



Fórum Micológico

Anfotericina B liposomal: farmacología clínica, farmacocinética y farmacodinamia



José Ramón Azanza Perea

Servicio de Farmacología Clínica, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de enero de 2021

Aceptado el 16 de febrero de 2021

On-line el 13 de mayo de 2021

Palabras clave:

Anfotericina B liposomal

Farmacocinética

Farmacodinamia

R E S U M E N

La anfotericina B liposomal es una formulación lipídica del fármaco antifúngico anfotericina B con algunas características diferenciales en su comportamiento farmacológico que implican algunas ventajas clínicas de gran interés. Entre estas se encuentra la notable mejora de la tolerabilidad sistémica y renal. Esta mejora se debe a la gran estabilidad del liposoma, promovida por su carga negativa, la presencia de colesterol y la notable termoestabilidad de los restantes lípidos que lo componen. En esta situación, la anfotericina B parece liberarse del liposoma cuando se fija al ergosterol de la membrana de la célula micótica, y no de forma espontánea. Por ello, casi no existe anfotericina B libre en el plasma ni en los tejidos, aunque parece que su disponibilidad es mayor cuando existe una infección fúngica. Como consecuencia, cuando se estudia el comportamiento farmacocinético, las concentraciones y disponibilidad de la anfotericina B liposomal son muy elevadas, y su volumen de distribución reducido en comparación con las restantes formulaciones.

© 2021 Asociación Española de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Liposomal amphotericin B: Clinical pharmacology, pharmacokinetics and pharmacodynamics

A B S T R A C T

Liposomal amphotericin B is a lipid formulation of the antifungal drug amphotericin B with some distinguishing characteristics in its pharmacological behavior that entail some clinical differences of great interest. The significant improvement in the systemic and renal tolerability is one of them. This fact is related to the great stability of the liposome, promoted by its negative charge, the presence of cholesterol and the remarkable thermo-stability of the remaining lipids that compose it. In this situation, amphotericin B seems to be released from the liposome not spontaneously but when the liposome binds to the ergosterol in the fungal cell membrane. For this reason, there is almost no free amphotericin B in plasma or tissues, although it seems that its availability is greater when there is fungal infection. As a consequence, when the pharmacokinetic behavior is studied, the concentration and availability of liposomal amphotericin B are very high, and its volume of distribution is reduced in comparison with the other formulations.

© 2021 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Liposomal amphotericin B

Pharmacokinetics

Pharmacodynamics

La anfotericina B (AmB), introducida en la terapéutica en el año 1958, fue el primer fármaco antifúngico de uso sistémico. Presenta un peso molecular total de 924 g/mol y una estructura química peculiar que consiste en un anillo monocíclico polieno-lactona

unido a una micosamina. Esta estructura genera un carácter anfófilo que dificulta su solubilidad en agua. La primera versión de este fármaco antifúngico, disponible en las décadas iniciales y hoy en día casi en desuso, era una formulación con desoxicolato (AmB-D) que formaba micelas en solución acuosa. La comprobación inicial de que la administración de AmB-D en soluciones comerciales de lípidos mejoraba de forma importante la tolerancia de los pacientes

Correo electrónico: jrazanza@unav.es

<https://doi.org/10.1016/j.riam.2021.02.004>

1130-1406/© 2021 Asociación Española de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

generó el desarrollo comercial de diversas formulaciones lipídicas de este fármaco: liposomal (AmBisome[®], Gilead, Dublín, Irlanda), complejo lipídico (Abelcet[®], Sigma-Tau Pharma Source, Inc., Indianapolis, IN, EE. UU.) y dispersión coloidal (Amphotec[®], Amphocil[®], Ben Venue Laboratories, Bedford, OH, EE. UU.). En la actualidad, en nuestro país están disponibles las dos primeras.

Existen diferencias de gran importancia en los componentes lipídicos de las formulaciones de AmB. En la formulación liposomal (AmB-L), a la que dedicaremos este capítulo, la AmB está incorporada a liposomas unilaminares esféricos de 45–80 nm de diámetro que contienen fosfatidilcolina, colesterol, dieste-roil fosfatidilglicerol (DSPG) y AmB, en una relación molecular de 2:1:0,8:0,4⁸. La fracción lipídica de la formulación complejo lipídico (AmB-CL) está formada por L- α -dimiristoilfosfatidilcolina y L- α -dimiristoilfosfatidilglicerol, que junto con la AmB generan una estructura en forma de banda de tamaño mucho mayor que los liposomas, ya que alcanza 1.600–11.000 nm de longitud. En estas diferencias en la composición de los lípidos parecen concentrarse las notables disimilitudes en el comportamiento de las formulaciones, puesto que AmB-L presenta gran estabilidad en su tránsito a través del organismo, lo que condiciona la casi inexistente liberación de AmB hasta entrar en contacto con el ergosterol. Esta característica condiciona, tal y como se comentará, unas propiedades farmacocinéticas claramente diferentes a las de las restantes formulaciones, que se traducen en una semivida de eliminación prolongada, un volumen de distribución reducido y concentraciones plasmáticas muy elevadas. AmB-CL es menos estable, puesto que sus componentes lipídicos presentan una temperatura de transición/fusión alcanzable en las condiciones terapéuticas de uso, lo que genera la posibilidad de la liberación temprana del fármaco antifúngico, una mayor concentración de AmB libre en plasma y, con ello, que existan pocas diferencias farmacocinéticas con AmB-D⁷.

Mecanismo de acción

Aproximadamente ocho moléculas de AmB interactúan a través de la cadena hidrofóbica (cadena poliénica) con un número similar de moléculas de ergosterol, lo que genera la aparición de poros en la membrana de la célula fúngica. Las cadenas hidrofílicas (cadena polihidroxílica) se sitúan en la cara interna de los poros. La presencia de estos poros facilita la salida rápida de iones de potasio, que termina afectando a la glucólisis intracelular con el consiguiente movimiento de magnesio y entrada de hidrogeniones, que generan la acidificación del citoplasma y, finalmente, la muerte celular^{5,20,24}. La peroxidación lipídica y la inhibición de la protón-ATPasa son otros mecanismos de actuación de la AmB¹⁶.

La AmB dentro del liposoma se encuentra fijada, a través del grupo amino, al grupo fosfato del DSPG. La unión entre los residuos estearil del DSPG y la porción poliénica del anillo macrolídico del fármaco antifúngico es, incluso, más fuerte. Cada grupo de ocho moléculas de AmB forma un complejo con el DSPG y el colesterol del liposoma en una interacción similar a la que se produce entre la AmB y el ergosterol²². Es destacable que los liposomas sin AmB se fijan a la membrana celular pero no producen ningún efecto sobre la célula, mientras que los que contienen AmB son capaces de destruir la célula tras la fijación inicial, lo que apunta a que tras la fijación se produce la liberación del fármaco antifúngico que, una vez libre, ejerce su efecto farmacológico^{6,24}. La presencia del colesterol en el liposoma estabiliza el conjunto y lo protege frente a la destrucción generada por las lipoproteínas de alta densidad (HDL), con lo que prácticamente no se produce liberación de AmB tras la incubación de los liposomas con suero⁶.

Se ha demostrado, utilizando liposomas marcados con sulfurodamina, que la AmB se acumula en aquellas zonas en las que existe

Tabla 1
Parámetros farmacocinéticos de anfotericina B

	Anfotericina B		
	AmB-D	AmB-CL	AmB-L
Dosis (mg/kg/día)	1	5	3
Cmáx (mg/l)	1,5–2,9	1,7	83,7 ± 43
AUC (0–24 h [mg·h/l])	17,1–36	9,5	555 ± 311
Cl (ml/h/kg)	38 ± 15	211	51 ± 44
Vd (l)	5 ± 2,8	2,286	0,44 ± 0,27
t _{1/2} (h)	24	173,4	10,7 ± 6,4

AUC: concentraciones en el área bajo la curva; Cl: aclaramiento; Cmáx: concentración plasmática máxima; t_{1/2}: semivida de eliminación; Vd: volumen de distribución.

Fuente: fichas técnicas de Abelcet¹ y AmBisome⁹, y Hamill¹⁹.

una infección fúngica. La utilización de liposomas marcados con oro ha demostrado la capacidad del liposoma para fijarse a la membrana interna del hongo y penetrar en el interior de su citoplasma⁸. Más recientemente se ha descrito que el liposoma solo penetra en el interior del citoplasma cuando contiene AmB y, además, la célula expuesta al fármaco presenta ergosterol en su membrana celular³¹.

Farmacocinética

En un estudio realizado para evaluar el comportamiento farmacocinético de AmB-L, esta se administró a 36 pacientes que presentaban neutropenia febril a dosis de 1; 2,5; 5 y 7,5 mg/kg. Se constató la ausencia de linealidad con los valores del área bajo la curva, que se situaban respectivamente en 32, 71, 294 y 534 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, lo que evidencia una reducción del aclaramiento plasmático con las dosis más elevadas³³. Otro estudio con escalado de dosis de 10; 12,5 y 15 mg/kg volvió a mostrar la ausencia de linealidad, con la presencia de saturación a partir de 10 mg/kg³².

En la **tabla 1** se muestran algunas características comparativas entre AmB-D, AmB-L y AmB-CL^{1,9,19}. La administración en sujetos sanos de AmB-L (2 mg/kg) y AmB-D (0,6 mg/kg) dieron lugar a un perfil ajustable a un modelo tricompartmental con valores de semivida de eliminación terminales muy prolongados, 152 y 127 h, respectivamente. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de AmB fueron mucho más elevadas con la forma liposomal (Cmáx 22,9 ± 10 vs. 1,4 ± 0,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$)¹³. Después de la administración de dosis múltiples de AmB-L (5 mg/kg/día), la concentración plasmática máxima se sitúa próxima a los 100 mg/l. Estas concentraciones son muy superiores a los 2 mg/l alcanzados con AmB-D y AmB-CL y se explican por la presencia del antifúngico dentro del liposoma. El volumen de distribución es reducido, 0,1–0,2 l/kg, mientras que la semivida de eliminación inicial oscila entre 5 y 10 h^{21,32} y la terminal rebasa las 150 h. Las diferencias son importantes en comparación a la AmB-D y la AmB-CL, que presentan volúmenes de distribución elevados y, con ello, tiempos de semivida de eliminación también más elevados^{3,4}.

Distribución

El 95–99% de la AmB que no está unida al liposoma se encuentra fijada a las proteínas plasmáticas, principalmente a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), albúmina y α -glucoproteína¹². La gran mayoría de la AmB persiste en plasma fijado dentro del liposoma, el 97% a las 4 h de la administración. La escasa cantidad de fármaco libre, no unido a proteínas ni dentro del liposoma, puede resultar clave para explicar la reducción de la toxicidad de esta formulación¹⁶.

El patrón de distribución de AmB-L fue evaluado en material de necropsia en un estudio. Las concentraciones más elevadas se encontraron en el hígado, aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{g}$, y las más reducidas en el miocardio y el cerebro, aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{g}$ ³⁰.

La distribución en líquido cefalorraquídeo es reducida, alcanzando concentraciones que representan el 0,1% de las plasmáticas²⁹ pero que pueden aumentar cuando la AmB se administra junto con inhibidores de la glucoproteína P, como verapamilo o itraconazol³⁸. En un modelo de ratón con meningoencefalitis por *Candida albicans* por vía hematogena en el que se utilizaron dosis estándar de AmB-D y varias formulaciones lipídicas de AmB, fue AmB-L la que alcanzó mayor concentración cerebral, produciendo una reducción importante de la carga micótica en el cerebro¹⁸. En líquido de lavado broncoalveolar las concentraciones son menores a las determinadas en el parénquima pulmonar (0,4-1,6 µg/ml)³⁶. También son reducidas en líquido ascítico y líquido pleural^{34,35}. La concentración biliar máxima tras la administración de AmB-L se aproxima a 60 mg/l², mientras que en pacientes con trasplante hepático son menores (1,28 mg/l)³⁷. En su distribución por el organismo, la AmB-L es recaptada por las células del sistema reticuloendotelial, probablemente de una manera no lineal ya que a dosis superiores a 7,5 mg/kg las concentraciones plasmáticas alcanzadas son inferiores a las esperadas³³. Es muy llamativa la escasa capacidad de AmB-L para alcanzar concentraciones elevadas en el parénquima renal, que puede tener su origen en la inhibición de la proteína de transferencia de lípidos. De esta forma se impide la transferencia de AmB-L desde las HDL a las LDL, y con ello se dificulta el acceso a unas células que, como las renales, carecen de receptores para las HDL²⁷. En cambio, AmB en su forma libre se fija preferentemente a las LDL, lo que facilitaría la captación renal dado que las células renales presentan una alta tasa de receptores LDL.

El pequeño tamaño de los liposomas y su distribución de cargas evita el reconocimiento y la captación por parte del sistema de fagocitos. Este hecho explica las elevadas concentraciones plasmáticas alcanzadas, fijadas al liposoma, mientras que la fracción libre es mínima. La escasa presencia de AmB libre podría ser, al menos en parte, responsable de las diferencias que se han descrito entre las distintas formulaciones de AmB en la capacidad de liberar citocinas proinflamatorias: mientras la formulación en dispersión coloidal induce una elevación de IL-1β, TNF-α, MCP-1 y MIP-1β, próxima al fenómeno inflamatorio, AmB-L y AmB-CL reducen o no afectan a la IL-1β ni al TNF-α. Además, estas mismas características reducen la respuesta inflamatoria generada por citocinas tras la estimulación de receptores TL2-TL4¹⁵, con atenuación de la toxicidad propia de la administración intravenosa del fármaco²⁷.

Eliminación

El aclaramiento total de AmB-D y AmB-L en voluntarios sanos fue similar. Sin embargo, los aclaramientos renal y fecal de la formulación lipídica fueron casi 10 veces inferiores. El 63% de la AmB-D fue eliminada en las heces (42,5%) y la orina (21%), con una eliminación del fármaco superior al 90% a lo largo de los siete días siguientes a la administración. En el caso de AmB-L, el porcentaje eliminado a través de la orina es inferior al 10%, y en la primera semana solo un 4,5% de la dosis administrada es detectada¹⁴. No obstante, las concentraciones alcanzadas en el parénquima renal son adecuadas para el tratamiento de las infecciones renales²⁸. No se han detectado metabolitos del fármaco, lo que excluye, por el momento, que el metabolismo participe en su eliminación.

Farmacocinética en niños

La farmacocinética en niños, incluyendo neonatos, fue estudiada en 40 pacientes inmunodeprimidos que fueron tratados con diferentes dosis: 2,5; 5 y 7,5 mg/l. No se apreciaron diferencias importantes en comparación con los datos obtenidos de pacientes adultos²⁶.

Farmacocinética/farmacodinamia

Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de AmB-D se estudiaron inicialmente en un modelo de candidiasis invasiva en ratón; se determinó que la eficacia se correlaciona con los valores de Cmáx/CMI, asociándose el efecto fungicida con valores superiores a 10 mg/kg¹¹. Este efecto precisa dosis entre 4,8 y 7,6 veces inferiores cuando se administra en dosis única, frente a dosis fraccionadas¹¹. Estos datos, que fueron obtenidos con la formulación convencional, fueron reproducidos con las formulaciones lipídicas, aunque se mostraban entre 5 y 7 veces menos potentes, de ahí la diferencia en la posología de las distintas formulaciones¹⁰. En un estudio realizado en niños la mayor eficacia se observó con valores de Cmáx/CMI > 40²³.

Oxigenación por membrana extracorpórea

No existen estudios sistemáticos y la casuística publicada es controvertida. En un paciente sometido a oxigenación por membrana extracorpórea durante la administración de AmB-L a dosis de 3 mg/kg se registraron concentraciones plasmáticas de 5,8 y 6,2 mg/l a las 13 y 18 h de la administración; dichas concentraciones se encuentran dentro del margen de eficacia del fármaco²⁵. No obstante, en otros casos parece que la técnica de oxigenación por membrana extracorpórea conllevó la alteración de las propiedades farmacocinéticas de la AmB, con reducción de sus concentraciones y la necesidad de administrar dosis elevadas, aproximadamente el doble de la dosis convencional^{17,39}. Considerando el peso molecular, la fijación a proteínas, la liposolubilidad y las restantes características de la AmB, es probable que pueda sufrir cierto grado de fijación a la membrana de la oxigenación extracorpórea, con lo que será preciso valorar la necesidad de administrar dosis más elevadas de las habituales.

Interacciones con otros fármacos

AmB no es metabolizada ni es sustrato de enzimas microsomales, de ahí que a diferencia de otros fármacos antifúngicos, como los azoles, no esté implicada en interacciones con otros fármacos a través de este mecanismo. Se han descrito riesgos potenciales de aumento de la nefrotoxicidad con el uso asociado con otros fármacos nefrotóxicos, y riesgos asociados con la posible toxicidad por la administración conjunta con otros fármacos que produzcan hipopotasemia^{1,9}.

Conclusión

La concentración en plasma de AmB-L (AmBisome®) alcanza valores muy elevados que se explican por la persistencia de AmB en el liposoma en la sangre del paciente. Esta característica se relaciona con la menor intervención de las células del sistema reticuloendotelial (sistema fagocítico mononuclear) en su eliminación, la gran estabilidad del liposoma, su pequeño tamaño y la probabilidad de que exista saturación en la velocidad de aclaramiento del sistema reticuloendotelial.

En comparación con la AmB-D, la AmB-L produce una exposición de AmB mucho más elevada, un volumen de distribución reducido y una marcada disminución de la velocidad de excreción de AmB en orina y en heces. Además, la fracción no fijada que circula en plasma es muy reducida, señalando la lentitud de la liberación de la AmB contenida en el liposoma. Resulta de especial interés señalar que la imprescindible liberación de AmB necesaria para que ejerza su efecto fungicida se produce una vez internalizado el liposoma cargado tras la fijación inicial, por la unión de AmB con el ergosterol. De hecho, en ausencia de ergosterol y/o de AmB no se produce la

penetración del liposoma. Se trata, por consiguiente, de una formulación que alcanza parte de los objetivos de un fármaco antifúngico ideal, ya que al efecto fungicida se añade un comportamiento farmacocinético que reduce la presencia de fármaco libre allí donde no se precisa, fármaco libre que es responsable de generar los efectos adversos frecuentes ligados a la administración de otras formulaciones de AmB que cursan con concentraciones de AmB libres en proporción más elevada.

Por último, la ausencia de interacciones farmacocinéticas, la administración en dosis única diaria facilitada por la larga semivida de eliminación, la presencia de concentraciones intracerebrales activas y la ausencia de riesgo relacionado con la prolongación del intervalo QT electrocardiográfico constituyen, entre otros, factores sobreañadidos de importancia práctica.

Financiación

Este artículo ha sido financiado por Gilead. Gilead no ha intervenido o influenciado en el contenido del mismo.

Conflicto de intereses

El autor ha participado en cursos de formación, mesas redondas y reuniones de asesoría con Pfizer, MSD y Gilead.

Bibliografía

- Abelcet (anfotericina B complejo lipídico). Ficha técnica. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2020.
- Adamson PC, Rinaldi MG, Pizzo PA, Walsh TJ. Amphotericin B in the treatment of *Candida* cholecystitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:408–11.
- 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.
- Adedoyin A, Swenson CE, Bolsack LE, Hellmann A, Radowska D, Horwith G, et al. A pharmacokinetic study of amphotericin B lipid complex injection (Abelcet) in patients with definite or probable systemic fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:2900–2.
- Adler-Moore J. AmBisome targeting to fungal infections. *Bone Marrow Transplant*. 1994;14 Suppl 5:S3–7.
- Adler-Moore JP, Fujii G, Lee MA. In vitro and in vivo interactions of AmBisome with pathogenic fungi. *J Liposome Res*. 1993;3:151–6.
- 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.
- Adler-Moore JP, Proffitt RT. Development, characterization, efficacy and mode of action of AmBisome, a unilamellar liposomal formulation of amphotericin B. *J Liposome Res*. 1993;3:429–50.
- Ambisome (anfotericina B liposomal). Ficha técnica. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2020.
- Andes D, Safdar N, Marchillo K, Conklin R. Pharmacokinetic-pharmacodynamic comparison of amphotericin B (AMB) and two lipid-associated AMB preparations, liposomal AMB and AMB lipid complex, in murine candidiasis models. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:674–84.
- Andes D, Stamsted T, Conklin R. Pharmacodynamics of amphotericin B in a neutropenic-mouse disseminated-candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:922–6.
- Atkinson AJ, Bennett JE. Amphotericin B pharmacokinetics in humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 1978;13:271–6.
- Bekersky I, Fielding RM, Dressler DE, Kline S, Buell DN, Walsh TJ. Pharmacokinetics, excretion, and mass balance of 14C after administration of 14C-cholesterol-labeled AmBisome to healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2001;41:963–71.
- 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.
- Bellocchio S, Gaziano R, Bozza S, Rossi G, Montagnoli C, Perruccio K, et al. Liposomal amphotericin B activates antifungal resistance with reduced toxicity by diverting Toll-like receptor signaling from TLR-2 to TLR-4. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:214–22.
- Brajtburg J, Bolard J. Carrier effects on biological activity of amphotericin B. *Clin Microbiol Rev*. 1996;9:512–31.
- Branick K, Taylor MJ, Trump MW, Wall GC. Apparent interference with extracorporeal membrane oxygenation by liposomal amphotericin B in a patient with disseminated blastomycosis receiving continuous renal replacement therapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2019;76:810–3.
- 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;182:274–82.
- Hamill RJ. Amphotericin B formulations: A comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs*. 2013;73:919–34.
- Hammond SM. Biological activity of polyene antibiotics. *Prog Med Chem*. 1977;14:105–79.
- Heinemann V, Kähny B, Debus A, Wachholz K, Jehn U. Pharmacokinetics of liposomal amphotericin B (AmBisome) versus other lipid-based formulations. *Bone Marrow Transplant*. 1994;14 Suppl 5:S8–9.
- Hillery AM. Supramolecular lipidic drug delivery systems: From laboratory to clinic. A review of the recently introduced commercial liposomal and lipid-based formulations of amphotericin B. *Adv Drug Del Rev*. 1997;24:345–63.
- Hong Y, Shaw PJ, Nath CE, Yadav SP, Stephen KR, Earl JW, et al. Population pharmacokinetics of liposomal amphotericin B in pediatric patients with malignant diseases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:935–42.
- Lestner JM, Howard SJ, Goodwin J, Gregson L, Majithiya J, Walsh TJ, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of amphotericin B deoxycholate, liposomal amphotericin B, and amphotericin B lipid complex in an in vitro model of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:3432–41.
- Ruiz S, Papy E, da Silva D, Nataf P, Massias L, Wolff M, et al. Potential voriconazole and caspofungin sequestration during extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med*. 2009;35:183–4.
- Seibel NL, Shad AT, Bekersky I, Groll AH, Gonzalez C, Wood LV, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of liposomal amphotericin B in immunocompromised pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e01477-16.
- Simitsopoulou M, Roilides E, Dotis J, Dalakouridou M, Dudkova F, Andreadou E, et al. Differential expression of cytokines and chemokines in human monocytes induced by lipid formulations of amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1397–403.
- Smith PJ, Olson JA, Constable D, Schwartz J, Proffitt RT, Adler-Moore JP. Effects of dosing regimen on accumulation, retention and prophylactic efficacy of liposomal amphotericin B. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:941–51.
- Strenger V, Meinitzer A, Donnerer J, Hofer N, Dornbusch HJ, Wanz U, et al. Amphotericin B transfer to CSF following intravenous administration of liposomal amphotericin B. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:2522–6.
- Vogelsinger H, Weiler S, Djanani A, Kountchev J, Bellmann-Weiler R, Wiedermann CJ, et al. Amphotericin B tissue distribution in autopsy material after treatment with liposomal amphotericin B and amphotericin B colloidal dispersion. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:1153–60.
- Walker L, Sood P, Lenardon MD, Milne G, Olson J, Jensen G, et al. The viscoelastic properties of the fungal cell wall allow traffic of AmBisome as intact liposome vesicles. *mBio*. 2018;9:e02383-17e-2417.
- Walsh TJ, Goodman JL, Pappas P, Bekersky I, Buell DN, Roden M, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with *Aspergillus* species and other filamentous fungi: Maximum tolerated dose study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:3487–96.
- 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.
- Weiler S, Bellmann-Weiler R, Duzendorfer S, Joannidis M, Bellmann R. Levels of amphotericin B lipid formulations in ascites. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:1163–4.
- Weiler S, Bellmann-Weiler R, Joannidis M, Bellmann R. Penetration of amphotericin B lipid formulations into pleural effusion. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:4211–3.
- Weiler S, Falkensammer G, Hammerer-Lercher A, Anliker M, Vogelsinger H, Joannidis M, et al. Pulmonary epithelial lining fluid concentrations after use of systemic amphotericin B lipid formulations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:4934–7.
- Welte R, Eschertzhuber S, Weiler S, Leitner-Rupprich S, Aigner M, Lass-Flörl C, et al. Biliary amphotericin B pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill liver transplant recipients receiving treatment with amphotericin B lipid formulations. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46:325–31.
- Wu JQ, Shao K, Wang X, Wang RY, Cao YH, Yu YQ, et al. In vitro and in vivo evidence for amphotericin B as a P-glycoprotein substrate on the blood-brain barrier. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:4464–9.
- Zhao Y, Seelhammer TG, Barreto EF, Wilson JW. Altered pharmacokinetics and dosing of liposomal amphotericin B and isavuconazole during extracorporeal membrane oxygenation. *Pharmacotherapy*. 2020;40:89–95.