

# Eficacia clínica de levofloxacin en el tratamiento de caninos con procesos infecciosos cutáneos y urinarios.

**PALABRAS CLAVE:** Levofloxacin > fluoroquinolonas > eficacia clínica > tratamiento > caninos

Casas, L.<sup>1,2</sup>; Vaz, S.<sup>1</sup>; Landoni, M.F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Cátedra de Farmacología General y Clínica

<sup>2</sup> Hospital de Pequeños Animales, Facultad Ciencias Veterinarias, UNLP, Calle 60 y 118, La Plata, Argentina.

## Introducción

Levofloxacin es un antimicrobiano perteneciente al grupo IIA de las fluoroquinolonas. Los miembros de este grupo alcanzan elevadas concentraciones sistémicas cuando se administran por vía oral.

Las quinolonas son bactericidas de rápida acción, que actúan a través de la inhibición de las topoisomerasas. La topoisomerasa afectada puede variar según el tipo de microorganismo: en gérmenes Gram negativos el sitio primario de unión es la topoisomerasa II o ADN girasa, mientras que en estafilococos es la topoisomerasa IV. Estos contrastes en la afinidad por las enzimas no solo se reflejan en las diferencias en el espectro antibacteriano de cada fluoroquinolona, sino también en los mecanismos de resistencia bacteriana que pueden expresarse. La levofloxacin está especialmente indicada para el **tratamiento de infecciones urinarias, tejidos blandos, vías aéreas superiores e inferiores, piel, glándula mamaria, osteomielitis, peritonitis y septicemias producidas por gérmenes Gram negativos (*E. coli* y otras enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pasteurella sp* y *Bordetella bronchiseptica*), también por algunos Gram positivos aerobios (estafilococos), infecciones por *Mycoplasma* y bacterias intracelulares, así como algunas micobacterias atípicas, estafilococos y *Chlamydia/Chlamydia*. Desde el punto de vista farmacocinético, levofloxacin posee una excelente absorción oral, con relativamente baja unión a proteínas plasmáticas en la mayoría de las especies. Como el resto de las fluoroquinolonas, tiene una amplia distribución tisular, con volúmenes de distribución superiores al litro/kg. No sufre metabolización hepática y es excretada en forma activa fundamentalmente por orina.**

El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia clínica de una nueva formulación de levofloxacin, aprobada por SENASA en septiembre del año 2017 (Floxaday®, Laboratorios Holliday-Scott), administrada por vía oral a la dosis de 10 mg/kg/día durante 14-21 días para el tratamiento de piodermias e infecciones del tracto urinario en caninos.

## Material y métodos

Se efectuó un estudio multi-céntrico, multi-investigador, paralelo, no randomizado y controlado, aplicándose un diseño del tipo “pre-test/post-test”, siendo realizado por médicos veterinarios de la ciudad de Buenos Aires y del conurbano bonaerense. Se incluyeron 26 casos clínicos, divididos en dos poblaciones, a saber: la población 1, que incluyó caninos de 1 a 10 años de edad (n=14), con diagnóstico clínico de piodermia no asociada a enfermedades subyacentes endocrinas (hipotiroidismo, hiperadrenocorticismo) y la población 2, constituida por caninos de 1 a 10 años de edad, con diagnóstico

clínico de infección en el aparato urinario (n=12). En ambas poblaciones se excluyeron los pacientes que presentaban una o más de las siguientes características: a) cachorros con menos de un año; b) caninos que hubieran recibido, dentro del periodo de 14 días previos, cualquier tipo de tratamiento antimicrobiano o antiinflamatorio (glucocorticoides, AINEs); c) caninos con enfermedades autoinmunes, neoplásicas o gastrointestinales; d) hembras preñadas o en lactancia; y e) caninos con parasitosis intestinal. La eficacia clínica de levofloxacin administrada por vía oral a la dosis de 10 mg/kg/24 h fue evaluada a través de la evolución de distintos parámetros clínicos.

Del total de animales, 10 correspondieron a pacientes machos y los restantes 4 a hembras enteras. El peso promedio de la población estudiada fue de 21,75 kg con un desvío estándar de 11,93 kg y una mediana de 25 kg, mientras que la edad promedio fue de 3,96 años con un desvío estándar de 3,69 y una mediana de 3,5 años. La población incluyó las siguientes razas: schnauzer mini, sharpei, caniche, doberman, boxer, ovejero alemán, golden retriever y mestizos. Los diagnósticos definitivos y la severidad de los casos incluidos en la población (severidad calificada en el rango de 1 a 3, equivaliendo 3 a la calificación más alta), fueron: un caso de foliculitis superficial (severidad 2); un caso de alopecia de color diluido (severidad 3); un caso de furunculosis (severidad 3); seis casos de demodicosis con foliculitis (severidad 2); un caso de demodicosis con piodermia profunda (severidad 2); un caso de dermatitis alérgica con piodermia (severidad 2); un caso de herida traumática de evolución crónica con miasis (severidad 3); un caso de piodermia (severidad 2); y un caso de piodermia perianal con fistula (severidad 3). Población 2. Del total de 12 casos, 10 correspondieron a pacientes machos y los restantes a una hembra entera y otra castrada. El peso promedio de la población estudiada fue de 26,43 kg con un desvío estándar de 22,19 kg y una mediana de 26 kg, mientras que la edad promedio fue de 7,65 años con un desvío estándar de 3,15 y una mediana de 7,5 años. En la población se incluyeron las siguientes razas: ovejero belga, pekinés, caniche, lebel irlandés, dachshund, ovejero alemán, pastor suizo y mestizos. Los diagnósticos definitivos y la severidad de los casos incluidos en la población (calificada en el rango de 1 a 3, equivaliendo 3 a la calificación más alta), fueron: dos casos de infección del tracto urinario (severidad 2); cuatro casos similares al anterior (severidad 3); un caso de prostatitis (severidad 3); dos casos de cistitis (severidad 1) y tres casos de pielonefritis (severidad 2). ▶





## Material y Métodos



Se efectuó un estudio multi-céntrico, multi-investigador, paralelo, no randomizado y controlado, aplicándose un diseño del tipo “pre-test/post-test”, siendo realizado por médicos veterinarios de la ciudad de Buenos Aires y del conurbano bonaerense. Se incluyeron 26 casos clínicos, divididos en dos poblaciones, a saber: la población 1, que incluyó caninos de 1 a 10 años de edad (n=14), con diagnóstico clínico de piodermia no asociada a enfermedades subyacentes endocrinas (hipotiroidismo, hiper-adrenocorticism) y la población 2, constituida por caninos de 1 a 10 años de edad, con diagnóstico clínico de infección en el aparato urinario (n=12). En ambas poblaciones se excluyeron los pacientes que presentaban una o más de las siguientes características: a) cachorros con menos de un año; b) caninos que hubieran recibido, dentro del periodo de 14 días previos, cualquier tipo de tratamiento antimicrobiano o antiinflamatorio (glucocorticoides, AINEs); c) caninos con enfermedades autoinmunes, neoplásicas o gastrointestinales; d) hembras preñadas o en lactancia; y e) caninos con parasitosis intestinal. La eficacia clínica de levofloxacina administrada por vía oral a la dosis de 10 mg/kg/24 h fue evaluada a través de la evolución de distintos parámetros clínicos.

Del total de animales, 10 correspondieron a pacientes machos y los restantes 4 a hembras enteras. El peso promedio de la población estudiada fue de 21,75 kg con un desvío estándar de 11,93 kg y una mediana de 25 kg, mientras que la edad promedio fue de 3,96 años con un desvío estándar de 3,69 y una mediana de 3,5 años. La población incluyó las siguientes razas: schnauzer mini, sharpei, caniche, dobermann, boxer, ovejero alemán, golden retriever y mestizos. Los diagnósticos definitivos y la severidad de los casos incluidos en la población (severidad calificada en el rango de 1 a 3, equivaliendo 3 a la calificación más alta), fueron: un caso de foliculitis superficial (severidad 2); un caso de alopecia de color diluido (severidad 3); un caso de furunculosis (severidad 3); seis casos de demodicosis con foliculitis (severidad 2); un caso de demodicosis con piodermia profunda (severidad 2); un caso de dermatitis alérgica con piodermia (severidad 2); un caso de herida traumática de evolución crónica con miasis (severidad 3); un caso de piodermia (severidad 2); y un caso de piodermia perianal con fistula (severidad 3). Población 2. Del total de 12 casos, 10 correspondieron a pacientes machos y los restantes a una hembra entera y otra castrada. El peso promedio de la población estudiada fue de 26,43 kg con un desvío estándar de 22,19 kg y una mediana de 26 kg,

mientras que la edad promedio fue de 7,65 años con un desvío estándar de 3,15 y una mediana de 7,5 años. En la población se incluyeron las siguientes razas: ovejero belga, pekinés, caniche, lebrél irlandés, dachshund, ovejero alemán, pastor suizo y mestizos. Los diagnósticos definitivos y la severidad de los casos incluidos en la población (calificada en el rango de 1 a 3, equivaliendo 3 a la calificación más alta), fueron: dos casos de infección del tracto urinario (severidad 2); cuatro casos similares al anterior (severidad 3); un caso de prostatitis (severidad 3); dos casos de cistitis (severidad 1) y tres casos de pielonefritis (severidad 2).

## Resultados

**Población 1.** De los 14 casos estudiados todos, con excepción del caso 14, finalizaron el tratamiento con la curación clínica de la patología infecciosa blanco.

En ninguno de los casos clínicos estudiados se observó algún tipo de efecto adverso. Cabe aclarar que el paciente 2, que poseía antecedentes de efectos desfavorables a nivel gastrointestinal con otros tratamientos antibióticos orales, no mostró ningún tipo de efecto adverso a ese nivel.

En el caso 14, una paciente hembra de 8 años con demodicosis complicada con piodermia, el médico veterinario responsable decidió la finalización del tratamiento el día 14. Si bien la paciente había mostrado mejoría inicial (el día 7 se observó una caída del puntaje de 7 unidades ( $p < 0,05$ ), al considerar que el día 14 no se había profundizado la mejoría, el profesional decidió finalizar el tratamiento e iniciar una interconsulta con un endocrinólogo debido a la sospecha de la presencia de hipotiroidismo. **De los pacientes que respondieron satisfactoriamente al tratamiento (curación clínica, puntuación 0), el 6,25% lo hizo el día 4 y el 43,75% el día 7. Para el día 14 la curación clínica fue observada en el 99% de los pacientes.** Solo un paciente (caso 5) requirió un tratamiento de 21 días para alcanzar curación clínica.

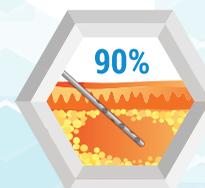
**Población 2.** De los 12 casos estudiados todos finalizaron el tratamiento con curación clínica de la patología infecciosa blanco (puntuación final 0). No se reportaron efectos adversos en ninguno de los casos clínicos estudiados. De los pacientes que respondieron satisfactoriamente al tratamiento), **el 42% lo hizo el día 4 y el 83% el día 7. Para el día 14 la curación clínica fue observada en el 100% de los pacientes.** ▶



Nada se resiste a  
**FLOXADAY®**

Nueva generación de antibióticos veterinarios.

Primera Levofloxacina a nivel mundial,  
indicada para uso veterinario en pequeños animales.



Biodisponibilidad del 90%  
por vía subcutánea.



Ausencia de resistencia de los  
microorganismos target.



Alto porcentaje de efectividad  
al 2°/3° día de tratamiento.



Conozca más ingresando en [www.floxaday.com.ar](http://www.floxaday.com.ar)  
Síguenos en @ f | Encuéntranos como @HollidayMexico

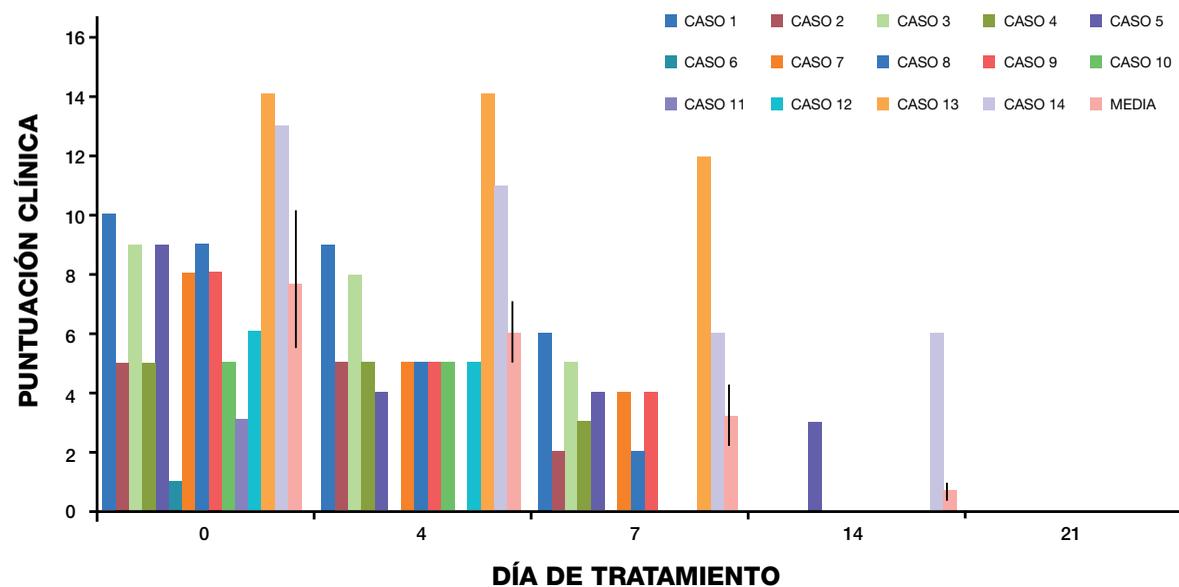


Figura 1. Evolución de scores clínico (x±EE) en los distintos tiempos de evaluación en pacientes con infecciones de piel.

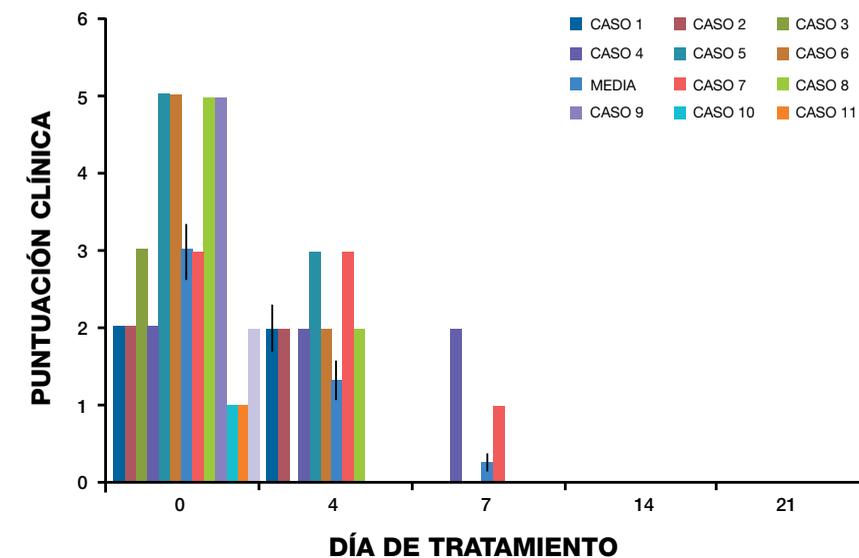


Figura 2. Evolución de scores clínico (x±EE) en los distintos tiempos de evaluación en pacientes con infecciones urinarias.

## Discusión

En el presente estudio levofloxacin demostró una alta eficacia, tanto en patologías a nivel cutáneo como urinario. De la totalidad de casos estudiados solo uno requirió un tratamiento de 21 días. Los restantes mostraron curación clínica (puntuación 0) al día 14 de tratamiento. Levofloxacin posee una sustitución a nivel del carbono-8. Estas moléculas son denominadas fluoroquinolonas de tercera generación para diferenciarlas de las de segunda generación, como ciprofloxacina y enrofloxacin. **Las fluoroquinolonas de tercera generación se caracterizan por una muy alta eficacia frente a bacterias Gram (-), manteniendo una actividad frente a bacterias Gram (+) similar a las de segunda generación.** Los presentes resultados reflejan la alta eficacia clínica de las fluoroquinolonas de tercera generación.

La eficacia de levofloxacin en infecciones con asiento en piel, como la observada en el presente estudio, es comparable con la reportada por algunos investigadores para pradofloxacin y para marbofloxacina. Sin embargo, tanto para pradofloxacin como para marbofloxacina se requirieron tratamientos más prolongados (entre 21 y 28 días). Considerando que las fluoroquinolonas tienen una cinética de muerte

bacteriana del tipo concentración dependiente<sup>8</sup>, esta diferencia podría deberse a la menor concentración máxima observada (Cmax) reportada en caninos tanto para pradofloxacin (1,2 µg/ml)<sup>2, 5</sup> como para marbofloxacina (1,35 µg/ml)<sup>1</sup>, en comparación con la reportada para levofloxacin (3,20 µg/ml). Las fluoroquinolonas en general, y las de tercera generación en particular, poseen una alta eficacia para el tratamiento de patologías a nivel urinario. **En el presente estudio, levofloxacin demostró una tasa de curación clínica al día 7 del 83%, alcanzando el 100% al día 14.** Estos resultados reflejan la potencia de levofloxacin frente a los patógenos más comúnmente asociados a las infecciones del tracto urinario en caninos. El rango de valores de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) para levofloxacin frente a cepas de *E. coli* uropatógenas multiresistentes con sensibilidad a enrofloxacin aisladas de caninos, ha sido reportada entre 0,004 y 0,25 µg/ml<sup>6</sup>. Considerando el valor mayor de CIM, la Cmax de levofloxacin tras su administración oral representaría casi 13 veces este valor; considerando que, como se mencionó previamente, levofloxacin pertenece al grupo de antimicrobianos concentración dependiente, dato que explica su elevada potencia.

En conclusión, los resultados del presente estudio sugieren que Floxaday® es una nueva y eficaz alternativa para el tratamiento sistémico de infecciones con asiento en piel y tracto urinario. La ausencia de efectos adversos y su conveniente régimen de administración (una vez al día por vía oral), la transforman en una valiosa alternativa terapéutica en caninos ■

## Referencias

- Cester CC, Schneider M, Toutain PL. 1996. Comparative kinetics of two orally administered fluoroquinolones in dog: enrofloxacin versus marbofloxacin. *Rev Med Vet* 47: 703-716.
- Fraatz K, Krebber R, Edingloh M, Heinen E. 2003. Oral bioavailability of pradofloxacin tablets and renal excretion in dogs. *J Vet Pharm Therap* 26: 88-89.
- Howes C, Tappin S. 2016. Canine urinary tract infections. *Companion Anim* 21: 100-108.
- King DE, Malone R, Lilley SH. 2000. New classification and update on the quinolone antibiotics. *Am Fam Physician* 61: 2741-2748.
- Lees P. 2013. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and therapeutics of pradofloxacin in the dog and cat. *J Vet Pharmacol Therap* 36: 209-221.
- Liu X, Boothe D, Jin Y, Thungrat K. 2013. In vitro potency and efficacy favor later generation fluoroquinolones for treatment of canine and feline *Escherichia coli* uropathogens in the United States. *World J Microbiol Biot* 29: 347-354.
- Martinez M, McDermott P, Walker R. 2006. Pharmacology of the fluoroquinolones: a perspective for the use in domestic animals. *Vet J* 172: 10-28.
- McKellar QA, Sanchez SF, Jones DG. 2004. Pharmacokinetic / pharmacodynamic relationships of antimicrobial drugs used in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Therap* 27: 503-514.
- Mueller RS, Stephan B. 2007. Pradofloxacin in the treatment of canine deep pyoderma: a multicentred, blinded, randomized parallel trial. *Vet Dermatol* 18: 144-151.
- Paradis M et al. 2001. Evaluation of the clinical efficacy of marbofloxacin (Zeniquin) tablets for the treatment of canine pyoderma: an open clinical trial. *Vet Dermatol* 12: 163-169.
- Restrepo C, Ihrke PJ, White SD, Spiegel IB, Affolter VK. 2010. Evaluation of the clinical efficacy of pradofloxacin tablets for the treatment of canine pyoderma. *J Am Anim Hosp Assoc* 46: 301-311.
- Riddle C, Lemons CL, Papich MG, Altier C. 2000. Evaluation of ciprofloxacin as a representative of veterinary fluoroquinolones in susceptibility testing. *J Clin Microbiol* 38: 1636-1637.
- Toutain PL, Castillo JR, Bousquet A. 2002. The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics. *Res Vet Sci* 73: 105-114.
- Walker RD. 2000. The use of fluoroquinolones for companion animal antimicrobial therapy. *Australian Vet J* 78: 84-90.