



Universidad Abierta Interamericana
Carrera de Especialista en Cardiología

MAVACAMTEN: NUEVA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA SOBRE
EL MANEJO DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA
OBSTRUCTIVA

AUTOR

Dr. Jesumond Phanius

TUTOR:

Dr. Ramiro Santos

TÍTULO A OTORGAR:

Especialista en Cardiología

BUENOS AIRES – ARGENTINA

2024

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer al Dios Todopoderoso por brindarme la oportunidad de culminar esta carrera. Dedico este trabajo a mi querida esposa Silienne Cadeau, como dice Groucho Marx “Detrás de cada hombre exitoso hay una gran mujer que lo sostiene, sin ella sería imposible llevar adelante para hacer una realidad este gran sueño.

A mi hija Jeuschyana Shammah Charlotte Phanius, fuente de mi motivación a pesar de la distancia es quien me da la energía diariamente para cumplir con esta meta.

A mis padres (Antoinette Guillaume y Metellus Phanius), aunque hoy no están sus cuerpos, pero siguen vivos en mí a través de sus obras, que en paz descansen.

A todo el resto de mi familia, mis hermanos (as), mis sobrinos (as) quienes siempre cuentan conmigo.

Agradezco al grupo docente de esta prestigiosa institución Universidad Abierta Interamericana, quienes compartieron sus conocimientos con mucha pasión y amor tales como: Dr Rafael Porcile, Dr Rubén Mayer, Dr Gabriel Baztarrica, Dr Ramiro Santos (mi tutor), Dr Pablo Heredia, sin dejar de nombrar a Dr Nicolás Rubén Redondo y Sebastián Carrizo y a todos aquellos que de una u otra manera han aportado su granito de arena para mi formación.

¡Muchas Gracias!

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	1
ÍNDICE	2
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	4
RESUMEN	7
PALABRAS CLAVES	8
SUMMARY.....	9
KEYWORDS.....	10
INTRODUCCIÓN	11
OBJETIVO	13
MATERIALES Y MÉTODOS	14
JUSTIFICACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.....	15
MARCO TEORICO	16
1. DEFINICIÓN.....	16
2. ESTRUCTURA Y FUNCIONAMIENTO DEL SARCÓMERO CARDÍACO	16
3. GENÉTICA DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	19
4. HISTOLOGÍA DE LA MCH Y SIGNIFICADO CLÍNICO	21
5. FISIOPATOLOGÍA MOLECULAR DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA (MCH)	22
6. CURSO CLÍNICO E HISTORIA NATURAL DE LA MCH.....	25
6.1. DISFUNCIÓN DIASTÓLICA	25
6.2. OBSTRUCCIÓN AL TRACTO DE SALIDA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO	26
6.3. ISQUEMIA MIOCÁRDICA.....	26
6.4. INSUFICIENCIA MITRAL.....	27
7. CLASIFICACIÓN HEMODINÁMICA.....	28
8. DIAGNÓSTICO	29
9. MAVACAMTEN, NUEVA OPCIÓN TERAPÉUTICA EN LA MCHO	35
9.1. MECANISMO DE ACCIÓN	36
9.2. RECOMENDACIÓN Y EVIDENCIA CLÍNICA.....	37

9.3.	EVIDENCIAS CIENTÍFICAS DE DIFERENTES ESTUDIOS.....	38
9.4.	FARMACOCINÉTICA	45
9.5.	EFFECTOS ADVERSOS.....	45
9.6.	CONTRAINDICACIONES.....	45
9.7.	DIFERENTE FORMA DE PRESENTACIÓN	47
9.8.	ESQUEMA TERAPÉUTICO SEGUN LA FEVI	47
9.9.	MONITOREO CLÍNICO	49
<i>DISCUSIÓN.....</i>		50
<i>CONCLUSIÓN</i>		52
<i>BIBLIOGRAFÍAS</i>		53

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

MCH: Miocardiopatía hipertrófica

AHA: American heart association

ACC: American college of cardiology

FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierdo

MCHo: Miocardiopatía hipertrófica obstructiva

OTSVI: obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo

RTG: realce tardío de gadolinio

RMC: Resonancia magnética cardíaca

MCHno: Miocardiopatía hipertrófica no obstructiva

SAC: Sociedad argentina de cardiología

TRS: Terapia de reducción septal

ASA: Ablación septal con alcohol

FDA: Food and drug administration

EMA: European medicines agency

MYH7: Cadena pesada de la β miosina cardíaca

MYBPC3: Proteína C de unión a la miosina

TNNT2: Troponina T cardíaca

TNNI3: Troponina I cardíaca

TPM1: α -tropomiosina

MYL2: Cadena ligera de la miosina 2

MYL3: Cadena ligera de la miosina 3

ACTN2: α -actinin 2

TNNC1: Troponina C tipo 1

TTN: Titina

CMI: Cardiac myosin inhibitor

VI: Ventrículo izquierdo

MSC: Muerte súbita cardíaca

CLE: Cadena ligera esencial

CLR: Cadena ligera reguladora

ATP: Adenosin trifosfato

IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1

TGF- β -1: factor de crecimiento transformante beta 1

TNF- α : factor de Necrosis Tumoral alpha

IL-6: Interleukina 6

FA: Fibrilación auricular

IM: Insuficiencia mitral

MAS: Movimiento anterior sistólico

ETT: Ecocardiografía transtorácica

BB: Betabloqueantes

BCC: Bloqueantes de los canales cálcicos

NYHA: New York Heart Association

pVO₂: Pico oxígeno en la sangre

KCCQ: Cuestionario de miocardiopatía de Kansas City

HCMSQ-SoB: Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness-of-Breath
subscore

RESUMEN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es un desorden genético caracterizado por una hipertrofia anormal del ventrículo izquierdo en ausencia de causas secundarias, donde se encuentran un ventrículo no dilatado con una fracción de eyección preservada o aumentada. Es la cardiopatía hereditaria más frecuente, y se considera la principal causa de muerte cardíaca súbita en los jóvenes. La prevalencia en la población general es 1 de cada 200 a 500 personas, la forma más común afecta el septum basal y puede provocar una obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Los pacientes pueden experimentar síntomas de esfuerzo como dolor precordial, disnea, palpitaciones y síncope. El diagnóstico se basa en diferentes métodos de imágenes cardíacas tales como ecocardiograma, resonancia cardíaca.

Desde hace muchos años, el tratamiento farmacológico se basa en el uso de los betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos y en segunda línea la disopiramida.

Actualmente, mavacamten, es el primer inhibidor de la miosina específico para el corazón, ha demostrado ser beneficioso en cuanto a la reducción de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (VI), y mejoría de los síntomas hasta que los pacientes pudieron postergar o no optar para el tratamiento invasivo de la enfermedad. En esta investigación enfocaré sobre este nuevo fármaco mavacamten, los datos de sus ensayos clínicos y la canalización sobre cómo incorporarlo en la práctica clínica.

PALABRAS CLAVES

Miocardiopatía hipertrófica, Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, Mavacamten, Terapia de reducción septal, EXPLORER-HCM, VALOR-HCM.

SUMMARY

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a genetic disorder characterized by abnormal hypertrophy of the left ventricle in the absence of secondary causes, where a non-dilated ventricle with a preserved or increased ejection fraction is found. It is the most common hereditary heart disease, and is considered the main cause of sudden cardiac death in young people. The prevalence in the general population is 1 in every 200 to 500 people. The most common form affects the basal septum and can cause obstruction of the left ventricular outflow tract. Patients may experience exertional symptoms such as chest pain, dyspnea, palpitations, and syncope. The diagnosis is based on different cardiological imaging methods such as echocardiogram, cardiac resonance.

For many years, pharmacological treatment has been based on the use of beta-blockers and non-dihydropyridine calcium channel blockers, and the second-line treatment is disopyramide.

Currently, mavacamten, the first cardiac-specific myosin inhibitor, has been shown to be beneficial in reducing left ventricular (LV) outflow tract obstruction and improving symptoms until patients were able to postpone or not opt for invasive treatment of the disease. In this research I will focus on this new drug mavacamten, the data from its clinical trials and the pipeline on how to incorporate it into clinical practice.

KEYWORDS

Hypertrophic cardiomyopathy, Left ventricular outflow tract obstruction, Mavacamten, Septal reduction therapy, EXPLORER-HCM, VALOR-HCM.

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad cardiovascular genética con herencia autosómica dominante que provoca una disfunción del sarcómero cardíaco. Se caracteriza por una hipertrofia anormal del ventrículo izquierdo en ausencia de causas secundarias, donde se encuentran un ventrículo no dilatado con una fracción de eyección preservada o aumentada. Es la cardiopatía hereditaria más frecuente, y se considera la principal causa de muerte cardíaca súbita en los jóvenes. La prevalencia en la población general es 1 de cada 500 personas¹. La MCH se puede clasificar en obstructiva (MCHo) y no obstructiva (MCHn), definiéndose la primera como un gradiente de flujo de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) en reposo >30 mmHg. Las manifestaciones clínicas de la MCHo incluyen disnea, dolor precordial, palpitaciones, síncope o muerte súbita cardíaca (MSC). Existen diferentes modalidades de imágenes cardiológicas para realizar el diagnóstico tales como ecocardiograma, resonancia cardíaca²⁻³.

Los métodos terapéuticos para la MCHo se pueden clasificar en farmacológico y terapia de reducción septal. Desde hace muchos años, el tratamiento farmacológico se basa en el uso de los betabloqueantes, bloqueantes de los canales cálcicos no dihidropiridínicos y el tratamiento de segunda línea es la disopiramida. Actualmente, mavacamten, es el primer inhibidor de la miosina específico para el corazón, ha demostrado ser beneficioso en cuanto a la reducción de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI), y mejoría de los síntomas hasta tal punto que los pacientes pudieron postergar el tratamiento invasivo de la enfermedad. Las intervenciones incluyen ablación septal con alcohol y miectomía septal quirúrgica. Esta revisión se enfocará en mavacamten como un nuevo inhibidor de la miosina cardíaca (CMI) que fue aprobado actualmente por la FDA (Food and Drug Administration) para pacientes con MCHo⁴. Especialmente, se realizará una descripción más amplia sobre este nuevo medicamento mavacamten, la evidencia de

ensayos clínicos, la incorporación en la práctica clínica de MCHO y futuras áreas de estudio.

OBJETIVO

Evaluar los beneficios de mavacamten en los pacientes con miocardiopatía hipertrófica con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para responder a los objetivos antes mencionados, se realizó la búsqueda bibliográfica a través de Internet en las bases de datos Pubmed, Medline y Medscape. Se utilizaron las siguientes palabras claves: Miocardiopatía Hipertrófica obstructiva, Mavacamten, Imágenes cardíacas, Ecocardiografía, resonancia cardíaca. También, se realizó búsqueda en revistas científicas cardiológicas tales como: American Heart Association, Journal of the American College of Cardiology, New England Journal of Medicine, Circulation, European Heart Journal, World Journal of Cardiology, IntraMed, Sociedad Argentina de Cardiología, Revista Española de Cardiología. Se tuvieron en cuenta publicaciones desde 2003 hasta 2023.

JUSTIFICACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Las enfermedades cardiovasculares representan una creciente preocupación según la OMS. Dentro de ellas, la MCH es la enfermedad cardiovascular hereditaria más frecuente, y representa la principal causa de muerte súbita cardíaca (MSC) en los jóvenes³. Tiene una prevalencia de 1 de cada 200 a 500 personas en la población general⁹. Se estima que la presencia de MCH afecta alrededor de más de 20 millones de personas en el mundo y se ha identificado su presencia en alrededor 122 países, es más frecuente en la raza negra, y se considera como la primera causa de muerte súbita en los hombres afro-americanos⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁸. La mayoría de los casos se presentan en los USA, Canadá, Europa, Occidental, Israel y Asia. Según las últimas actualizaciones de la sociedad argentina de cardiología (SAC), en la Argentina se estima aproximadamente 86.000 personas con MCH⁴⁻⁷.

MARCO TEÓRICO

1. DEFINICIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad del musculo cardíaco que causa un engrosamiento del espesor de la pared del ventrículo izquierdo (VI), ≥ 13 a 15 mm en cualquier parte del ventrículo izquierdo, en ausencia de enfermedad coronaria capaz de producirlo⁷⁻⁹⁻¹⁰. Esta enfermedad fue definida con suficiente precisión por el patólogo Donald Teare en 1958, a esta patología se la ha conocido como, estenosis aórtica subvalvular muscular y estenosis subaórtica dinámica, estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, estenosis septal asimétrica⁷⁻¹¹⁻¹²⁻¹⁶. Hoy en día, aceptamos que la miocardiopatía hipertrófica (MCH) más que una enfermedad es un conglomerado de enfermedades que tienen como elemento común un aumento anormal del músculo cardíaco¹⁴⁻¹⁵, abarca una gran heterogeneidad clínica y las diferentes formas de manifestaciones que tiene esta patología¹⁴.

2. ESTRUCTURA Y FUNCIONAMIENTO DEL SARCÓMERO CARDÍACO

El sarcómero cardíaco es una estructura muy compleja y precisa, con múltiples zonas de interacción entre proteínas. Se conoce como la unidad funcional para la contracción del músculo cardíaco¹⁷. Las proteínas que forman el sarcómero se organizan en filamentos gruesos y finos que interaccionan entre sí para producir la contracción, que sucede por deslizamiento e interconexión de los filamentos finos y gruesos².

Los elementos del sarcómero desempeñan distintos papeles dentro de la maquinaria contráctil del miocito: algunos realizan funciones enzimáticas y del desarrollo de fuerza (como la cadena pesada de la β -miosina), otros cumplen funciones estructurales (como la proteína C de unión a la miosina), y otros funciones reguladoras (como la Troponina T, la

Troponina I y la α -Tropomiosina). Los filamentos gruesos están compuestos por la proteína C de unión a la miosina (MYBPC3) y por la miosina cardíaca, que es el elemento fundamental de los filamentos gruesos del sarcómero, formada a su vez por dos cadenas pesadas y dos pares de cadenas ligeras (la cadena esencial y reguladora de la miosina, CLE y CLR respectivamente) y el motor molecular que transforma la energía de la hidrólisis del adenosín trifosfato (ATP) en movimiento de desplazamiento de los filamentos. Estos filamentos gruesos se asocian a la titina, una proteína no contráctil que regula la rigidez miocárdica¹⁸.

Los filamentos finos están compuestos por actina, la α -Tropomiosina y el complejo de Troponina (Troponina I, C y T). La Troponina actúa como un sensor de calcio, regulando la concentración cardíaca en respuesta a las variaciones de la concentración de Ca^{2+} intracelular² (Figura 1).

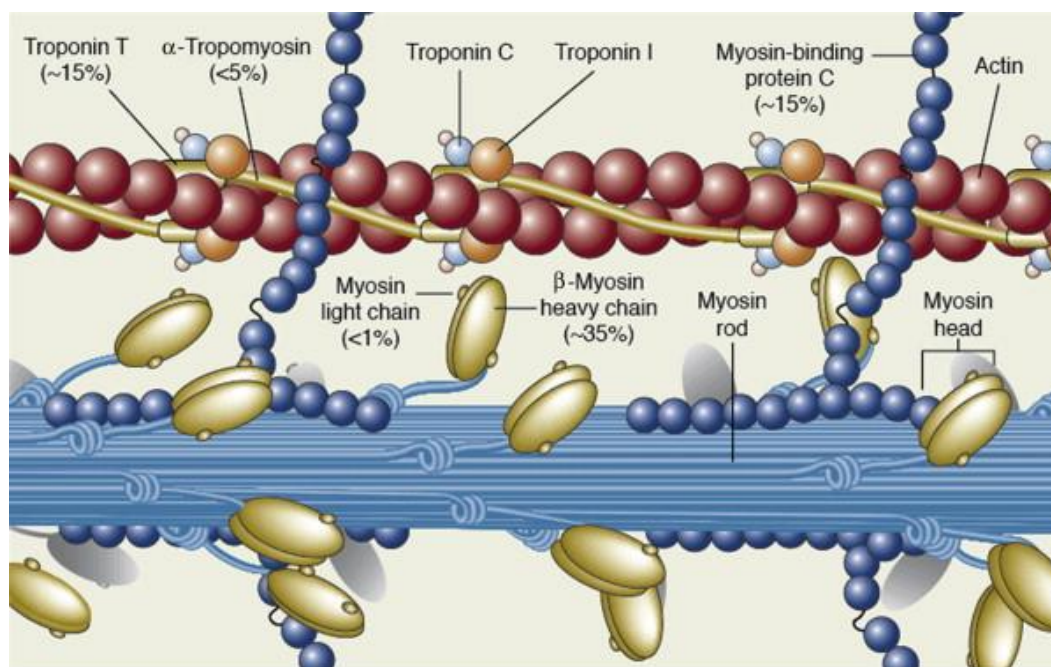


Figura 1. Structural arrangement of contractile proteins in the filament overlap zone of the sarcomere. (From Spirito P, et al. The management of hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med, 336, 775–85

La troponina es el receptor específico del calcio en los filamentos delgados de los cardiomiocitos, y funciona de forma muy sensible para el control los dos estados (tanto la contracción como la relajación). El complejo de Troponina está formado por tres cadenas polipeptídicas: la Troponina C (Tn C), que se une al Ca^{2+} ; la Troponina I (Tn I), que inhibe la contracción muscular impidiendo la unión entre la actina y la miosina; y la Troponina T (TnT), que permite la unión del complejo de Troponina a la α -Tropomiosina durante la contracción muscular. El sarcómero exhibe un patrón regular de bandas con áreas claras y oscuras, consecuencia del cruzamiento entre los filamentos finos de actina y los gruesos de miosina. La alineación de los filamentos del sarcómero es crítica para la interacción actina-miosina y su contracción. Las cadenas pesadas de miosina contienen los sitios de unión al ATP y la actina, y constituye el verdadero motor molecular de la contracción miocárdica¹⁹⁻²⁰.

La contracción del músculo cardíaco es un proceso iniciado por la liberación de Ca^{2+} al citosol que baña las miofibrillas; no obstante, la relajación empieza después la reabsorción del Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico. La contracción se realiza mediante la interacción cíclica de la miosina y la actina a través de consumo de ATP, gracias a la actividad ATPasa relacionada con la cabeza de la cadena pesada de la miosina. La síntesis de grandes cantidades de Ca^{2+} almacenadas en el retículo sarcoplásmico hacia el citoplasma y la respuesta a un potencial de acción en la membrana plasmática, se traduce en un cambio en la conformación de la cabeza de la miosina que le permite interaccionar con la actina. La unión del Ca^{2+} intracelular al complejo Troponina y la α -Tropomiosina facilita la interacción actina-miosina. Las cabezas de miosina se asocian con las moléculas de actina, con desplazamiento de la actina hacia el centro del sarcómero. El deslizamiento de los filamentos gruesos y delgados favorece el acortamiento del sarcómero y la contracción muscular²¹.

3. GENÉTICA DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Durante más de cinco décadas, la miocardiopatía hipertrófica (MCH) ha sido reconocida como una enfermedad cardíaca hereditaria con un riesgo muy visible de muerte súbita y progresión de la enfermedad, caracterizada por una expresión fenotípica, una historia natural y un perfil genético heterogéneos²²⁻²³⁻²⁴. Para la MCH, la era molecular surgió hace más de 20 años con la evidencia de mutaciones causantes de enfermedades en genes que codifican proteínas del sarcómero cardíaco²³⁻²⁵. Se identificaron alrededor de 1500 a 2000 mutaciones en al menos 11 o más genes que codifican las proteínas de miofilamentos contráctiles gruesos y finos. La MCH se hereda con un patrón autosómico dominante, asociado con mutaciones (variantes de secuencia de nucleótidos) con cadena pesada de beta-miosina y unión a la miosina¹⁻³⁴⁻³⁵⁻³⁶.

En el año 1990 en el laboratorio de Seidman en Boston, dieron a conocer la primera alteración genética en una familia canadiense, una mutación causante de la enfermedad en el gen que codifica la cadena pesada de la β -miosina (MYH7Arg 403 Gln). La MCH se convirtió así en el primer trastorno cardiovascular hereditario en el que se había determinado el genotipo responsable. En los próximos años, con la evolución en el campo de la genómica han permitido la identificación de múltiples genes asociados a las miocardiopatías y por lo tanto se ha involucrado a otras proteínas sarcoméricas en la MCH, lo cual llevó al concepto de la MCH como una enfermedad primaria del miocardio causada por mutaciones en genes que en su mayoría codifican proteínas del sarcómero²⁶⁻²⁷. Entre los genes causales conocidos, MYH7 y MYBPC3 (proteína C de unión a miosina) son los 2 genes más comúnmente responsable de aproximadamente la mitad de los pacientes con MCH familiar. Las mutaciones TNNT2, TNNI3 (troponina I cardíaca) y TPM1 (α -tropomiosina) son causas relativamente poco comunes de MCH y en conjunto son responsables de <10% de los casos. Mutaciones en ACTC1 (α -actina cardíaca), MYL2 (cadena ligera de miosina 2), MYL3 (cadena ligera de miosina 3), y CSRP3 (proteína 3 rica

en cisteína y glicina) también son causas establecidas, aunque poco comunes, de MCH²⁸⁻²⁹⁻³⁰⁻³¹ (figura 3). Los genes más evidenciados se encuentran en la tabla1³²⁻³³.

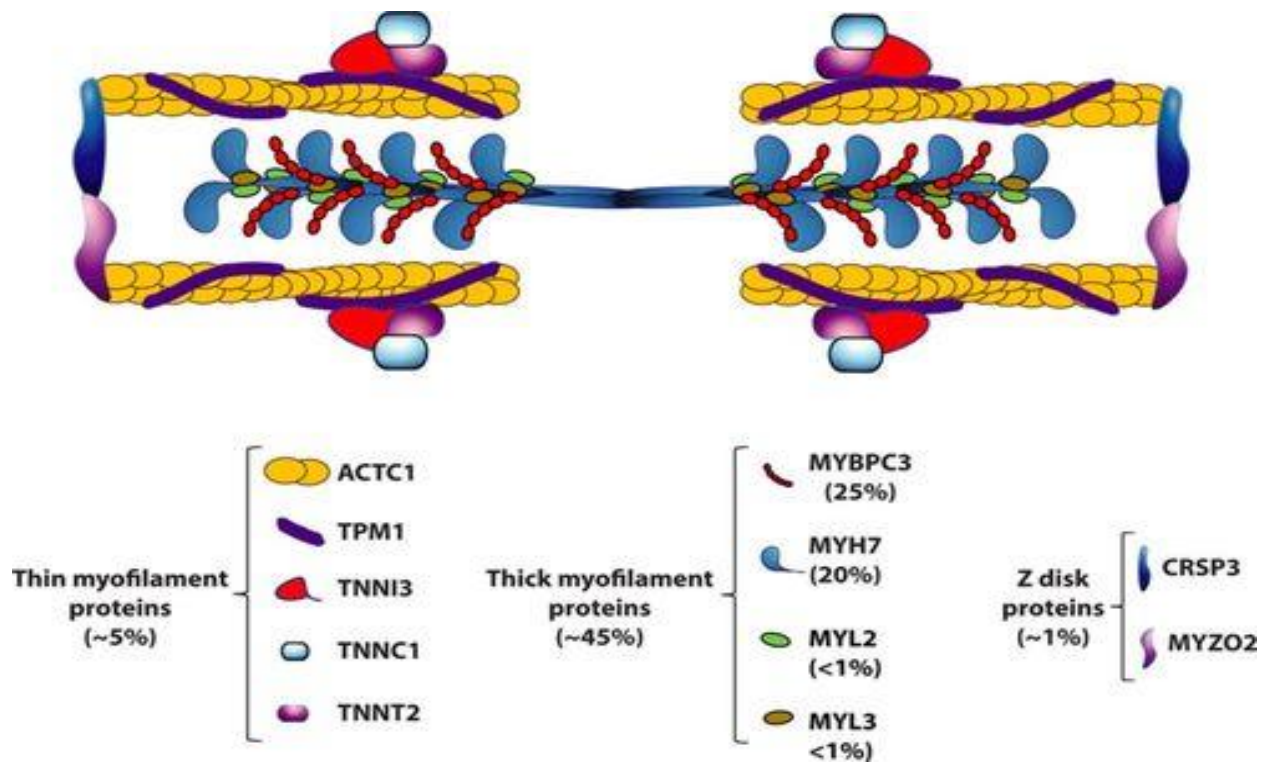


Figura 2. Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) as a disease of sarcomere proteins
CIRCRESAHA.116.309396

Tabla 1. Genes implicados en la miocardiopatía hipertrófica

GENES	PROTEÍNA CODIFICADA	FUNCIÓN EN EL SARCÓMERO	FRECUENCIA EN PACIENTES
MYH7	Cadena pesada de la β miosina cardíaca	Motora (filamento grueso)	25%-35 %
MYBPC3	Proteína C de unión a la miosina	Estructural	25%-35 %
TNNT2	Troponina T cardíaca	Reguladora (filamento fino)	3%-5%
TNNI3	Troponina I cardíaca	Reguladora (filamento fino)	1%-5%
TPM1	α -tropomiosina	Reguladora (filamento fino)	1%-5%
MYL2	Cadena ligera de la miosina 2	Estructural	<5%
MYL3	Cadena ligera de la miosina 3	Estructural	Rara
ACTN2	α -actinin 2	Estructural (disco Z)	Rara
TNNC1	Troponina C tipo 1	Reguladora (filamento fino)	Rara
TTN	Titina	Estructural	Rara

Circ Res. 2017 Sep 15; 121(7): 749–770. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059

4. HISTOLOGÍA DE LA MCH Y SIGNIFICADO CLÍNICO

Desde el punto de vista macroscópico, la MCH se caracteriza por una hipertrofia del ventrículo izquierdo, raramente del ventrículo derecho, en ausencia de aumento de la postcarga, que es mayormente asimétrica y afecta diferentes segmentos de los ventrículos⁸⁰⁻⁸¹.

Histológicamente, la MCH se caracteriza por la presencia de una desestructuración de los miocitos (“disarray”) (figura 5)⁴¹⁻⁴², enfermedad microvascular y un aumento de la fibrosis

intersticial que participan al desarrollo de un amplio espectro de anomalías funcionales, incluyendo, disfunción diastólica, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias y muerte súbita³⁷⁻³⁸⁻³⁹⁻⁴⁰.

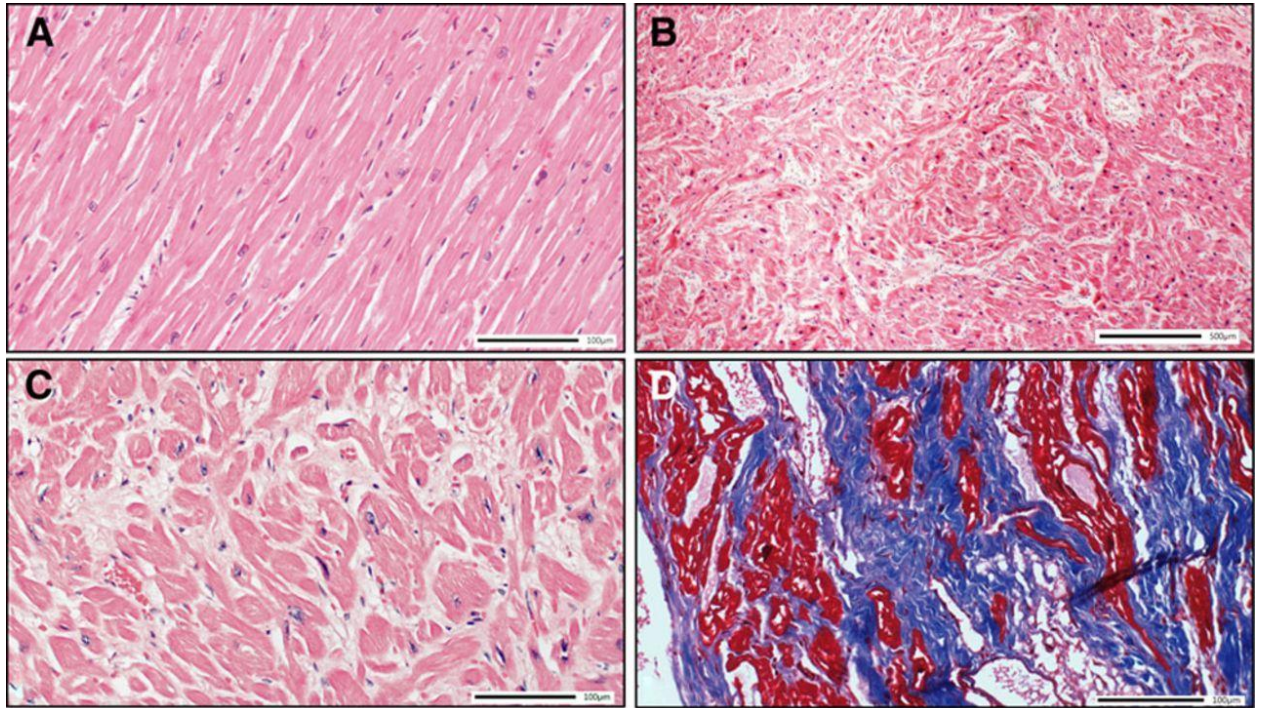


Figura 3. Fenotipos histológicos. **A** , Una sección delgada de miocardio normal teñida con hematoxilina y eosina (H&E). **B** , Una sección delgada de miocardio teñida con H&E con bajo aumento ($\times 4$) del corazón de un paciente con miocardiopatía hipertrófica que muestra una arquitectura miocárdica desorganizada. **C** , una sección de miocardio teñida con H&E con mayor aumento ($\times 20$) que muestra el desorden de los miocitos ($\times$). **D** , Una sección delgada de miocardio ($\times 20$) teñida con tricrómico de Masson en azul que muestra áreas de fibrosis intersticial. CIRCRESAHA.116.309396

5. FISIOPATOLOGÍA MOLECULAR DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA (MCH)

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una patología heterogénea con aspectos fisiopatológicos únicos y una gran diversidad de peculiaridades morfológicas, funcionales y

clínicas. Según los análisis el defecto principal es la mutación en el sarcómero, compuesto por filamentos gruesos y finos y los discos Z. Una alteración en la secuencia de los aminoácidos en la proteína del sarcómero o la carencia del mismo (el defecto básico) conduce a una serie de cambios iniciales o proximales, como niveles alterados de la proteína del sarcómero, sensibilidad al calcio o actividad de la ATPasa⁴⁶⁻⁴⁷. Estas anomalías iniciales estimulan la expresión de una serie de modificaciones moleculares intermedios o secundarios, como alteraciones de la transcriptómica o de las vías de señalización. El último conjunto de alteraciones moleculares induce cambios histológicos y morfológicos a nivel del músculo cardíaco, como desorganización (disarray), hipertrofia y fibrosis de los miocitos, que podrían considerarse fenotipos terciarios. Estos cambios moleculares e histológicos conducen a fenotipos clínicos o cuaternarios de MCH, como arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca⁴³⁻⁴⁴⁻⁴⁵⁻⁴⁸⁻⁴⁹⁻⁵⁰.

Desde el punto de vista clínico, estos cambios en conjunto con la variedad de los mecanismos moleculares y celulares tendrían una alta implicancia en la patogenia de los fenotipos finales de MCH. Hasta el momento no se conoce con claridad cómo una mutación de una proteína sarcomérica y el defecto funcional evidenciado están relacionados al desarrollo de las características microscópicas de la MCH. De esta manera, se plantearon varias teorías, que así, proponen el hecho de que mutaciones de la MCH inducen defectos funcionales de la contracción del miocito, así como producir la disfunción diastólica y sistólica que provoca un incremento del estrés parietal, una disminución del volumen de eyección y, por ende, una estimulación de factores tróficos y mitóticos de estrés (tales como, angiotensina II, factor de crecimiento insulínico tipo 1; IGF-1, factor de crecimiento transformante beta 1; TGF- β , factor de Necrosis Tumoral α ; TNF- α , Interleukina 6; IL-6 y endotelina). Estas moléculas facilitan la entrada de Ca^{2+} en las células y la activación de vías de transcripción que conllevan a los diferentes fenotipos histológicos y estructurales de MCH incluyendo hipertrofia cardíaca, fibrosis intersticial y disarray del miocito. Sin embargo los primeros pasos para dilucidar la patogénesis de MCH propusieron que la integración de proteínas sarcoméricas

translocadas deprimen la función contráctil, y producen la activación posterior de respuestas neuroendocrinas y mecánicas que inducen a una hipertrofia compensatoria⁴⁶⁻⁴⁷⁻⁵⁰⁻⁵¹(Figura 4).

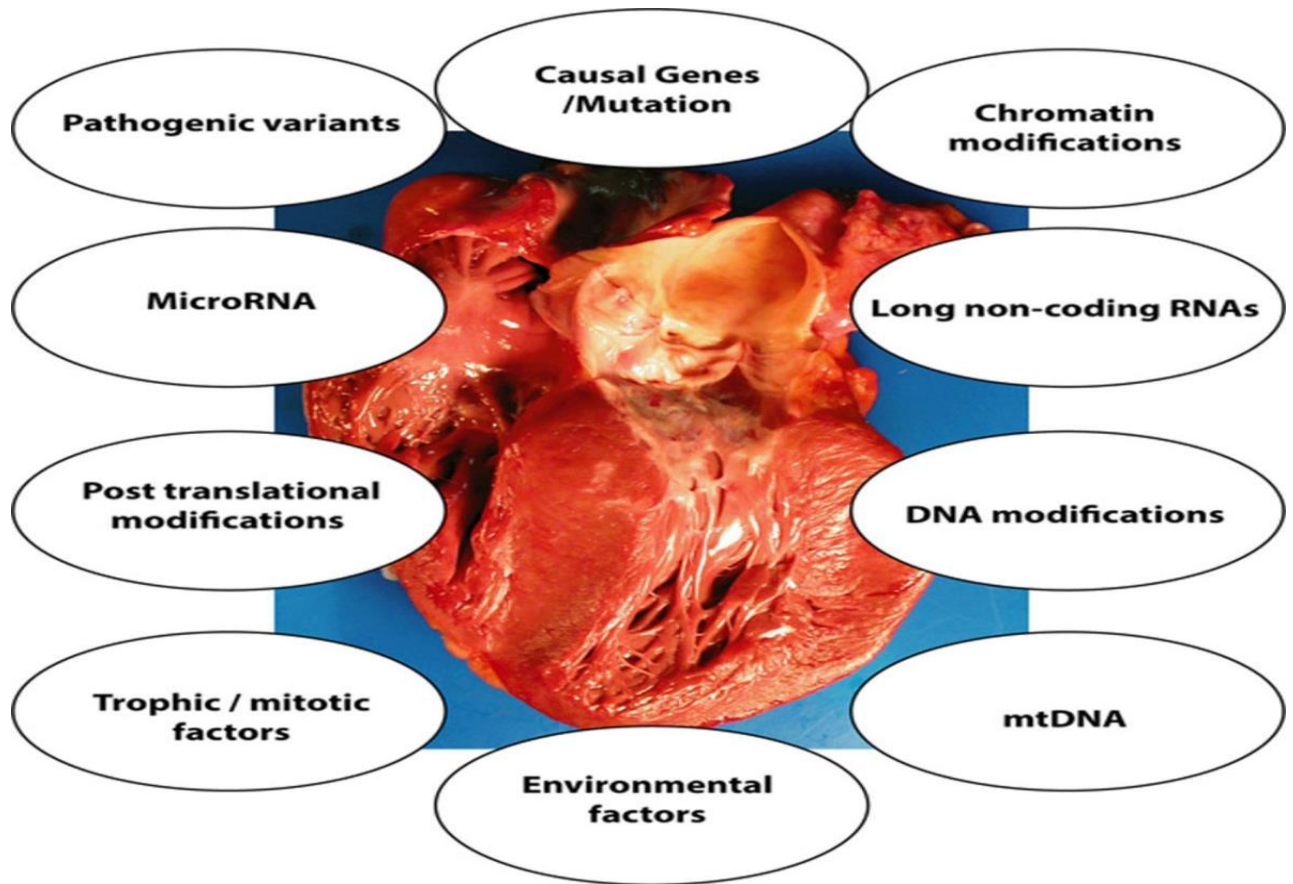


Figura 4. Determinants of phenotype in hypertrophic cardiomyopathy (HCM).
CIRCRESAHA.116.309396

Teniendo en cuenta los cambios anteriores en la patogenia de la MCH, se considera que las mutaciones en la HCM disminuyen la sensibilidad de la disociación del complejo actino-miosínico en respuesta al ATP. Por lo tanto, en un momento dado, hay más moléculas de miosina y actina en estado unido que en estado disociado. Según los estudios

experimentales se encuentran un menor desarrollo de tensión máxima por unidad de ATP hidrolizado y, sin embargo, una menor eficiencia de generación de fuerza. No obstante, existe una variabilidad considerable no sólo entre mutaciones en diferentes genes causales sino también entre mutaciones en el mismo gen. Por ejemplo, las mutaciones en MYH7 y MYBPC3 afectan de forma significativa la generación de fuerza, pero las de MYH7 disminuyen la actividad de la ATPasa miofibrilar más que las de MYBPC3. Por consiguiente, el costo energético de la generación de tensión es drásticamente mayor para MYH7 que para las mutaciones de MYBPC3. Estas alteraciones funcionales parecen ser los efectos directos de las mutaciones; de la misma forma, como el corazón humano muestra que la expresión de la proteína mutante MYH7 p.Arg403Gln reduce la sensibilidad al Ca^{++} de la actividad ATPasa miofibrilar, que acontece de forma temprano y precede al desarrollo de la hipertrofia cardíaca⁵²⁻⁵³⁻⁵⁴. En resumen, según los datos disponibles en la actualidad, podemos concluir que la miocardiopatía hipertrófica es un desorden de la relajación y de la generación de fuerza (enfermedad del sarcómero).

6. CURSO CLÍNICO E HISTORIA NATURAL DE LA MCH

6.1. DISFUNCIÓN DIASTÓLICA

La principal consecuencia en la patogénesis de la MCH es la disfunción diastólica. Está provocada por el incremento de la fibrosis intersticial, la relajación lenta y el incremento de la rigidez de la pared del ventrículo engrosado, lo que se traduce por una elevación de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y el aumento de tamaño de la aurícula izquierda, lo que significa a menudo un predictor del desarrollo de fibrilación auricular (FA) e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada en pacientes con MCH causando disnea de esfuerzo, intolerancia al ejercicio, ortopnea, edema periférico. También suele haber alteración de la función sistólica del miocardio, como se puede detectar a través de imágenes Doppler, ecocardiografía, resonancia magnética. Alrededor 5% de los pacientes con MCH, generalmente los pacientes de edad avanzada con

obstrucción extensa y prolongada del TSVI y fibrosis intersticial grave, tienen una disminución la función sistólica ventricular izquierda, la cavidad se agranda y se desarrolla insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, a veces denominada fase final de MCH⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁵⁷⁻⁵⁸.

6.2. OBSTRUCCIÓN AL TRACTO DE SALIDA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

Los pacientes con miocardiopatía hipertrófica (MCH) presentan hasta un 70-75% una obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI). La obstrucción puede ser subaórtica (siendo la más frecuente), medioventricular y apical, la OTSVI puede estar presente en reposo o con maniobra de Valsalva con un gradiente ≥ 30 mm Hg. Dichas maniobras abarcan, inhalación de nitrito de amilo, estar de pie o ejercicio (en ayunas o posprandial), tensión de Valsalva con ecocardiografía para documentar la relación del gradiente con la aparición del movimiento anterior sistólico de la válvula mitral (SAM). Hay dos mecanismos fundamentales para la existencia de la OTSVI: a) hipertrofia septal con disminución del TSVI, que conduce a vectores de flujo sanguíneo anormales que desplazan dinámicamente el aparato mitral principalmente la valva anterior; y b) alteraciones anatómicas en el plano mitral, incluso elongación de las valvas, así como el desplazamiento anterior de los músculos papilares, lo que conduce a OTSVI, elevación de las presiones intracavitarias e insuficiencia mitral (IM) por la pérdida de coaptación de las valvas⁵⁹⁻⁶⁰⁻⁶¹⁻⁶¹. La presencia de un gradiente en reposo o provocado ≥ 50 mm Hg se considera una indicación para la terapia de reducción septal (TRS)⁸².

6.3. ISQUEMIA MIOCÁRDICA

El dolor precordial juega un papel fundamental en la fisiopatología de la MCH, se observa con una frecuencia que va desde un 30 a 80% de los pacientes con esta enfermedad, la isquemia se atribuye a un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno del miocardio. Este proceso abarca varios mecanismos que va desde el aumento del músculo

cardíaco, el trastorno microvascular asociado con alteración de la reserva de flujo coronario y la presencia de puentes musculares (arteriolas coronarias intramurales)⁶³⁻⁶⁴. El puente miocárdico, una anomalía congénita por la cual un puente del miocardio suprayacente causa compresión de una arteria coronaria epicárdica durante la sístole que puede persistir durante la diástole, y por consecuencia provoca una irregularidad del flujo sanguíneo⁶⁵⁻⁶⁶.

Estas alteraciones agravan con la presencia de la postcarga hiperdinámica, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI) con elevación de las presiones intracavitarias elevadas. La reducción de la reserva de flujo coronario puede estar presente en ausencia de enfermedad coronaria epicárdica, aunque la presencia de aterosclerosis coronaria grave concomitante empeora el desajuste y se asocia con un peor pronóstico. La presencia de isquemia miocárdica puede provocar infarto, que puede ser evidente con realce tardío de gadolinio (RTG) en las imágenes por resonancia magnética cardíaca (RMC)⁶⁷⁻⁶⁸⁻⁶⁹⁻⁷⁰.

6.4. INSUFICIENCIA MITRAL

La presencia de insuficiencia mitral (IM) que frecuentemente se observa en la miocardiopatía hipertrófica (MCH) es secundaria a la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI) y, es provocada por el movimiento anterior sistólico (SAM) de la valva anterior de la válvula mitral, que conduce a la pérdida de la coaptación de las valvas, también son comunes las anomalías primarias de la válvula mitral y su aparato, que incluyen longitud excesiva de las valvas, inserción anómala del músculo papilar y músculos papilares previamente desplazados y, en consecuencia, un jet de insuficiencia que es excéntrico que se dirige hacia la pared posterior y lateral de la aurícula izquierda, principalmente hacia el tercio medio durante una fracción variable de la sístole⁷⁰⁻⁷¹. En muchos pacientes, estas anomalías primarias de la válvula mitral pueden ser la causa principal de los síntomas de disnea⁶⁰⁻⁷².

7. CLASIFICACIÓN HEMODINÁMICA

Desde el punto de vista clínico-hemodinámico, es importante clasificar la miocardiopatía hipertrófica (MCH) en:

1- OBSTRUCTIVA

La forma obstructiva, es la que presenta una obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI) que puede estar presente en reposo o persistente, puede ser latente, lo que significa (ausente en reposo pero ocasionada por alguna maniobra de valsalva o esfuerzo) o lábil (variable). Los dos primeros modelos de presentaciones (reposo y latente) representan el 70% de los casos de miocardiopatía hipertrófica obstructiva. Las características de obstrucción más comunes son las que se clasifican como subaórtica (que es más frecuente y está relacionada con una obstrucción del TSVI, y la medioventricular, en la que la obstrucción, en caso de estar presente, es exactamente medioventricular). Fisiopatológicamente, la obstrucción del TSVI puede estar condicionada ya sea por el movimiento anterior sistólico (SAM) de la valva anterior o posterior de la válvula mitral, o puede estar condicionada por anomalías del músculo papilar y/o de las cuerdas tendinosas, que por el arrastre, fenómeno conocido como (efecto Venturi) provoca un soporte incompleto sobre el tabique, lo que también facilita con mayor frecuencia la aparición de insuficiencia de la válvula mitral. La obstrucción medioventricular puede ser causada por una inserción anormal del músculo papilar anterior o por una excesiva hipertrofia medioventricular o por el propio músculo papilar, con una alineación patológica.

Comúnmente, los pacientes que presentan obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo son más sintomáticos y tienen peor pronóstico. La OTSVI está íntimamente relacionada con una mayor mortalidad por obstrucción o por muerte súbita. En los casos asintomáticos o levemente sintomáticos el grado de la obstrucción pierde valor predictivo de mortalidad y contrariamente, en el paciente muy sintomático la mortalidad es mayor independientemente del magnitud de la obstrucción⁷³⁻⁷⁴⁻⁷⁵.

2- NO OBSTRUCTIVA

El patrón no obstructivo se caracteriza por un aumento de forma desorganizada de la pared ventricular, sin la capacidad de demostrar una obstrucción tanto en reposo como por maniobras de Valsalva o el ejercicio y es menos frecuente. Estos pacientes prácticamente tienen un curso más benigno y menos sintomático que los pacientes con la forma obstructiva⁷⁶.

8. DIAGNÓSTICO

La sospecha de la miocardiopatía hipertrófica empieza a partir de un examen físico, comúnmente a través de descubrimiento de algún soplo o mediante un electrocardiograma de forma rutinaria. El criterio diagnóstico de certeza es la evidencia de HVI por ecocardiograma y/o en la resonancia magnética cardíaca que debe ser ≥ 15 mm en alguna regionalidad ventricular y que con mayor frecuencia supera los 20 mm de espesor que no se puede explicar por condiciones de carga anormales u otras causas secundarias, como estenosis aórtica, hipertensión arterial, coartación de la aorta, o condiciones fenocopiadas. En pacientes con antecedentes familiares el diagnóstico clínico de MCH se basa en la presencia de una hipertrofia ventricular izquierda, definida por un espesor del tabique ventricular al final de la diástole en adultos ≥ 13 mm⁷⁷ (Figura 6; Tablas 2,3,4,5)

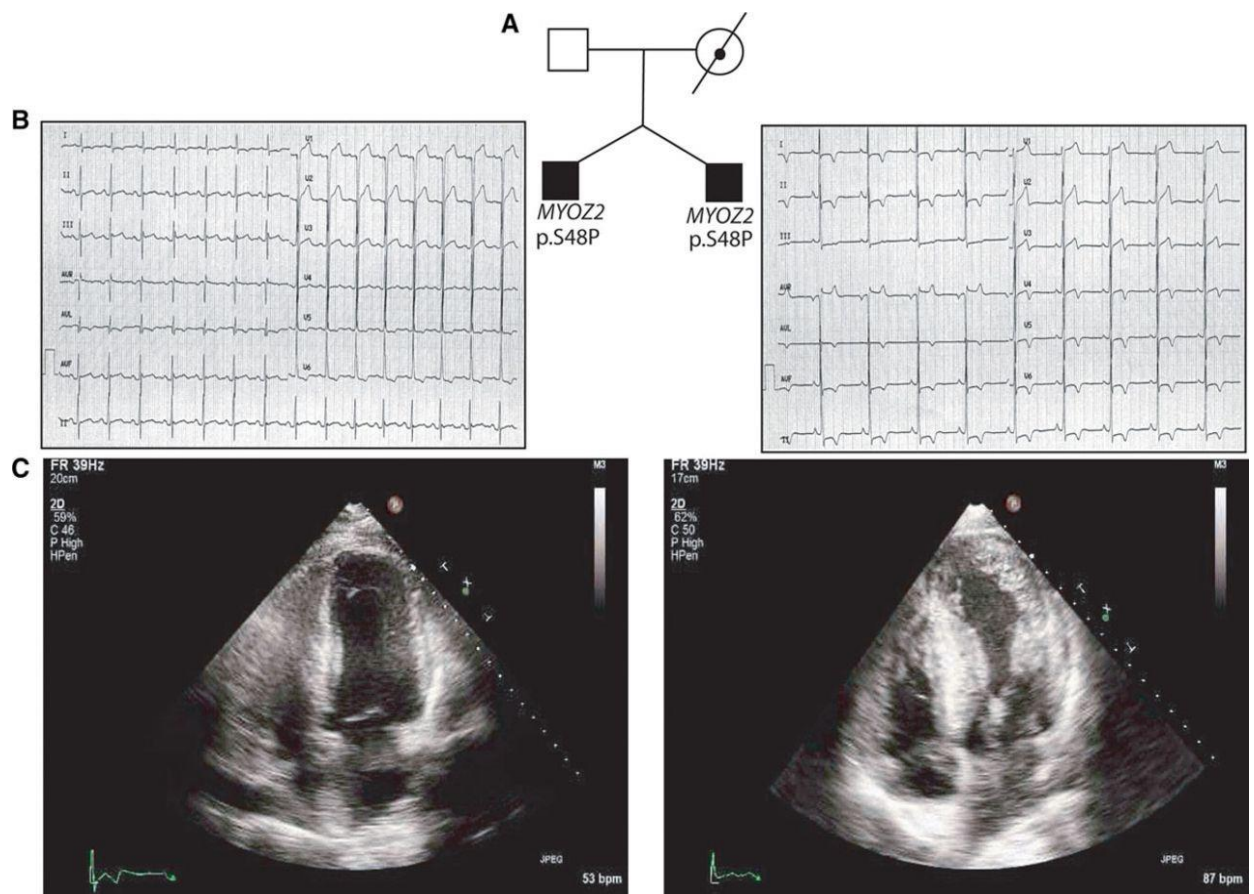


Figure 5. Ali J. Marian. Circulation Research. Hypertrophic Cardiomyopathy, Volume: 121, Issue: 7, Pages: 749-770, DOI:

Recomendaciones para estudio ecocardiográfico transtorácico en la MCH

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Confirmar la sospecha inicial de MCH, determinando el grosor parietal, la magnitud y la extensión del compromiso y la presencia, localización y severidad del gradiente dinámico (basal, posición sentada, en bipedestación y posmaniobra de Valsalva)	I	B
- Investigar la presencia de MCH en familiares de primer grado	I	B
– Revaluación luego de cambios en la evolución clínica o luego de maniobras terapéuticas	I	B
– El ETE es recomendado para evaluar anormalidades de la válvula mitral	I	B
– Se recomienda ECO 2D Doppler para asegurar la correcta localización de la alcoholización septal y la respuesta terapéutica	I	B
– ECO de contraste miocárdico para evaluar el tamaño del infarto resultante de la ASA	I	B

Tabla (2) Guía sac 2016

Recomendaciones para estudio con resonancia en pacientes con MCH		
Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda que los estudios de RMC sean realizados e interpretados por profesionales con experiencia en imágenes cardíacas y en la evaluación de miocardiopatías	I	C
– Se recomienda la realización de RMC en pacientes con sospecha de MCH, que tienen inadecuada ventana ecocardiográfica, para confirmar el diagnóstico	I	B
– Se recomienda la realización de RMC en pacientes que cumplen criterios diagnósticos de MCH, para valorar la anatomía cardíaca, la función ventricular y la presencia y extensión de la fibrosis miocárdica	Ila	B

Tabla (3) Guía sac 2016

Diagnóstico diferencial de la HVI según la distribución de la fibrosis por resonancia

	Hipertensión arterial	Estenosis aórtica	Miocardiopatía Hipertrófica	Amiloidosis	Enfermedad de Fabry
Hipertrofia	Concéntrica	Concéntrica	Localizada	Concéntrica	Concéntrica
Distribución de gadolinio	Cualquier segmentos	Segmentos basales	Segmentos hipertróficos	Circunferencial	Basal inferolateral
Patrón de fibrosis	Inespecífico Focal no subendocárdica	Focal subendocárdica o intramural	Multifocales Uniones VI-VD	Anulación miocárdica difícil subendocárdica	Focal intramural

Tabla (4) Guía sac 2016

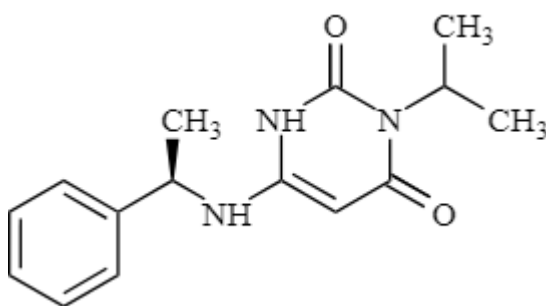
Recomendaciones para asesoramiento y estudio genético en casos índice y familiares adultos

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda proveer asesoramiento genético a todo paciente con MCH y a sus familiares, independientemente de la realización de un estudio genético.	I	B
-Se recomienda ofrecer estudio genético a todo caso índice con diagnóstico definitivo de MCH, especialmente cuando hay familiares que podrían beneficiarse de un screening en cascada	I	B
– En pacientes con diagnóstico dudoso o situaciones ambientales confusas, un estudio genético claramente positivo puede ayudar a definir la presencia incipiente de la enfermedad	Ila	c
– Se recomienda ofrecer estudio genético en cascada como prueba predictiva en los familiares de primer grado de casos índice con mutaciones claramente patogénicas	Ia	B
– Se recomienda realizar un seguimiento clínico periódico en aquellos familiares asintomáticos que sean portadores de una mutación claramente patogénica	I	C
– Los estudios genéticos deberán realizarse en laboratorios certificados que sean capaces de entregar un resultado con validez clínica en un tiempo acotado, y que cuenten con equipos multidisciplinarios que tengan experiencia en los aspectos clínicos y genéticos de la MCH	I	C

Tabla (5) Guía sac 2016

9. MAVACAMTEN, NUEVA OPCIÓN TERAPÉUTICA EN LA MCHO

El nombre químico de mavacamten es 3-(1-metiletil)-6-[[[(1S)-1-feniletil]amino]-2,4(1H,3H)-pirimidinadiona con la fórmula molecular es C₁₅H₁₉N₃O₂, y el peso molecular es 273.33 g/mol⁸⁷. La fórmula estructural es:



Desde muchas décadas, el tratamiento farmacológico de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva se basa en el uso de betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio no dihidropiridínicos y en segunda línea, la disopiramida para reducir la sintomatología y mejorar la calidad de vida de los pacientes que en muchas ocasiones son insuficientes para un adecuado control, o son mal tolerados con escasos efectos terapéuticos sin lograr modificar la evolución de la enfermedad, y en casos de persistencia de los síntomas con gradiente obstructivo, requieren otros métodos invasivos como ablación septal con alcohol (ASA) o miomectomía para disminuir el grado de obstrucción y mejorar la capacidad funcional. La progresión de la MCHO puede llevar al desarrollo de insuficiencia cardíaca, reducción de la capacidad del ejercicio, provocar síncope de esfuerzo y aumenta el riesgo de muerte súbita. Actualmente, mavacamten conocido bajo nombre comercial (Camzyos) es el primer fármaco específico de la miosina del corazón que dirige hacia los mecanismos moleculares subyacentes centrales de la miocardiopatía hipertrófica, precisamente en casos de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI) sintomática, se considera como una nueva opción terapéutica antes de plantear un abordaje invasivo ⁸⁴.

9.1. MECANISMO DE ACCIÓN

Es un inhibidor alostérico selectivo y reversible de la miosina ATPasa cardíaca. Hoy en día, se considera como la primera molécula de los inhibidores de la miosina que disminuye la formación de puentes cruzados de actina-miosina, reduciendo así la posibilidad del exceso de puentes cruzados sistólicos y diastólicos al disminuir el número de cabezas de miosina que pueden entrar en el estado de "activación" (generación de energía) y desplaza la acumulación de miosina hacia un estado de "apagado" súper relajado y ahorrador de energía son las características fisiopatológicas esenciales de la MCH (figura 6). Debido al estado súper relajado y ahorrador de energía que favorece mavacamten, eso provoca una mejoría en la relajación miocárdica, disminución de la tensión de la pared del miocardio y una reducción significativa de la obstrucción del TSVI, y mejora las presiones de llenado cardíaco⁸³⁻⁸⁴⁻⁹³.

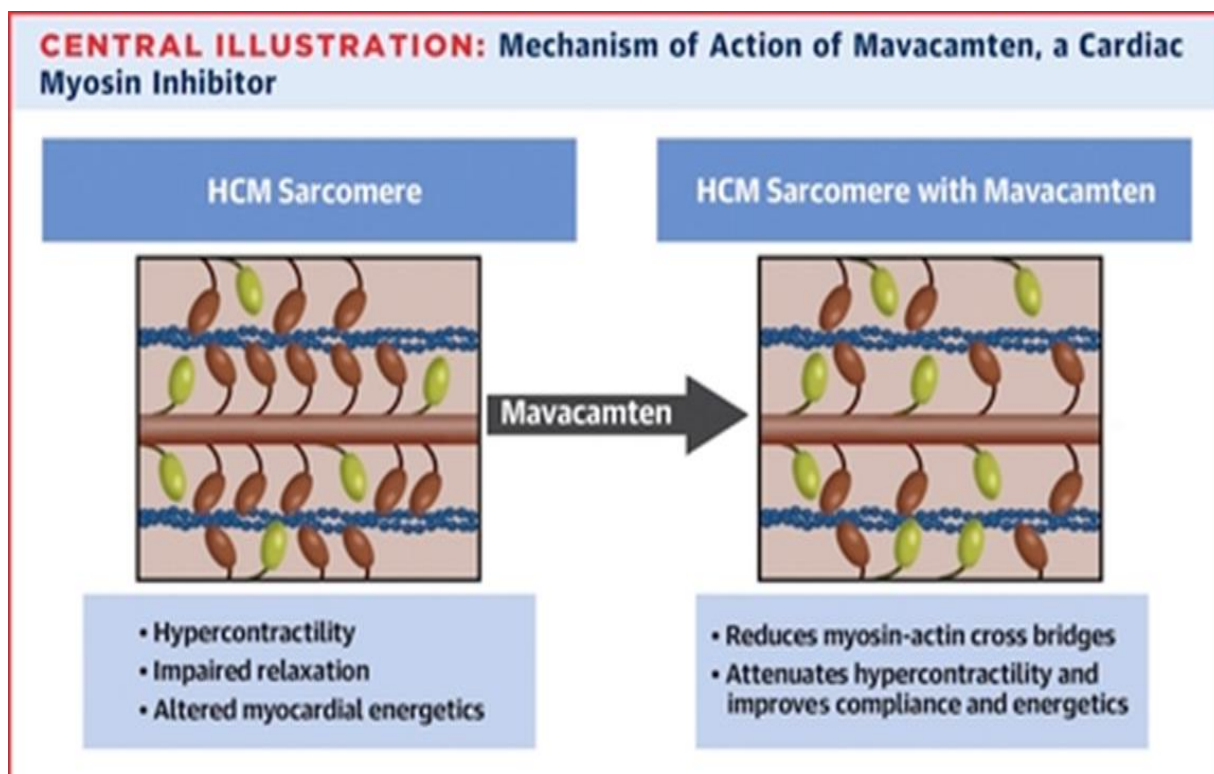


Figura 6. Desai MY, et al. J Am Coll Cardiol. 2022;80 (2):95-108

9.2. RECOMENDACIÓN Y EVIDENCIA CLÍNICA

Según las últimas actualizaciones de la guía de la sociedad europea de cardiología (ESC), el plan para el manejo terapéutico de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática se basa inicialmente en el uso de los betabloqueantes no vasodilatadores titulados hasta la dosis máxima tolerada, cuando los betabloqueantes son ineficaces, mal tolerados o contraindicados, se recomienda el uso de verapamilo (40 mg hasta 480 mg/día) o diltiazem (60 mg hasta 360 mg/día), en los pacientes con obstrucción severa del tracto de salida del ventrículo izquierdo (≥ 100 mmHg) o elevación de la presión pulmonar (presiones arteriales sistólicas), según datos limitados se debe utilizar con precaución ya que puede provocar edema agudo del pulmón, se puede agregar la disopiramida titulada hasta una dosis de 400 mg a 600 mg/día cuando no hay respuesta a los betabloqueantes y antagonistas de calcio. Los efectos adversos que limitan el uso de disopiramida son los efectos anticolinérgicos (sequedad de la boca y de los ojos), retención urinaria, estreñimiento y requiere un control estricto del intervalo QTc⁹⁴⁻⁹⁵.

Según varios ensayos clínicos (EXPLORER-HCM/VALOR-HCM), mavacamten es un inhibidor de la miosina cardíaca de primera clase que inclina principalmente hacia el mecanismo fisiopatológico de la miocardiopatía hipertrófica, actúa reduciendo la formación de puentes cruzados de actina-miosina, reduciendo así la contractilidad y mejorando la energía del miocardio, según los resultados mavacamten demostró ser superior frente a placebo incluso en pacientes candidatos para terapia de reducción septal, actualmente se considera el tratamiento de segunda línea en pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI) sintomática que no responden a los betabloqueantes, bloqueantes de los canales cálcicos no dihidropiridínicos y disopiramida, los que son mal tolerados o que tienen contraindicaciones para dichos fármacos⁹⁶ (Figura 7).

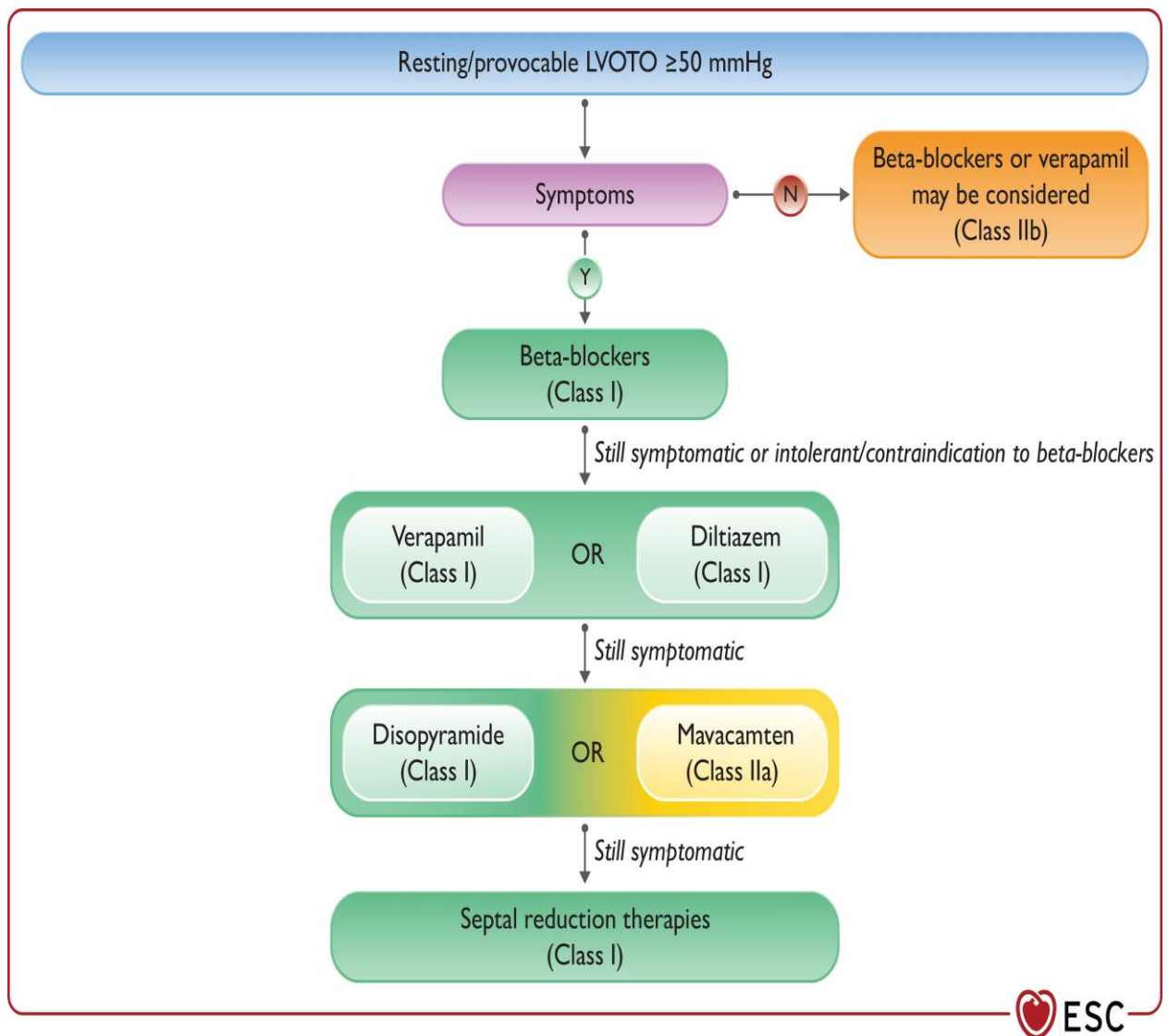


Figura 7. ESC 2023

9.3. EVIDENCIAS CIENTÍFICAS DE DIFERENTES ESTUDIOS

Después de varios ensayos científicos la FDA (Food and Drug Administration), y la EMA (European Medicines Agency) fueron aprobadas el mavacamten para el manejo terapéutico de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

El estudio EXPLORER-HCM fue el primer estudio en fase III, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado a doble ciego, controlado contra placebo, que incluyó a pacientes con

miocardiopatía hipertrófica obstructiva MCHo con un gradiente de presión del TSVI ≥ 50 mmHg, y una clase funcional (CF) II-III según la NYHA. Se aleatorizó a los pacientes en relación de 1:1 a recibir tratamiento con mavacamten (una dosis diaria de 5-15 mg) o placebo, por un periodo de 30 semanas. Se randomizó para el análisis un total de 251 pacientes, de los cuales el 49% (n=123) recibieron tratamiento con mavacamten, y el 51% (n=128) recibió tratamiento con placebo.

Criterios de inclusión:

- ≥ 18 años de edad
- Gradiente en el TSVI ≥ 50 mm Hg en reposo, post valsava o post ejercicio
- Fracción de eyección del VI (FEVI) $\geq 55\%$
- Síntomas de clase II-III de la New York Heart Association (NYHA)
- Capacidad de realizar CPET

Criterios de exclusión:

- Síncope
- Taquicardia ventricular sostenida con ejercicio dentro de los 6 meses
- QTc > 500 mseg
- FA paroxística, persistente o permanente no ACO por 4 semanas o sin control adecuado de RIN en los últimos 6 meses
- Todo paciente con disopiramida

El endpoint primario fue un aumento $\geq 1,5$ ml/kg/min en el consumo pico de oxígeno (pVO_2) con ≥ 1 mejora de la clase NYHA o un incremento $\geq 3,0$ ml/kg/min en pVO_2 sin empeoramiento de la clase funcional de la NYHA.

En el endpoint secundario, se analizaron cambios del gradiente del TSVI post-ejercicio, cambio del pVO₂, la CF según NYHA, calidad de vida (determinada según el cuestionario KCCQ-CSS), y un cuestionario específico de MCho (cuestionario HCMSQ-SoB)

Puntos de seguridad: frecuencia y severidad de los efectos adversos emergentes y efectos adversos severos.

Resultados: Se siguieron los pacientes desde mayo del 2018 hasta julio 2019 donde 244 pacientes (97%) completaron el tratamiento, 5 pacientes discontinuaron el estudio de los cuales 3 por efectos adversos: 2 en el grupo de mavacamten (FA y síncope) y 1 en el grupo placebo por muerte súbita; 1 de cada grupo se retiró del protocolo.

En cuanto a los resultados, lo que se observó con respecto al endpoint primario ocurrió una diferencia estadísticamente significativa en el 37% de los pacientes con mavacamten, comparado con el 17% del grupo placebo ($p = 0,0005$).

En cuanto al endpoint secundario:

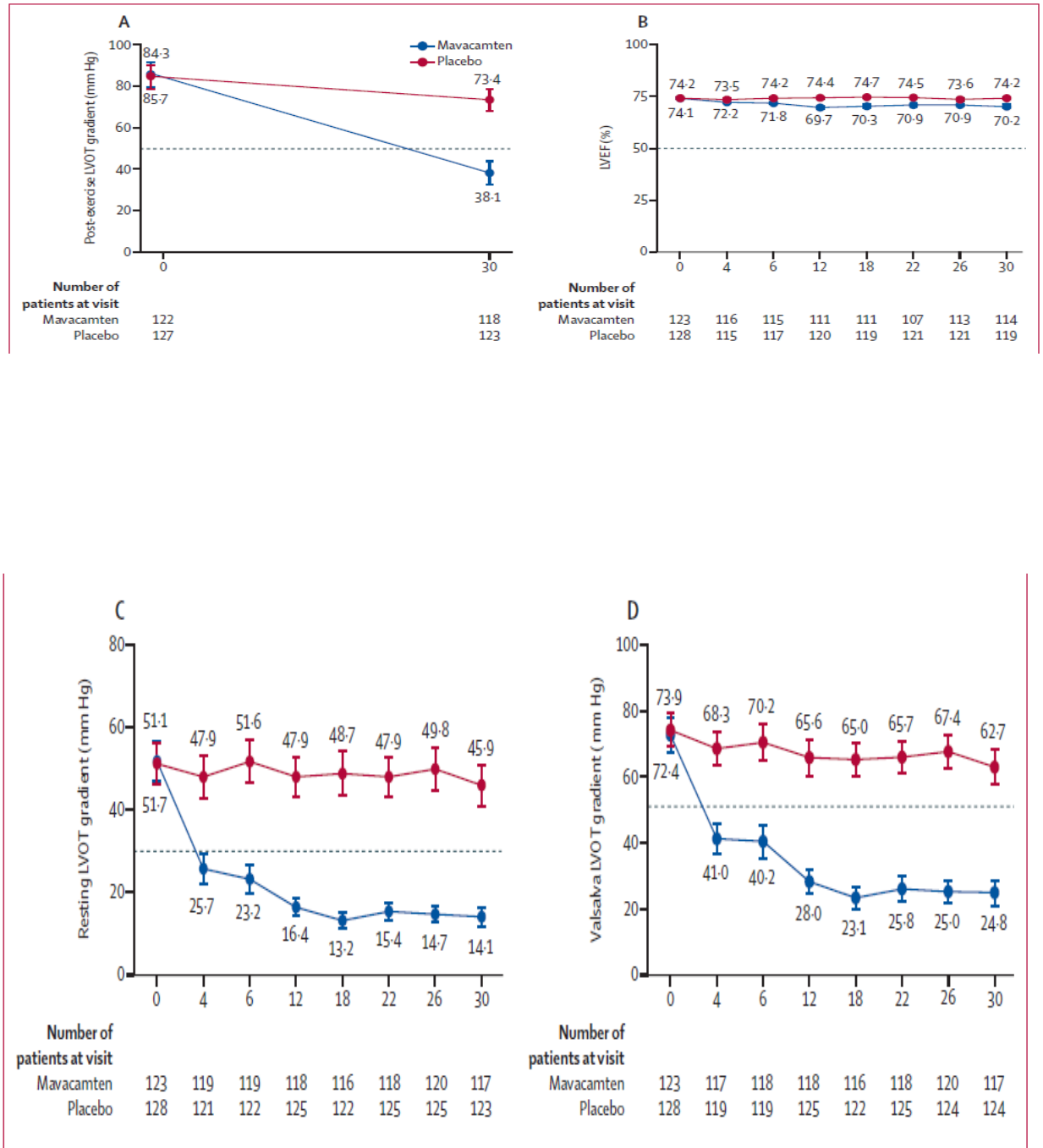
- cambio del gradiente del TSVI post-ejercicio, -47 mmHg en el grupo de mavacamten versus -10 mmHg en el grupo de placebo ($p < 0,0001$).

- Cambio de pVO₂ desde el inicio hasta la semana 30: 1,4 ml/kg/min en el grupo de mavacamten frente a -0,1 ml/kg/min en el grupo de placebo ($p = 0,0006$),

- cambio en la puntuación resumida general del KCCQ: 14,9 para mavacamten frente a 5,4 para placebo (diferencia +9,1, $p < 0,0001$)⁹⁰.

In parallel, patients on mavacamten showed a greater mean increase in pVO_2 by 1.4 mL/kg per min than those on placebo (95% CI 0.6 to 2.1; $p=0.0006$). Also, 80 (65%) of 123 patients given mavacamten had at least

one NYHA class improvement versus 40 (31%) of 128 on placebo (difference 33.8%, 95% CI 22.2 to 45.4; $p<0.0001$). The proportion of patients who reached NYHA class I status was 50% (61 of 123) with



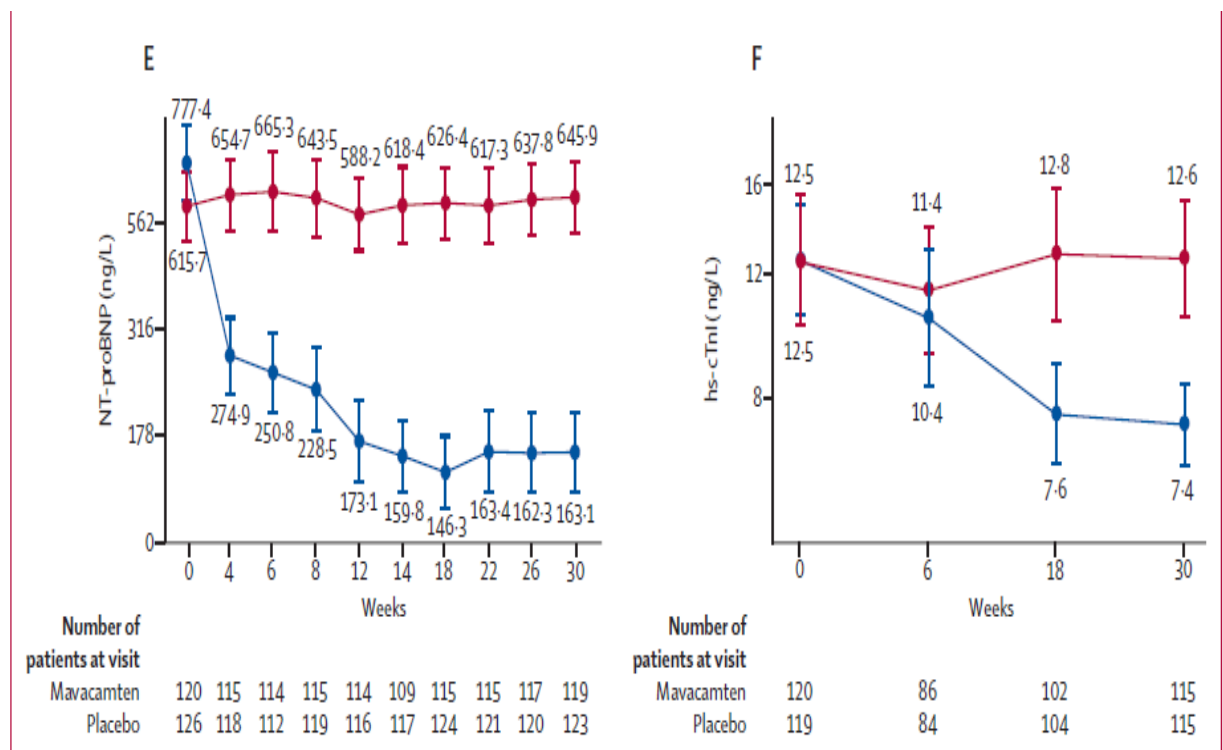


Figure 1: LVOT gradients, LVEF, and cardiac biomarkers

Mean post-exercise LVOT gradient over time (A), LVEF (B), resting LVOT gradient (C), and Valsalva LVOT gradient (D). Geometric mean over time is shown for NT-proBNP (E) and hs-cTnI (F). Error bars are 95% CIs. The dashed lines represent the threshold for guideline-based invasive intervention (LVOT gradient >50 mm Hg) in A and D, the threshold for guideline-based diagnosis of obstruction (LVOT gradient <30 mm Hg) in C, and the protocol threshold for temporary discontinuation (LVEF <50%) in B. hs-cTnI=high-sensitivity cardiac troponin I. LVEF=left ventricular ejection fraction. LVOT=left ventricular outflow tract. NT-proBNP=N-terminal pro B-type natriuretic peptide.

August 29, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31792-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31792-X)

En cuánto a los puntos de seguridad, 9 pacientes de los cuales (7 en el grupo de mavacamten y 2 en el de placebo) presentaron una caída transitoria de la FEVI $\leq 50\%$, 6 pacientes (3 en cada grupo presentaron prolongación del QTc, con resolución posterior al suspender la medicación sin diferencia en episodios de arritmia ventricular.

En conclusión el estudio EXPLORER-HCM, mavacamten demostró la superioridad frente a placebo para los puntos finales primarios y secundarios, sin observación de un aumento significativo de efectos adversos⁹⁰.

Teniendo en cuenta los resultados alentadores del ensayo EXPLORER-HCM, se decidió hacer un seguimiento a largo plazo hasta los 5 años con el estudio MAVA-LTE por lo que

publicaron un preanálisis de hasta las 84 semanas, se incluyó 231 pacientes de los cuales la mayoría son los que participaron en el estudio EXPLORER con diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica obstructiva y un pequeño porcentaje con miocardiopatía hipertrófica no obstructiva para recibir mavacamten a partir de 2.5 mg, 5 mg, 10 mg y 15 mg controlado contra placebo a titular de forma progresiva según la necesidad bajo control ecocardiográfico. Lo que evaluó fue la eficacia y la seguridad de mavacamten con criterios de exclusión temporal: FEVI<50%, concentración de plasma ≥ 1000 ng/ml, aumento de QTc >15%. En cuanto a la seguridad se reportó efectos secundarios leves atribuidos al tratamiento tales como: mareo, astenia, nasofaringitis de forma leve, 26 pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento temporalmente, 12 por disminución de la FEVI<50%, y dentro de estos 26, 20 pudieron retomar el tratamiento.

En conclusión el tratamiento con mavacamten ha demostrado una reducción de los gradientes del TSVI, mejoría de la CF, niveles de NT proBNP mantenidos hasta la semana 48 en pacientes con MCH sintomática. Resultados consistente a los resultados EXPLORER-HCM. El tratamiento fue bien tolerado, sin nuevos efectos secundarios en el seguimiento a largo plazo. La reducción de la FEVI <50% se presentó con una frecuencia similar a los estudios previos y con recuperación tras la discontinuación sin secuelas⁹¹.

En el estudio VALOR-HCM (ACC 2022), se evaluó el uso de mavacamten de forma aleatorizado en un total de 112 adultos con MCH obstructiva sintomática que fueron remitidos para terapia de reducción septal (TRS). Los pacientes fueron asignados de 1:1 para recibir mavacamten de 5 mg a 15 mg controlado contra placebo durante 16 semanas a titular la dosis según los controles ecocardiográficos.

Los criterios de inclusión fueron:

- Edad ≥ 18 años
- MCH documentada con espesor máximo de la pared septal ≥ 15 mm o ≥ 13 mm con antecedentes familiares de MCH,

- Disnea intensa o dolor torácico a pesar del tratamiento médico óptimo (clase III o IV de la NYHA o Clase II con síncope o presíncope)
- Gradiente dinámico del TSVI en reposo o con provocación ≥ 50 mmHg
- FEVI ≥ 60 %, debe haber sido derivado en los últimos 12 meses para TRS y estar considerando activamente programar el procedimiento.

Los criterios de exclusión incluyeron:

- Trastorno infiltrativo o de almacenamiento conocido que cause hipertrofia cardíaca que imite a la MCH
- Procedimiento invasivo planificado durante las primeras 32 semanas del estudio
- Fibrilación auricular
- Previamente tratados con TRS
- Enfermedad o infección grave.

El endpoint primario del estudio, se evaluó la decisión de realizar TRS o manejo médico en la semana 16, posterior de haber recibido Mavacamten o placebo. El endpoint secundario fue: Evaluar los cambios en el gradiente del TSVI, la clase funcional de la NYHA, cuestionario de miocardiopatía de Kansas City (KCCQ), niveles de NT-proBNP y troponina.

Después de las 16 semanas, se evidenció que en aquellos pacientes que recibieron mavacamten hubo una disminución de manera significativa el requerimiento de TRS, 17.0 % vs 76.8% ($p < 0.0001$), con mejoría en la clase funcional, menor gradiente de reposo y de esfuerzo al ser comparado con placebo, sin presentar eventos adversos importantes en pacientes con MCHO intratable remitidos a TRS. En conclusión, el uso de mavacamten demostró ser superior a placebo en pacientes con MCHO que son candidatos para TRS, reduce significativamente la necesidad de terapias invasivas tras 16 semanas con una diferencia estadística significativa⁹².

9.4. FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad oral de mavacamten es del 85%, y hasta el momento no se ha encontrado ningún efecto de su coadministración con alimentos. La unión a proteínas plasmáticas de mavacamten es aproximadamente del 97 %, su metabolismo se realiza principalmente a través de las enzimas citocromo P450 (CYP2C19) y, en menor medida, por CYP3A4. Tiene una rápida absorción seguida de una adecuada distribución y una larga fase de eliminación. Se estima que la vida media de eliminación es aproximadamente ocho (8) y veinte y tres (23) días y más del 80% del fármaco se elimina por excreción renal y el resto por vía gastrointestinal. El rango de La concentración plasmática de mavacamten oscila entre 350 ng/ml y 700 ng/ml, y pueden durar semanas hasta alcanzar niveles de estado estable y efectos terapéuticos. Por ende, es recomendable una evaluación periódica del estado clínico del paciente, la FEVI y el gradiente del TSVI antes de realizar la titulación de la dosis⁸⁵.

9.5. EFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos más frecuentemente asociados a mavacamten son: caída de la fracción de eyección (disfunción sistólica), disnea, mareo, palpitations, dolor precordial, cefalea, cansancio, edemas en miembros inferiores. Debido a la reducción progresiva de la función sistólica, puede provocar un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o algún grado de trastorno de la conducción. Se ha informado una disminución de hasta el 10 % en la FEVI⁸³⁻⁸⁵.

9.6. CONTRAINDICACIONES

Dentro de las contraindicaciones de mavacamten, está la hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes, como el metabolismo de mavacamten es realizado por las enzimas CYP2C19 y CYP3A4, está contraindicado el uso concomitante de inhibidores moderados a

fuertes de CYP2C19/CYP3A4 (p. ej., verapamilo y ketoconazol), o inductores moderados a fuertes de CYP2C19/CYP3A4 (p. ej., rifampicina), se atribuye con mayor riesgo de disfunción sistólica, exacerbación de la insuficiencia cardíaca o pérdida de la eficacia de la medicación.

No es recomendable el inicio de tratamiento con mavacamten en pacientes con una fracción de eyección (FEVI) inferior al 55 %, dado el riesgo de empeoramiento de la función sistólica. No se recomienda el uso de mavacamten en pacientes que toman fuertes inotrópicos negativos como disopiramida, y el uso concomitante de los bloqueantes de los canales cálcicos no dihidropiridínicos con un betabloqueante debido al alto riesgo de bloqueo auriculoventricular y deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ⁸³.

Según los análisis clínicos, está contraindicado el uso de mavacamten en pacientes en períodos de gestación ya que los estudios en animales han demostrado efectos teratogénicos. Por ende, es recomendable el uso de anticoncepción antes de iniciar el tratamiento en pacientes en edad fértiles. Mavacamten podría reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados. Es necesario el uso de métodos anticonceptivos que no provocan alteraciones por las enzimas que forman parte de la familia CYP450. La anticoncepción debe continuar durante al menos cuatro a seis meses después de la interrupción de mavacamten. No se recomienda el uso concomitante de mavacamten en pacientes con infecciones bacterianas bajo tratamiento antibióticos de la familia de los macrólidos (Eritromicina, claritromicina, etc...), también en pacientes bajo antiretrovirales (Ritonavir, cobicistat) ⁸⁶.

9.7. DIFERENTE FORMA DE PRESENTACIÓN

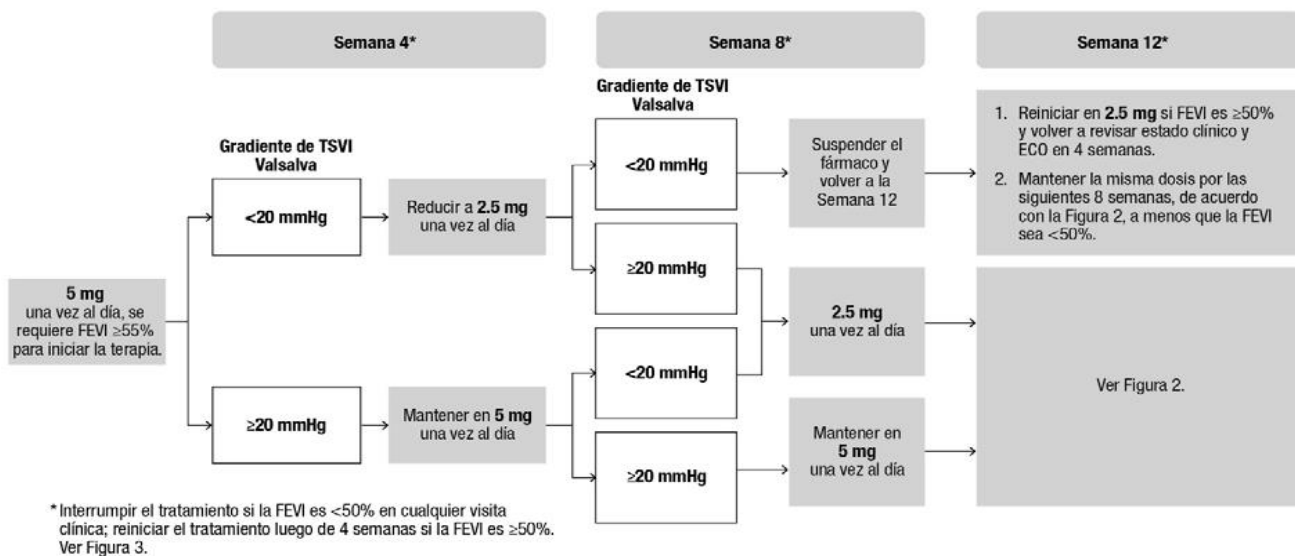
Presentación: Cápsulas de 2.5, 5, 10 y 15 mg.

Vía de administración: Oral

Concentración	Cubierta de la cápsula
2.5 mg	Violeta claro
5 mg	Amarilla
10 mg	Rosa
15 mg	Gris

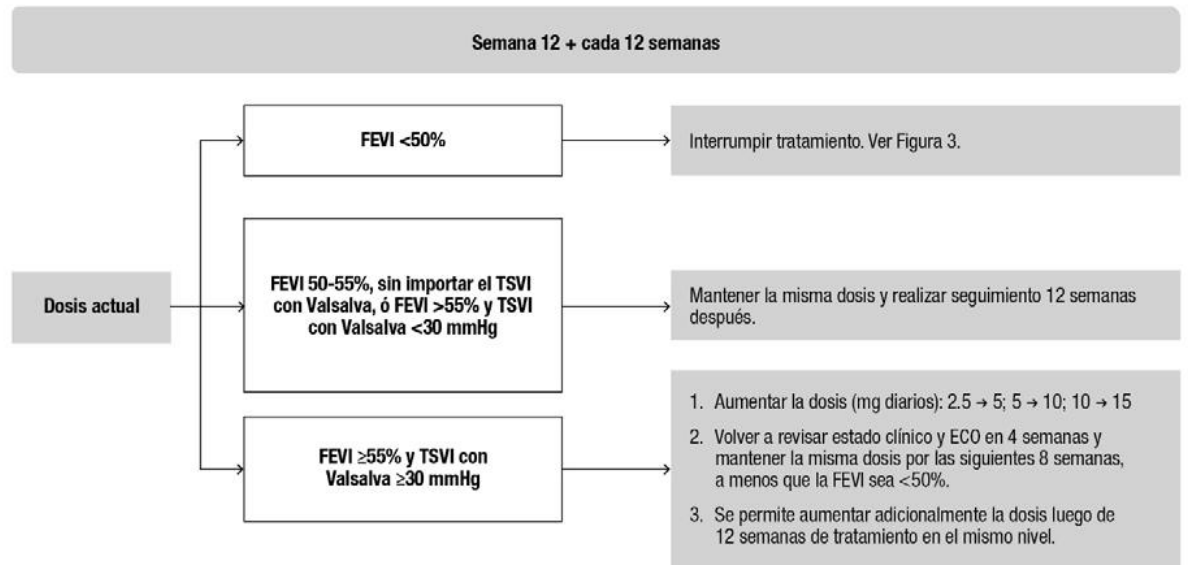
9.8. ESQUEMA TERAPÉUTICO SEGÚN LA FEVI

FASE DE INICIO



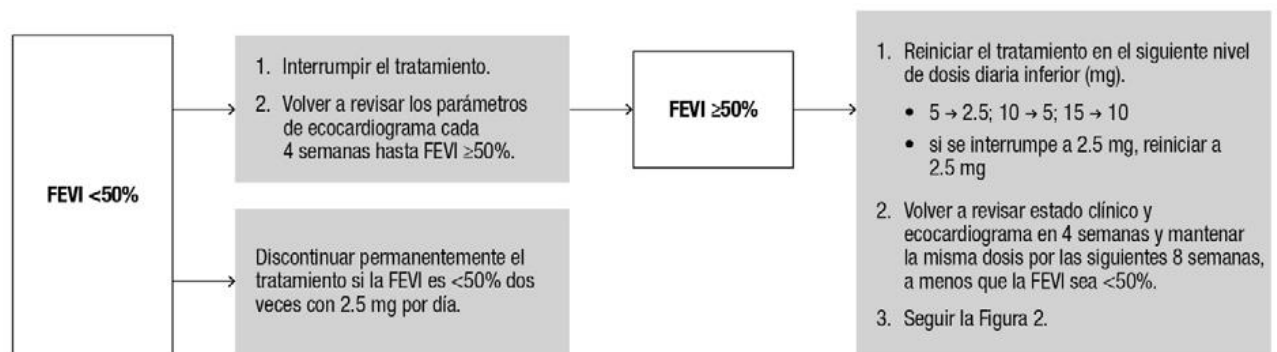
Eur Heart J. 2023 Nov 21; 44(44): 4622–4633.

FASE DE MANTENIMIENTO



Eur Heart J. 2023 Nov 21; 44(44): 4622–4633.

INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO EN CUALQUIER VISITA A LA CLÍNICA SI LA FEVI ES <50%



Eur Heart J. 2023 Nov 21; 44(44): 4622–4633.

9.9. MONITOREO CLÍNICO

Los pacientes bajo el tratamiento con mavacamten requieren una monitorización de forma continua para evaluar la exacerbación de los síntomas de descompensación cardíaca y un seguimiento ecocardiográfico para el control la FEVI y el gradiente del TSVI.

Según los estudios, la utilización de mavacamten se ha relacionado con una resolución casi completa del movimiento anterior sistólico (MAS) de la válvula mitral y, por consiguiente, con una reducción del gradiente del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI). También, se ha evidenciado una disminución en el índice de masa del ventrículo izquierdo, el índice de volumen de la aurícula izquierda y la relación E/e' lateral en pacientes que toman mavacamten. Estas modificaciones en los parámetros ecocardiográficos también están estrictamente asociadas con las reducciones de valores de biomarcadores cardíacos como: los péptidos natriuréticos y la troponina I cardíaca, ambos marcadores de estrés y lesión miocárdica . Con respecto a los cambios estructurales cardíacos, con el uso de mavacamten, se evidenciaron reducciones significativas en el grosor de la pared inferolateral y el diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo⁸⁸.

Un gradiente del TSVI inferior a 20 mmHg requiere una reducción de la dosis hasta la siguiente dosis más baja disponible (es decir, de 5 mg a 2,5 mg; 10 mg a 5 mg; 15 mg a 10 mg al día) con una reevaluación en la semana 12. Si el gradiente es superior a 20 mmHg con una FEVI > 50%, se debe mantener la misma dosis y repetir la ecocardiografía en la octava semana. Para los pacientes que reciben 2,5 mg/día hasta la semana octava, se recomienda continuar con la misma dosis si el gradiente del TSVI es de 20 a 30 mmHg. Para aquellos que persisten con un gradiente del TSVI inferior a 20 mmHg con una dosis de 2.5 mg, se recomienda suspender el tratamiento y realizar una reevaluación ecocardiográfica en la semana 12⁸⁹.

DISCUSIÓN

La miocardiopatía hipertrófica obstructiva aparece como el resultado del engrosamiento primario asimétrico del ventrículo izquierdo en ausencia de causas secundarias que lo justifique, que en muchas ocasiones asociada con movimiento anterior sistólico de la válvula mitral, lo que conduce con una regurgitación mitral y obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Se manifiesta por una cavidad del VI reducida, aumento de la contracción ventricular, disminución de la compliance y disfunción diastólica concomitante. Mavacamten es un potente inhibidor de la actividad de la miosina ATPasa cardíaca, que se adapta bien a los mecanismos subyacentes de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO), que inhibe directamente la producción de fuerza del sarcómero para reducir la hipercontractilidad del miocardio y mejorar la distensibilidad ventricular. Al reducir la contractilidad excesiva, reduce de forma drástica la obstrucción dinámica del TSVI y mejora las propiedades de relajación ventricular, que en gran parte contribuyen al desarrollo de los síntomas en pacientes con MCH. Debido al mecanismo de acción de mavacamten, se requiere una monitorización cuidadosa para evitar una reducción excesiva de la función sistólica del VI para la seguridad del paciente. En el estudio EXPLORER-HCM realizado en pacientes sintomáticos con miocardiopatía hipertrófica obstructiva, mavacamten demostró ser beneficioso porque disminuyó significativamente los gradientes del TSVI tanto en reposo como en Valsalva, aumentó el consumo máximo del oxígeno (pVO₂), mejoró la clase funcional según la NYHA, el cuestionario de miocardiopatía de Kansas City (KCCQ), la capacidad de ejercicio, y el estado de salud general de los pacientes⁹⁷⁻⁹⁸⁻⁹⁹⁻¹⁰⁰. En el estudio VALOR-HCM realizado en pacientes con MCHO en clase funcional III-IV con tratamiento médico óptimo en plan de remisión para terapia de reducción septal, según los datos disponibles, el uso de mavacamten con dosis titulada de 5 mg a 15 mg demostró una superioridad hasta un 82% versus 23% frente a placebo con una diferencia estadísticamente significativa a tal punto

la gran mayoría de los paciente ya no cumplían con los criterios de las guías para la terapia de reducción septal (SRT) o decidieron no someterse a la SRT⁹². El tratamiento con mavacamten fue bien tolerado sin gran números de efectos adversos mayores, en vista de los resultados consistentes de mavacamten en los pacientes con MCHo sintomática, la FDA aprobó su uso como tratamiento de segunda línea para aquellos pacientes que no responden con las primeras medidas farmacológicas, los que tienen contraindicaciones o que son mal tolerados, aunque aún no está comercializado mavacamten en todos los países, hoy en día en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática bajo tratamiento estándar en ausencia de enfermedad coronaria o anomalías del aparato valvular concomitantes, queda a preferencia de cada paciente de elegir mavacamten como nueva opción terapéutica antes de plantear una terapia de reducción septal SRT⁹²⁻

101.

CONCLUSIÓN

Mavacamten es el primer inhibidor de la miosina del corazón aprobado para el manejo terapéutico de adultos con miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática que se dirige a la fisiopatología subyacente de la enfermedad. Según los resultados de los estudios de extensión a corto, medio y largo plazo, es beneficioso en pacientes con MCHO que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento médico óptimo con los betabloqueantes, antagonistas cálcicos, es eficaz, seguro y bien tolerado en la gran mayoría de los pacientes hasta que se puede posponer o evitar la necesidad de terapia de reducción del tabique intraventricular, también se observó una remodelación cardíaca favorable. Debido a la disponibilidad limitada de centros dedicados a la SRT de gran volumen, actualmente se considera como una nueva alternativa de tratamiento farmacológico para los pacientes con MCHO remitidos para terapias invasivas, aquellos con riesgo alto prohibitivo y los que no tienen acceso a centro de excelencia para SRT. Sin embargo se prevé que con el uso más generalizado de este medicamento, si mantiene la misma tendencia va a ser el tratamiento de primera línea en el manejo terapéutico de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática. Los futuros análisis de costes y beneficios también ayudarán a guiar los algoritmos de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍAS

1. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1249–1254. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.019 [PubMed]
2. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. Guía de 2020 de la AHA/ACC para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con miocardiopatía hipertrófica. *Circulación*. 2020; 142 (25): e558–e631.
3. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, 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. *Eur Heart J* 2014;35:2733-2779.
4. Administración DF. Productos farmacológicos aprobados: CAMZYOS (mavacamten) cápsulas para uso oral ; 2022.
5. Spoladore R, Maron MS, D’Amato R, Camici PG, Olivetto I. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence. *Eur Heart J* 2012;33:1724-1733.
6. Pérez AB et al. Mujer joven de raza negra con dolor torácico y disnea. *Revista de medicina familiar y atención primaria fml*. 2015; 19 (2): 3p
7. Dr. Luis Alberto Ochoa Montes. Independencia de la hipertrofia ventricular izquierda como factor de riesgo vascular en la muerte súbita cardíaca. *Revista electrónica de Portales Médicos (www.portalesmedicos.com)*, 04/15/2008.
8. <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2017/11/consenso-argentino-de-diagnostico-y-tratamiento-de-la-miocardiopatia-hipertrofica-2016-7.pdf>
9. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy Barry J. Maron, M.D.N *Engl J Med* 2018;379:655-68. DOI: 10.1056/NEJMra1710575
10. Guía de la AHA/ACC de 2020 para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con miocardiopatía hipertrófica: informe del Comité Conjunto de Guías de Práctica Clínica del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón. <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2020.08.045>
11. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation task force on clinical Expert consensus

- documents and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1687-1713.
12. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 1958;20:1-8
 13. Hypertrophic cardiomyopathy: lessons from history *Heart*, 94 (2008), pp. 1258-63
<http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2008.153452> | Medline
 14. Revista española de cardiología doi: [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(08\)75730-0](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(08)75730-0)
 15. Ommen SR, Nishimura RA. Hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:239-91.
 16. Monserrat L. Doppler tisular y estratificación del riesgo en la miocardiopatía hipertrófica. Editorial. *Rev Argent Cardiol* 2014;82:88-89.
 17. Santos Mateo JJ, et al. Miocardiopatía hipertrófica. *Med Clin (Barc)*. 2017.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.09.013> Elsevier Espana
 18. Marian AJ. Hypertrophic cardiomyopathy: from genetics to treatment. *Eur J Clin Invest* 2010 Apr; 40(4):360-9.
 19. Niederlander N, Raynaud F, Astier C, Chaussepied P. Regulation of the actin-myosin interaction by titin. *Eur J Biochem* 2004 Nov; 271(22):4572-81.
 20. Sinker A, Shah AM. Biochemistry and physiology of cardiac muscle. *Medicine* 2010(7);38:340–3.
 21. Tian T, Liu Y, Zhou X, Song L. Progress in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy: a mini-review. *Gerontology* 2013(3);59:199-205.
 22. Flashman E, Redwood C, Moolman-Smook J, Watkins H. Cardiac myosin binding protein C: its role in physiology and disease. *Circ Res* 2004 May 28; 94(10):1279-89.
 23. B.J. Maron, W.J. McKenna, G.K. Danielson, *et al.* ACC/ESC clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy *J Am Coll Cardiol*, 42 (2003), pp. 1687-1713
 24. C.E. Seidman, J.G. Seidman Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a personal history *Circ Res*, 108 (2011), pp. 743-750
 25. M.S. Maron, B.J. Maron, C. Harrigan, *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance *J Am Coll Cardiol*, 54 (2009), pp. 220-228
 26. Journal of the American College of Cardiology Volume 60, Issue 8, 21 August 2012, Pages 705-715
 27. Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2004 Jun 5; 363(9424):1881-91.
 28. Seidman CE, Seidman JG. Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a personal history. *Circ Res* 2011 Mar 18; 108(6):743-50.
 29. Millat G, Bouvagnet P, Chevalier P, Dauphin C, Jouk PS, Da Costa A, Prieur F, Bresson JL, Faivre L, Eicher JC, Chassaing N, Crehalet H, Porcher R, Rodriguez-

- Lafrasse C, Rousson R. Prevalence and spectrum of mutations in a cohort of 192 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Med Genet.* 2010; 53:261–267. doi: 10.1016/j.ejmg.2010.07.007.
30. Erdmann J, Daehmlow S, Wischke S, Senyuva M, Werner U, Raible J, Tanis N, Dyachenko S, Hummel M, Hetzer R, Regitz-Zagrosek V. Mutation spectrum in a large cohort of unrelated consecutive patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Genet.* 2003; 64:339–349.
 31. Richard P, Charron P, Carrier L, et al; EUROGENE Heart Failure Project. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation.* 2003; 107:2227–2232. doi: 10.1161/01.CIR.0000066323.15244.54.
 32. Geier C, Gehmlich K, Ehler E, et al. Beyond the sarcomere: CSRP3 mutations cause hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet.* 2008; 17:2753–2765. doi: 10.1093/hmg/ddn160.
 33. Walsh R, Buchan R, Wilk A, John S, Felkin LE, Thomson KL, Chiaw TH, Loong CC, Pua CJ, Raphael C, Prasad S, Barton PJ, Funke B, Watkins H, Ware JS, Cook SA. Defining the genetic architecture of hypertrophic cardiomyopathy: re-evaluating the role of non-sarcomeric genes [published online ahead of print January 11, 2017]. *Eur Heart J.* doi: 10.1093/eurheartj/ehw603.
 34. Walsh R, Thomson KL, Ware JS, et al. Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples. *Genet Med.* 2017; 19:192–203. doi: 10.1038/gim.2016.90.
 35. Cirino AL, Harris S, Lakdawala NK, et al. Role of genetic testing in inherited cardiovascular disease: a review. *JAMA Cardiol* 2017;2:1153-60.
 36. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med* 2015;17: 880-8.
 37. Fourey D, Care M, Siminovitch KA, et al. Prevalence and clinical implication of double mutations in hypertrophic cardiomyopathy: revisiting the gene-dose effect. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;10(2): e001685
 38. Almaas VM, Haugaa KH, Strøm EH, Scott H, Dahl CP, Leren TP, Geiran OR, Endresen K, Edvardsen T, Aakhus S, Amlie JP. Una mayor cantidad de fibrosis intersticial predice arritmias ventriculares y se asocia con una función del tabique miocárdico reducida en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva. *Europace* . 2013 ; 15 : 1319-1327. doi: 10.1093/europace/eut028.
 39. Briasoulis A, Mallikethi-Reddy S, Palla M, Alesh I, Afonso L. Fibrosis miocárdica en resonancia magnética cardíaca y resultados cardíacos en la miocardiopatía hipertrófica: un metanálisis. *Corazón* . 2015 ; 101 : 1406-1411. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307682.
 40. Lombardi R, Betocchi S, Losi MA, Tocchetti CG, Aversa M, Miranda M, D'Alessandro G, Cacace A, Ciampi Q, Chiariello M. Recambio de colágeno miocárdico en la

- miocardiopatía hipertrófica. *Circulación* . 2003 ; 108 : 1455-1460. doi: 10.1161/01.CIR.0000090687.97972.10.
41. Ellims AH, Taylor AJ, Mariani JA, Ling LH, Iles LM, Maeder MT, Kaye DM. Evaluación de la utilidad de los biomarcadores circulantes de la síntesis de colágeno en la miocardiopatía hipertrófica. *Fallo del corazón circular* . 2014 ; 7 : 271–278. doi: 10.1161/CIRCHEARFAILURE.113.000665.
 42. Lágrima D. Hipertrofia asimétrica del corazón en adultos jóvenes. *Hno. Corazón J*. 2003 ; 20 :1–8.
 43. Davies MJ, McKenna WJ. Miocardiopatía hipertrófica: patología y patogénesis. *Histopatología* . 2006 ; 26 : 493–500.
 44. van Dijk SJ, Dooijes D, dos Remedios C, Michels M, Lamers JM, Winegrad S, Schlossarek S, Carrier L, ten Cate FJ, Stienen GJ, van der Velden J. Cardiac myosin-binding protein C mutations and hypertrophic cardiomyopathy: haploinsufficiency, deranged phosphorylation, and cardiomyocyte dysfunction. *Circulation*. 2009; 119:1473–1483. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.838672.
 45. Popp MW, Maquat LE. Leveraging rules of nonsense-mediated mRNA decay for genome engineering and personalized medicine. *Cell*. 2016; 165:1319–1322. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.053.
 46. Siwaszek A, Ukleja M, Dziembowski A. Proteins involved in the degradation of cytoplasmic mRNA in the major eukaryotic model systems. *RNA Biol*. 2014; 11:1122–1136. doi: 10.4161/rna.34406
 47. Ashrafian H, Redwood C, Blair E, Watkins H. Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion. *Trends Genet* 2003 May; 19(5):263-8.
 48. Crilley JG, Boehm EA, Blair E, Rajagopalan B, Blamire AM, Styles P, et al. Hypertrophic cardiomyopathy due to sarcomeric gene mutations is characterized by impaired energy metabolism irrespective of the degree of hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2003 May 21; 41(10):1776-82.
 49. Frey N, Olson EN. Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly. *Annu Rev Physiol* 2003; 65:45-79.
 50. Frey N, Katus HA, Olson EN, Hill JA. Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target? *Circulation* 2004 Apr 6; 109(13):1580-9.
 51. Helms AS, Davis FM, Coleman D, Bartolone SN, Glazier AA, Pagani F, Yob JM, Sadayappan S, Pedersen E, Lyons R, Westfall MV, Jones R, Russell MW, Day SM. Sarcomere mutation-specific expression patterns in human hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014; 7:434–443. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000448
 52. Wolny M, Colegrave M, Colman L, White E, Knight PJ, Peckham M. Cardiomyopathy mutations in the tail of β -cardiac myosin modify the coiled-coil structure and affect integration into thick filaments in muscle sarcomeres in adult cardiomyocytes. *J Biol Chem*. 2013; 288:31952–31962. doi: 10.1074/jbc.M113.513291.

53. Witjas-Paalberends ER, Piroddi N, Stam K, et al. Mutations in MYH7 reduce the force generating capacity of sarcomeres in human familial hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 2013; 99:432–441. doi: 10.1093/cvr/cvt119.
54. Witjas-Paalberends ER, Güçlü A, Germans T, et al. Gene-specific increase in the energetic cost of contraction in hypertrophic cardiomyopathy caused by thick filament mutations. *Cardiovasc Res*. 2014; 103:248–257. doi: 10.1093/cvr/cvu127.
55. Nagueh SF, Chen S, Patel R, Tsybouleva N, Lutucuta S, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA, Roberts R, Marian AJ. Evolution of expression of cardiac phenotypes over a 4-year period in the beta-myosin heavy chain-Q403 transgenic rabbit model of human hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 2004; 36:663–673. doi: 10.1016/j.yjmcc.2004.02.010.
56. Guttman OP, Pavlou M, O'Mahony C, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, Garcia-Pavia P, McKenna WJ, Omar RZ, Elliott PM; Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. Prediction of thrombo-embolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA). *Eur J Heart Fail*. 2015; 17:837–845. doi: 10.1002/ehf.316.
57. Nagueh SF, McFalls J, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, Quiñones MA, Roberts R, Marian AJ. Tissue Doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. *Circulation*. 2003; 108:395–398. doi: 10.1161/01.CIR.0000084500.72232.8D.
58. Urbano-Moral JA, Rowin EJ, Maron MS, Crean A, Pandian NG. Investigation of global and regional myocardial mechanics with 3-dimensional speckle tracking echocardiography and relations to hypertrophy and fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014; 7:11–19. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000842.
59. Nucifora G, Muser D, Morocutti G, Piccoli G, Zanuttini D, Gianfagna P, et al. Disease-specific differences of left ventricular rotational mechanics between cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;307:680-8.
60. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2011; 124:e783–831.
61. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013; 128:e240–327.

62. Jones DW, Hall JE. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure and evidence from new hypertension trials. *Hypertension*. 2004; 43:1–3.
63. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy
64. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2006; 114:2232–9.
65. Kim D-H, Handschumacher MD, Levine RA, et al. In vivo measurement of mitral leaflet surface area and subvalvular geometry in patients with asymmetrical septal hypertrophy: insights into the mechanism of outflow tract obstruction. *Circulation*. 2010; 122:1298–307.
66. Adams JC, Bois JP, Masaki M, et al. Postprandial hemodynamics in hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2015; 32:1614–20.
67. Reant P, Dufour M, Peyrou J, et al. Upright treadmill vs. semi-supine bicycle exercise echocardiography to provoke obstruction in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018; 19:31–8.
68. Patel P, Dhillon A, Popovic ZB, et al. Left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy patients without severe septal hypertrophy: implications of mitral valve and papillary muscle abnormalities assessed using cardiac magnetic resonance and echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015; 8:e003132.
69. Numata S, Yaku H, Doi K, et al. Excess anterior mitral leaflet in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and systolic anterior motion. *Circulation*. 2015; 131:1605–7.
70. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003; 348:295–303.
71. Silbiger J. Abnormalities of the Mitral Apparatus in Hypertrophic Cardiomyopathy: Echocardiographic, pathophysiologic, and surgical Insights. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29:622–39.
72. Christiaans I, Van Engelen K, Van Langen IM, Birnie E, Bonsel GJ, Elliott PM, et al. Risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review of clinical risk markers. *Europace*. 2010; 12:313–21.
73. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2016; 134:e282–93.
74. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003; 348:295–303.

75. Maron MS, Rowin EJ, Olivotto I, Casey SA, Arretini A, Tomberli B, et al. Contemporary natural history and management of non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1399-409.
76. Autore C, Bernabo P, Barilla CS, Bruzzi P, Spirito P. The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1076-80.
77. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvin JT, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006;114:2232-9.
78. Authors/Task Force Members, Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 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; 35:2733–2779. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
79. Cardiac myocytes and the cardiac action potential May 2010 DOI:10.1093/med/9780199204854.003.160102 Oxford Textbook of Medicine (pp.2604-2618)
80. Masarone D, Kaski JP, Pacileo G, Elliott PM, Bossone E, Day SM, et al. Epidemiology and clinical aspects of genetic cardiomyopathies. *Heart Fail Clin*. (2018) 14:119–28. doi: 10.1016/j.hfc.2017.12.007
81. Maron BJ, Maron MS. The 20 advances that have defined contemporary hypertrophic cardiomyopathy. *Trends Cardiovasc Med*. (2015) 25:54–64. doi: 10.1016/j.tcm.2014.09.004
82. Seggewiss HNR, Schaff H. Miocardiopatía obstructiva hipertrófica: miectomía quirúrgica versus ablación septal. *Investigación de circulación*. 2017
83. Grillo MP, Erve JCL, Dick R, Driscoll JP, Haste N, Markova S, Brun P, Carlson TJ, Evanchik M. In vitro and in vivo pharmacokinetic characterization of mavacamten, a first-in-class small molecule allosteric modulator of beta cardiac myosin. *Xenobiotica*. 2019 Jun;49(6):718-733.
84. Anderson RL, Trivedi DV, Sarkar SS, Henze M, Ma W, Gong H, Rogers CS, Gorham JM, Wong FL, Morck MM, Seidman JG, Ruppel KM, Irving TC, Cooke R, Green EM, Spudich JA. Deciphering the super relaxed state of human β -cardiac myosin and the mode of action of mavacamten from myosin molecules to muscle fibers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Aug 28;115(35):E8143-E8152.
85. Heitner SB, Jacoby D, Lester SJ, Owens A, Wang A, Zhang D, Lambing J, Lee J, Semigran M, Sehnert AJ. Tratamiento con mavacamten para la miocardiopatía

- hipertrofica obstructiva: un ensayo clínico. *Ann Intern Med.* 4 de junio de 2019; 170 (11): 741-748.
86. https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2023/20230626159388/anx_159388_es.pdf
 87. <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2023/10/F-27807.pdf> Instituto de salud pública de Chile
 88. Hegde SM, Lester SJ, Solomon SD, Michels M, Elliott PM, Nagueh SF, Choudhury L, Zemanek D, Zwas DR, Jacoby D, Wang A, Ho CY, Li W, Sehnert AJ, Olivotto I, Abraham TP. Effect of Mavacamten on Echocardiographic Features in Symptomatic Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Dec 21;78(25):2518-2532.
 89. Ho CY, Olivotto I, Jacoby D, Lester SJ, Roe M, Wang A, Waldman CB, Zhang D, Sehnert AJ, Heitner SB. Study Design and Rationale of EXPLORER-HCM: Evaluation of Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2020 Jun;13(6):e006853.
 90. *Lancet.* 2020 Sep 12;396(10253):736-737. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31793-1. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32871101
 91. <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2022/04/02/13/22/Sun-945am-Treatment-Mavacamten-acc-2022>
 92. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, Cremer PC, Schaff H, McErlean E, Sewell C, Li W, Sterling L, Lampl K, Edelberg JM, Sehnert AJ, Nissen SE. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Jul 12;80(2):95-108. doi: 10.1016/j.jacc.2022.04.048.
 93. J.A. Stern, S. Markova, Y. Ueda, *et al.* A small molecule inhibitor of sarcomere contractility acutely relieves left ventricular outflow tract obstruction in feline hypertrophic cardiomyopathy *PLoS One*, 11 (12) (2016), Article e0168407
 94. Sherriid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1251-1258. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.012>
 95. Sherriid MV, Shetty A, Winson G, Kim B, Musat D, Alviar CL, et al. Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with beta-blockade or verapamil. *Circ Heart Fail* 2013;6:694–702. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000122>
 96. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Saberi S, Wang A, et al. Dose-blinded myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy: outcomes through 32 weeks. *Circulation* 2023; 147: 850–863. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062534>

97. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, Naidu SS, Nishimura RA, Ommen SR, Rakowski H, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58:e212–e260. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.011
98. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, Evanovich LL, Hung J, Joglar JA, Kantor P, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76:e159–e240. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.045
99. Stern JA, Markova S, Ueda Y, Kim JB, Pascoe PJ, Evanchik MJ, Green EM, Harris SP. A small molecule inhibitor of sarcomere contractility acutely relieves left ventricular outflow tract obstruction in feline hypertrophic cardiomyopathy. *PLoS One*. 2016; 11:e0168407. doi: 10.1371/journal.pone.0168407
100. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, Rowin EJ, Maron MS, Sherrid MV. Diagnosis and evaluation of hypertrophic cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 79:372–389. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.002
101. Reuters FDA approves Bristol Myers' oral heart disease drug. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/fda-approves-bristol-myers-heart-disease-drug-2022-04-29/> (9 August 2023, date last accessed.)