



Caso clínico

Vancomicina oral en un paciente pediátrico con colangitis esclerosante primaria y enfermedad inflamatoria intestinal

Oral vancomycin in a pediatric patient with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease

Cristo Yared Pérez Martín^a, José Ramón Alberto Alonso^b, Jenifer González Chávez^{a,*}, María Pilar Díaz Ruiz^a, Marta Suárez González^a y Javier Merino Alonso^a

^a Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España

Introducción

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepática rara y progresiva con elevada morbilidad donde un porcentaje alto de los pacientes presenta de forma concomitante enfermedad inflamatoria intestinal (EII), más frecuentemente colitis ulcerosa (CU). No existe un tratamiento eficaz para la CEP y los pacientes son habitualmente refractarios a las diferentes líneas de tratamiento, por lo que su manejo puede suponer un desafío para los clínicos¹. Se han relacionado cambios en la respuesta y señalización inmunitaria con la composición de la flora bacteriana del colon, que junto con otros factores como la predisposición hereditaria o la homeostasis biliar pueden tener un papel importante en el desarrollo de esta enfermedad. La vancomicina oral es un antibiótico hasta ahora utilizado en la colitis pseudomembranosa que apenas se absorbe sistémicamente y actúa modificando la microbiota intestinal, disminuyendo las poblaciones bacterianas que se encuentran aumentadas típicamente en pacientes con CU². Por otro lado, también existe una limitada evidencia hasta el momento de la normalización de las enzimas hepáticas alteradas en estos pacientes con el uso de la vancomicina oral.

A continuación, presentamos el caso de un paciente pediátrico diagnosticado de CEP asociado a EII refractario a múltiples líneas de tratamiento, al que se le asocia en su tratamiento el uso de vancomicina oral.

Descripción del caso

Un varón de 13 años con diagnóstico de pancolitis ulcerosa y CEP. Debutó a los 6 años de EII, a raíz de un estudio de gastritis antral, hiperplasia nodular linfóide e hipertransaminasemia. No se obtuvo respuesta con distintos inmunomoduladores (ácido 5-aminosalicílico,

azatioprina, mercaptopurina), comenzando con la terapia biológica un año después, utilizando como primera línea adalimumab (antifactor de necrosis tumoral α). Debido a fallo secundario, se cambió a infliximab, al cual también dejó de responder al cabo de casi 3 años. Es entonces cuando se sustituyó por vedolizumab (antiintegrina $\alpha 4\beta 7$), tramitándose como uso fuera de indicación. Posteriormente, en 2021 se solicitó al servicio de farmacia la fórmula magistral de tacrólimus 2 mg en supositorios, por brote y refractariedad a tratamientos previos. Finalmente, se optó por un uso fuera de indicación con ustekinumab (anti-IL12/23) en ese mismo año.

En cuanto a la CEP, diagnosticado en 2019, aunque no se conoce la etiología exacta, se realizaron también en 2021 las pruebas de autoinmunidad siendo el paciente HLA B8 positivo, lo que se ha asociado a mayor susceptibilidad de la enfermedad, obteniéndose también un patrón de heterocigosidad DR3 y DR2 que se relaciona con un peor pronóstico de la enfermedad¹. Como tratamiento, se instauró ácido ursodesoxicólico a dosis de 30 mg/kg/día, dosis altas que han demostrado mejorar el proceso inflamatorio, los parámetros analíticos y retrasar la progresión de la fibrosis³.

En una revisión rutinaria en febrero de 2022, presentó hemograma normal, pero con calprotectina > 2.000, continuando con un elevado número de deposiciones diarreicas. En marzo, acudió a urgencias por cuadro febril compatible con una infección del tracto urinario (ITU) y en ese mismo mes, acudió de nuevo a las urgencias del hospital con una peor evolución clínica, teniendo diversos parámetros analíticos alterados: gamma-glutamyl transferasa (GGT), calprotectina y proteína C reactiva (PCR).

Se decidió iniciar el tratamiento con vancomicina oral a dosis de 50 mg/kg/día, la cual se dispensó desde el servicio de farmacia en forma de cápsulas de 125 mg, con una pauta de 375 mg/6 horas. Con la combinación de ustekinumab y vancomicina, evolucionó de 8 deposiciones líquidas con sangre diarias a 2 deposiciones formes al día, tras 18 días de tratamiento. Desde entonces, se mantiene entre una y 2 deposiciones formes al día, sin sangre ni dolor abdominal, y además se ha conseguido mantener la mejoría clínica, mejorar la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jeniferglezch@gmail.com (J. González Chávez).

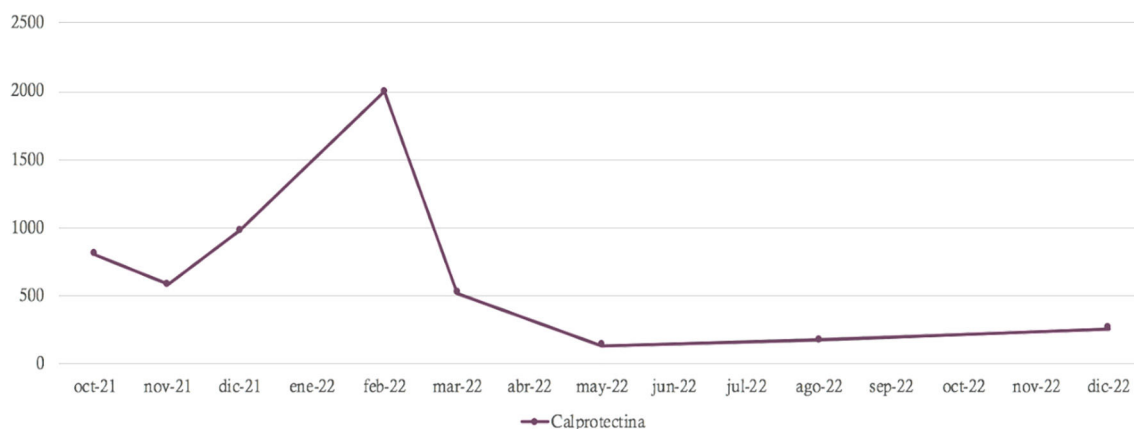


Figura 1. Evolución de la calprotectina fecal (µg/g).

calprotectina (fig. 1) y normalizar el resto de parámetros analíticos desde la introducción de vancomicina en marzo de 2022 (tabla 1).

Discusión

Existe una experiencia limitada en el uso de la vancomicina oral en los niños con CEP. El primer estudio, publicado en 1998, demostró que mejoraba los síntomas gastrointestinales y los niveles de las enzimas hepáticas en 3 niños; sin embargo, tuvieron recurrencias y alteración de los parámetros analíticos una vez que se discontinuó el tratamiento⁴.

Un estudio más reciente, publicado en 2021, evaluó la eficacia de vancomicina en 21 niños que no respondieron al tratamiento convencional y demostró que un 81% de los pacientes normalizó niveles de aspartato aminotransferasa (AST) y GGT tras su uso. Seis pacientes que mostraron una respuesta completa se clasificaron según el índice SCOPE (*Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics*) como riesgo bajo o medio, ninguno como alto riesgo, lo que sugiere que los pacientes que logran una respuesta bioquímica son aquellos con una actividad de la enfermedad más leve⁵. Otro estudio tuvo resultados similares, donde se muestra que un índice SCOPE bajo al inicio del tratamiento fue un predictor independiente de respuesta⁶.

Davies et al. mostraron los resultados de tratar a 14 niños con CEP-EII hasta normalizar transaminasas y velocidad de sedimentación globular (VSG). Cuando se suspendió el tratamiento con vancomicina, hubo recurrencia de la clínica y aumento de las enzimas hepáticas. Aquellos que fueron retratados, nuevamente tuvieron una normalización de la función hepática. Siete pacientes se mantuvieron en tratamiento a largo plazo con un rango de 4 a 56 meses, manteniendo niveles normales y estando clínicamente asintomáticos⁶. En estos estudios, no

se han observado efectos secundarios ni complicaciones infecciosas a largo plazo^{5,7}.

La vancomicina oral se absorbe pobremente en el tracto gastrointestinal y el mecanismo por el cual produce una mejora a nivel de los parámetros bioquímicos no está definido. Hay estudios en los que se describe un efecto inmunomodulador sobre los linfocitos T^{8–10}. Por otro lado, se postula que se puede deber a su efecto antimicrobiano sobre los patógenos gastrointestinales no conocidos o sobre la flora normal que causan reacciones inmunológicas anormales después de la migración al hígado⁷.

Como conclusión, nuestro caso refleja, al igual que los estudios previamente publicados, la efectividad de vancomicina oral en niños con CEP que además tengan EII, pero se necesita más evidencia científica que corrobore el uso seguro y estandarizado a largo plazo. En nuestro paciente, la combinación de vancomicina y ustekinumab para CEP-EII han conseguido normalizar el perfil hepático, así como la inflamación y la actividad de la enfermedad.

Financiación

Ninguna.

Autoría

Cristo Yared Pérez Martín y Jenifer González Chávez han participado en el concepto, diseño, obtención de datos, preparación y edición del manuscrito.

José Ramón Alberto Alonso ha participado en el concepto, diseño, búsqueda de la literatura, estudios clínicos y la obtención de datos.

María Pilar Díaz Ruiz, Marta Suárez González y Javier Merino Alonso participaron en la revisión del manuscrito.

Tabla 1
Evolución de los parámetros analíticos

Parámetro (valor de referencia)	Octubre 2021	Noviembre 2021	Diciembre 2021	Febrero 2022	Marzo 2022	Mayo 2022	Agosto 2022	Diciembre 2022
Hb (13–16 g/dl)	9,8	9,6	8,4	11,3	11,3	13	13,8	13,9
Leucocitos (4,5–13,5 x 10E3/mcl)	15,9	23,78	17,36	26,63	15,84	10	8,72	7,41
Plaquetas (150–450 10E3/mcl)	802	1.180	980	522	498	492	455	416
VSG (0–10 mm)	77	20	31	35	7	6	7	5
PCR (<0,5 mg/dl)	3,06	<0,3	1,21	1,18	11,42	<0,30	<0,30	<0,30
AST (5–45 U/L)	92	26	18	26	38	25	24	27
Alanina aminotransferasa (5–44 U/l)	136	51	19	46	33	33	19	22
GGT (0–30 U/l)	331	168	90	166	80	66	43	33
Fosfatasa Alcalina (40–390 U/l)	445	177	136	157	175	271	331	405
Calprotectina (<40 µg/g negativo)	807	582	981	>2.000	521	138	175	262

AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gamma-glutamyl transferasa; Hb: Hemoglobina; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Todos los autores son garantes del manuscrito.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses.

Responsabilidad y cesión de derechos

Todos los autores aceptamos la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponible en <http://www.icmje.org/>).

Los autores cedemos, en el supuesto de publicación, de forma exclusiva los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte sonoro, audiovisual o electrónico) de nuestro trabajo a Farmacia Hospitalaria y por extensión a la SEFH. Para ello se firmará una carta de cesión de derechos en el momento del envío del trabajo a través del sistema online de gestión de manuscritos.

Bibliografía

1. Parés A. Colangitis esclerosante primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34(1):41–52. doi: [10.1016/j.gastrohep.2010.02.006](https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2010.02.006).
2. Turner D, Bishai J, Reshef L, Abitbol G, Focht G, Marcus D, et al. Antibiotic cocktail for pediatric acute severe colitis and the microbiome: the PRASCO randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(11):1733–42. doi: [10.1093/ibd/izz298](https://doi.org/10.1093/ibd/izz298).
3. Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Von Bergmann K, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2001;121(4):900–7. doi: [10.1053/gast.2001.27965](https://doi.org/10.1053/gast.2001.27965).
4. Cox KL, Cox KM. Oral vancomycin: treatment of primary sclerosing cholangitis in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;27(5):580–3. doi: [10.1097/00005176-199811000-00015](https://doi.org/10.1097/00005176-199811000-00015).
5. Di Giorgio A, Tulone A, Nicastro E, Norsa L, Sonzogni A, D'Antiga L. Use of oral vancomycin in children with autoimmune liver disease: a single centre experience. *World J Hepatol*. 2021;13(12):2113–27. doi: [10.4254/wjh.v13.i12.2113](https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i12.2113).
6. Deneau MR, Mack C, Perito ER, Ricciuto A, Valentino PL, Amin M, et al. The sclerosing cholangitis outcomes in pediatrics (SCOPE) index: a prognostic tool for children. *Hepatology*. 2021;73(3):1074–87. doi: [10.1002/hep.31393](https://doi.org/10.1002/hep.31393).
7. Davies YK, Cox KM, Abdullah BA, Safta A, Terry AB, Cox KL. Long-term treatment of primary sclerosing cholangitis in children with oral vancomycin: an immunomodulating antibiotic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47:61–7. doi: [10.1097/MPG.0b013e31816fee95](https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31816fee95).
8. Rahimpour S, Nasiri-Toosi M, Khalili H, Ebrahimi-Daryani N, Nouri-Taromlou MK, Azizi Z. A triple blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of oral vancomycin in primary sclerosing cholangitis: a pilot study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25:457–64. doi: [10.15403/jgld.2014.1121.254.rah](https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.254.rah).
9. Tabibian JH, Weeding E, Jorgensen RA, Petz JL, Keach JC, Talwalkar JA, et al. Randomised clinical trial: vancomycin or metronidazole in patients with primary sclerosing cholangitis – a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:604–12. doi: [10.1111/apt.12232](https://doi.org/10.1111/apt.12232).
10. Abarbanel DN, Seki SM, Davies Y, Marlen N, Benavides JA, Cox K, et al. Immunomodulatory effect of vancomycin on Treg in pediatric inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *J Clin Immunol*. 2013;33:397–406. doi: [10.1007/s10875-012-9801-1](https://doi.org/10.1007/s10875-012-9801-1).