

COMENTARIO EDITORIAL

María Gallego
Delgado

Primer ensayo aleatorizado con metoprolol en miocardiopatía hipertrófica obstructiva: reafirmando las bases ante una nueva era terapéutica

María Gallego Delgado, MD, PhD^{1,2}; Eduardo Villacorta Argüelles, MD, PhD^{1,2}

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la cardiopatía hereditaria más frecuente, con una prevalencia estimada de 0,2-0,5%. Se caracteriza por un grosor miocárdico aumentado no debido a alteraciones de las condiciones de carga. La obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI) aparece hasta en el 70% de los pacientes y es una de las principales causas de síntomas, en forma de disnea, angina, intolerancia al ejercicio e incluso síncope. Puede existir en reposo, durante el esfuerzo o ser desenmascarada mediante maniobras como el valsalva, vasodilatadores o situaciones hiperadrenérgicas. Esta OTSVI se produce por una combinación de factores mecánicos (hipertrofia septal, anomalías de la válvula mitral) y hemodinámicos (hipercontractilidad, presiones de llenado elevadas, variaciones de precarga y poscarga, etc.) (1,2).

Los fármacos betabloqueantes (BB) reducen la OTSVI modulando la actividad simpática, al disminuir cronotropismo, inotropismo y mejorar la función diastólica (3). Las guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento con BB no vasodilatadores a la dosis máxima tolerada para mejorar síntomas con OTSVI como primera línea de tratamiento farmacológico (1,4).

En el reciente artículo publicado en *Journal of the American College of Cardiology*, Anne Dybro et al. presentan el primer ensayo clínico aleatorizado con metoprolol, un BB no vasodilatador cardioselectivo (5). Se llevó a cabo en un único centro danés con un diseño aleatorizado controlado con placebo, cruzado y doble ciego. Los pacientes fueron asignados a recibir metoprolol o placebo durante dos semanas y seguidamente, tras un periodo de lavado, se invertía al tratamiento durante otras dos semanas. Se incluyeron pacientes adultos (≥ 18 años) con

diagnóstico de MCH obstructiva, sin tratamiento de reducción septal previo y sintomáticos (clase funcional NYHA II o superior). Se excluyeron aquellos pacientes con otro motivo para tomar BB o contraindicaciones. Los pacientes que ya estaban en tratamiento con BB o verapamilo para la OTSVI fueron sometidos a un periodo de retirada progresiva y lavado antes de realizar la inclusión (5).

El propósito del trabajo fue valorar el efecto del metoprolol en pacientes con MCH obstructiva sintomática sobre la reducción del gradiente OTSVI -objetivo primario-, los síntomas (puntuación en el cuestionario KCCQ-OSS) y la capacidad de ejercicio (consumo de oxígeno [VO₂] pico en prueba de esfuerzo cardiopulmonar) -objetivos secundarios. De 73 pacientes candidatos durante un periodo de reclutamiento de 28 meses, se incluyeron 30 (41%) pacientes (62% varones, edad media 60 ± 11 años). La mayoría se encontraban en NYHA II y clase CCS I. Completaron el estudio 29 pacientes (97%) con un único abandono tras la aleatorización debido a necesidad de aislamiento por COVID-19. La OTSVI se redujo con metoprolol de forma significativa en reposo (25 mmHg vs 72 mmHg), en el pico de ejercicio (28 mmHg vs 62 mmHg) y a los 5 minutos de postesfuerzo (45 mmHg vs 115 mmHg). El 76% de pacientes durante el tratamiento con metoprolol tuvieron una reducción de la OTSVI, y esta reducción fue $\geq 20\%$ gradiente inicial en el 72% al compararlo con placebo. Los participantes sintieron un alivio sintomático con mejoría de la clase funcional NYHA y CCS comparado con placebo. La puntuación de KCCQ-OSS también mejoró con metoprolol. Sobre los resultados de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar se observó una menor frecuencia cardiaca en reposo y en el pico de ejercicio durante el tratamiento con BB, pero no

¹Unidad de Cardiopatías Familiares (CSUR), Servicio de Cardiología, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Salamanca, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

hubo diferencias significativas en cuanto a la duración del ejercicio o la carga alcanzada. No hubo tampoco diferencia en los VO₂ pico ni los METs. No reportaron reacciones adversas relevantes y los efectos secundarios obligaron a disminuir la dosis de metoprolol en cuatro pacientes. Los autores concluyen que el metoprolol comparado con placebo reduce la OTSVI en reposo y durante esfuerzo, aliviando la sintomatología y mejorando la calidad de vida en pacientes con MCH obstructiva, mientras que la capacidad máxima de ejercicio no se modifica (5).

Aunque parezca sorprendente este es el primer ensayo aleatorizado para evaluar la eficacia clínica de metoprolol en pacientes sintomáticos con MCH obstructiva (5). Durante más de 50 años los BB han sido el primer fármaco de elección para el tratamiento de los pacientes sintomáticos por MCH obstructiva. El artículo se acompaña de un excelente editorial que incluye una figura con la cronología de los hitos diagnósticos y terapéuticos de la MCH (6). Desde la descripción de la MCH obstructiva (1957) en un relativo corto periodo se describe la primera intervención quirúrgica (1960) al considerarlo inicialmente como un problema fundamentalmente mecánico. El betabloqueo para el tratamiento de la MCH obstructiva no se describe hasta 1966. Los BB son el fármaco más empleado en pacientes con MCH, no solo para el manejo de la OTSVI si no por otras comorbilidades como la fibrilación auricular, arritmias ventriculares o insuficiencia cardiaca (2-4). De hecho, según datos del EurObservational Research Programme (EORP), hasta el 74% de los pacientes con MCH reciben BB (7). Como se ha comentado antes, las guías de práctica clínica dan una recomendación I con evidencia B (NR) para el tratamiento de la MCH obstructiva (2,4). Los estudios que referencian tanto la guía europea como la americana emplearon propranolol y fueron publicados a finales de los 60 y principios de los 70. La guía europea no recomienda ningún fármaco concreto, mientras que en EEUU solo el propranolol está aprobado para este uso. En pleno siglo XXI, llama la atención la falta de estudios de acuerdo con los estándares contemporáneos de la medicina basada en la evidencia para evaluar los efectos de los BB en el tratamiento de la MCH obstructiva. Se desconoce si aportan un beneficio pronóstico a largo plazo o si existe algún tipo específico de BB superior a otros, teniendo en cuenta las diferencias en farmacodinámica, selectividad B1, interacciones metabólicas y propiedades antiarrítmicas (3). Esto es debido a que la mayoría de los estudios tiene objetivos subrogados: intolerancia al ejercicio, cambios de gradiente de OTSVI y carecen de la potencia para valorar eventos o impacto en historia natural de la enfermedad. La dificultad para estudiar objetivos más «duros» referidos al impacto pronóstico en la MCH no se debe a una baja prevalencia de la enfermedad si no a la baja tasa de eventos en su evolución.

La comparación con el ensayo EXPLORER-HCM sobre el mavacamten (primer inhibidor selectivo de la miosina ATPasa) en el tratamiento de la MCH obstructiva es inevitable y de hecho los autores hacen referencia en la discusión de sus resultados (8). El trabajo de Anne Dybro et al. es un estudio pulcro, busca el efecto directo atribuible a un único fármaco (metoprolol) medible con parámetros objetivos, pero también con los síntomas referidos por el paciente (5). El EXPLORER-HCM busca pacientes que representen la práctica diaria, sintomáticos a pesar de su tratamiento para la OTSVI optimizado, incluso sometidos a terapias de reducción septal. Al mantener estos tratamientos es posible realizar un seguimiento a más largo plazo (30 semanas en el diseño del estudio) y valorar efectos a otros niveles como el remodelado (8). Además, consigue resultados positivos en los niveles de biomarcadores y en la capacidad de ejercicio. Pero también implica que mavacamten, debido al diseño del estudio y la evidencia arrojada, con la evidencia actual solo se podrá aprobar como un fármaco de rescate cuando las terapias de primera línea no sean efectivas o sean insuficientes para paliar los síntomas (1,8).

La primera limitación del trabajo (5) ha sido el pequeño tamaño muestral que, sin embargo, es suficiente para demostrar su objetivo primario de reducción de los gradientes obstructivos y los síntomas. Desde punto de vista práctico, esta debe ser la meta principal de cualquier terapia. La segunda, es el pequeño tiempo de intervención (tan solo dos semanas) que deja duda de si con un periodo más prolongado, no se podrían haber visto cambios también en la capacidad de ejercicio o efectos más consistentes en términos de función ventricular y remodelado. Los autores argumentan que durante el periodo de placebo los pacientes estaban sin ningún tratamiento y no sería ético prolongar durante más tiempo la ausencia de tratamiento en un paciente sintomático (5). Otro aspecto que podría ser discutible es el protocolo con cicloergómetro en semisupino en vez de bipedestación en la prueba de esfuerzo. Esto puede facilitar la reducción en pico de gradiente en pico de esfuerzo al facilitarse el retorno venoso, ya que la disminución inmediata de la precarga en bipedestación al final del ejercicio es uno de los mecanismos de aumento de la OTSVI, y explicaría los menores gradientes en pico de esfuerzo frente a los de postesfuerzo (9). Por otra parte, los valores de VO₂ pico en cicloergómetro son inferiores a los obtenidos con cinta rodante por ser un ejercicio menos fisiológico y estar condicionados con frecuencia al agotamiento muscular de miembros inferiores si no hay un entrenamiento previo (10).

¿Por qué no se ha hecho antes un ensayo así? Creemos que en este punto es pertinente una reflexión. Ciertamente desde la creación de grupos de trabajo y la publicación de los primeros documentos de consenso para el

manejo de cardiopatías hereditarias, ha habido un auge en la creación de unidades de referencia de cardiopatías familiares que la que se concentran los casos (11,12). Posteriormente el desarrollo de redes de colaboración nacionales e internacionales, han tenido como resultado la publicación de un gran número de trabajos multicéntricos con las mayores cohortes descritas hasta la fecha de cardiopatías hereditaria específicas, si bien la mayoría en forma de registros u estudios observacionales (13,14). En este sentido, llama la atención la ausencia de trabajos multicéntricos para revalidar o intentar ahondar en las herramientas terapéuticas básicas de las que hasta ahora hemos dispuesto. Las razones pueden ser varias, desde la experiencia positiva después de tantos años empleando los BB en este contexto clínico junto con la ausencia de alternativas, especialmente de fármacos específicos para la enfermedad hasta hace relativamente poco; la mayor dificultad logística de realizar ensayos clínicos aleatori-

zados, la falta de interés para la industria en fármacos que ya no son rentables; y finalmente, la ausencia de incentivos y liderazgo por parte de las administraciones para llevar a cabo este tipo de estudios.

No obstante, tenemos que ser optimistas de cara al futuro. Estamos en el nacimiento de una nueva era terapéutica para la MCH obstructiva, que nos llevará a la reevaluación de las terapias que han sido el estándar hasta ahora a la vez que surgen otras nuevas que complementen o incluso lleguen a sustituir a las tradicionales. Los estudios aleatorizados, como el aquí comentado, serán necesarios para aportar evidencia y guiar de una forma más objetiva el tratamiento de nuestros pacientes con MCH obstructiva.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: m.gallego.delgado@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:390-414.
2. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014; 35:2733-2779.
3. Spoladore R, Maron MS, D'Amato R, et al. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence. *Eur Heart J.* 2012;33:1724-1733.
4. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2020;142:e533-e557.
5. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, et al. Randomized Trial of Metoprolol in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:2505-2517.
6. Masri A. A New Dawn in HCM: Rise of the RCTs. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:2533-2536.
7. Gimeno JR, Elliott PM, Tavazzi L et al. Prospective follow-up in various subtypes of cardiomyopathies: insights from the ESC EORP Cardiomyopathy Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2021;7:134-142.
8. 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; 396:759-769.
9. 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;19:31-38.
10. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122:191-225.
11. Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2010;31:2715-2726.
12. Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, et al. Plan of Action for Inherited Cardiovascular Diseases: Synthesis of Recommendations and Action Algorithms. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69:300-309.
13. Elliott P, Charron P, Blanes JR, et al. European Cardiomyopathy Pilot Registry: EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2016;37:164-173.
14. Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Mirelis JG, et al. Association of Genetic Variants With Outcomes in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:1682-1699.