



Abreviaturas: NEE: nutrición enteral exclusiva; AZA: azatioprina; ADA: adalimumab.

Figura 1 Resultados

Bibliografía

- Navas-López VM, Blasco-Alonso J, Lacasa S, Girón F, Serrano MJ, Vicioso MI, et al. Exclusive enteral nutrition continues to be first line therapy for pediatric Crohn's disease in the era of biologics. *An Pediatr.* 2015;83:47–54.
- Grover Z, Muir R, Lewindon P. Exclusive enteral nutrition induces early clinical, mucosal and transmural remission in paediatric Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 2014;49:638–45.
- Swaminath A, Feathers A, Ananthakrishnan A, Falzon L, Li Ferry S. Systematic Review with Meta-Analysis: Enteral Nutrition Therapy for the Induction of Remission in Pediatric Crohn's Disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:645–56.
- Miele E, Shamir R, Aloï M, Assa A, Braegger C, Bronsky J; et al. Nutrition in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto IBD Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* doi: 10.1097/MPG.0000000000001896.
- Ruemmele F, Veres G, Kolho K, Griffiths A, Levine A, Escher J, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohn's Colitis.* 2014;8:1179–207.

Alicia Isabel Pascual Pérez*, Gemma Pujol Muncunill, Patricia Domínguez Sánchez, Sara Feo Ortega y Javier Martín de Carpi

Unidad para el Cuidado Integral de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal Pediátrica (UCIIEI-P), Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aliciapascual13@gmail.com (A.I. Pascual Pérez).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.03.017>
1695-4033/ © 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Disopiramida como tratamiento coadyuvante en miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Disopyramide as coadjuvant treatment in obstructive hypertrophic cardiomyopathy

Sr. Editor:

El rol de la obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI) en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO) debe concretarse aún en pediatría, pero



se considera al menos un factor menor o modificador de riesgo de muerte súbita, siendo su control y el de la sintomatología asociada uno de los objetivos principales del tratamiento de estos pacientes¹. Se recomienda tratar la OTSVI en todos los pacientes sintomáticos, y aquellos asintomáticos cuyo gradiente de presión pico (GP) del tracto de salida del ventrículo izquierdo es superior a 25 mmHg en reposo, con el objetivo de mantenerlo inferior a 50 mmHg¹. Entre las medidas terapéuticas se encuentran la miectomía septal quirúrgica y la ablación septal alcohólica percutánea, sin embargo, la experiencia con estas intervenciones en pediatría es limitada, siendo el tratamiento farmacológico el primer escalón terapéutico². El fármaco de elección es un

Tabla 1 Características de los pacientes pediátricos tratados con disopiramida por MCHO en nuestro centro entre los años 2015-2019. Se describe la situación previa al inicio del tratamiento con disopiramida

| Paciente | Sexo y edad al diagnóstico de MCHO | Etiología | Edad y SC al inicio de disopiramida | Situación clínica y NT-proBNP | ECG/Holter | Ecocardiografía ^a | Medicación previa | Indicación de disopiramida | Dosis inicial de disopiramida |
|----------|------------------------------------|--|-------------------------------------|------------------------------------|--|---|-----------------------------|---|-------------------------------|
| 1 | Varón 7 años | Genética (caso índice familiar) | 10 años 1,17 m ² | Asintomático 1.245 pg/ml | No arritmias previas Intervalo QTc 470 ms | Grosor miocárdico 18 mm (4,6 Z-score) GP máximo 68 mmHg FEVI 73% MSAM presente IM moderada Dilatación AI (AI/Ao 1,8) | Bisoprolol 10 mg/24 h | No control de OTSVI y Efectos secundarios de BB (broncoespasmo) | 10 mg/kg/día |
| 2 | Varón 8 años | Genética (caso índice familiar) | 11 años 1,36 m ² | ICC (clase Ross II) 2.854 pg/ml | No arritmias previas Intervalo QTc 400 ms | Grosor miocárdico 20 mm (5,1 Z-score) GP máximo 95 mmHg FEVI 73% MSAM presente IM severa Dilatación AI (AI/Ao 1,8) | Bisoprolol 10 mg/24 h | No control clínico ni de OTSVI con BB | 10 mg/kg/día |
| 3 | Mujer 9 años | Genética (padre caso índice familiar) | 10 años 1,42 m ² | Asintomático 1.435 pg/ml | No arritmias previas Intervalo QTc 420 ms | Grosor miocárdico 21 mm (5,3 Z-score) GP máximo 73 mmHg FEVI 75% MSAM presente IM severa Dilatación AI (AI/Ao 1,8) | Bisoprolol 10 mg/24 h | No control de OTSVI y Efectos secundarios de BB (pesadillas) | 10 mg/kg/día |
| 4 | Mujer 3 meses | Adquirida (corticoterapia) | 3 meses 0,32 m ² | Shock cardiogénico 8.524 pg/ml | No arritmias previas Intervalo QTc 385 ms | Grosor miocárdico 18 mm (7 Z-score) GP máximo 88 mmHg FEVI 82% MSAM presente IM severa Dilatación AI (AI/Ao 1,8) | Propranolol 15 mg/kg/día | No control clínico ni de OTSVI con BB | 10 mg/kg/día |

AI: aurícula izquierda; AI/Ao: índice aurícula izquierda/aorta; Ao: aorta; BB: betabloqueantes; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; GP: gradiente pico en tracto de salida de ventrículo izquierdo; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; IM: insuficiencia mitral; MCHO: Miocardiopatía hipertrófica obstructiva; MSAM: movimiento sistólico anterior de la válvula mitral; OTSVI: obstrucción de tracto de salida de ventrículo izquierdo; SC: superficie corporal.

^a El grosor miocárdico se determinó en todos los casos mediante la medida del tabique interventricular en diástole en eje paraesternal largo en mm, y se aporta su Z-score para la SC en el momento del inicio de disopiramida.

Tabla 2 Evolución de los casos tratados con disopiramida. Se describe la situación tras 48 h del inicio del tratamiento y en el último control realizado

| Paciente (control) | Edad y situación clínica | Tratamiento | Intervalo QTc | NT-proBNP | Ecocardiografía ^a | | | | | | Efectos secundarios |
|--------------------|-----------------------------------|---|---------------|-------------|------------------------------|-----------|------|------|----------|-------------------|--|
| | | | | | Grosor miocárdico | GP máximo | FEVI | MSAM | IM | Dilatación AI | |
| 1 (48 h) | 7 años Asintomático | Bisoprolol (10 mg/24 h) Disopiramida (15 mg/kg/día) | 485 ms | 127 pg/ml | 18 mm (4,6 Z-score) | 15 mmHg | 65% | No | No | No (AI/Ao 1) | No |
| 1 (último) | 14 años Asintomático | Bisoprolol (2,5 mg/24 h) Disopiramida (6 mg/kg/día) No miectomía | 460 ms | 156 pg/ml | 22 mm (4,93 Z-score) | 12 mmHg | 65% | No | No | No | No Desaparecen broncoespasmos |
| 2 (48 h) | 8 años Asintomático | Bisoprolol (10 mg/24 h) Disopiramida (6 mg/kg/día) | 427 ms | 533 pg/ml | 20 mm (5,09 Z-score) | 21 mmHg | 62% | No | Ligera | No (AI/Ao 1,3) | No |
| 2 (último) | 13 años Asintomático | Bisoprolol (2,5 mg/24 h) Disopiramida (8 mg/kg/día) No miectomía | 415 ms | 267 pg/ml | 23 mm (5,53 Z-score) | 21 mmHg | 62% | No | No | No | No |
| 3 (48 h) | 9 años Asintomática | Bisoprolol (10 mg/24 h) Disopiramida (15 mg/kg/día) | 439 ms | 438 pg/ml | 19 mm (4,79 Z-score) | 25 mmHg | 60% | No | Ligera | No (AI/Ao 1,2) | Estreñimiento |
| 3 (último) | 11 años Asintomática | Bisoprolol (5 mg/24 h) Disopiramida (15 mg/kg/día) No miectomía | 450 ms | 642 pg/ml | 20 mm (5,03 Z-score) | 32 mmHg | 58% | No | No | No | Estreñimiento en tratamiento con macrogales Desaparecen pesadillas |
| 4 (48 h) | 3 meses ICC (clase Ross II) | Propranolol (15 mg/kg/día) Disopiramida (20 mg/kg/día) | 410 ms | 4.229 pg/ml | 16 mm (6,45 Z-score) | 31 mmHg | 63% | Sí | Moderada | Sí (AI/Ao 1,9) | No |
| 4 (último) | 6 meses asintomática | Retirada completa de medicación No miectomía Alta de cardiología pediátrica | 405 ms | 127 pg/ml | 5 mm (1,03 Z-score) | 5 mmHg | 68% | No | No | No | No |

AI: aurícula izquierda; AI/Ao: índice aurícula izquierda/aorta; Ao: aorta; BB: betabloqueantes; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; GP: gradiente pico en tracto de salida de ventrículo izquierdo; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; IM: insuficiencia mitral; MCHO: miocardiopatía hipertrófica obstructiva; MSAM: movimiento sistólico anterior de la válvula mitral; OTSVI: obstrucción de tracto de salida de ventrículo izquierdo; SC: superficie corporal.

^a El grosor miocárdico se determinó en todos los casos mediante la medida del tabique interventricular en diástole en eje paraesternal largo en mm, y se aporta su Z-score para la SC en el momento de la valoración.

betabloqueante a dosis mínimas equivalentes a 6 mg/kg/día de propranolol². Sin embargo, es relativamente frecuente que estén contraindicados, aparezcan efectos secundarios, o no sean efectivos a las dosis máximas toleradas, siendo necesario cambiar o asociar fármacos de segunda línea. Aunque los antagonistas del calcio son la primera alternativa en adultos, su uso en MCHO pediátrica es limitado, sobre todo en lactantes menores de un año, donde se han descrito reacciones adversas graves². Además, podrían ser incluso contraproducentes en casos con OTSVI, dado su efecto vasodilatador periférico.

La disopiramida es un antiarrítmico de clase IA de administración oral, que disminuye la excitabilidad y la velocidad de conducción miocárdicas, teniendo además efectos anticolinérgicos, vasoconstrictores periféricos e inotrópicos negativos. Su eficacia en el control de la OTSVI se debe especialmente a estas 2 últimas características, siendo superior en estudios de comparación directa con otros fármacos para este objetivo². Su eficacia y seguridad en adultos como tratamiento adyuvante a betabloqueantes o verapamilo está ampliamente demostrada. Sin embargo, la evidencia científica del uso de disopiramida en MCHO pediátrica es escasa. Östman-Smith utilizó disopiramida en 10 casos (edad media 9 años) en una cohorte de 66 niños con MCHO durante una media de 8 años, observando mayor supervivencia en este grupo con buena tolerancia³. Todos eran casos de MCHO severa, pero no siempre se indicó para controlar la OTSVI, sino como antiarrítmico. Además, todos los casos asociaban tratamiento con betabloqueantes a altas dosis, no pudiendo establecer un beneficio claro sobre la supervivencia de la disopiramida *per se*. O'Connor et al. publican recientemente una serie de 9 casos (edad media 5,6 años; 4 menores de un año) donde asocian disopiramida a betabloqueantes o calcioantagonistas con el objetivo de controlar la OTSVI, demostrando un porcentaje en la reducción de GP mediana del 58%⁴. Sin embargo, fue necesario suspender el tratamiento en 6 casos en 2,5 años de seguimiento, sólo uno por efectos secundarios (emesis). El resto se suspendió por necesidad de miectomía (4) o de trasplante cardíaco (1), sugiriendo que la eficacia para el control a largo plazo de OTSVI no se mantiene en el tiempo. El resto de publicaciones se limita a casos clínicos aislados, siempre como tratamiento de rescate en casos resistentes a otros fármacos^{5,6}.

Nuestra experiencia con disopiramida en MCHO pediátrica es similar (tabla 1). Presentamos 4 casos tratados en los que indicó por clínica de insuficiencia cardíaca y ecocardiografía con OTSVI, movimiento sistólico anterior con insuficiencia mitral y dilatación de aurícula izquierda secundaria, no controlada por betabloqueantes a dosis altas, presentando 2 de los pacientes efectos secundarios a dichas dosis (broncoespasmos graves y trastornos del sueño). Destacamos el rápido control clínico y ecocardiográfico de nuestros pacientes en las primeras 48 h de tratamiento, incluso en un caso de *shock* cardiogénico secundario a la OTSVI en un lactante, sin presentar efectos secundarios graves a las dosis utilizadas (10-20 mg/kg/día), permitiendo mantener el control del gradiente y la clínica a largo plazo, retrasando una posible miectomía e incluso disminuir la dosis de betabloqueantes hasta desaparecer sus efectos secundarios. La principal limitación del estudio son su carácter

retrospectivo con muestra pequeña y heterogénea, y la ausencia de un grupo control (tabla 2).

En base a nuestra experiencia y la escasa, pero favorable evidencia existente, consideramos que la disopiramida puede constituir una opción terapéutica adecuada como tratamiento adyuvante en casos pediátricos de MCHO con OTSVI no controlada con betabloqueantes, o cuando sea preciso reducir dosis de estos por efectos secundarios, antes de considerar terapias más agresivas como la miectomía septal. Su uso en monoterapia como alternativa a betabloqueantes en casos contraindicados no se ha descrito, pero podría considerarse sobre todo en lactantes menores de un año, incluso en casos críticos como el nuestro, población donde los calcioantagonistas no se recomiendan y donde el tratamiento quirúrgico es de alto riesgo.

Bibliografía

1. Norrish G, Cantarutti N, Pissaridou E, Ridout DA, Limongelli G, Elliott PM, et al. Risk factors for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:1220-30.
2. Sherrid VM. Drug Therapy for Hypertrophic Cardiomyopathy: Physiology and Practice. *Curr Cardiol Rev*. 2016;12:52-65.
3. Östman-Smith I. Hypertrophic cardiomyopathy in childhood and adolescence - strategies to prevent sudden death *Fundamental & Clinical Pharmacology*. Blackwell Publishing Ltd;. 2010;24:637-52.
4. O'Connor MJ, Miller K, Shaddy RE, Lin KY, Hanna BD, Ravishankar C, et al. Disopyramide use in infants and children with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology in the Young*. 2018;28:530-5.
5. Rodríguez-González M, Castellano-Martínez A, Grujić B, Prieto-Heredia MA. Disopyramide as rescue treatment in a critically ill infant with obstructive hypertrophic cardiomyopathy refractory to beta blockers. *J Cardiol Cases*. 2017;15:209-13.
6. Teraguchi M, Ikemoto Y, Kobayashi Y. Effective disopyramide treatment in a boy with mid-ventricular hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circ J*. 2002;66:709-11.

Moisés Rodríguez-González^{a,b,*},
Álvaro Antonio Pérez-Reviriego^{a,b},
Ana Castellano-Martínez^{a,b}
y Helena María Cascales-Poyatos^{a,b}

^a Sección de Cardiología Pediátrica, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

^b Unidad de Investigación, Instituto de Investigación Biomédica e Innovación de Cádiz (INiBICA), Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico:

doctormoisésrodríguezgonzález@gmail.com

(M. Rodríguez-González).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.028>
1695-4033/ © 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).