

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Ensayo aleatorizado de metoprolol en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva



Anne M. Dybro, MD,^{a,b} Torsten B. Rasmussen, MD, PHD,^{a,b} Roni R. Nielsen, MD, PHD,^{a,b} Mads J. Andersen, MD, PHD,^a Morten K. Jensen, MD, PHD,^a Steen H. Poulsen, MD, DMSci^{a,b}

RESUMEN

ANTECEDENTES El uso de fármacos bloqueantes de los receptores betaadrenérgicos en pacientes sintomáticos con miocardiopatía hipertrófica (MCH) obstructiva se basa en la experiencia clínica y en estudios de cohorte observacionales.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue investigar los efectos del metoprolol sobre la obstrucción del tracto de salida ventricular izquierdo (TSVI), los síntomas y la capacidad de ejercicio en pacientes con MCH obstructiva.

MÉTODOS En este ensayo doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, de grupos cruzados se incluyó a 29 pacientes con MCH obstructiva con síntomas de la clase funcional II o superior de la *New York Heart Association* (NYHA) entre mayo de 2018 y septiembre de 2020. Los pacientes fueron tratados con metoprolol o con placebo durante 2 períodos de 2 semanas consecutivas en un orden aleatorio. Los parámetros de valoración utilizados fueron los gradientes del TSVI, la clase funcional de la NYHA, la clase de angina de la *Canadian Cardiovascular Society* (CCS), la puntuación *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score* (KCCQ-OSS) y la prueba de esfuerzo cardiorrespiratoria.

RESULTADOS En comparación con el placebo, el gradiente del TSVI durante la administración de metoprolol fue menor en reposo (25 mm Hg [rango intercuartílico (RIC): 15-58 mm Hg] frente a 72 mm Hg [RIC: 28-87 mm Hg]; $p = 0,007$), en el ejercicio máximo (28 mm Hg [RIC: 18-40 mm Hg] frente a 62 mm Hg [RIC: 31-113 mm Hg]; $p < 0,001$) y después del ejercicio (45 mm Hg [RIC: 24-100 mm Hg] frente a 115 mm Hg [RIC: 55-171 mm Hg]; $p < 0,0001$). Durante el tratamiento con metoprolol, el 14% de los pacientes estuvieron en la clase funcional III o superior de la NYHA en comparación con 38% de los pacientes tratados con placebo ($p < 0,01$). De forma similar, no hubo ningún paciente en la clase III o superior de la CCS durante el tratamiento con metoprolol, en comparación con el 10% durante el tratamiento con placebo ($p < 0,01$). Estos resultados fueron confirmados por la puntuación de la KCCQ-OSS durante el tratamiento con metoprolol ($76,2 \pm 16,2$ frente a $73,8 \pm 19,5$; $p = 0,039$). Los resultados de capacidad de ejercicio, consumo máximo de oxígeno y péptido natriurético tipo B aminoterminal no mostraron diferencias entre los grupos de estudio.

CONCLUSIONES En comparación con el placebo, el metoprolol redujo la obstrucción del TSVI en reposo y durante el ejercicio, aportó un alivio de los síntomas y mejoró la calidad de vida en los pacientes con MCH obstructiva. La capacidad máxima de ejercicio se mantuvo inalterada. (*The Effect of Metoprolol in Patients with Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy* [TEMPO]; NCT03532802) (J Am Coll Cardiol 2021;78:2505-2517) © 2021 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

^a Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Aarhus N, Dinamarca; y ^b Department of Clinical Medicine, Faculty of Health, Aarhus University, Aarhus, Dinamarca.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 22 de abril de 2021; original revisado recibido el 20 de julio de 2021, aceptado el 27 de julio de 2021.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****BB** = betabloqueante**CCS** = *Canadian Cardiovascular Society***KCCQ-OSS** = *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score***MCH** = miocardiopatía hipertrófica**NT-proBNP** = propéptido natriurético tipo B aminoterminal**NYHA** = *New York Heart Association***PECR** = prueba de ejercicio cardiorrespiratoria**pVO₂** = captación de oxígeno máxima**RIC** = rango intercuartílico**SLG** = *strain* (deformación) longitudinal global**TNT** = troponina cardíaca T ultrasensible**TSVI** = tracto de salida ventricular izquierdo**VI** = ventrículo izquierdo

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) se asocia a una fisiopatología compleja, y dos terceras partes de los pacientes con MCH presentan una obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) ya sea en reposo o tras una provocación fisiológica (1). La obstrucción del TSVI constituye un factor determinante e importante de síntomas como los de disnea, dolor torácico, síncope, fatiga y muerte súbita cardíaca (2,3). Brock (4) fue el primero en describir la obstrucción del TSVI en 1957. La investigación posterior permitió observar que los efectos inotrópicos de la estimulación con catecolaminas producía un aumento de los gradientes del TSVI, y este conocimiento condujo a un intento de tratar el trastorno con fármacos bloqueantes de los receptores betaadrenérgicos (BB) (5,6). Los efectos de los BB se producen a través de una modulación simpática, con una reducción de la frecuencia cardíaca y la contractilidad ventricular, lo cual da lugar a una relajación ventricular

prolongada y un llenado diastólico que reducen la obstrucción del TSVI (7). Durante décadas, la piedra angular del tratamiento médico de los pacientes con una obstrucción del TSVI sintomática ha sido el empleo de BB no vasodilatadores a la dosis máxima tolerada (8,9). Aun así, los ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en los que se han evaluado los efectos de los BB son limitados (10). Por consiguiente, las guías sobre la MCH que recomiendan el uso de BB en los pacientes con MCH obstructiva se basan en 4 estudios pequeños y no aleatorizados del propranolol que se llevaron a cabo hace > 50 años (8,9,11-14). El alivio de los síntomas es el objetivo principal del tratamiento médico utilizado para la obstrucción del TSVI. Se ha descrito un efecto variable de los BB sobre los síntomas, que va de una eficacia modesta con efectos secundarios sustanciales a un beneficio sintomático limitado (15,16). El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del metoprolol sobre la reducción del gradiente del TSVI, los síntomas y la capacidad de ejercicio con un diseño de estudio controlado en pacientes con MCH obstructiva.

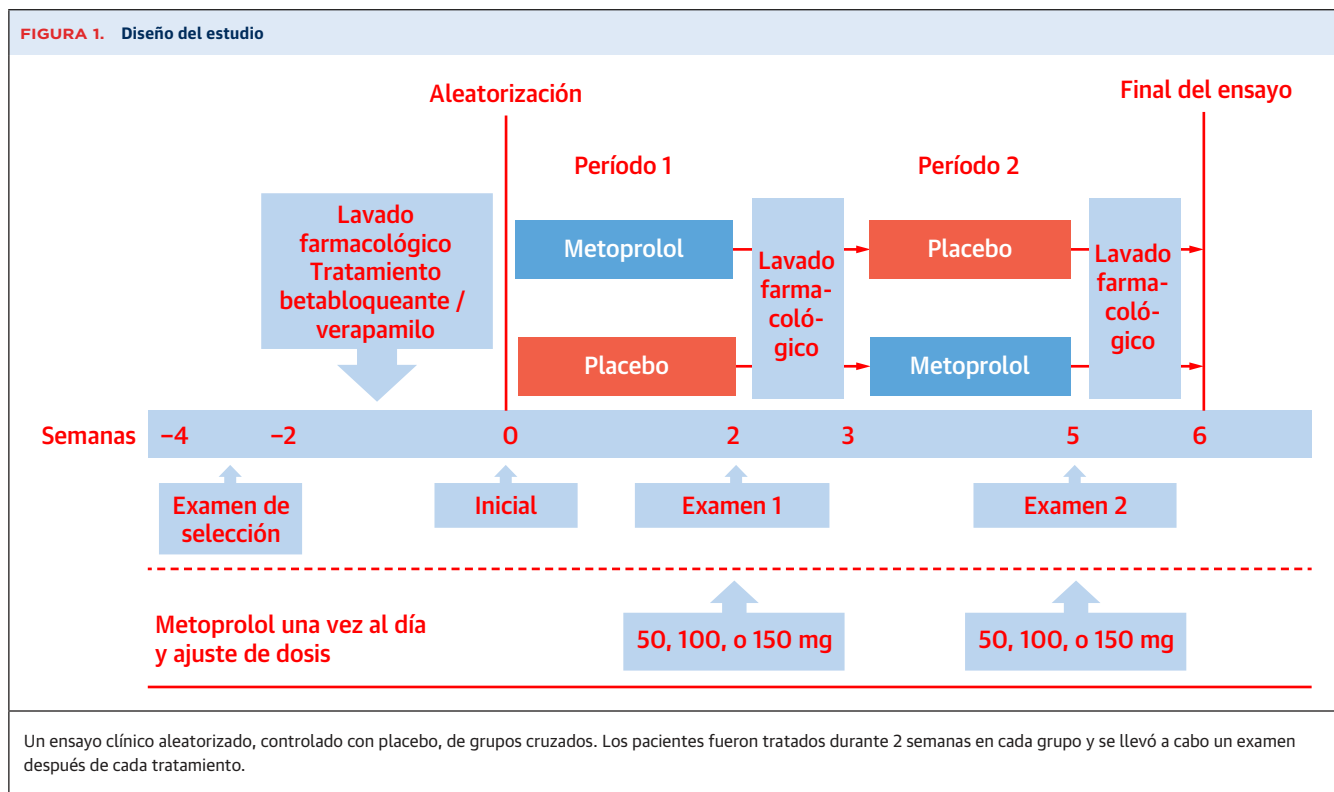
MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO. Llevamos a cabo un ensayo clínico unicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos cruzados, para evaluar el efecto del metoprolol en pacientes con MCH obstructiva. Se asignó a los pacientes aleatoriamente la administración de succinato de metoprolol oral (metoprolol) una vez al día o de un placebo, durante 2 semanas, tras lo cual cambiaron de grupo para pasar al otro tratamiento durante

otras 2 semanas (**figura 1**). Se evaluaron los parámetros de valoración del efecto al final de cada período de tratamiento. El estudio se realizó en el Departamento de Cardiología del Hospital Universitario de Aarhus, Aarhus (Dinamarca). El protocolo fue aprobado por el comité de ética de la Región Central de Dinamarca (1-10-72-441-17) y por la Agencia de Salud y Medicamentos de Dinamarca (2017121762) y se aplicó cumpliendo lo establecido en la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito. El estudio fue monitorizado externamente por la Unidad de Buenas Prácticas Clínicas de la Universidad de Aarhus y se registró en ClinicalTrials.gov (NCT03532802).

PACIENTES. Todos los pacientes adultos (edad ≥ 18 años) con un diagnóstico de MCH obstructiva no tratados anteriormente con ablación septal con alcohol ni miectomía de nuestro centro fueron examinados de forma consecutiva para su posible inclusión. Siguiendo lo establecido en las guías clínicas, se consideró aptos para la participación en el ensayo a los pacientes con un grosor de la pared ≥ 15 mm en 1 o varios segmentos del VI que no pudiera explicarse por las condiciones de postcarga, gradientes máximos del TSVI ≥ 30 mm Hg en reposo y/o ≥ 50 mm Hg al realizar una maniobra de Valsalva o después del ejercicio, y síntomas de clase funcional II o superior de la *New York Heart Association* (NYHA). Los pacientes debían ser capaces de realizar una prueba de ejercicio cardiorrespiratorio. Se excluyó del estudio a los pacientes con cualquiera de las siguientes características: fibrilación auricular permanente, bradicardia (frecuencia cardíaca < 50 latidos/min), hipotensión (presión arterial sistólica < 100 mm Hg), bloqueo bifascicular en el electrocardiograma o contraindicaciones para el tratamiento con BB. Si los pacientes estaban siendo tratados ya con BB o con verapamilo en el momento de realizar el examen de selección, este tratamiento se retiró de forma gradual a lo largo de un período de 10 días para asegurar que hubiera un período de 2 días sin tratamiento antes de la inclusión en el ensayo y del examen realizado en la situación inicial.

ALEATORIZACIÓN Y ENMASCARAMIENTO. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con metoprolol o con placebo una vez al día durante 2 semanas en cada período de tratamiento. La aleatorización se llevó a cabo en la farmacia del Hospital Universitario de Aarhus mediante un sistema informático, utilizando bloques de 4 (es decir, se asignaron 2 números a metoprolol y 2 a placebo, con una variación aleatoria dentro de cada bloque). La medicación del estudio se etiquetó con un número de identificación específico asignado a los pacientes en el momento de la inclusión en el estudio. El orden de la asignación del tratamiento solo lo conoció el farmacéutico responsable. Al investigador principal, al

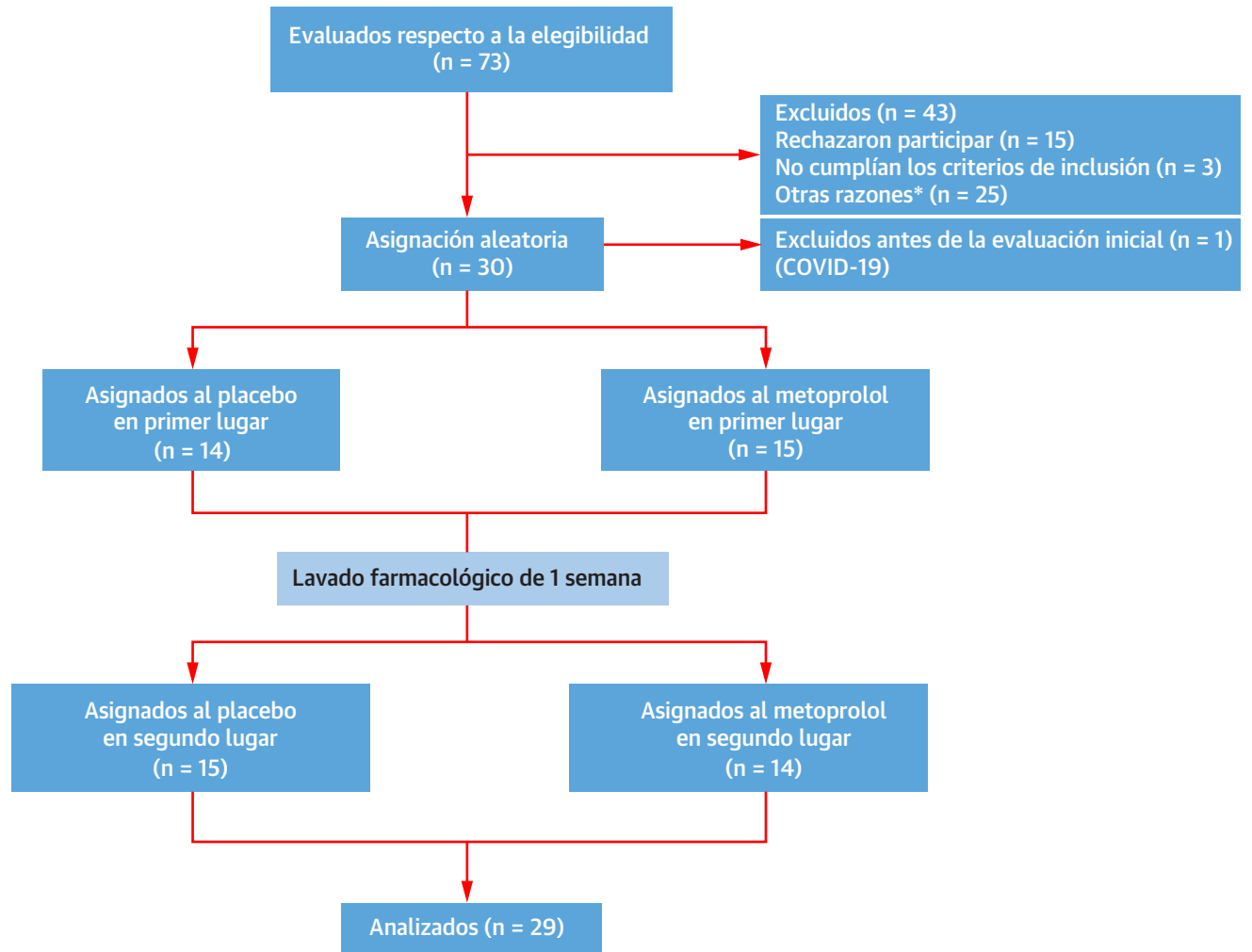


personal del centro y a los pacientes se les ocultó el orden en el que se administraron los tratamientos del estudio. Esto se consiguió garantizando que los dos tratamientos tuvieran un aspecto idéntico. El enmascaramiento se mantuvo hasta después de haber realizado todas las evaluaciones y haber bloqueado la base de datos electrónica empleada para registrar todos los parámetros de valoración del efecto.

PROCEDIMIENTOS. El estudio incluyó 3 visitas después del examen de selección inicial: un examen en la situación inicial y 2 exámenes idénticos, 1 durante el tratamiento con metoprolol y 1 durante el tratamiento con placebo (figura 1). En el examen de la situación inicial se realizó una ecocardiografía transtorácica en reposo y tras 5 minutos de ejercicio de bicicleta a 75 W para evaluar la función física de cada paciente y los gradientes del TSVI después del ejercicio, pero sin medir los gradientes en el ejercicio máximo. A continuación, los pacientes fueron tratados durante 2 semanas en cada grupo de tratamiento, con un intervalo de lavado farmacológico de 7 días entre los dos tratamientos. Cada período de tratamiento se inició con 7 días de ajuste gradual de aumento de la dosis de la medicación del estudio con 50 mg/comprimido hasta alcanzar la dosis máxima tolerada sin efectos secundarios o con efectos secundarios tolerables. La dosis máxima diaria fue de 3 comprimidos, que corresponden a 150 mg de metoprolol. El ajuste al alza de

la dosis fue seguido de 7 días de tratamiento estable a la dosis máxima tolerada. Todos los demás tratamientos farmacológicos se continuaron según lo prescrito a lo largo de todo el período de estudio. Se evaluó el cumplimiento mediante el recuento de los comprimidos después de cada período de tratamiento. El cumplimiento suficiente se definió como una adherencia a la medicación > 80%. La evaluación de los pacientes tuvo lugar al final de cada período de tratamiento y consistió en una evaluación de los siguientes parámetros: clase funcional de la NYHA; clase funcional de la angina según los grados de la *Canadian Cardiovascular Society* (CCS); la versión de 23 ítems del cuestionario *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ); y análisis de biomarcadores, incluidos el péptido natriurético tipo B aminoterminal (NT-proBNP) (ensayo de proBNP II Elecsys, Roche) y la troponina cardíaca T de alta sensibilidad (TNT) (ensayo de troponina T hs Elecsys). El examen cardiovascular incluyó un electrocardiograma de 12 derivaciones, una monitorización automática de la presión arterial (promedio de 5 determinaciones distintas en un período de 20 minutos) y una ecocardiografía transtorácica. Se llevó a cabo una prueba de ejercicio cardiorrespiratoria (PECR) limitada por los síntomas, combinada con una ecocardiografía, en cada visita durante el período de tratamiento. Además, se realizó también una evaluación hemodinámica invasiva mediante cateterismo cardíaco derecho con el empleo de monitorización con un catéter de Swan-Ganz

FIGURA 2. Diagrama CONSORT



*Dependencia de marcapasos, imágenes ecocardiográficas deficientes, incapacidad de realizar una prueba de ejercicio, intolerancia a los betabloqueantes o participación en el estudio EXPLORER-HCM (Clinical Study to Evaluate Mavacamten [MYK-461] in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy). CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials.

en reposo y durante la PECR como parte del protocolo de investigación (apéndice del Suplemento). La exploración ecocardiográfica y la evaluación hemodinámica se realizaron con los pacientes en ayunas por lo que respecta a los alimentos, pero no para la ingestión de líquidos. En este artículo se presentan únicamente los datos invasivos en reposo.

Ecocardiografía transtorácica. Se llevaron a cabo exploraciones de ecocardiografía con el empleo de un aparato Vivid E95 (General Electric) y se analizaron *offline* con el programa informático EchoPAC versión 203 (General Electric). Todos los registros ecocardiográficos constaron de 3 ciclos cardíacos con una frecuencia de > 60 fotogramas/s. Se midieron las dimensiones de la cámara y de las paredes del ventrículo izquierdo en imágenes paraes-

ternales bidimensionales. Se calculó la fracción de eyección VI y el volumen de la aurícula izquierda a partir de proyecciones apicales utilizando el método de biplano de Simpson, con el volumen de la aurícula izquierda indexado respecto al área de superficie corporal. Se obtuvieron imágenes para la determinación del *strain* (deformación) longitudinal del miocardio del VI en las 3 proyecciones apicales (tetracameral, bicameral y de eje largo apical). Antes del rastreo del miocardio VI, se definió la apertura y el cierre de la válvula aórtica mediante la función de tiempo del evento. Se calculó el *strain* longitudinal global (SLG) en el momento de la sístole cuando el valor alcanzaba un máximo, utilizando un modelo de 17 segmentos del miocardio. Se midió la velocidad del flujo de entrada mitral y del desplazamiento anular.

La obstrucción del TSVI se evaluó a partir de una proyección pentacameral modificada, que se optimizó para alinear el Doppler de onda continua con la dirección del flujo en el TSVI. Se midió la velocidad máxima del flujo en reposo y durante la maniobra de Valsalva y se convirtió automáticamente en el gradiente de presión del TSVI con el empleo de la fórmula de Bernoulli modificada. Para la maniobra de Valsalva, se dieron instrucciones cuidadosas a los pacientes para aumentar su presión intratorácica al máximo a un volumen de mitad de rango, con objeto de mantener una ventana apical para la obtención de las imágenes de ecocardiografía. La maniobra de Valsalva se repitió como mínimo en 3 ocasiones, y se registró el gradiente de flujo máximo. Se evaluó la posible presencia de un movimiento sistólico de la válvula mitral en dirección anterior, junto con la insuficiencia de la válvula mitral tanto en la proyección paraesternal como en la apical. Se llevó a cabo también una evaluación ecocardiográfica de la obstrucción del TSVI durante la PEPR limitada por los síntomas, con obtención de imágenes en cada uno de los niveles de ejercicio hasta el agotamiento o durante 5 minutos después del ejercicio.

Prueba de ejercicio cardiorrespiratorio. La prueba de ejercicio cardiorrespiratorio se realizó en una bicicleta en posición de semidecúbito supino (ergómetro eBike L, General Electric). La cantidad de trabajo se fijó en 0 W, con incrementos de 10 o de 25 W cada 3 minutos, según la capacidad de ejercicio de cada paciente, a criterio del investigador principal en el examen realizado en la situación inicial. Se alentó a los pacientes a que mantuvieran una velocidad de pedaleo constante de 60 a 70 ciclos por minuto y a que realizaran el ejercicio hasta el agotamiento (escala de Borg > 18), lo cual definió el ejercicio máximo (17). Durante la realización de la prueba, se monitorizó el electrocardiograma de 12 derivaciones y la pulsioximetría, junto con la presión arterial en reposo y cada tres minutos durante toda la prueba. Para determinar la captación de oxígeno máxima (pV_{O_2}), se midió el intercambio de gases con el empleo de una técnica de respiración a respiración (Jaeger MasterScreen CPX, CareFusion). La pV_{O_2} se definió como el valor promedio durante los últimos 15 segundos de ejercicio máximo. Se obtuvo el cociente de intercambio respiratorio, definido como la cantidad de dióxido de carbono producida y el oxígeno utilizado, en el ejercicio máximo.

PARÁMETROS DE VALORACIÓN DEL EFECTO. El parámetro de valoración principal del efecto fue el gradiente de TSVI en el ejercicio máximo. Los parámetros de valoración secundarios fueron la puntuación global de resumen del KCCQ (*KCCQ Overall Summary Score*, KCCQ-OSS) y la pV_{O_2} . Los parámetros de valoración exploratorios fueron la clase funcional de la NYHA, la clase de la CCS, la TNT, el NT-proBNP y el SLG.

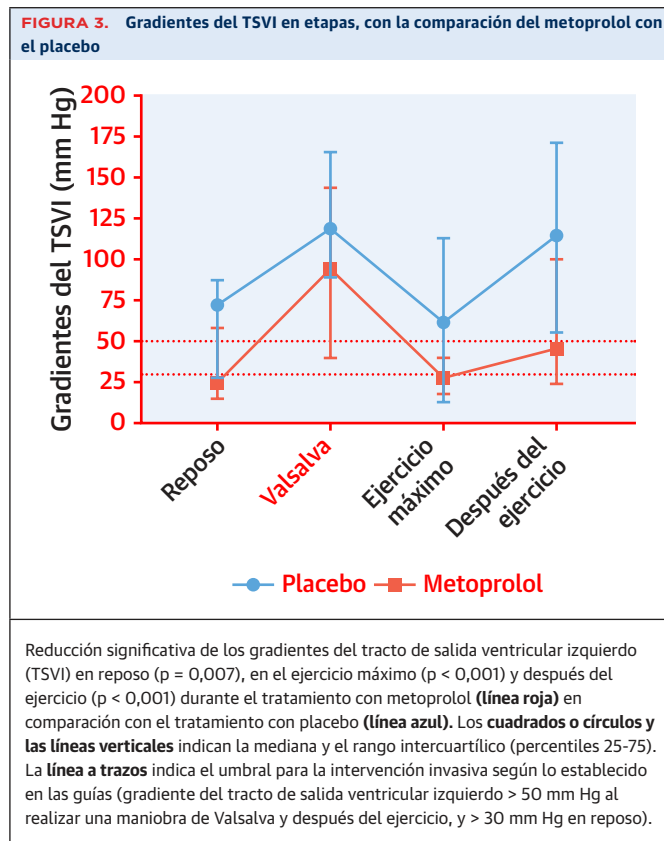
TABLA 1. Características iniciales MCH obstructiva (N=29)

Edad, años	60 ± 11
Varones	18 (62)
Índice de masa corporal, kg/m ²	28 ± 4,5
Variante génica de MCH patogénica identificada	4 (14)
Hemodinámica	
Frecuencia cardíaca, latidos/min	79 ± 16
Presión arterial sistólica, mm Hg	121 ± 18
Presión arterial diastólica, mm Hg	82 ± 13
Antecedentes patológicos	
Hipertensión	15 (52)
Enfermedad coronaria	7 (24)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	6 (21)
Tratamiento de base de la MCH	
Antagonista de receptores beta	20 (69)
Calcioantagonista	3 (10)
Desfibrilador automático implantable	2 (7)
Síntomas	
Clase funcional II de la NYHA	18 (62)
Clase funcional III de la NYHA	11 (38)
Clase I de la CCS	13 (45)
Clase II de la CCS	6 (21)
Clase III-IV de la CCS	2 (6)
Biomarcadores	
TNT, ng/l	15 (12 a 20)
NT-proBNP, ng/l	883 (385 a 1287)
Características ecocardiográficas	
DTDVI, mm	41 ± 7
TIV, mm	19,8 ± 5
PP, mm	11,7 ± 3
FEVI, %	71 ± 8
SLG VI, %	-14,4 (-15,7 a -13)
IVAI, ml/m	47 ± 15
Cociente E/A	0,9 ± 0,3
Tiempo de desaceleración E, ms	269 ± 97
E/é	13 (11 a 15)
Gradiente del TSVI, en reposo, mm Hg	74 (21 a 97)
Gradiente del TSVI, maniobra de Valsalva, mm Hg	117 (66 a 146)
Gradiente del TSVI, después del ejercicio, mm Hg	178 (135 a 220)

Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (rango intercuartílico).

CCS = *Canadian Cardiovascular Society*; cociente E/A = cociente de velocidad de onda E/A máxima mitral; E/é = cociente de velocidad máxima mitral del llenado inicial (E) respecto a la velocidad anular mitral diastólica inicial; MCH = miocardiopatía hipertrófica; TIV = tabique interventricular; IVAI = volumen de aurícula izquierda indexada respecto al área de superficie corporal; SLG VI = *strain* longitudinal global del ventrículo izquierdo; DTDVI = diámetro telediastólico ventricular izquierdo; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; TSVI = tracto de salida ventricular izquierdo; NYHA = *New York Heart Association*; NT-proBNP = propeptido natriurético tipo B aminoterminal; PP = pared posterior; TNT = troponina T de alta sensibilidad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Teniendo en cuenta que se usó un protocolo de estudio exhaustivo, llevamos a cabo 2 cálculos del tamaño muestral para los parámetros invasivos y no invasivos de valoración del efecto. El cálculo del tamaño muestral requerido para los parámetros invasivos fue de 27 pacientes, por lo que se definió un objetivo de reclutamiento de 32 pacientes para tener en cuenta los posibles abandonos (apéndice del Suplemento). El cálculo del poder estadístico para los parámetros no invasivos utilizado en este artículo se basó en los gradien-



tes del TSVI. Partimos del supuesto de que, en ausencia de tratamiento, el gradiente del TSVI en el ejercicio máximo era de aproximadamente 80 mm Hg con una DE esperada de 30 mm Hg (18,19). Era necesario un total de 21 pacientes para detectar un cambio clínicamente trascendente de los gradientes en ejercicio máximo de 15 mm Hg, con una DE esperada de 20 mm Hg durante el tratamiento con metoprolol, para un nivel de significación del 5% y un poder estadístico del 90%. Utilizamos la prueba de t de Student para el efecto del período y una prueba de interacción entre tratamiento y período para verificar los supuestos de ausencia de efecto de período y de efecto de arrastre del período previo (20). La distribución normal de los datos se evaluó mediante gráficos Q-Q e histogramas. Los datos que tienen una distribución normal se presentan en forma de media \pm DE; los que tienen una distribución no normal se presentan en forma de mediana y rango intercuartílico (RIC 25-75); y los datos cualitativos mediante número y porcentaje (%). Los dos grupos del ensayo se compararon mediante la prueba de t para datos emparejados y mediante la prueba de orden con signo de Wilcoxon, según proceda. Todos los análisis se llevaron a cabo en la población de análisis por intención de tratar modificada, en la que se incluyó a todos los pacientes aleatorizados que completaron los dos períodos de tratamiento. Todas las pruebas estadísticas se rea-

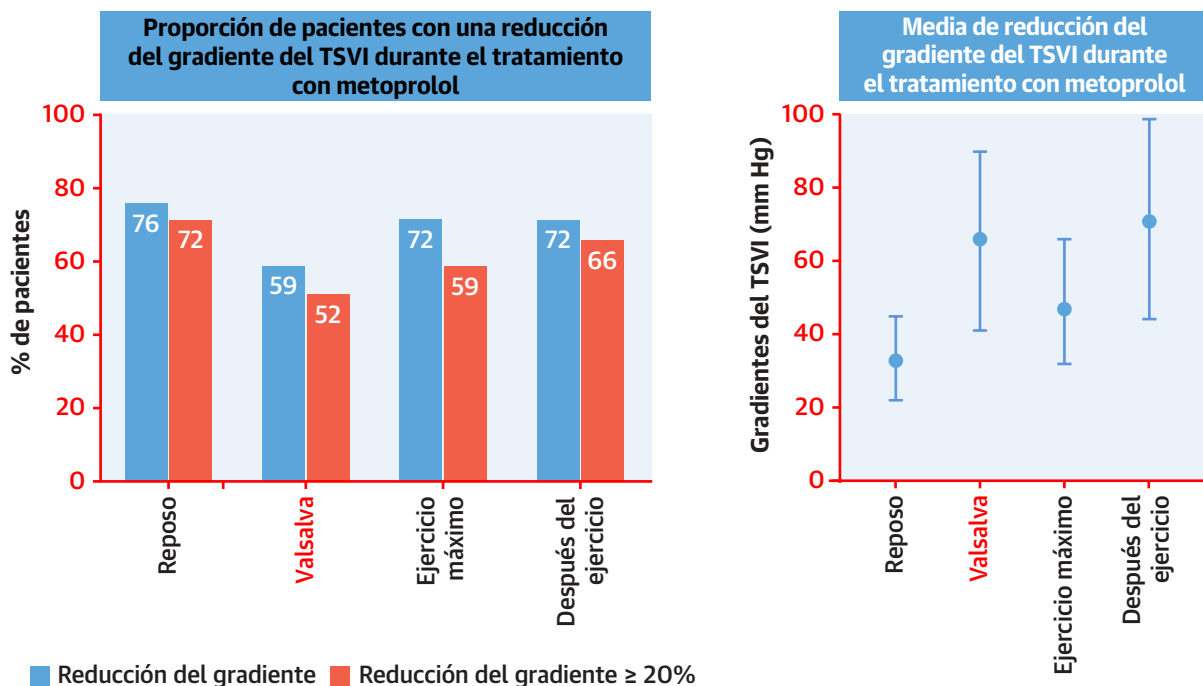
lizaron con un nivel de significación estadística bilateral de 0,05. Los valores de p e intervalos de confianza del 95% que se presentan en este artículo no se han ajustado respecto a la multiplicidad de análisis, por lo que las inferencias realizadas a partir de estos análisis estadísticos pueden no ser reproducibles. No se utilizó ninguna imputación para los datos no disponibles. Los análisis se realizaron con el programa informático STATA/IC versión 15.0 (StataCorp LP).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS INICIALES. Entre el 1 de mayo de 2018 y el 1 de septiembre de 2020, se examinó para su posible inclusión en el estudio a 73 pacientes adultos con MCH obstructiva; 30 (41%) de estos pacientes fueron incluidos y asignados aleatoriamente al tratamiento con metoprolol o con el placebo (figura 2). Los participantes mostraron una distribución casi igual entre ambos sexos (62% de varones). La media de edad de los participantes fue de 60 ± 11 años, de tal manera que un 20% de los pacientes tenían ≤ 50 años, un 37% tenían 50-64 años y un 43% tenían ≥ 65 años. La mayor parte de los pacientes se encontraban en la clase funcional II de la NYHA y en la clase I de la CCS. Los valores de hemodinámica estuvieron dentro de los rangos de referencia normales. Las mediciones realizadas en la ecocardiografía mostraron una hipertrofia asimétrica clásica del tabique VI y una fracción de eyección conservada (tabla 1). Un total del 69% de los pacientes había recibido tratamiento con BB antes de su participación en el estudio. En el 31% restante de pacientes predominaba la presencia de una MCH obstructiva recién diagnosticada, y ese era el motivo por el que no habían sido tratados anteriormente con BB. No se observaron diferencias significativas entre los 2 grupos en lo relativo a la edad, la clase funcional de la NYHA, la clase de la CCS o las mediciones ecocardiográficas.

FUNCIÓN Y GRADIENTES DE FLUJO DE SALIDA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO. Los valores del gradiente del TSVI fueron significativamente inferiores en reposo, en el ejercicio máximo y 5 minutos después del ejercicio durante el tratamiento con metoprolol en comparación con lo observado durante el tratamiento con placebo (figura 3; figuras 1A a 1D del Suplemento). Los gradientes del TSVI durante el tratamiento con metoprolol fueron de 25 mm Hg (RIC: 15-58 mm Hg) frente a 72 mm Hg (RIC: 28-87 mm Hg) ($p = 0,007$) en reposo, 28 mm Hg (RIC: 18-40 mm Hg) frente a 62 mm Hg (RIC: 31-113 mm Hg) ($p < 0,001$) en el ejercicio máximo y 45 mm Hg (RIC: 24-100 mm Hg) frente a 115 mm Hg (RIC: 55-171 mm Hg) ($p < 0,001$) después del ejercicio. El gradiente del TSVI durante la maniobra de Valsalva mostró una tendencia similar durante el tratamiento con metoprolol,

FIGURA 4. Proporción de reducción del gradiente del TSVI durante el tratamiento con metoprolol



(A) Porcentaje del total de pacientes que, durante el tratamiento con metoprolol, presentaron alguna reducción de los gradientes del tracto de salida ventricular izquierdo (TSVI) (azul) y porcentaje de los pacientes con una reducción del gradiente $\geq 20\%$ (rojo). (B) Media de reducción de mm Hg en los gradientes del tracto de salida ventricular izquierdo en diferentes etapas durante el tratamiento con metoprolol. Los círculos y las líneas verticales indican la media y el intervalo de confianza del 95%.

con valores 94 mm Hg (RIC: 40-144 mm Hg) frente a 119 mm Hg (RIC: 89-165 mm Hg) ($p = 0,08$). El gradiente del TSVI en reposo fue inferior durante el tratamiento con metoprolol en 22 (76%) pacientes. En 21 (72%) pacientes esta diferencia fue $\geq 20\%$ en comparación con el placebo. La media de la diferencia en el gradiente del TSVI durante el tratamiento con metoprolol fue de 33 ± 25 mm Hg en reposo, de 66 ± 48 mm Hg durante la maniobra de Valsalva, de 47 ± 36 mm Hg en el ejercicio máximo y de 71 ± 63 mm Hg después del ejercicio (figuras 4A y 4B). El tratamiento con metoprolol no afectó a la fracción de eyección del VI ($71\% \pm 8\%$ frente a $69\% \pm 9\%$ ($p = 0,09$); sin embargo, los valores del SLG fueron superiores (cuanto más negativo, mejor es el valor) durante el tratamiento con metoprolol ($-15,9\% \pm 2,7\%$ frente a $-14,5\% \pm 2,5\%$; $p < 0,001$). El tratamiento con metoprolol mostró una relación con una menor concentración en plasma de TNT, mientras que los niveles de NT-proBNP se mantuvieron inalterados. Los parámetros hemodinámicos invasivos obtenidos en reposo mostraron una ligera elevación de la presión auricular derecha media, la presión pulmonar media y la presión capilar pulmonar enclavada, sin diferencias entre los tratamientos (tabla 2).

EFEECTO SINTOMÁTICO DEL METOPROLOL. El tratamiento con metoprolol se asoció a un alivio significativo

de los síntomas por lo que respecta a la clase funcional de la NYHA y la clase de la CCS, en comparación con el placebo (tabla 2). La proporción de pacientes que se encontraban en la clase funcional III o superior de la NYHA fue del 38% durante el tratamiento con placebo frente al 14% durante el tratamiento con metoprolol ($p < 0,01$). De forma similar, la proporción de pacientes que se encontraban en la clase III o superior de la CCS fue del 10% durante el tratamiento con placebo frente al 0% durante el tratamiento con metoprolol ($p < 0,01$). La KCCQ-OSS, que indica el grado de carga sintomática total, la función física, las limitaciones sociales y la calidad de vida, evaluados por el propio paciente, mostró también una mejora (un cambio positivo indica una mejora) durante el tratamiento con metoprolol en comparación con el placebo ($76,2 \pm 16,2$ frente a $73,8 \pm 19,5$; $p = 0,039$) (figuras 5A-5C).

CAPACIDAD DE EJERCICIO. La frecuencia cardiaca en reposo fue un 25% inferior durante el tratamiento con metoprolol (57 ± 11 latidos/min frente a 77 ± 12 latidos/min; $p < 0,0001$). La frecuencia cardíaca en el ejercicio máximo fue también inferior con el tratamiento de metoprolol (107 ± 19 latidos/min frente a 138 ± 23 latidos/min; $p < 0,001$). No observamos diferencias en cuanto a la duración del ejercicio ni en cuanto a la carga total al-

canzada. El consumo de oxígeno en el ejercicio máximo fue comparable con los dos tratamientos y, en consecuencia, no se observó ninguna diferencia en los MET alcanzados en el ejercicio máximo (**tabla 2**).

TRATAMIENTO Y EFECTOS SECUNDARIOS. En total, 29 (97%) pacientes completaron el estudio, y hubo tan solo 1 abandono prematuro. Este abandono fue el de un paciente aleatorizado, al que el investigador principal retiró el tratamiento debido a un período de confinamiento por la COVID-19. Durante el período de tratamiento con metoprolol, 25 pacientes (86%) alcanzaron la dosis diaria máxima prevista de 150 mg de metoprolol. Durante el periodo de tratamiento con placebo, 28 pacientes (97%) alcanzaron la dosis diaria máxima ($p = 0,08$). No se observaron eventos adversos graves relacionados con la medicación del estudio. Tres pacientes refirieron mareo durante el tratamiento con metoprolol, y se les redujo la dosis a 50 mg ($n = 1$) y 100 mg ($n = 2$). Un paciente presentó fatiga durante los dos períodos de tratamiento, y se redujo su dosis de metoprolol a 100 mg. Se registraron efectos secundarios modestos y transitorios relacionados con el tratamiento de metoprolol, sin que ninguno de ellos motivara una reducción de la dosis: sensación de frío en las manos y los pies ($n = 2$), diarrea ($n = 2$), cansancio inusual ($n = 1$) y hormigueo en las manos o los pies ($n = 1$). No observamos ninguna anomalía del ritmo cardíaco ni de la conducción eléctrica en los electrocardiogramas que estuviera relacionada con el tratamiento del estudio.

DISCUSIÓN

Este es el primer ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se evaluó el efecto clínico de los BB de forma exhaustiva en pacientes sintomáticos con MCH obstructiva. El estudio demostró que el tratamiento con metoprolol se asocia a una reducción sustancial y clínicamente relevante de la obstrucción del TSVI en reposo, durante el ejercicio y después del ejercicio, junto con una mejora sintomática y de la calidad de vida. Los análisis de la función cardíaca revelaron que el tratamiento con metoprolol mejora la función longitudinal del ventrículo izquierdo y reduce el grado de lesión del miocardio. A pesar de estas observaciones, el tratamiento con metoprolol no mejoró el rendimiento máximo del ejercicio ni la pV_{O_2} (**ilustración central**). No se observaron reacciones ni eventos adversos graves relacionados con el tratamiento.

Durante > 50 años, los BB han sido los fármacos de elección para los pacientes con MCH obstructiva cuando estos presentan síntomas. A pesar del amplio uso de los BB, las guías clínicas se basan en estudios de cohortes observacionales y en las opiniones de expertos. Se han

realizado tan solo unos pocos ensayos aleatorizados en los que se haya investigado el efecto de los BB en la MCH obstructiva. En ellos se incluyó a un número relativamente bajo de pacientes, por lo que no tuvieron el poder estadístico necesario para llevar a cabo una evaluación exhaustiva del efecto sintomático de los BB (21-25). El presente estudio es el primero que se ha diseñado aplicando las normas de calidad contemporáneas de la medicina basada en la evidencia para evaluar el efecto de los BB. La obtención de datos de alta calidad sobre los efectos de los BB en la MCH obstructiva es esencial, sobre todo en el contexto de las estrategias de tratamiento farmacológico recién elaboradas para abordar específicamente esta enfermedad. El objetivo principal del tratamiento médico es el alivio de los síntomas. Los resultados del presente estudio sugieren que este objetivo se alcanzó en parte, según indica la reducción de la obstrucción del TSVI alcanzada con el tratamiento de metoprolol. En contra de lo esperado, observamos una respuesta paradójica al ejercicio, con una reducción de los gradientes del TSVI en el ejercicio máximo, en comparación con los gradientes determinados después del ejercicio. Es posible que esta observación refleje un aumento del retorno venoso durante el ejercicio. Este retorno venoso puede aumentar el volumen del ventrículo izquierdo y reducir con ello los gradientes del TSVI (26).

Tiene interés señalar que el metoprolol se asoció a una mejora del SLG, que es una medida de la función longitudinal del VI. El SLG es un parámetro que depende de la precarga y la poscarga, y los cambios de su valor pueden verse influidos por una reducción de la poscarga con los gradientes del TSVI más bajos durante el tratamiento con metoprolol ya que las presiones de llenado se mantuvieron inalteradas con el tratamiento. Estos resultados podrían indicar que la reducción de la poscarga del VI mejoró la mecánica del miocardio del VI y redujo la tensión en la pared del VI. Esta observación puede reflejar el hecho de que la concentración plasmática de TNT se redujera con el tratamiento de metoprolol, como posible signo de una reducción de la hipoperfusión microvascular. Este resultado es importante, ya que se ha descrito que la TNT, como marcador de la lesión del miocardio, es un factor predictivo independiente para un resultado adverso y para la progresión de la clase funcional de la NYHA en los pacientes con MCH (27). Con los resultados del presente estudio, no podemos determinar si los BB tienen o no un efecto cardioprotector directo en los miocitos en la MCH.

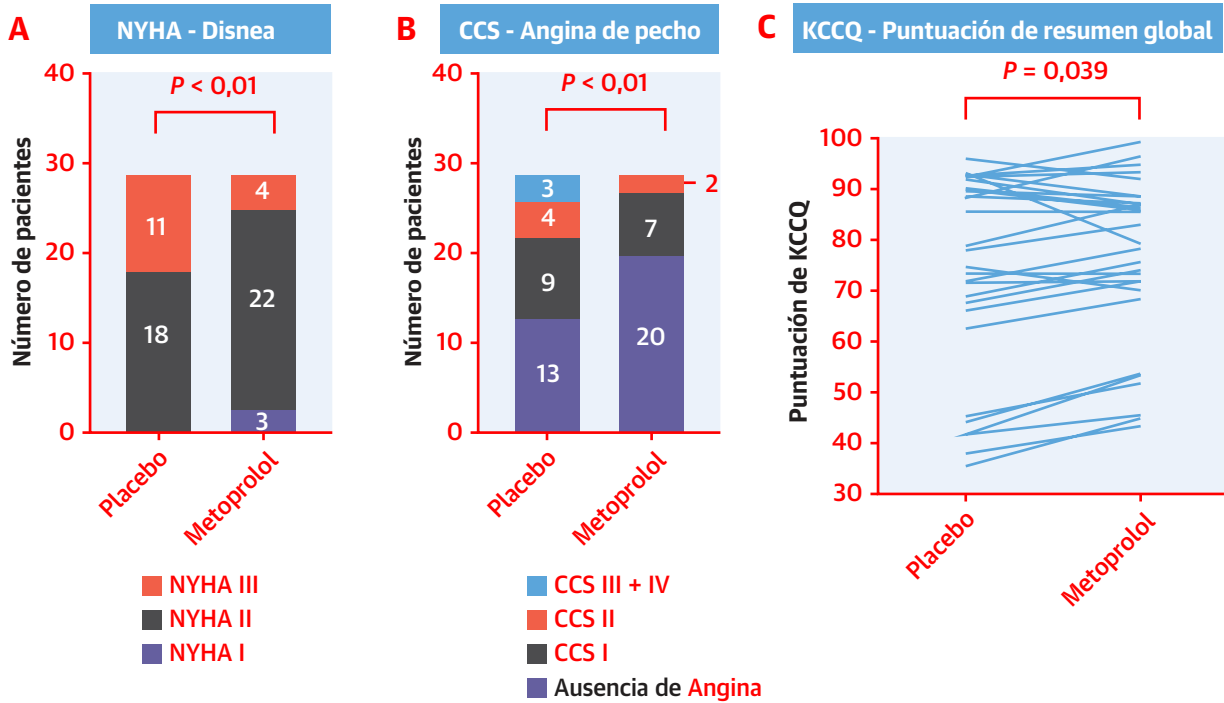
A pesar de la reducción de la obstrucción del TSVI y de la mejora de los síntomas con el tratamiento de metoprolol, la capacidad de ejercicio y la pV_{O_2} se mantuvieron inalteradas. Una posible explicación puede ser que la frecuencia cardíaca incrementada de forma sustancial el gasto cardíaco. En el presente estudio, la frecuencia cardíaca se

TABLA 2. Resultados del estudio				
	Placebo	Metoprolol	Diferencia (IC del 95%)	Valor de p
Clase funcional de la NYHA				
I	0 (0)	3 (10)	–	< 0,01
II	18 (62)	22 (76)	–	
III	11 (38)	4 (14)	–	
Grado de la angina de pecho de la CCS				
Ausencia de angina	13 (45)	20 (69)	–	< 0,01
I	9 (31)	7 (24)	–	
II	4 (14)	2 (7)	–	
III+ IV	3 (10)	0 (0)	–	
Puntuación de resumen global del KCCQ	73,8 ± 19,5	76,2 ± 16,5	2,3 (0,1-4,5)	0,039
Biomarcadores				
TNT, ng/l	19 (11-22)	13 (10-15)	–	< 0,001
NT-proBNP, ng/l	591 (383-1147)	722 (307-1104)	–	0,82
Hemodinámica				
Frecuencia cardíaca, latidos/min	77 ± 12	57 ± 11	-20 (-24 a -16)	< 0,001
Presión arterial sistólica, mm Hg	123 ± 14	120 ± 20	-2,6 (-3,8 a 8,9)	0,42
Presión arterial diastólica, mm Hg	82 ± 8	75 ± 9	-7,1 (-9,9 a -4,2)	< 0,001
Hemodinámica invasiva				
Presión arterial derecha media, mm Hg	6 ± 3	7 ± 4	0,7 (-2 a 0,6)	0,27
Presión arterial pulmonar media, mm Hg	21 ± 7	21 ± 7	0,2 (-2,5 a 2,1)	0,85
Presión capilar pulmonar enclavada media, mm Hg	13 ± 5	15 ± 6	1,9 (-3,9 a 0,1)	0,06
Ecocardiografía				
FEV1, %	69 ± 9	71 ± 8	2,8 (-6,1 a 0,5)	0,09
SLG VI, %	-14,5 ± 2,5	-15,9 ± 2,7	-1,4 (-0,6 a -2,3)	< 0,001
IVAI, ml/m ²	49 ± 14	51 ± 15	2,4 (-6,8 a 1,9)	0,27
Cociente E/A	0,9 ± 0,3	1,1 ± 0,2	0,1 (-0,2 a -0,1)	< 0,01
Tiempo de desaceleración E, ms	276 ± 111	264 ± 77	-9,9 (-25,1 a 45,0)	0,6
E/e' lateral	17 ± 7	16,3 ± 7,3	-0,7 (-1,0 a 2,2)	0,5
MAS	26 (90)	20 (69)	–	0,01
Insuficiencia mitral	26 (90)	23 (79)	–	0,08
Gradiente del TSVI, en reposo, mm Hg	72 (28-87)	25 (15-58)	–	0,007
Gradiente del TSVI, maniobra de Valsalva, mm Hg	119 (89-165)	94 (40-144)	–	0,08
Gradiente del TSVI, ejercicio máximo, mm Hg	62 (31-113)	28 (18-40)	–	< 0,001
Gradiente del TSVI, después del ejercicio, mm Hg	115 (55-171)	45 (24-100)	–	< 0,001
Ejercicio				
Duración del ejercicio, min	13 ± 3	13 ± 3	-0,1 (-0,6 a 0,5)	0,70
Vatios máximos	75 (50-100)	75 (50-100)	–	0,16
MET	5,7 ± 1,6	5,4 ± 1,5	-0,3 (-0,1 a 0,7)	0,14
Frecuencia cardíaca máxima, latidos/min	138 ± 23	107 ± 19	-29 (-34 a -25)	< 0,001
Presión arterial sistólica máxima, mm Hg	201 ± 41	193 ± 45	-8 (-14 a 31)	0,45
Presión arterial diastólica máxima, mm Hg	97 ± 36	97 ± 25	-0,6 (-17 a 16)	0,94
VO ₂ máxima, ml/kg/min	20,6 ± 5,5	20,1 ± 5,2	-0,5 (-0,4 a 1,5)	0,27
CIR máximo	1,12 ± 0,1	1,12 ± 0,1	0,01 (-0,02 a 0,03)	0,78

Los valores corresponden a n (%), mediana (rango intercuartílico) o media ± DE, salvo que se indique lo contrario. Los datos con una distribución normal se presentan con las diferencias (IC del 95%). No se aplicó ninguna corrección por la realización de pruebas múltiples.

KCCQ = *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; MET = equivalentes metabólicos; pVO₂ = tasa de consumo de oxígeno en el ejercicio máximo; CIR = cociente de intercambio respiratorio de VCO₂/VO₂; MAS = movimiento anterior sistólico de la válvula mitral; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

FIGURA 5. Clase funcional de la NYHA, clase de la CCS y puntuación de resumen total del KCCQ, con una comparación del metoprolol con el placebo



Reducción significativa de (A) la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) y de (B) la clase de la *Canadian Cardiovascular Society* (CCS), observadas durante el tratamiento con metoprolol en comparación con el tratamiento con placebo. (C) Puntuación de resumen global del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) que muestra las puntuaciones individuales durante el tratamiento con placebo y con metoprolol, con una diferencia global significativa durante la administración del metoprolol.

redujo en un 25%. Esta disminución puede no haberse visto compensada por completo por un aumento del volumen sistólico, ni siquiera con un llenado diastólico prolongado. Además, no se detectó ninguna diferencia entre los tratamientos en cuanto a los niveles de NT-proBNP. Tal como se ha descrito anteriormente, el BNP proporciona una indicación de la carga hemodinámica que sufren las cámaras cardiacas y el remodelado ventricular adverso asociado a ello, y se ha observado que muestra una correlación más alta con el volumen de la aurícula izquierda que con los gradientes del TSVI (28). En este estudio, las presiones de llenado y el volumen de la aurícula izquierda se mantuvieron inalterados con el tratamiento de metoprolol, y es concebible que esto explique tales observaciones. No se sabe si un tratamiento a largo plazo con BB afecta o no al remodelado y al NT-proBNP.

Aunque la mayoría de los pacientes presentaron una reducción de la obstrucción del TSVI con el tratamiento de metoprolol, observamos una variabilidad individual, incluida la identificación de un subgrupo de aproximadamente una tercera parte de los pacientes que no presentaban respuesta, lo cual concuerda con lo indicado por estudios previos del tratamiento con BB (14,29). Esta variabilidad interindividual solo se conoce de forma incompleta, pero las posibles explicaciones pueden ser la

existencia de distintos substratos anatómicos, la variabilidad de la obstrucción del TSVI de un día a otro, y los diferentes estadios de la MCH, según se ha propuesto anteriormente (30). En los pacientes que no toleran los BB o que presentan unos gradientes del TSVI ≥ 50 mm Hg de forma persistente, con síntomas moderados o intensos, debe considerarse la posible conveniencia de una miectomía quirúrgica o una ablación septal con alcohol (8). Una comparación del grado de reducción del gradiente del TSVI durante el tratamiento con metoprolol con los datos observacionales de los tratamientos de reducción septal puso de manifiesto que la ablación septal con alcohol y la miectomía continúan siendo superiores a los BB, pero se asocian a un riesgo de complicaciones de la intervención (31-33). El presente estudio aporta una información clínica importante respecto a lo que cabe prever al iniciar un tratamiento con BB en pacientes con una MCH obstructiva sintomáticos. Una cuestión intrigante es la de si el efecto beneficioso del metoprolol supera los posibles efectos secundarios que presentan algunos pacientes. Nuestra experiencia derivada de este estudio sugiere que una dosis razonablemente alta de metoprolol suele ser bien tolerada, pero no es preferible para todos los pacientes. Algunos pacientes pueden presentar una incompetencia cronotrópica o efectos secundarios con una

ILUSTRACIÓN CENTRAL Efecto del metoprolol en los pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva

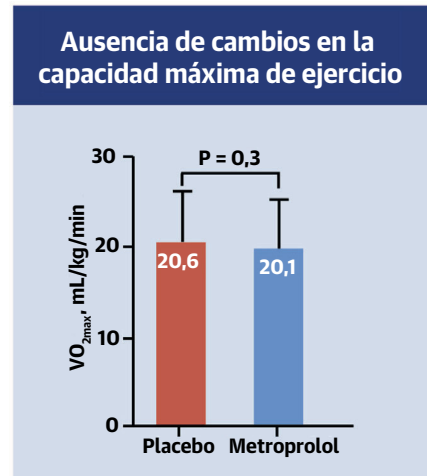
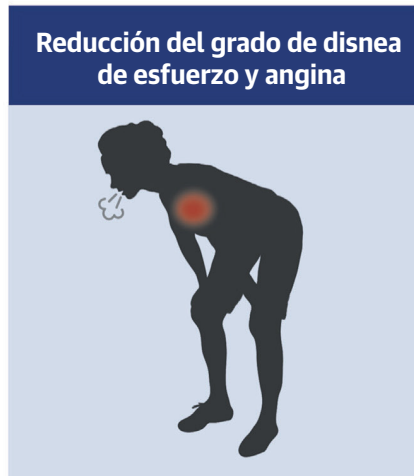
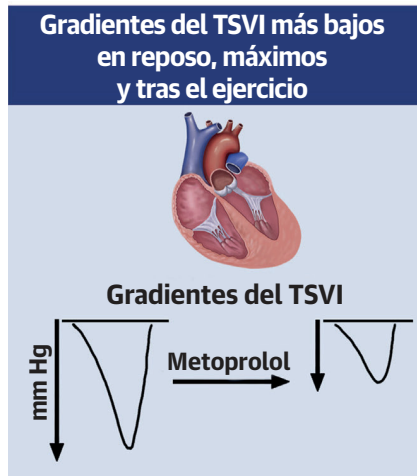
Hipótesis del efecto betabloqueante en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva



Diseño

Ensayo controlado, aleatorizado, de grupos cruzados en 29 pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Efecto de 14 días de tratamiento con metoprolol



Dybro, A.M. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(25):2505-2517.

Los pacientes con una miocardiopatía hipertrófica obstructiva presentan disnea de esfuerzo y, por consiguiente, muestran una reducción de la capacidad de ejercicio. Después de 14 días de tratamiento con metoprolol, los gradientes del tracto de salida ventricular izquierdo (TSVI) fueron inferiores en reposo, durante el ejercicio máximo y después del ejercicio. El metoprolol se asoció a una reducción de la carga sintomática y una mejora de la calidad de vida, pero no afectó a la capacidad de ejercicio máxima. VO_{2máx} = tasa de consumo de oxígeno en el ejercicio máximo

dosis alta, y por este motivo es preciso ajustar individualmente el tratamiento en función de los síntomas y de la respuesta de la frecuencia cardíaca, con objeto de asegurar el empleo de una dosis óptima en cada paciente.

Recientemente, el estudio EXPLORER-HCM (*Clinical Study to Evaluate Mavacamten [MYK-461] in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy*) ha demostrado una reducción significativa de la carga sintomática y un alivio de la obstrucción del TSVI (34). El mavacamten redujo los gradientes del TSVI en reposo en

un 73% y después del ejercicio en un 55%. Estas cifras son comparables a las alcanzadas con el metoprolol en el presente ensayo, en el que observamos reducciones del gradiente del TSVI en reposo de un 66% y después del ejercicio de un 74%. Sin embargo, los pacientes del ensayo EXPLORER-HCM fueron tratados con mavacamten además del tratamiento estándar con BB, verapamilo o técnicas de reducción septal, y ello hace que sea imposible comparar el potencial de estas 2 opciones de tratamiento. Los resultados de un análisis por separado del

estado de salud en el ensayo EXPLORER-HCM indicaron también una mejora más pronunciada de la puntuación del KCCQ-OSS con mavacamten en comparación con la descrita con los BB en este estudio (35). Sin embargo, los resultados de este estudio podrían implicar que en los pacientes deba considerarse el posible empleo de inhibidores de la miosina cardíaca tan solo después de haber ensayado un tratamiento con BB.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, el estudio refleja la experiencia de un solo centro, con una cohorte de pacientes relativamente pequeña. El pequeño tamaño de la muestra puede haber sobreestimado el efecto beneficioso del metoprolol sobre la reducción del gradiente del TSVI. Sin embargo, con el diseño de estudio de grupos cruzados se eliminó la variabilidad interindividual. En cambio, este diseño se asocia a un potencial de efectos de arrastre del tratamiento previo y efectos del período, pero el análisis estadístico no mostró indicio alguno de ninguno de esos dos efectos. El periodo de tratamiento fue relativamente corto, con tan solo 2 semanas en cada grupo de tratamiento. Este período de tratamiento se eligió, en parte, por razones éticas ya que preveíamos un agravamiento de los síntomas durante el tratamiento con el placebo en los pacientes en los que se retiró el tratamiento BB regular que estaban utilizando. Además, este estudio no se centró en detallar si un tratamiento a largo plazo tenía alguna repercusión en el pronóstico de los pacientes con MCH obstructiva, sino más bien en determinar la respuesta al tratamiento con BB en los parámetros de la ecocardiografía y en los síntomas. Continúa sin estar claro si el efecto de los BB proporciona una reducción a largo plazo de los gradientes del TSVI y de los síntomas o si el efecto disminuye con un tratamiento a largo plazo.

CONCLUSIONES

El tratamiento con metoprolol redujo la obstrucción del TSVI y mejoró los síntomas y la calidad de vida en los pacientes con una MCH obstructiva. Sin embargo, el metoprolol no mejoró la capacidad de ejercicio máxima ni la pVo_2 . Los resultados del presente estudio respaldan las recomendaciones de las guías en cuanto a que los BB deben ser los primeros fármacos de elección en los pacientes con una MCH obstructiva en los que aparecen síntomas de insuficiencia cardíaca.

AGRADECIMIENTOS. Los autores dan las gracias al ecocardiografista Lene Lindencrone Konrad por su ayuda ecocardiográfica y al estadístico Lone Juul Hune Mogensen por su asesoramiento estadístico.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Este trabajo contó con el apoyo de la Novo Nordic Foundation (subvención número NNF180C0052289) y de la Skibsrøder Per Henriksen, R. og hustrus Foundation. Estas fundaciones no intervinieron en el diseño del estudio, la obtención de los datos, el análisis estadístico, la interpretación de los datos o la redacción del manuscrito y no participaron en la decisión de presentar los resultados. El fabricante del succinato de metoprolol (Hexal) no participó en el estudio ni lo financió. Todos los autores han declarado no tener ninguna relación que declare que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr Anne M. Dybro, Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Palle Juul-Jensens Boulevard 99, DK-8200 Aarhus N, Dinamarca. Correo electrónico: annedybr@rm.dk. Twitter: @AnneDybro. O BIEN Dr Steen Hvitfeldt Poulsen, Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Palle Juul-Jensens Boulevard 99, DK-8200 Aarhus N, Dinamarca. Correo electrónico: steepoul@rm.dk.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

El metoprolol reduce la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo y los síntomas y mejora la calidad de vida en aproximadamente dos terceras partes de los pacientes con MCH obstructiva.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: En futuros estudios deberá intentarse definir el efecto de los BB sobre la respuesta hemodinámica al ejercicio medida de forma invasiva en pacientes con MCH obstructiva y deberá compararse esta línea de tratamiento con la del mavacamten.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2006;114(21):2232-2239.
2. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003;348(4):295-303.
3. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35(30):2010-2020.
4. Brock R. Functional obstruction of the left ventricle; acquired aortic subvalvar stenosis. *Guys Hosp Rep*. 1957;106(4):221-238.
5. Braunwald E, Ebert PA. Hemodynamic alterations in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis induced by sympathomimetic drugs. *Am J Cardiol*. 1962;10:489-495.
6. Braunwald E, Oldham HN Jr, Ross J Jr, Linhart JW, Mason DT, Fort L 3rd. The Circulatory response of patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to nitroglycerin and to the Valsalva maneuver. *Circulation*. 1964;29:422-431.
7. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1997;336(11):775-785.
8. Elliott PM, Anastasakis 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 (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-2779.
9. Ommen SR, Mital S, Burke MA, 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. *Circulation*. 2020;142(25):e558-e631.
10. 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(14):1724-1733.
11. Cohen LS, Braunwald E. Amelioration of angina pectoris in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis with beta-adrenergic blockade. *Circulation*. 1967;35(5):847-851.
12. Flamm MD, Harrison DC, Hancock EW. Muscular subaortic stenosis. Prevention of outflow obstruction with propranolol. *Circulation*. 1968;38(5):846-858.
13. Adelman AG, Shah PM, Gramiak R, Wigle ED. Long-term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. *Br Heart J*. 1970;32(6):804-811.
14. Stenson RE, Flamm MD Jr, Harrison DC, Hancock EW. Hypertrophic subaortic stenosis. Clinical and hemodynamic effects of long-term propranolol therapy. *Am J Cardiol*. 1973;31(6):763-773.
15. Ho CY, Olivetto I, Jacoby D, et al. Study design and rationale of EXPLORER-HCM: Evaluation of Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2020;13(6):e006853.
16. Spoladore R, Fraggaso G, Pannone L, Slavich M, Margonato A. Pharmacotherapy for the treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;1(2):233-242.
17. Noble BJ, Borg GA, Jacobs I, Ceci R, Kaiser P. A category-ratio perceived exertion scale: relationship to blood and muscle lactates and heart rate. *Med Sci Sports Exerc*. 1983;15(6):523-528.
18. Nistri S, Olivetto I, Maron MS, et al. beta Blockers for prevention of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2012;110(5):715-719.
19. Lafitte S, Reant P, Touche C, et al. Paradoxical response to exercise in asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy: a new description of outflow tract obstruction dynamics. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(9):842-850.
20. Pocock SJ. Crossover trials. In: *Clinical Trials: A Practical Approach*. John Wiley and Sons; 1983:116-119.
21. Hubner PJ, Ziady GM, Lane GK, et al. Double-blind trial of propranolol and practolol in hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1973;35(11):1116-1123.
22. Pollick C, Kimball B, Henderson M, Wigle ED. Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy. I. Hemodynamic assessment after intravenous administration. *Am J Cardiol*. 1988;62(17):1248-1251.
23. Gilligan DM, Chan WL, Joshi J, et al. A double-blind, placebo-controlled crossover trial of nadolol and verapamil in mild and moderately symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(7):1672-1679.
24. Tendera M, Wycisk A, Schneeweiss A, Polonski L, Wodniecki J. Effect of sotalol on arrhythmias and exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology*. 1993;82(5):335-342.
25. Rosing DR, Kent KM, Maron BJ, Epstein SE. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. II. Effects on exercise capacity and symptomatic status. *Circulation*. 1979;60(6):1208-1213.
26. Jain CC, Borlaug BA. Performance and interpretation of invasive hemodynamic exercise testing. *Chest*. 2020;158(5):2119-2129.
27. Kubo T, Kitaoka H, Yamanaka S, et al. Significance of high-sensitivity cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(14):1252-1259.
28. Geske JB, McKie PM, Ommen SR, Sorajja P. B-type natriuretic peptide and survival in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(24):2456-2460.
29. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, et al. Multi-center study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1251-1258.
30. Olivetto I, Cecchi F, Poggesi C, Yacoub MH. Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical staging. *Circ Heart Fail*. 2012;5(4):535-546.
31. Woo A, Williams WG, Choi R, et al. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2005;111(16):2033-2041.
32. Nguyen A, Schaff HV, Hang D, et al. Surgical myectomy versus alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a propensity score-matched cohort. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157(1):306-315.e3.
33. Veselka J, Jensen MK, Liebgrens M, et al. Long-term clinical outcome after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: results from the Euro-ASA registry. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1517-1523.
34. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10253):759-769.
35. Spertus JA, Fine JT, Elliott P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10293):2467-2475.

PALABRAS CLAVE betabloqueante, capacidad de ejercicio, obstrucción del tracto de salida ventricular izquierdo, metoprolol, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

APÉNDICE Puede consultarse un apéndice y una figura complementaria en la versión [online](#) de este artículo.