

FARMACOCINÉTICA FLOXADAY®

Desde el punto de vista cinético, Floxaday en caninos posee una rápida y extensa absorción.

Administrado por vía oral, el pico de concentración se presenta aproximadamente a la hora post-administración y la biodisponibilidad está entre 60 y 70%.

Tras la administración subcutánea, el pico de concentración se presenta aproximadamente a las 2 horas post-aplicación y la biodisponibilidad es cercana al 90%.

Su alta liposolubilidad y baja unión a proteínas plasmáticas se refleja en su amplia distribución tisular, con un volumen de distribución de 1,2 lt/Kg.

Levofloxacin no sufre importante metabolismo hepático y es excretada en forma activa fundamentalmente por orina. En caninos posee una vida media de 8 horas, valor superior al reportado para otras fluoroquinolonas. Tanto tras su administración oral como subcutánea las concentraciones plasmáticas a las 24 horas post-administración fueron superiores a 0,3 µg/ml.

Las **fluoroquinolonas** son clasificadas como antimicrobianos de eficacia "concentración dependiente". Esto significa que la eficacia se correlaciona positivamente con concentraciones varias veces mayores que la CIM de las bacterias. Este parámetro se evalúa a través de dos indicadores:

- **AUC0-24/CIM:** valor del área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo durante un período de 24 horas dividido el valor de la concentración inhibitoria mínima para el patógeno blanco. Para las fluoroquinolonas un índice ≥ 30 -50 en tratamientos de infecciones provocadas por bacterias Gram (-) en pacientes inmunocompetentes (100-125 en pacientes inmunodeficientes) y de $0 \geq 25$ -50 en infecciones por Gram (+), asegura un éxito terapéutico superior al 85%.
- **Cmax/CIM:** valor de la máxima concentración alcanzada en el plasma luego de la administración del antimicrobiano dividido por el valor de la concentración inhibitoria mínima para el patógeno a tratar. Para las fluoroquinolonas un índice ≥ 8 -10 permite predecir un 85% de eficacia terapéutica.

FLOXADAY administrada por vía subcutánea u oral a la dosis de 5 mg/kg provoca un efecto de erradicación bacteriana (AUC/MIC: 364.47 ± 60.65 y 329.19 ± 98.46) sobre bacterias sensibles con valores de CIM inferiores a 0.1 µg/ml.

En la actualidad existen metodologías analíticas que permiten predecir cómo funcionará un antimicrobiano en una población. Estas metodologías son muy superiores a los clásicos cálculos de indicadores de eficacia (AUC/CIM y Cmax/CIM) que aplican a grupos pequeños, usan un solo valor de concentración inhibitoria mínima (CIM) y no contemplan la variabilidad del paciente ni del agente etiológico.

El método de simulación de Montecarlo, es la técnica más utilizada para simular la respuesta poblacional de un antibiótico frente a una población bacteriana conformada por las bacterias que se encuentran dentro de su espectro de actividad antimicrobiana.

SIMULACIÓN DE MONTECARLO

La simulación de Montecarlo para una población de 200 caninos fue implementada en Microsoft Excel usando la ecuación PK/PD correspondiente a los antimicrobianos concentración dependiente, o sea, AUC0-24h/CIM, obtenida de los análisis farmacocinéticos, asumiéndose una distribución log-normal de las variables farmacocinéticas de la población.

Las distribuciones poblacionales de la CIM de levofloxacin, fueron obtenidas de la base de datos de EUCAST (www.eucast.org/mic_distribution).

La distribución de CIM de levofloxacin para *Escherichia coli* se muestra a continuación:

CIM (µg/mL)	0,03125	0,0625	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	Total
Porcentaje	1%	57%	30%	6%	3%	3%	0%	0%	0%	100%

El valor óptimo del predictor de eficacia correspondiente a la antimicrobiana concentración dependiente (AUC0-24 h/CIM) fue fijado en 125 para erradicación bacteriana a la 3ra-4ta dosis y de 200 para erradicación bacteriana tras la 1ra o 2da dosis.

Simulación Montecarlo para la administración Subcutánea

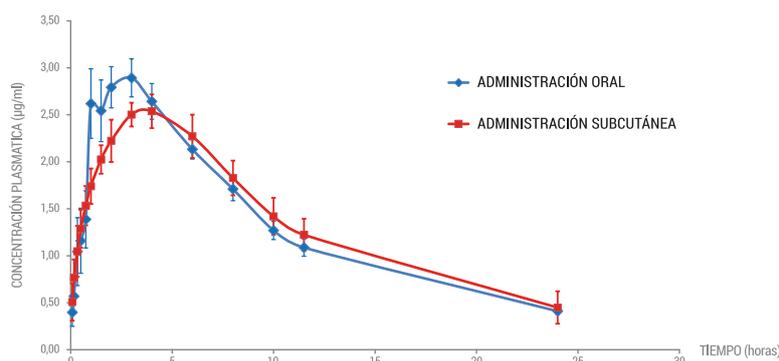
Considerando que el agente etiológico de la infección es *Escherichia coli*, tras la administración subcutánea de Floxaday a la dosis de 5 mg/kg a una población canina de 200 sujetos, el 90 % de la población alcanzará el valor AUC/CIM de 125 (con Cmax/CIM de 10) indicativo que el tratamiento provocará erradicación bacteriana a la 3ra o 4ta dosis y que el 83 % de la población alcanzara el valor AUC/CIM de 200 (con Cmax/CIM de 15) indicativo que el tratamiento provocara erradicación bacteriana a la 1ra-2da dosis.

Simulación Montecarlo para la administración Oral

Considerando que el agente etiológico de la infección es *Escherichia coli*, aplicación de la simulación de Montecarlo indica que, tras la administración oral de Floxaday a la dosis de 5 mg/kg a una población canina de 200 sujetos, el 74 % de la población alcanzará el valor AUC/CIM de 125 (con Cmax/CIM de 10) indicativo que el tratamiento provocará erradicación bacteriana a la 3ra o 4ta dosis y que el 48 % de la población alcanzara el valor AUC/CIM de 200 (con Cmax/CIM de 15) indicativo que el tratamiento provocara erradicación bacteriana a la 1ra-2da dosis.

Una segunda simulación con una dosis de 10 mg/kg permite predecir el 91 % de la población alcanzara el valor AUC/CIM de 125 (con Cmax/CIM de 10) indicativo que el tratamiento provocara erradicación bacteriana a la 3ra o 4ta dosis y que el 85 % de la población alcanzara el valor AUC/CIM de 200 (con Cmax/CIM de 15) indicativo que el tratamiento provocara erradicación bacteriana a la 1ra-2da dosis.

CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS vs TIEMPO DE FLOXADAY TRAS SU ADMINISTRACIÓN ORAL Y SUBCUTÁNEA A LA DOSIS DE 5 mg/kg EN CANINOS (MEDIA ± DS; n=6)

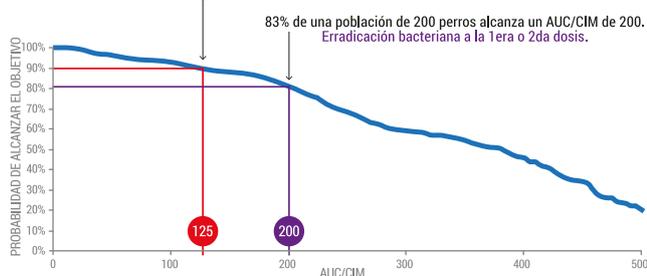


SIMULACIÓN MONTECARLO PARA FLOXADAY FRENTE A ESCHERICHIA COLI

La distribución de CIM de Levofloxacin para <i>Escherichia coli</i> :	CIM (µg/mL)	0,03125	0,0625	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	Total
	Porcentaje		1%	57%	30%	6%	3%	3%	0%	0%	0%

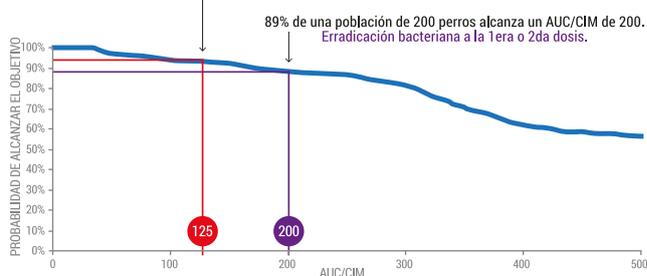
FLOXADAY ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA A 5 mg/kg

90% de una población de 200 perros alcanza un AUC/CIM de 125.
Erradicación bacteriana a la 3era o 4ta dosis.



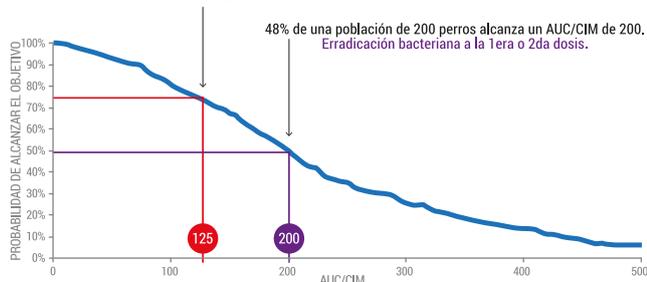
FLOXADAY ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA A 7,5 mg/kg

94% de una población de 200 perros alcanza un AUC/CIM de 125.
Erradicación bacteriana a la 3era o 4ta dosis.



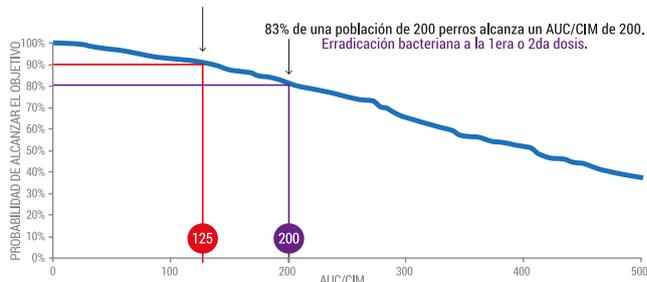
FLOXADAY ADMINISTRACIÓN ORAL A 5 mg/kg

74% de una población de 200 perros alcanza un AUC/CIM de 125.
Erradicación bacteriana a la 3era o 4ta dosis.



FLOXADAY ADMINISTRACIÓN ORAL A 10 mg/kg

91% de una población de 200 perros alcanza un AUC/CIM de 125.
Erradicación bacteriana a la 3era o 4ta dosis.



CONCLUSIONES

Floxaday en caninos tiene un excelente perfil farmacocinético/dinámico:

- Amplia distribución tisular, que asegura llegada a la mayoría de los tejidos.
- Larga vida media, que asegura permanencia de concentraciones superiores a la mínima inhibitoria para la mayoría de las bacterias patógenas en caninos por 24 horas.
- La formulación subcutánea muestra una rápida y casi completa absorción, con una biodisponibilidad superior al 80%.
- Aplicando simulación de Montecarlo, con *Escherichia coli* como patógeno problema,
 - Una dosis de 5 mg/kg predice erradicación bacteriana tras la 3ra o 4ta dosis en el 90% de la población y del 83% tras la 1ra o 2da dosis.
 - Una dosis de 7.5 mg/kg predice erradicación bacteriana tras la 3ra o 4ta dosis en el 94% de la población y del 89% tras la 1ra o 2da dosis.

- La formulación oral muestra una absorción rápida, aunque la biodisponibilidad es menor comparada con la subcutánea.
- Aplicando simulación de Montecarlo, con *Escherichia coli* como patógeno problema,
 - Una dosis de 5 mg/kg predice erradicación bacteriana tras la 3ra o 4ta dosis en el 74% de la población y del 48% tras la 1ra o 2da dosis.
 - Una dosis de 10 mg/kg predice erradicación bacteriana tras la 3ra o 4ta dosis en el 91% de la población y del 83% tras la 1ra o 2da dosis.
 - Estos resultados permiten concluir que una dosis oral de 10 mg/kg es equipotente a la subcutánea de 5 mg/kg.