

Lo mejor del Congreso 2020 de la Sociedad Europea de Cardiología

Día 1

Efficacy and Safety of Mavacamten in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (EXPLORER-HCM)

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad primaria del miocito que se caracteriza por alteraciones genéticas a nivel de proteínas sarcoméricas, responsables del desarrollo de hipercontractilidad muscular cardíaca. Además de proporcionar sustrato para arritmias potencialmente fatales y fibrilación auricular (FA), la MCH es causa de síntomas muchas veces invalidantes⁽¹⁾. Las terapias farmacológicas disponibles (betabloqueantes, calcioantagonistas no dihidropiridínicos y disopiramida) no son específicas para la enfermedad y resultan frecuentemente mal toleradas por los pacientes que no logran el beneficio clínico esperado, ni cambios en la evolución natural de la enfermedad. Las estrategias de reducción del septum interventricular para alivio de la obstrucción, por vía quirúrgica o ablación con alcohol, son procedimientos invasivos, no exentos de riesgo y que requieren entrenamiento⁽²⁾. Buscando optimizar el resultado en pacientes con MCH obstructiva (70% de los casos de MCH), es que se presenta el estudio EXPLORER-HCM, el ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, más grande publicado en pacientes con MCH.

Mavacamten es un inhibidor selectivo de la miosina ATPasa cardíaca, que reduce la formación de puentes cruzados de actina-miosina buscando disminuir la hipercontractilidad característica de esta enfermedad. El fármaco se encuentra respaldado por un estudio previo en fase II, PIONEER-HC⁽³⁾ realizado en pacientes con MCH obstructiva, donde demostró mejorar los gradientes en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI), la capacidad de ejercicio y los síntomas frente al ejercicio. Además, fue una opción terapéutica bien tolerada, con efectos adversos leves o moderados y autolimitados.

EXPLORER-HCM fue presentado este 29 de agosto por su investigador principal, Iacopo Olivetto del Hospital Universitario Careggi (Florencia, Italia) y publicado simultáneamente en *The Lancet*⁽⁴⁾. El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de mavacamten como tratamiento médico dirigido de la MCH obstructiva. Participaron 68 centros de 13 países, incluyendo pacientes con MCH con un gradiente en el TSVI ≥ 50 mmHg y clase funcional

(CF) de la *New York Heart Association* (NYHA) II-III. Se incluyó un total de 251 pacientes que fueron aleatorizados 1:1 a recibir mavacamten a partir de 5mg (123 pacientes) o placebo (128 pacientes) una vez al día durante 30 semanas. Fueron excluidos pacientes con antecedentes de síncope o taquicardia ventricular sostenida con el ejercicio en los 6 meses previos, QT corregido > 500 ms, FA paroxística o intermitente, y FA persistente o permanente no anticoagulada o sin adecuado control de frecuencia en 6 meses previos. Los pacientes continuaron la terapia médica estándar, excepto disopiramida, que fue suspendida por razones de seguridad.

El objetivo primario fue un aumento $\geq 1,5$ ml/kg/min en el consumo máximo de oxígeno (VO_2) medido a través de prueba de esfuerzo cardiopulmonar y una reducción de la CF NYHA, o un aumento $\geq 3,0$ ml/kg/min del VO_2 sin que la CF NYHA empeorara en la semana 30 de seguimiento. Los objetivos secundarios incluyeron cambios en la capacidad de ejercicio, mejoría de síntomas, grado de obstrucción del TSVI por ecocardiograma Doppler, estado funcional y calidad de vida de acuerdo al cuestionario de Kansas City (KCCQ-CSS) y la subpuntuación de dificultad respiratoria del cuestionario de síntomas de MCH (HCMSQ-SoB). Como criterios adicionales se valoraron las concentraciones séricas de la fracción N terminal de péptido natriurético (NTproBNP) y troponina I cardíaca de alta sensibilidad. Se valoró la seguridad mediante la frecuencia y la gravedad de los eventos adversos emergentes del tratamiento, y los eventos adversos graves.

Respecto a los resultados, 37% del grupo mavacamten versus 17% del grupo placebo cumplieron el criterio de valoración principal ($p = 0,0005$). Los pacientes que recibieron mavacamten tuvieron mayores reducciones del gradiente en el TSVI posejercicio (-36 mmHg, $p < 0,0001$), mayor aumento en VO_2 ($p = 0,0006$) y mejoría sintomática ($p < 0,0001$). Asimismo, un 34% más de pacientes en el grupo de mavacamten mejoraron al menos un grado su CF NYHA (80 vs. 40 pacientes en el grupo de placebo, $p < 0,0001$). Además, se demuestran mejoras relevantes en las medidas de NTproBNP y troponinas en el gru-

po mavacamten. No hubo diferencias en la seguridad y tolerancia entre mavacamten y placebo. Los eventos adversos reportados fueron generalmente leves, aunque 7 pacientes con mavacamten (3 durante el tratamiento y 4 al final del mismo) y 2 con placebo tuvieron una disminución transitoria de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo a menos del 50% y debieron abandonar el tratamiento.

Como conclusión, los autores destacan que el tratamiento con mavacamten mejoró de forma sorprendente la capacidad de ejercicio, la obstrucción del TSVI, la CF NYHA y el estado de salud en pacientes con MCH obstructiva. “*Los resultados de este ensayo fundamental, respaldan el papel de la terapia específica para la MCH obstructiva que trata la causa en lugar de solo controlar los síntomas*”, dijo Iacopo Olivotto durante la presentación.

Una extensión del estudio proyectada a 5 años proporcionará, sin dudas, más datos respecto a la eficacia y seguridad de esta alternativa terapéutica.

Dra. Yamel Ache Tricot
Editora adjunta
Revista Uruguaya de Cardiología

Bibliografía

1. **Maron BJ.** Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 655–68. doi: 10.1056/NEJMra1710575.
2. **Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege A, Lafont A, et al.** 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35: 2733–79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
3. **Heitner SB, Jacoby D, Lester SJ, Owens A, Wang A, Zhang D, et al.** Mavacamten Treatment for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Clinical Trial. *Ann Intern Med.* 2019 Jun 4;170(11):741-748. doi: 10.7326/M18-3016. Epub 2019 Apr 30.
4. **Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Willa R, Abraham T, Masri A, García-Pavia P, et al.** Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; Epub ahead of print. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31792-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31792-X)