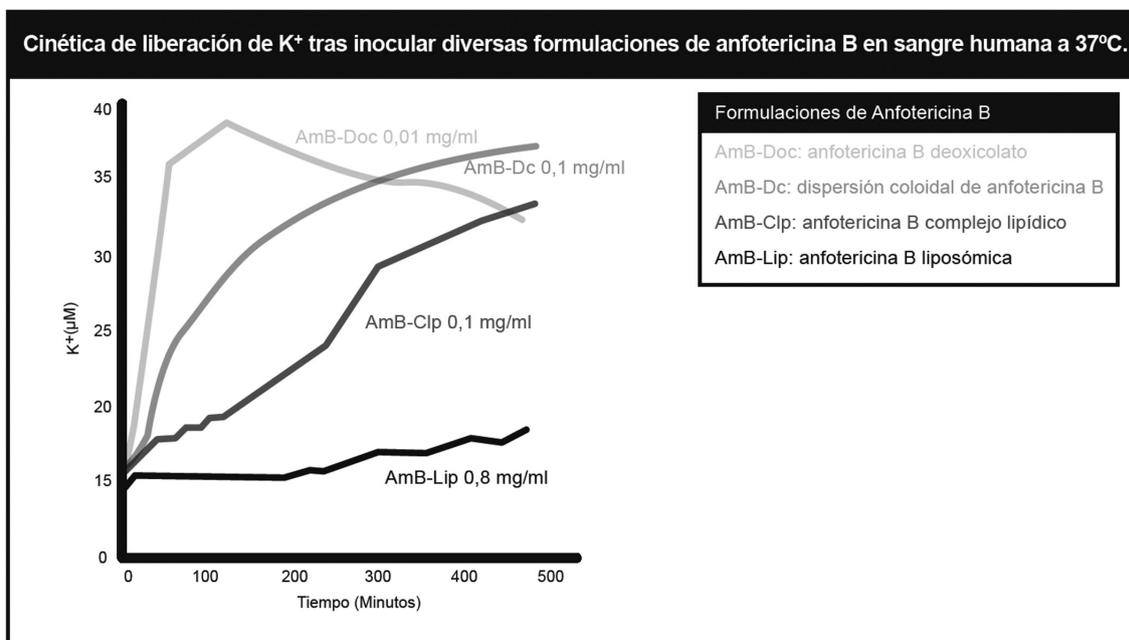


Figura 1

Toxicidad intrínseca expresada como liberación de K⁺.

al centenar. Debe recordarse que para esta indicación la dosis de la formulación liposómica es de 1-3 mg/kg/día frente a los 5 mg/kg/día del complejo lipídico. Entre los resultados de efectos adversos se observaron diferencias con significación estadística en la presencia de escalofríos, fiebre, y en la de nefrotoxicidad. En este último caso y considerando la elevación del valor de creatinina basal en 2 veces, con AmB-Clp la incidencia fue de más del doble⁸.

FARMACOCINÉTICA DE AMB-LIP

No es sencillo identificar cual es la fuente exacta de las diferencias en la tolerabilidad entre AmB-Lip y las restantes formulaciones, aunque probablemente se deban, al menos en parte, al diferente comportamiento farmacocinético de cada una de ellas, evidente cuando se comparan los parámetros farmacocinéticos más convencionales (tabla 1). Al revisar los datos incluidos en la tabla se puede comprobar que AmB-Lip, alcanza concentraciones plasmáticas mucho más elevadas que las otras dos formulaciones; complejo lipídico y deoxicolato, y que al mismo tiempo, las concentraciones que se consiguen con estas dos son parecidas. Del mismo modo, el volumen de distribución de AmB-Lip es muy inferior que el de las otras dos, mientras que el área bajo la curva (AUC) es mucho más grande.

En otro estudio¹¹ se compararon los parámetros farmacocinéticos alcanzados en sujetos sanos, cuando se administró la formulación liposómica a dosis de 2 mg/kg y la formulación deoxicolato a dosis de 0,6 mg/kg. En este estudio se determi-

naron las concentraciones plasmáticas a lo largo de 168 h (7 días) después de la administración que fue realizada en ambos casos, por vía IV en perfusión de 2 horas de duración. Se describieron diferencias estadísticamente significativas muy notables (tabla 2). El valor de la concentración plasmática máxima fue de $22,9 \pm 10$ mg/L en el caso de AmB-Lip, frente a $1,43 \pm 0,2$ mg/L en la formulación deoxicolato. Esta diferencia resultó notable si consideramos que la dosis administrada de AmB-Lip; 2 mg/kg, era aproximadamente 3 veces superior a la formulación convencional.

Las diferencias en los valores de concentraciones se tradujeron en diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en el volumen de distribución; 50 ± 19 ml/kg para la formulación liposómica frente a 136 ± 60 ml/kg en la formulación convencional. Sucedió exactamente lo mismo en el caso del aclaramiento del fármaco, que alcanzó un valor de $0,48 \pm 0,46$ ml/min kg en el caso de la formulación liposómica, frente a $5,4 \pm 0,91$ en el caso de formulación convencional. Estas cifras reflejaron comportamientos farmacocinéticos muy distintos para anfotericina B, aunque de forma característica incidieron poco sobre la semivida de eliminación que alcanzó 152 ± 116 h para la AmB-Lip y 127 ± 30 h para la formulación convencional.

La farmacocinética de AmB-Lip no es lineal, ya que en un estudio realizado en pacientes neutropénicos el AUC del fármaco aumentó por encima del incremento de la dosis cuando este parámetro se valoró el primer día; que pasó de 27 ± 14 mg/l h con 1 mg/kg a 476 ± 371 mg/l h, con la administración de 7,5 mg/kg. Además, el AUC aumentó a lo largo del tiempo

Tabla 1	Parámetros farmacocinéticos de anfotericina B ^{9,10} .			
	Dosis (mg/kg)	C _{máx} (mg/L)	V _{ss} (l/kg)	AUC ₀₋₂₄ (mg·h/ml)
AmB-Doc	0,6	1,1	5,1	17
AmB-Lip	1	12,2	0,14	211
	2,5	31,4	0,16	419
	5	83	0,1	523
AmB-Clp	1,2	2,2	20	6,7
	2,5	2,4	23	6,8
	5	1,7	---	9,5

Tabla 2	Farmacocinética comparada de AmB-Lip y AmB-Doc		
Parámetro	AmB-Lip 2 mg/kg	AmB-Doc 0,6 mg/kg	P
C _{max} (mg/L)	22,9 ± 10	1,43 ± 0,2	< 0,01
V _{ss} (ml/kg)	774 ± 550	1807 ± 239	< 0,05
Cl _r (ml/h kg)	0,495 ± 0,25	4,1 ± 0,68	< 0,01
F orina	0,0533 ± 0,006	0,32 ± 0,06	< 0,01
F heces	0,047 ± 0,04	0,43 ± 0,11	< 0,01

cuando se administró la misma dosis, siendo el valor de acumulación de 2-3 veces, excepto para la dosis más alta¹².

Los diversos autores coinciden en destacar que anfotericina B cuando se administra en forma liposómica presenta una biodisponibilidad mucho más elevada y su volumen de distribución y su aclaramiento son muy reducidos. Se señala como hipótesis general, que probablemente la capacidad de liposoma para ser secuestrado de la circulación por células y tras ello ser transportado a compartimentos profundos, podría ser la causa de las diferencias.

1. Distribución

En un estudio en voluntarios sanos¹¹, se ha evaluado el modo en el que se encuentra anfotericina B en la sangre cuando se administran dosis de 2 mg/kg de AmB-Lip por vía IV durante 2 h. En este estudio se comprueba que la gran mayoría de la anfotericina B plasmática se halla dentro de los liposomas. La proporción de fármaco ubicado fuera del liposoma es escasa, y además, se encuentra en su gran mayoría fijado a proteínas plasmáticas, concretamente a lipoproteínas. De hecho la fracción libre, expresada en este caso como concentración plasmática de anfotericina B libre, no supera los 0,01 mg/L en ningún momento postadministración del fármaco, aunque se mantienen estos valores hasta 168 h después de la infusión. Se ha comprobado que el liposoma actúa como un elemento transportador aún dentro de las células impidiendo la liberación de anfotericina B de su interior hasta que no se fija a las

células fúngicas¹³, por ello la exposición a anfotericina B libre es muy reducida (<1%), lo que explicaría la baja toxicidad de esta formulación liposómica frente a las restantes¹³.

La escasa proporción de fármaco libre no limita la difusión de AmB-Lip a los tejidos tal y como se ha demostrado en varios estudios realizados en animales de experimentación y en el ser humano. La administración de 5 mg/kg de AmB-Lip o 1 mg/kg de formulación deoxicolato a conejos¹⁴, produce concentraciones muy distintas en muestras de diversos tejidos. En hígado la concentración de la forma liposómica es mucho más elevada (239 ± 39 mg/L frente a 33 ± 6,4 mg/L); en cerebro se alcanza 2,33 ± 0,51 mg/L frente a concentraciones muy reducidas, por debajo del límite de cuantificación (< 1 mg/L) de anfotericina B deoxicolato. En el caso de la concentración en el parénquima renal los resultados se invierten, puesto que en el caso de AmB-Lip la concentración es muy inferior que la conseguida con la administración de deoxicolato (0,87 ± 0,61 mg/L frente a 12,7 ± 4,6 mg/L). Este autor establece la hipótesis de que la reducida incidencia en nefrotoxicidad de AmB-Lip podría relacionarse con la escasa entidad de las concentraciones que la anfotericina B alcanza con esta formulación, en el riñón.

Se ha evaluado la distribución de AmB-Lip administrada a dosis de 5 mg/kg, en diferentes componentes del tejido respiratorio, comparándola con la alcanzada por otros tipos de AmB, administrados a la misma dosis de 5 mg/kg, y en el caso de la formulación convencional a dosis de 1 mg/kg¹⁵. Probablemente el resultado más significativo fue la presencia de concentraciones adecuadas en el pulmón, en el interior de macrófagos alveolares y en el lavado broncoalveolar, aunque fue AmB-Lip la única formulación que alcanzó concentraciones en este último, superiores a 1 mg/L, concretamente 2,8 mg/L.

Otros estudios^{16,17} ratificaron los resultados de la distribución de AmB-Lip con hallazgos que confirman la presencia de concentraciones elevadas en hígado y bazo, menores en tejido pulmonar e inferiores en el riñón, todo ello en diversas especies de animales de experimentación.

Es interesante destacar, considerando que las infecciones invasivas producidas por algunos hongos pueden tener una especial predisposición a afectar al tejido nervioso, la capacidad de anfotericina B para alcanzar concentraciones terapéuticas en el cerebro. Utilizando un modelo de meningoencefalitis por *Candida albicans* en el conejo¹⁸, se comparó la penetración en el sistema nervioso central de anfotericina B deoxicolato, 1 mg/kg/día y de AmB-Lip, 5 mg/kg/día. Con esta última, se consiguieron concentraciones próximas a 2 µg/g frente a cifras mucho más reducidas, hasta 10 veces inferiores, en el caso del complejo lipídico y en el de anfotericina B deoxicolato. Las concentraciones detectadas en líquido cefalorraquídeo de todas las formulaciones en los casos controles fueron inferiores

Tabla 3 Concentraciones de anfotericina B. Muestras tomadas 7 horas después de la administración de anfotericina B deoxicolato (AmB-Doc), complejo lipídico (AmB-CL) y anfotericina B liposómica (AmB-Lip)¹⁸.

Fármaco	Médula ósea (µg/g)	Hígado (µg/g)	Grasa (µg/g)	Plasma (mg/L)
AmB-Doc	8 ± 1,7 (5,7)	26,9 ± 4,8 (19,2)	1,2 ± 0,3 (0,86)	1,4 ± 0,3
AmB-Clp	35,4 ± 12,7 (42,1)	57,9 ± 5,3 (68,9)	2,1 ± 1,3 (2,5)	0,84 ± 0,1
AmB-Lip	39,5 ± 4,7 (0,66)	59,8 ± 6,9 (1)	8,9 ± 1,9 (0,15)	59,5 ± 1,8

a 0,1 mg/L. Además, no se detectó un incremento significativo de las mismas cuando el experimento se realizó sobre animales infectados con *C. albicans*.

Se ha evaluado la incapacidad de AmB-Lip para distribuirse a otros territorios que acostumbran ser localizaciones propias de algunas infecciones fúngicas como es el caso de la médula ósea¹⁹ y del ojo²⁰. En el segundo caso, la administración a conejos de las tres formulaciones señaló la falta de penetración en ausencia de inflamación ocular y como cuando ésta estaba presente, la concentración de AmB-Lip superaba a la alcanzada con deoxicolato o complejo lipídico, tanto en el humor vítreo como en el humor acuoso. Las concentraciones en el caso de AmB-Lip eran de 1,25 y 0,5 mg/L, en cada uno de los humores, respectivamente. Se ha estudiado la difusión de anfotericina B en médula ósea y tejido graso²⁰ comprobándose (tabla 3) la presencia de concentraciones muy elevadas en la primera, prácticamente similares con las dos formulaciones lipídicas, mientras que existieron diferencias en el tejido graso en el que de nuevo AmB-Lip alcanzó concentraciones superiores a las de AmB-Clp.

Uno de los primeros estudios que evaluó la distribución de AmB-Lip en el ser humano se llevó a cabo sobre material obtenido en la autopsia realizada a un paciente que había fallecido tras ser tratado con este fármaco, y que había presentado un fallo primario del injerto tras trasplante hepático²¹. Los autores encontraron concentraciones muy elevadas en hígado (105 µg/g) que eran muy superiores a las detectadas en riñón; 12,6 µg/g mientras que las de pulmón eran intermedias (69 µg/g). De hecho en otro estudio realizado en pacientes sometidos a resección pulmonar por presentar cáncer de pulmón²² la administración en diferentes horas previas a la cirugía permitió comprobar la presencia de concentraciones de AmB-Lip que en su práctica totalidad superaban 1 mg/L con independencia del tiempo transcurrido desde la administración, que en alguno de los pacientes fue de hasta 24 h.

Un resultado interesante es el que describe el diferente patrón de distribución de AmB-Lip en el pulmón considerando el tejido infectado y el sano²³, que se ha logrado determinar en el material de resección pulmonar en un paciente que presentaba un aspergiloma, obtenido tras la administración de AmB-Lip durante 49 días a dosis que oscilaron entre 2,8 y 4,7 mg/kg. La concentración plasmática al final de la infusión era de 60 mg/L y la mínima previa a la dosis de 32,8 mg/L. La concentración en el tejido pulmonar resecado fue de 86,2 µg/g en la zona no infectada frente a 316 µg/g en el área afectada por

la infección aspergilar. Se ha descrito la presencia de concentraciones de AmB-Lip en el líquido pleural de una paciente con empiema producido por un zigomycete que oscilaban entre 2 y 5 mg/L²⁴.

Una característica que llama la atención y que se detecta en todos los estudios realizados es la escasa concentración que AmB-Lip alcanza en el parénquima renal. La explicación a este hecho puede encontrarse en la capacidad que muestra AmB-Lip y no anfotericina B no liposómica, para inhibir actividad de la proteína de transferencia de lípidos. Esta inhibición justifica que AmB-Lip que circula fijada a lipoproteínas de alta densidad (HDL) no puede ser transferida a lipoproteínas de baja densidad (LDL). Puesto que las células renales expresan de forma especial receptores para LDL y no para HDL, la AmB-Lip vería con ello dificultada su penetración en las células mencionadas, derivándose de ello el menor riesgo de efectos adversos²⁵.

2. Eliminación

La eliminación de AmB-Lip se produce con gran lentitud y por vías difíciles de precisar. En un estudio realizado en voluntarios sanos, se compararon los perfiles de eliminación de AmB-Lip (2 mg/kg por vía IV) con los de AmB-Doc (0,6 mg/kg vía IV), comprobándose la presencia de AmB-Lip en heces y orina en porcentajes inferiores al 5% (tabla 4) y eso a lo largo de las 168 horas (7 días) posteriores a la administración del fármaco. En el caso de la forma AmB-Doc estos valores se situaron en el 20,6 y 42,5% respectivamente²⁶. Dicho de otro modo más evidente, transcurridos 7 días de la administración de una dosis de AmB-Lip con los medios disponibles sólo se explica la eliminación de un porcentaje de alrededor del 10% entre orina y heces y esta información es compatible con la estimación de un valor de semivida de eliminación, tiempo que tarda en reducirse a la mitad la concentración plasmática en la fase de eliminación, que supera las 120 horas (más de 5 días).

Es difícil con la información disponible, explicar con detalle los eventos que sufre este fármaco en su proceso de eliminación pero todo indica que gracias a la estabilidad de liposoma y a la presencia de transporte intracelular, AmB-Lip debe permanecer dentro del liposoma durante largos periodos de tiempo, liberándose en circunstancias muy concretas. En este supuesto podría ser más favorable administrar dosis en intervalos de tiempo más prolongados. Este planteamiento ha sido evaluado en dos estudios^{27,28} en los que se ha comparado el comportamiento farmacocinético de la administración de dosis elevadas 15 mg/kg en dosis única, frente a la administración diaria de 1 mg/kg durante

Tabla 4 Eliminación de anfotericina B¹¹.

Fuente	AmB-Lip	AmB-Doc	P
Orina	4,5 ± 0,6	20,6 ± 3,6	< 0,01
Heces	4 ± 3,8	42,5 ± 11,2	< 0,01

14 días. En uno de ellos, las concentraciones alcanzadas en la mucosa oral fueron similares en el día 7, cuando el valor de la C_{min} plasmática resultaba claramente diferentes: 4,3 ± 6,5 mg/L en la administración diaria, frente a 0,49 ± 0,19 mg/L cuando la dosis se había administrado 7 días antes. En el día 14 las concentraciones en la mucosa oral eran ligeramente inferiores en la administración de dosis única (12 frente a 16 mg/L) aunque en ese día no se detectaba anfotericina B en el plasma. Los resultados del otro estudio fueron superponibles.

Dentro de las formas especiales de administración merece la pena señalar el estudio que en la actualidad se está realizando con una pauta de dosificación bisemanal de 5 mg/kg/día, con el que se pretende demostrar la eficacia y tolerabilidad en profilaxis en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. (<http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT01259713?term=ambiguard&rank=1>).

Tal y como cabría esperar de un fármaco con estas características; la ausencia de eliminación renal y el elevado tamaño de la estructura que lo transporta, hacen que el impacto de la insuficiencia renal sea mínimo y tampoco se espera que sea relevante el efecto de la hemodiálisis o el de cualquier otra técnica de depuración externa²⁹⁻³².

RELACIONES ESTRUCTURA, FARMACOCINÉTICA Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

En 1994⁶ se publicó un artículo en el que utilizando diferentes medios de tinción, se comprobó como anfotericina B unida al liposoma era capaz de romper la membrana y entrar dentro de la célula fúngica, acompañando al material lipídico, frente a la incapacidad del liposoma por sí sólo para romper la membrana, por lo que el liposoma sin anfotericina B continuaba adherido a la superficie de *Aspergillus fumigatus*.

Más recientemente, en 2010³³, se comunican los resultados de otro estudio en el que se evalúa en un modelo *in vivo* de aspergilosis pulmonar invasiva, la capacidad de fijación de las diferentes anfotericinas, incluyendo la anfotericina liposómica, a las hifas, observándose que la del liposoma es muy elevada.

Se ha comprobado en un modelo *in vitro* en el que se utilizó *Saccharomyces cerevisiae*³⁴, que la transferencia de AmB desde el liposoma convencional ocurre cuando han transcurrido al menos 3 horas desde que se fija al exterior de la célula del hongo sin que exista rotura de la arquitectura del liposoma. La incorporación de AmB a liposomas ricos en ergosterol se acompaña de una reducción significativa

del efecto antifúngico en comparación con la formulación de AmB-Lip, lo que se interpreta como una reducción de la cantidad de AmB transferida al interior de la levadura como expresión de la afinidad del antifúngico por el ergosterol; 10 veces mayor que por el colesterol³⁵. Por último, los autores señalan que la transferencia de AmB desde la formulación liposómica a la membrana de la levadura se produce sin alteración de la estructura del liposoma. Los datos *in vitro* muestran que la eficacia de la formulación lipídica esta relacionada con la capacidad del liposoma de alcanzar las células fúngicas¹³.

Se ha descrito³⁶ que el liposoma utilizado en la formulación de Ambisome produce un efecto beneficioso frente a *Aspergillus fumigatus* en un modelo *in vivo* de ratón, planteándose la hipótesis de un efecto del mismo sobre la actividad de los polimorfonucleares.

FORMAS ESPECIALES DE ADMINISTRACIÓN

La necesidad de utilizar antifúngicos para el tratamiento e incluso para la profilaxis de infecciones respiratorias producidas por hongos, ha hecho de la administración inhalatoria una vía atractiva.

El uso de AmB-Lip por vía inhalatoria se estudió primero en animales de experimentación en los que mostró buena tolerancia con ausencia de absorción sistémica manifestada por la inexistencia de concentraciones plasmáticas y una semivida de eliminación muy prologada³⁷.

Se han publicado los resultados de un estudio realizado en 27 pacientes que habían recibido un trasplante pulmonar que fueron tratados con 25 mg tres veces por semana de AmB-Lip por vía inhalatoria, hasta el día 60 postrasplante, 25 mg una vez por semana entre los días 60 y 180, y 25 mg cada 2 semanas se forma permanente. Las concentraciones determinadas sobre el material recogido tras broncoscopia alcanzaron 9-11 mg/L en el segundo día y 3-4 mg/L en el día 14. Sólo se detectaron indicios del fármaco en el plasma³⁸. Estos mismos autores publicaron los resultados de otro estudio realizado en 104 pacientes que precisaban profilaxis de Aspergilosis en relación con trasplante de pulmón, en los que la administración de 25 mg tres veces por semana los primeros 60 días postrasplante, 25 mg 1 vez por semana hasta el día 180 y posteriormente cada 2 semanas, se mostraba eficaz y bien tolerado³⁹.

Otro estudio evaluó la eficacia y tolerancia de AmB-Lip administrada por vía inhalatoria (12,5 mg dos días consecutivos por semana) comparándola con placebo, en la profilaxis de la aspergilosis pulmonar en pacientes con trasplante de médula ósea⁴⁰. Se incluyeron 271 pacientes con 407 episodios de neutropenia, detectándose diferencias con significación estadística en la incidencia de infección pulmonar por *Aspergillus* que se redujo en el grupo tratado con AmB-Lip. Posteriormente el mismo grupo publicó los resultados de un estudio de tolerabilidad en el que la presencia de tos fue el único efecto adverso imputable a AmB-Lip inhalada, que se presentó con mayor frecuencia frente a placebo⁴¹.

Tabla 5	Propiedades comparadas de las diferentes formulaciones de AmB.		
	AmB-Doc	AmB-Clp	AmB-Lip
Eficacia	+++	+++	+++
Nefrotoxicidad	+++	++	+
Efectos adversos infusionales	+++	++	±

CONCLUSIONES

Es evidente que la historia de AmB-Lip está inacabada puesto que aún en nuestros días y después de haber sido utilizada durante más de 10 años, todavía seguimos sin terminar de conocer cuales son las circunstancias específicas que concurren en este fármaco que justifican las diferencias en su comportamiento con las de otras formulaciones de anfotericina. A tenor de los conocimientos actuales se pueden avanzar hipótesis interesantes según las que esta formulación sería especialmente estable en relación con la presencia de colesterol y de fosfolípidos poco termolábiles. De este modo el fármaco una vez presente en la sangre del paciente, pasaría a ser transportado en el interior de células con las que terminaría accediendo a los diferentes tejidos corporales alcanzado en ellos, incluso en el parénquima cerebral, concentraciones adecuadas. La presencia de inhibición en la actividad de una proteína de transferencia facilitaría que la parte que no ha penetrado en el interior de células sea transportada por HDL. La ausencia de receptores para esta lipoproteína en la membrana de células renales junto con la escasa cantidad de fármaco libre en el plasma (<1%), facilitaría la consecución de concentraciones reducidas en el parénquima renal y con ello la menor nefrotoxicidad. La actividad de fármaco no se vería especialmente mermada por la escasa proporción de fármaco libre ya que la especial afinidad de la anfotericina B por el ergosterol, mayor que la del colesterol, facilitaría la liberación del antifúngico ante la presencia del componente específico de la membrana del hongo (tabla 5). El liposoma actúa por tanto, como un elemento transportador y no libera la anfotericina B de su interior hasta que llega a las células fúngicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Caillot D., Casasnovas O, Solary E, Chavanet P, Bonnotte B, Reny G, et al. Efficacy and tolerance of an amphotericin B lipid (intra-lipid) emulsion in the treatment of candidaemia in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31:161-9.
- Ayestarán A., López RM, Montoro JB, Estibalez A, Pou L, Julià A, et al. Pharmacokinetics of conventional formulation versus fat emulsion formulation of amphotericin B in a group of patients with neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:609-12.
- Chavanet PY, Garry I, Charlier N, Caillot D, Kisterman JP, D'Athis M, et al. Trial of glucose versus fat emulsion in preparation of amphotericin B for use in HIV infected patients with candidiasis. *Br Med J* 1992; 305:921-5.
- Proffitt RT, Satorius A, Chiang SM, Sullivan L, Adler-Moore JP. Pharmacology and toxicology of a liposomal formulation of amphotericin B (AmBisome) in rodents. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28 (Suppl B):49-61.
- Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997; 98:711-8.
- Adler-Moore J. AmBisome targeting to fungal infections. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14 (Suppl 5):S3-7.
- Jensen GM, Skenes CR, Bunch TH, Weissman CA, Amirghahari N, Satorius A, et al. Determination of the relative toxicity of amphotericin B formulations: a red blood cell potassium release assay. *Drug Delivery* 1999; 6:81-8.
- Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A, et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *L Amph/ABLC Collaborative Study Group. Clin Infect Dis* 2000; 31:1155-63.
- Janknegt R, de Marie S, Bakker-Woudenberg IA, Crommelin DJ. Liposomal and lipid formulations of amphotericin B. *Clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet* 1992; 23:279-91.
- Adedoyin A, Bernardo JF, Swenson CE, Bolsack LE, Horwith G, DeWit S, et al. Pharmacokinetic profile of ABELCET (amphotericin B lipid complex injection): combined experience from phase I and phase II studies. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:2201-8.
- Bekersky I, Fielding RM, Dressler DE, Lee JW, Buell DN, Walsh TJ. Pharmacokinetics, excretion, and mass balance of liposomal amphotericin B (AmBisome) and amphotericin B deoxycholate in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 828-33.
- Walsh TJ, Yeldandi V, McEvoy M, Gonzalez C, Chanock S, Freifeld A, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of a small unilamellar liposomal formulation of amphotericin B (AmBisome) in neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2391-8.
- Adler-Moore J, Proffitt RT. AmBisome: liposomal formulation, structure, mechanism of action and pre-clinical experience. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49(suppl 1):21-30.
- Lee JW, Amantea MA, Francis PA, Navarro EE, Bacher J, Pizzo PA, et al. Pharmacokinetics and safety of a unilamellar liposomal formulation of amphotericin B (AmBisome) in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:713-8.
- Groll AH, Lyman CA, Petraitis V, Petraitiene R, Armstrong D, Mickiene D, et al. Compartmentalized intrapulmonary pharmacokinetics of amphotericin B and its lipid formulations. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:3418-23.
- Bekersky I, Boswell GW, Hiles R, Fielding RM, Buell D, Walsh TJ. Safety, toxicokinetics and tissue distribution of long-term intravenous liposomal amphotericin B (AmBisome): a 91-day study in rats. *Pharm Res* 2000; 12: 1494-502.
- Boswell GW, Buell D, Bekersky I. AmBisome (liposomal amphotericin B): a comparative review. *J Clin Pharmacol* 1998; 38:583-92.

18. Groll AH, Giri N, Petraitis V, Petraitiene R, Candelario M, Bacher JS, et al. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental *Candida albicans* infection of the central nervous system. *J Infect Dis* 2000; 182:274-8.
19. Groll AH, Mickiene D, Piscitelli SC, Walsh TJ. Distribution of lipid formulations of amphotericin B into bone marrow and fat tissue in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:408-10.
20. Goldblum D, Rohrer K, Frueh BE, Theurillat R, Thormann W, Zimmerli S. Ocular distribution of intravenously administered lipid formulations of amphotericin B in a rabbit model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 12: 3719-23.
21. Heinemann V, Bosse D, Jehn U, Debus A, Wachholz K, Forst H, Wilmanns W. Enhanced pulmonary accumulation of liposómica amphotericin B (AmBisome) in acute liver transplant failure. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40:295-7.
22. Demartini G, Lequaglie C, Brega Massone PP, Scaglione F, Franchini F. Penetration of amphotericin B in human lung tissue after single liposómica amphotericin B (AmBisome) infusion. *J Chemother* 2005; 17:82-5.
23. Watanabe A, Matsumoto K, Igari H, Uesato M, Yoshida S, Nakamura Y, et al. Comparison between concentrations of amphotericin B in infected lung lesion and in uninfected lung tissue in a patient treated with liposómica amphotericin B (AmBisome). *Int J Infect Dis* 2010; 14 (Suppl 3): e220-3.
24. Moriyama B, Torabi-Parizi P, Pratt AK, Henning SA, Pennick G, Shea YR, et al. Pharmacokinetics of liposómica amphotericin B in pleural fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1633-5.
25. Wasan KM, Morton RE, Rosenblum MG, Lopez-Berestein G. The Interaction of Liposómica Amphotericin B and Serum Lipoproteins within the Biological Milieu. *J Drug Target* 1994; 2:373-380.
26. Bekersky I, Fielding RM, Dressler DE, Lee JW, Buell DN, Walsh TJ. Plasma protein binding of amphotericin B and pharmacokinetics of bound versus unbound amphotericin B after administration of intravenous liposómica amphotericin B (AmBisome) and amphotericin B deoxycholate. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:834-40.
27. Gubbins PO, Amsden JR, McConnell SA, Anaisie EJ. Pharmacokinetics and buccal mucosal concentrations of a 15 milligram per kilogram of body weight total dose of liposómica amphotericin B administered as a single dose (15 mg/kg), weekly dose (7.5 mg/kg), or daily dose (1 mg/kg) in peripheral stem cell transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:3664-74.
28. Gubbins PO, McConnell SA, Amsden R, Anaisie AE. Comparison of liposómica amphotericin B plasma and tissue concentrations following a single large (15 mg/kg) dose or daily 1 mg/kg dosing. 44 th ICAAC 2004; Washington A-33.
29. Heinemann V, Bosse D, Jehn U, Kähny B, Wachholz K, Debus A, et al. Pharmacokinetics of liposómica amphotericin B (AmBisome) in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1275-80.
30. Vogelsinger H, Joannidis M, Kountchev J, Bellmann-Weiler R, Wiedermann CJ, Bellmann R. Pharmacokinetics of liposómica amphotericin B during extracorporeal albumin dialysis. *Artif Organs* 2006; 30: 118-21.
31. Bellmann R, Egger P, Djanani A, Wiedermann CJ. Pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in critically ill patients on continuous veno-venous haemofiltration. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23:80-3.
32. Bellmann R, Egger P, Gritsch W, Bellmann-Weiler R, Joannidis M, Kaneider N, et al. Amphotericin B lipid formulations in critically ill patients on continuous veno-venous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:671-81.
33. Lestner JM, Howard SJ, Goodwin J, Gregson L, Majithiya J, Walsh TJ, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of amphotericin B deoxycholate, liposómica amphotericin B, and amphotericin B lipid complex in an in vitro model of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:3432-41.
34. Shimizu K, Osada M, Takemoto K, Yamamoto Y, Asai T, Oku N. Temperature-dependent transfer of amphotericin B from liposómica membrane of AmBisome to fungal cell membrane. *J Control Release* 2010; 141:208-15.
35. Baran M, Borowski E, Mazerski J. Molecular modeling of amphotericin B-ergosterol primary complex in water II. *Biophys Chem* 2009; 141: 162-8.
36. Lewis RE, Chamilos G, Prince RA, Kontoyiannis DP. Pretreatment with empty liposomes attenuates the immunopathology of invasive pulmonary aspergillosis in corticosteroid-immunosuppressed mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:1078-81.
37. Lambros MP, Bourne DW, Abbas SA, Johnson DL. Disposition of aerosolized liposomal amphotericin B. *J Pharm Sci* 1997; 86:1066-9.
38. Monforte V, Ussetti P, Gavalda J, Bravo C, Laporta R, Len O, et al. Nebulized liposómica amphotericin B prophylaxis for *Aspergillus* infection in lung transplantation: pharmacokinetics and safety. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28:170-5.
39. Monforte V, Ussetti P, Gavalda J, Bravo C, Laporta R, Len O, et al. Feasibility, tolerability, and outcomes of nebulized liposomal amphotericin B for *Aspergillus* infection prevention in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:523-30.
40. Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, Becker MJ, Doorduijn JK, Hop WC, et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1401-8.
41. Slobbe L, Boersma E, Rijnders BJ. Tolerability of prophylactic aerosolized liposomal amphotericin-B and impact on pulmonary function: data from a randomized placebo-controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21:855-9.