

Anfotericina B liposomal: 20 años en España

Comentado por:
José Peral Gutierrez de
Ceballos
Servicio de Medicina
Intensiva. HGU Gregorio
Marañón, Madrid

Amphotericin B lipid formulations in critically ill patients on continuous veno-venous haemofiltration

Bellmann R, Egger P, Gritsch W, Bellmann-Weiler R, Joannidis M, Kaneider N, Dunzendorfer S, Wiedermann CJ.

J Antimicrob Chemother 2003; 51: 671-681

RESUMEN

La actividad de los antimicrobianos depende, entre otros aspectos, de que sean capaces de conseguir una concentración adecuada y óptima en plasma y en el lugar de la infección. La concentración de un antifúngico en los tejidos viene determinada por un gran número de factores entre los que destacan su volumen de distribución, su metabolismo y la cinética de excreción lo que da origen a un conjunto de variables farmacocinéticas (FC) que se utilizan para determinar sus características diferenciales con otros fármacos. Por tanto, la elección de un fármaco exige la contemplación rigurosa de las circunstancias especiales que rodean a cada paciente y especialmente, aquellas que pueden afectar a cualquiera de los 3 procesos farmacocinéticos: absorción, distribución y eliminación. Por ello, resulta importante verificar el grado de alteración de la FC en pacientes que presentan diferentes grados de insuficiencia renal y más aún en pacientes sometidos a técnicas de depuración extrarrenal (DER) en las que hay numerosas variables independientes como el tipo de filtro y los flujos utilizados, cuyo impacto real sobre la FC es difícil de precisar e imposible de suponer.

Bellmann y colaboradores estudian la FC de las formulaciones lipídicas de anfotericina B en pacientes críticos sometidos a DER permitiendo comprobar la posología más adecuada¹. Los autores aplican una nueva técnica de cromatografía para discriminar las mediciones de anfotericina B (AmB) en su formulación lipídica y AmB unida a lipoproteínas, comparan la FC de dos formulaciones, Anfotericina B liposomal (AmB-LP) y anfotericina B dispersión coloidal (AmB-DC), en pacientes críticos y evalúan los efectos de las técnicas de DER.

Es un estudio desarrollado durante un período de 18 meses consiguiendo reclutar de forma consecutiva 16 pacientes críticos que requerían AmB por infección fúngica probada o probable. Cuatro pacientes fueron tratados con anfotericina B deoxicolato (AmB-D) (2 de ellos con DER), 7 pacientes con AmB-LP (5 con DER) y 8 con AmB-DC (7 con DER). Seis pacientes recibieron más de un tratamiento antifúngico diferente por toxicidad o decisión médica.

Ambas formulaciones lipídicas fueron empleadas en pacientes con función renal alterada o con tratamiento nefrotóxico concomitante. En aquellos pacientes que estaban siendo tratados con una de esas formulaciones se mantenía el mismo tratamiento al entrar en el estudio.

La FC de ambas formulaciones en los pacientes críticos con DER demostraba diferencias significativas: C_{max} y AUC_{0-24h} eran mayores en pacientes con DER tratados con AmB-LP (2,66 mg/L; 28,24 mg h/ml) que en los pacientes tratados con AmB-DC a dosis equivalentes (0,73 mg/L; 5,30 mg h/ml). En cambio, el volumen de distribución y aclaramiento del fármaco eran significativamente menores en los pacientes tratados con AmB-LP (V_{ss} 2,27 l/kg, CL 0,14 L/h/kg) que en los tratados con AmB-DC (V_{ss} 9,17 l/kg, CL 0,38 L/h/kg). Esas diferencias eran observadas también en los pacientes no sometidos a DER.

La vida media de AmB unida a proteínas durante la terapia con AmB-D era más corta en pacientes con DER. Sin embargo, en los pacientes con AmB-LP, la vida media era ligeramente superior en los pacientes con DER, diferencias que eran inexistentes en los pacientes con AmB-DC según precisaran DER o no. El aclaramiento y el volumen de distribución de la parte ligada a proteínas y de las formulaciones lipídicas estaban aumentados en los pacientes con hemofiltración, pero estas diferencias eran sólo significativas en los pacientes tratados con AmB-LP. Para el aclaramiento de AmB-DC no encuentran influencia de la hemofiltración.

Para determinar la influencia de la hemofiltración, además de la FC, Bellmann y col. estudiaron el coeficiente de cribado y

Correspondencia:
José Peral Gutierrez de Ceballos
Servicio de Medicina Intensiva.
HGU Gregorio Marañón, Madrid
E-mail joseperalguti@hotmail.com

el aclaramiento del fármaco. Recogieron en algunos pacientes las concentraciones de AmB en el ultrafiltrado durante el tratamiento antifúngico. AmB-LP no era detectado en la mayoría de las muestras, y sólo en algunos casos y al finalizar el período de infusión podían encontrar concentraciones muy pequeñas en las muestras analizadas. La adsorción del fármaco al hemofiltro también fue analizado en 3 casos. En todos ellos (2 con AmB-LP y 1 con AmB-DC) las concentraciones obtenidas fueron llamativamente pequeñas. En otros tres pacientes con diuresis residual determinaron el aclaramiento renal del fármaco, encontrando en todos ellos aclaramientos muy bajos (0,04-0,97% del aclaramiento total) sin apenas relevancia en el aclaramiento final del fármaco.

RELEVANCIA EN EL MOMENTO DE LA PUBLICACIÓN

El tratamiento antifúngico de las infecciones sistémicas se ha visto notablemente enriquecido en los últimos años con nuevos fármacos que aportan nuevos matices y son una alternativa válida para el tratamiento de estas enfermedades. Las formulaciones lipídicas han desplazado a la formulación inicial, AmB-D, manteniendo igual eficacia pero con un perfil de seguridad notablemente mejorado. AmB-LP, anfotericina B complejo lipídico (AmB-Clp) y AmB-DC cumplen estos objetivos.

Las diferencias entre las formulaciones lipídicas de AmB se debe, al menos en parte, al diferente comportamiento farmacocinético de cada una de ellas. Cuando se revisan los datos publicados se puede comprobar que AmB-LP alcanza concentraciones plasmáticas mucho más elevadas que las otras dos formulaciones, y que el volumen de distribución de AmB-LP es algo inferior mientras que el área bajo la curva (AUC) es mucho más grande. Algo similar ocurre en el caso del aclaramiento del fármaco, muy inferior en la formulación liposómica cuando se compara con la convencional².

Diversos autores coinciden en destacar que AmB cuando es administrada en forma liposómica presenta una biodisponibilidad mucho más elevada y su volumen de distribución y su aclaramiento son muy reducidos. El transporte en liposomas y su capacidad para ser secuestrado de la circulación por células y ser transportado a compartimentos profundos, podría ser la causa de las diferencias.

En el caso de las técnicas de hemofiltración y hemodiafiltración, la información disponible es escasa, poco sistematizada o se ha obtenido en condiciones no siempre extrapolables, por eso la información debe estudiarse con precaución. Por ello es por lo que toma especial relevancia los datos publicados por Bellmann y colaboradores, dada la ausencia previa de datos fiables y las dudas en cuanto a cuál debería ser la posología más adecuada de los antifúngicos en los pacientes sometidos técnicas de DER. Revisando las publicaciones que existían hasta ese momento, son varias publicaciones las que han estudiado en modelos animales y en humanos las características farmacocinéticas de las formulaciones lipídicas de AmB, pero en todos ellos median

concentraciones totales de AmB, sin diferenciar la parte ligada a la parte lipídica de la parte disociada de la misma. Y esto es importante porque sólo la última no es soluble en agua y por tanto unida a lipoproteínas plasmáticas.

Los estudios que habían comparado las diferentes formulaciones lipídicas entre sí demuestran menor nefrotoxicidad con la forma liposomal, lo cual es confirmado por Bellmann y col. en este trabajo en el cual fue necesario cambiar algún tratamiento con AmB-DC a AmB-LP por toxicidad relacionada con el fármaco. Aunque se asume que esta menor toxicidad viene condicionada por la menor cantidad de molécula libre de AmB cuando se administra la formulación liposomal comparada con AmB-DC, los datos de Bellmann y col. no apoyan esta hipótesis, ya que las concentraciones de AmB libre eran similares con las dos formulaciones. Mientras la FC de AmB liberada de su componente lipídico es muy similar a la FC de AmB-D, las características farmacocinéticas de sus formulaciones lipídicas son sustancialmente diferentes.

Hay algunos estudios que han investigado las diferencias FC de las tres formulaciones lipídicas encontrando algunas diferencias relevantes: la C_{max} más elevada es conseguida con la administración de AmB-LP, mientras que el mayor V_d y mayor aclaramiento ocurren tras la administración de AmB-CL. AmB-CL y AmB-DC tienen en los pacientes con DER una FC muy similar, algo distinguible de AmB-LP. Sin embargo, la FC de AmB liberada de cualquiera de las tres formulaciones es muy similar, lo que podría explicar la eficacia clínica comparable, a pesar de la diferente cinética, que puede observarse cuando se mide AmB total.

Las referencias publicadas del comportamiento FC de estos fármacos en pacientes con hemofiltración eran anecdótico y no permitía obtener conclusiones claras. En los casos previos publicados al trabajo de Bellmann no se demuestran efectos de las técnicas de DER en la FC de los niveles de AmB totales³. En el trabajo de Bellmann et al., los niveles de AmB han sido calculados teniendo en consideración la parte ligada a lipoproteínas plasmáticas y la parte de la formulación lipídica, comparándolo con los datos previos. Mientras el volumen de distribución y el aclaramiento del fármaco están en consonancia con lo publicado, la vida media y el AUC_{0-24} son inferiores en los pacientes críticos.

RELEVANCIA ACTUAL

La información aportada en este estudio continúa siendo vigente en este momento y confirma la idoneidad de prescribir las formulaciones lipídicas en pacientes sometidos a técnicas de DER. Las evidentes dificultades que entraña realizar un estudio de estas características impide disponer de similares trabajos en años posteriores, aunque sí se han reportado series de casos de pacientes con diálisis que demuestran un óptimo comportamiento farmacocinético.

No existe un registro específico de uso de técnicas de DER en los pacientes ingresados en las UCI de nuestro país. Sin embargo, el registro ENVIN-UCI, realizado con la finalidad de

Tabla 1		Registro ENVIN.		
ENVIN	Nº pacientes totales	Nº pacientes con DER	Porcentaje de pacientes con DER	
2010	16950	868	5,12%	
2011	18829	969	5,15%	
2012	19521	1051	5,38%	
2013	20799	1128	5,42%	
2014	22064	1201	5,44%	
2015	23907	1190	4,98%	

DER: depuración extrarrenal

controlar las infecciones adquiridas en UCI y vigilar el consumo de antimicrobianos durante la estancia en dichas unidades, incluye entre sus variables y factores de riesgo extrínsecos, la utilización de DER. Podemos así comprobar la importancia de estas técnicas y el porcentaje considerable de pacientes críticos que precisan de ella (tabla 1).

La experiencia que hoy en día tenemos en nuestro país en el manejo de las formulaciones lipídicas y muy especialmente de AmB-LP en el ámbito de los pacientes críticos permite afirmar que es una opción terapéutica adecuada y que su posología no se ve alterada. En los pacientes críticos con fallo renal sometidos a técnicas de DER no hay acúmulo de AmB cuando se administran las dosis convencionales de AmB-LP o AmB-CL. Incluso podría existir un discreto aumento de la eliminación, especialmente con la formulación liposomal. Basándonos en el estudio de Bellmann y col, y en base a las propiedades de la FC de AmB-LP o AmB-CL, y considerando la parte activa como AmB libre, es decir, la unida a liproteínas en plasma, no se ha demostrado superioridad de una de las dos formulaciones lipídicas frente a la otra para el tratamiento de pacientes críticos con hemofiltración, y la dosis habitual y estándar es la recomendada en estos pacientes.

La FC de AmB-LP y de AmB-CL no se ve significativamente alterada por la DER y por tanto los pacientes críticos deben ser tratados con la dosis convencional durante estos procedimientos sin requerir ajustes de dosis.

El pequeño número de pacientes, aún siendo considerable para las dificultades que entraña un estudio de estas características, puede ser una limitación para la interpretación de estos resultados, pero como se ha expuesto en numerosas reuniones científicas celebradas con posterioridad, y en base al trabajo de Bellmann y otros autores publicados recientemente, la FC de ambos fármacos, AmB-LP y AmB-DC, cuando se administra en pacientes críticos con DER, no se ve alterada y no se acumula el fármaco. Los niveles plasmáticos son en algunos casos mínimamente inferiores a los encontrados en otros grupos de población, y así podríamos inferir que en este grupo de pacientes el riesgo de dar dosis inferior a la necesaria es mayor que el riesgo de sobrepasar la dosis necesaria, y por ello, la dosis recomendada de 5 mg/kg parece óptima y segura.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Azanza Perea JR, Barberan J. Anfotericina B forma liposómica: un perfil farmacocinético exclusivo. Una historia inacabada. *Rev Esp Quimioter* 2012; 25:17-24.
3. Bellman R, Egger P, Djanani A, Wiedermann CH. Pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in critically ill patients on continuous veno-venous haemofiltration. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23:80-3.