

Anfotericina B

Anfotericina B (AnB)

Este fármaco, y sus derivados, se está convirtiendo en el tratamiento más usado para la leishmaniosis visceral humana, sobre todo para pacientes con SIDA / HIV.

Es también relevante para la veterinaria porque la LCan es un modelo de leishmaniasis en pacientes afectados en su sistema inmunológico (Oliva et al., 1995).

El AnB se produce de manera natural de un macrólido polieno que se forma de ciertas cadenas del *Streptomyces nodosus* (un actinomiceto recuperado de tierra recogida en Venezuela en 1953).

Tiene un efecto nulo o muy pequeño sobre la bacteria, sin embargo, in vitro es muy activo contra muchas especies de hongos y algunos protozoos parásitos, incluida la *Leishmania* spp.

En 1970 se esclareció la estructura química, que consiste en un anillo macrolídico grande de 37 átomos de carbono.

Una parte del anillo es hidrofóbica en virtud de una cadena conjugada y la otra parte, que lleva siete grupos hidroxilos, es hidrofílica.

Como resultado, la molécula es anfipática. Después de diluirlo en agua, el fármaco puede presentar tres estados físicos diferentes:

- 1. Monómeros solubles (el fármaco activo)
- 2. Oligómeros solubles
- 3. Agregados insolubles.

Esta última forma, que parece ser la más tóxica, actúa rodeando a los esteroides (principalmente ergosterol) en la membrana celular, alterando de este modo su permeabilidad.

Mata a la leishmania cuando se forman poros acuosos permeables a cationes y aniones. Como las células de los mamíferos no contienen ergosterol, la anfotericina rodea con menos fuerza a estas células que a los parásitos.

Es insoluble en muchos solventes comunes, y su naturaleza química tiende, indistintamente, a convertirse completamente destructiva a membranas de doble capa o a hacer que se formen poros en esas membranas, que son las bases de su actividad letal contra las membranas fúngicas y su toxicidad.

El AmB destaca por su efecto **nefrotóxico**. El principal mecanismo de nefrotoxicidad se produce mediante la vasoconstricción renal y una reducción del filtrado glomerular.

Hay una relación entre la dosis y el daño renal, por lo se han usado muchos regímenes en un intento de reducir la nefrotoxicidad.

Desde mi experiencia personal, se puede reducir fácilmente mediante un seguimiento de la función renal durante la terapia, suprimiendo el tratamiento si los niveles séricos de creatinina superan los 220 $\mu\text{mol/l}$ (25mg/l). Afortunadamente, los perros parecen tolerar mejor la AnB que los humanos.

El Fungizole[®] (ver abajo) no está disponible fácilmente en Francia, pero los veterinarios de toda Europa están autorizados a usar medicinas que no están permitidas en su propio país si lo están en otros (Anonymous 1998).

El fármaco se puede importar de Gran Bretaña o España.

Solución Anfotericina B (Fungizole[®])

Ésta fue la primera forma comercialmente permitida de la AnB por inyección. Contiene desoxicolato como un agente solubilizante. El polvo se reconstituye con agua esterilizada para inyección y es estable durante una semana si se guarda en una nevera protegida de la luz. Se pueden utilizar diferentes regímenes:

1. **Administración subcutánea** (Malik et al., 1996). La AnB se administra subcutáneamente dos o tres veces a la semana. La dosis de la AnB se añade a 500 ml de solución salina (0,45 %) que contenga 2,5% de dextrosa, a una dosis total de 8 a 26 mg/Kg. Este régimen se usó para tratar a tres perros con criptococosis.
2. **Perfusión rápida:** (Noxon, 1989). La AnB se diluye en dextrosa 5% y se perfunde durante 5 minutos usando 0,5 mg/Kg tres veces a la semana hasta que se administra una dosis acumulativa de 9 a 12 mg/Kg .
3. **Perfusión muy rápida** (Lamothe, 1997). El fármaco se administra via intravenosa como un bolo rápido (durante 15- 45 segundos) a una dosis de 0,5 a 0,8 mg/Kg dos o tres veces a la semana hasta que se alcance un dosis acumulativa de 8 a 15 mg/Kg. Los niveles séricos de creatinina deben ser controlados regularmente (una vez a la semana, o en cada administración). El tratamiento se suspenderá temporalmente cuando la concentración supere los 25 mg/l (220 $\mu\text{mol/l}$). De treinta perros tratados con este protocolo, se obtuvieron buenas recuperaciones clínicas en 28 perros (80%), 27 de los cuales (90%) no presentaron recaída después de doce meses, incluso sin un tratamiento de mantenimiento (Lamothe, 1997)

4. **AnB en emulsiones lipídicas.** El uso de Intralípid 10%[®] como diluyente para el AnB es fácil y produce una fuerte reducción de toxicidad (Chanavet, 1997) al reducir las formas oligoméricas responsables. Walker et al. (1998) utilizaron una mezcla que contenía menos del 30% de Intralipid 10% y una concentración de AnB que variaba de 0,6 mg/ml a 1,2 mg/ml. La preparación era estable durante 21 días a 4°C o 21°C y no produjo un precipitado. Actualmente, utilizamos una mezcla que contiene 1 mg/ml de AnB. Añadimos en una botella 50 mg de AnB (en 10 ml de agua esterilizada), 30 ml de agua esterilizada y 10 ml de Intralípid 10%[®]. La botella se agitará bien durante unos minutos antes de su uso. Se pueden alcanzar dosis altas de 2 mg/Kg o más usando esta mezcla (Lamothe, no publicado). Tratamos a quince perros usando diferentes formulaciones y obtuvimos una buena recuperación clínica en 14 perros (93%). Los efectos secundarios incluyen anorexia e insuficiencia renal temporal. De nueve perros tratados con esta mezcla, se examinaron de leishmania por PCR la médula ósea de ocho de ellos con una separación entre uno a tres meses después del tratamiento: siete fueron negativos^{1[1]}.

^{1[1]} ^{1[1]} El PCR fue realizado por la Universidad de Barcelona. Las muestras de médula ósea fueron enviadas las Servei Veterinari de Genética Molecular, Edificio V, 08193 Bellaterra (Barcelona), España. El costo fue de 18 euros por test.

Otras formulaciones: Amphotec[®] o Amphocil[®], Abelcet[®], AmBisome[®] y Amphotericine B dispersion coloidal[®] (ABCD).

De los avances en los últimos años en quimioterapia de la leishmaniosis humana, el más favorable es la asociación lipídica AmB (Chance 1995).

Entre las llamadas *formulaciones liposomales*, el Ambisome[®] es un liposoma verdadero.

Parece ser efectivo en perros a los que se les ha administrado 3 ml/Kg a un total de dosis de 15mg/kg (Oliva et al., 1995). Dos de las formulaciones son respectivamente un “disco” de formulación (Amphotec[®] o Amphocil[®]) y una “cinta” de formulación (Abelcet[®]).

Comparado con la AnB, las formulaciones liposomales son caras.

En 1998 el precio de una botella de 50 mg de Fungizone[®] era de 5 euros; el costo de la misma cantidad de AmBisome[®] es de 320 euros y del Abelcet[®] de 145 euros.

El riesgo de crear variantes resistentes a la AnB en perros es desconocida todavía. En un caso de resistencia clínica del LV humano, el ED50 (dosis media efectiva AnB) de

aislamientos, antes y después, del tratamiento fueron similares (Duran et al., 1998). No obstante, los variantes resistentes de *L. Donovanii* cultivada se pueden seleccionar por un incremento de la presión del fármaco en el medio. Los análisis de la composición lípida de la membrana celular revelaron que el mayor esterol asociado con resistencia es un precursor del ergosterol y no un ergosterol como en la variante sensible de la AnB. (Mbongo et al., 1998).