

## Referencia artículo

Alexander A, Fisher BT, Gaur AH, et al. **Effect of Levofloxacin Prophylaxis on Bacteremia in Children With Acute Leukemia or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2018 Sep 11;320(10):995-1004.

## Revisor artículo y GT

Jesús Saavedra. GT Infecciones Bacterianas.

## Pregunta y tipo de estudio

**¿Cuál es el efecto de la profilaxis con levofloxacino en el desarrollo de bacteriemia en niños con leucemia de alto riesgo y quimioterapia o que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)?**

Objetivos secundarios. Efecto de la profilaxis en: 1) el desarrollo de fiebre y neutropenia, 2) infección bacteriana grave o muerte, 3) infección fúngica invasiva, 4) diarrea por *C. difficile*, 5) efectos secundarios en relación con el sistema muculoesquelético y 6) desarrollo de resistencias.

Análisis posterior (post hoc). Efecto de la profilaxis en 1) días totales de fiebre, 2) días de hospitalización, 3) días con tratamiento antifúngico, 4) resultados positivos para *C. difficile* y 5) días totales de antibiótico.

**Estudio multicéntrico, randomizado, abierto, realizado entre 2011-2016, comparando profilaxis con levofloxacino vs no profilaxis en niños con leucemia de alto riesgo o TPH.** Se calculó el tamaño de la muestra basado en estudios en adultos. Para el objetivo principal (desarrollo de bacteriemia) se estudiaron los grupos (leucemia y TPH) de forma separada, pero para el resto de parámetros, ambos grupos se evaluaron conjuntamente.

Los pacientes en el grupo de leucemia (leucemia mieloide aguda o recaída de leucemia linfoblástica aguda) recibieron profilaxis durante dos ciclos de quimioterapia consecutivos. Levofloxacino se suspendió cuando ocurrió alguno de los siguientes: se alcanzó una cifra de 200 NT/ul tras el nadir, el día + 60 de profilaxis o hasta el siguiente ciclo de quimioterapia\*. La quimioterapia se inició el día -2 del TPH y entre el 1-3 de la quimioterapia. Levofloxacino se suspendió en caso de iniciarse tratamiento antibiótico empírico.

\*El tiempo de evaluación de la infección coincidió con este periodo de tiempo. Los efectos secundarios hasta un total de 12 meses.

## Resumen de artículo

Se enrolaron una total de 624 pacientes (200 en leucemia y 424 en TPH), habiendo sido el cálculo del tamaño muestral de 266 y 400, respectivamente. Tras la evaluación final, el número de niños estudiados fue de 195 en leucemia (96 levo vs 99 no levo) y 418 en TPH (210 levo vs 208 no levo). Las características de los grupos al inicio del estudio fueron equiparables.

### Desarrollo de bacteriemia (%)

- **Leucemia: 21,9% levo vs 43,4% no levo [diff 8,8-34,3%; p=0,001].**
- TPH: 11% levo vs 17,3% no levo [diff 0,3-13%; p=0,06].

Globalmente, levofloxacino redujo la probabilidad de bacteriemia en un **11,4% [5,1-17,6%; p<0,001]**.

Hubo 123 episodios de bacteriemia con 136 microorganismos. La bacteria más frecuentemente aislada fue *Streptococcus* del grupo Viridans.

### Objetivos secundarios

Grupo levo presentó menos frecuencia de fiebre y neutropenia (71,2 vs 82,1%; p=0,002) y diarrea por *C. difficile* (2,3 vs 5,2%; p=0,07).

En las pocas bacterias aisladas del hemocultivo en las que había resultados de sensibilidad descritos, **el grupo de levo presentó un porcentaje más elevado de resistencia frente a dicho antibiótico**. También se analizó el desarrollo de resistencias de varios microorganismos frente a otros antibióticos, no observándose diferencias entre los grupos (levo vs no levo).

### Estudio *post hoc*

**Se objetivaron menos episodios de bacteriemia/1000 pacientes-día en el grupo de leucemias (4,9 levo vs 9,4 no levo; p=0,0089) y en el de TPH (5,3 levo vs 10 no levo; p=0,02).**

Tuvieron **menos días de fiebre** (4 vs 5,1; p=0,04) y **menos aislamientos de *C. difficile*** en las muestras evaluadas (7,8% vs 14%; p=0,02) los niños del grupo de levo.

La exposición de otros antibióticos diferentes de levofloxacino fue significativamente menor en el grupo levo.

Los efectos secundarios fueron comparables.

## Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

**Este es el primer estudio randomizado para evaluar el efecto de la profilaxis con levofloxacino en niños con enfermedades hematológicas y quimioterapia, y el resultado parece positivo.**

En líneas generales, la profilaxis de levofloxacino en niños hemato-oncológicos de alto riesgo:

- Disminuyó el riesgo de bacteriemia, especialmente en niños con leucemia, sin objetivarse ningún efecto en infecciones graves o mortalidad.
- Produjo un aumento de bacterias aisladas de hemocultivo con resistencia a levo; no así para otros antibióticos. Globalmente, no parece que se produjera aumento de resistencias (más bien al contrario), salvo para levofloxacino, en probable relación con una menor exposición global a antibióticos.

- Disminuyó la exposición global a antibióticos y el aislamiento de *C. difficile*.

#### Comentarios finales.

Se objetivó un bajo porcentaje de bacteriemias en el grupo de TPH, lo que podría haber sido determinante en la no diferencia de bacteriemias en este grupo.

Parece que las resistencias globales no aumentaron, aunque no se recomienda utilizar quinolonas en caso de sospecha de infección en niños con profilaxis con levofloxacino, al aislarse con frecuencia bacterias resistentes frente a este antibiótico.

Los autores comentan un número de limitaciones, incluyendo el diseño (abierto), el tiempo corto de evaluación, el número reducido de aislamientos para el estudio de resistencias o el hecho de que la infección fúngica invasiva sólo se consideró si fue probada (microbiológica o histológicamente).

Globalmente, este estudio apunta a que este grupo de niños (especialmente leucemia de alto riesgo) podría beneficiarse de esta profilaxis.