INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-492/V1/10112026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Aficamten (Myqorzo®) para el tratamiento de miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHo) sintomática (clase funcional II-III de la *New York Heart Association*, NYHA) en pacientes adultos.

Fecha de publicación: 10 de noviembre de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción 1
2.- Datos sobre la autorización 3
3.- Discusión 4
4.- Conclusión 12
5.- Grupo de expertos 13
6.- Referencias 14

1.- Introducción

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad miocárdica crónica y progresiva caracterizada por hipertrofia ventricular izquierda (HVI) e hipercontractilidad. La MCH obstructiva (MCHo) es un subtipo caracterizado por la presencia de una obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) derivada de la HVI y del movimiento anterior sistólico (SAM, por sus siglas en inglés) de la válvula mitral, así como por presiones de llenado elevadas del ventrículo izquierdo (VI). Esta obstrucción da lugar a síntomas como dolor de pecho, dificultad para respirar, síncopes y, en casos graves, muerte súbita cardíaca. La afección suele estar relacionada con mutaciones en los genes de las proteínas del sarcómero y se controla mediante cambios en el estilo de vida, tratamiento farmacológico o procedimientos invasivos de reducción septal.(1–3)

Aproximadamente el 70 % de los pacientes con MCH fenotípica presentarán algún grado de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.(3) En el reciente estudio DARWIN citado en el EPAR (https://catalogues.ema.europa.eu/node/4331/administrative-details), realizado en seis países de la UE, la prevalencia de la MCH aumentó a lo largo del tiempo en todas las bases de datos, alcanzando valores que oscilaron entre el 0,043 % (IC del 95 %: 0,041–0,046) en el Reino Unido en 2023 (Clinical Practice Research Datalink, CPRD-GOLD por sus siglas en inglés) hasta el 0,237 % (IC del 95 %: 0,233–0,241) en el Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP) en 2022.(4) La tendencia de prevalencia de la MCHo fue similar a la de la MCH, pero los valores se mantuvieron consistentemente más bajos, oscilando entre el 0,027 % (IC del 95 %: 0,025–0,029) en el CPRD-GOLD y el 0,069 % (IC del 95 %: 0,067–0,072) en 2023 en datos de los registros de salud noruegos (Norwegian Linked Health Registry data, NLHR por sus siglas en ingles). Extrapolando estos rangos de prevalencia a la población española,

la MCHo afectaría aproximadamente a entre 13.000 y 34.000 personas, de las cuales solo una fracción sería sintomática en clase NYHA II-III y cumpliría los criterios hemodinámicos exigidos en los ensayos pivotales. En España, en un estudio reciente realizado por Barriales-Villa et al. (2025) basado en la base de datos BIG-PAC, estimaron que la prevalencia puntual de la MCH y la MCHo en España era de 28 y 7 por cada 10.000 individuos, respectivamente. (5)

La MCH es un trastorno genéticamente complejo causado principalmente por una disfunción del sarcómero, la unidad contráctil fundamental del músculo cardíaco compuesta por filamentos de actina (finos) y miosina (gruesos). (6) Los genes MYH7 y MYBPC3, que codifican la cadena pesada de la β-miosina y la proteína C de unión a la miosina, respectivamente, son los dos genes más comúnmente implicados y, en conjunto, representan aproximadamente el 50 % de los casos de MCH en familias (7). Estudios in vitro han demostrado que determinadas variantes sarcoméricas asociadas a la MCH pueden aumentar la actividad contráctil mediante alteraciones de la función y regulación de la miosina (8–10). Las características histológicas incluyen desorganización miofibrilar, hipertrofia miocítica y fibrosis intersticial. Consecuentemente, la fisiopatología miocárdica subyacente se caracteriza por una hipercontractilidad del VI con complacencia disminuida. (11) El resultado es el movimiento sistólico anterior de la válvula mitral, generalmente de la valva anterior, que puede contribuir al desarrollo de un gradiente dinámico en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI). La obstrucción en la MCHo es de naturaleza dinámica y su magnitud varía en función de las condiciones de carga y de la contractilidad. La reducción de la precarga o de la poscarga puede aumentar el gradiente obstructivo, que con frecuencia se incrementa durante el esfuerzo.

La MCH se caracteriza por una hipertrofia del VI que no se explica por condiciones de sobrecarga y un VI no dilatado con fracción de eyección conservada o aumentada. Otras manifestaciones clínicas de la MCH incluyen un riesgo elevado de fibrilación ventricular y muerte súbita cardíaca; insuficiencia cardíaca debido a disfunción diastólica; dolor torácico debido a isquemia microvascular; palpitaciones y accidente cerebrovascular debido a fibrilación auricular (FA); síncope y presíncope debido a arritmias ventriculares o a una respuesta anómala de la presión arterial al ejercicio; y, en una minoría de pacientes, progresión a insuficiencia cardíaca sistólica.(1,2,12)

La ecocardiografía es la herramienta principal para el diagnóstico inicial, ya que permite evaluar el grosor de la pared ventricular, el tamaño y la función de las cavidades cardíacas, la dinámica valvular y la obstrucción del tracto de salida. Por convención, la presencia de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI) se define como un gradiente Doppler instantáneo máximo en el tracto de salida del VI de ≥30 mmHg, aunque en general el umbral para el tratamiento invasivo es ≥50 mmHg (es decir, el umbral en el que los modelos teóricos que examinan la relación entre el gradiente y el volumen sistólico predicen un efecto hemodinámicamente significativo). Por otro lado, la resonancia magnética cardiovascular es útil para caracterizar el miocardio, detectar y cuantificar la fibrosis miocárdica y contribuir a la estratificación del riesgo de muerte súbita cardíaca.(1,2,12)

Las estrategias terapéuticas actuales para la MCHo han permitido que la mayoría de los pacientes alcancen una esperanza de vida normal o casi normal y una menor morbilidad; sin embargo, se han registrado pocos avances en el desarrollo de nuevas farmacoterapias. En pacientes sintomáticos con OTSVI, el objetivo es mejorar los síntomas mediante el uso de fármacos, cirugía o ablación septal con alcohol.(1,2,12)

El tratamiento farmacológico se administra principalmente de forma empírica para mejorar la capacidad funcional y reducir los síntomas al reducir la contractilidad ventricular y aliviar la obstrucción. En las guías actuales para el diagnóstico y el tratamiento de la MCH de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en inglés de European Society of Cardiology), la Fundación del Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA), el tratamiento médico actual consiste en betabloqueantes no vasodilatadores (metoprolol, bisoprolol), calcio antagonistas (verapamilo, diltiazem), disopiramida y recientemente se ha añadido los inhibidores de miosina, el mavacamten (ESC 2023, Clase IIa-A; AHA 2024, Clase I-B-R). (1,2,12) Cabe señalar que estas guías son anteriores a la autorización del aficamten, por lo que se refieren exclusivamente a mavacamten, único fármaco de la clase evaluado en ellas.

Por consenso, estos pacientes han sido tratados inicialmente con betabloqueantes no vasodilatadores titulados hasta la dosis máxima tolerada, pero hay escasos estudios que comparen los betabloqueantes de forma individual.(13) Se puede utilizar verapamilo cuando los betabloqueantes estén contraindicados o sean ineficaces, pero, según algunos datos, se debe utilizar con precaución en pacientes con obstrucción grave (≥100 mmHg) o presiones sistólicas elevadas de la arteria pulmonar, ya que puede provocar edema pulmonar.(14) La administración oral a corto plazo puede mejorar la capacidad de ejercicio, aliviar los síntomas y normalizar o mejorar el llenado diastólico del VI sin alterar la función sistólica.(15–17). Se han descrito resultados similares para el diltiazem y puede considerarse su administración en pacientes que sean intolerantes o tengan contraindicaciones a los betabloqueantes y al verapamilo. (15–17)

Si persisten los síntomas atribuibles a la OTSVI se puede agregar en combinación con el tratamiento previamente mencionado, disopiramida titulada hasta la dosis máxima tolerada. Este antiarrítmico clase IA puede suprimir el gradiente de presión en el tracto de salida del VI basal y mejorar la tolerancia al ejercicio y la capacidad funcional con un riesgo bajo de efectos proarrítmicos y sin aumentar el riesgo de muerte súbita.(18,19) Los efectos secundarios anticolinérgicos suponen una limitación de la dosis. Asimismo, se debe monitorizar el intervalo QTc durante el aumento de la dosis ya que si se superan los 500 ms se debe disminuir la dosis. (18–20) Los diuréticos de asa o tiazídicos pueden utilizarse a dosis bajas y con precaución para mejorar la disnea en presencia de congestión, evitando una reducción excesiva de la precarga y la hipovolemia.

Recientemente han surgido nuevas opciones terapéuticas gracias a las terapias de inhibición directa de la miosina cardíaca como mavacamten y aficamten, que actúan directamente sobre la fisiopatología subyacente de la MCH para aliviar la hipercontractilidad y la obstrucción de la vía de salida del ventrículo izquierdo. Mavacamten fue el primer inhibidor de la miosina cardíaca (CMI) autorizado en el año 2023, que actúa reduciendo la formación de puentes cruzados de actina-miosina. En el ensayo clínico EXPLORER-HCM (Clinical Study to Evaluate Mavacamten in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy), mavacamten ha demostrado mejorar los síntomas y la capacidad de esfuerzo en pacientes con MCHo sintomática a pesar del tratamiento médico estándar frente a placebo.(21)

En pacientes con MCH obstructiva y síntomas persistentes atribuidos a la obstrucción, con gradiente ≥ 50 mmHg pese al tratamiento médico, existen terapias invasivas de reducción septal como la miectomía quirúrgica o ablación percutánea del tabique con alcohol. La miectomía septal consiste en la resección de la porción hipertrofiada del septo interventricular para eliminar la obstrucción del tracto de salida. En pacientes con enfermedad de la válvula mitral intrínseca/primaria o alargamiento marcado de la valva mitral y/o insuficiencia mitral de moderada a grave, la miectomía septal se puede combinar con la reparación o sustitución de la válvula mitral. (22–24) En pacientes con FA, se puede realizar una ablación concomitante mediante el procedimiento de Cox-Maze. El éxito de estas terapias depende de una adecuada selección del paciente y de la experiencia del centro.

La ablación septal con alcohol es una alternativa a la miectomía en pacientes de alto riesgo quirúrgico. Consiste en la inyección de alcohol en una arteria septal para inducir un infarto miocárdico controlado y reducir el grosor septal. Aunque menos invasiva, tiene mayor riesgo de bloqueo auriculoventricular y necesidad de marcapasos.(25,26)

A un subgrupo de pacientes, que han sido reanimados tras una muerte súbita cardíaca o que tienen riesgo de sufrir una muerte súbita cardíaca, se les puede implantar un desfibrilador automático implantable (DAI). Para aquellos pacientes con MCH en fase terminal que presentan tanto un deterioro sistólico significativo como una disfunción diastólica, el trasplante cardíaco puede ser la única opción terapéutica. (1,2)

2.- Datos sobre la autorización

En base al Reglamento (CE) N° 726/2004, la Comisión Europea, con fecha 12/02/2026 ha adoptado una Decisión para la autorización de Myqorzo en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHo) sintomática (clase II-III de la New York

Heart Association, NYHA) en pacientes adultos, reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden principalmente de la Ficha Técnica (FT) y el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) del medicamento Myqorzo, publicados en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).(27,28)

Myqorzo (aficamten) ha sido autorizado mediante el procedimiento centralizado europeoSe trata de una autorización estándar (no condicional) y sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el manejo de pacientes con miocardiopatía. Antes de iniciar el tratamiento, debe evaluarse la fracción de eyección del VI (FEVI) mediante ecocardiografía. Si la FEVI es <55% no se recomienda iniciar el tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

3.- Discusión

La evidencia que avala la autorización de Aficamten para la miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHo) sintomática (clase II-III de la New York Heart Association, NYHA) en pacientes adultos se basa principalmente en el estudio fase 2 de búsqueda de dosis CY 6021, el estudio pivotal fase 3 SEQUOIA-HCM y el estudio de extensión abierto FOREST-HCM.(27)

El estudio pivotal fase 3 SEQUOIA-HCM es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego y controlado con placebo.(29) Los pacientes recibieron dosis diarias de 5, 10, 15 o 20 mg (o placebo), ajustadas individualmente mediante un esquema de escalada de dosis guiado por ecocardiografía en las semanas 2, 4 y 6. Este diseño refleja el manejo clínico necesario para optimizar el beneficio y minimizar el riesgo de descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). La elección del placebo añadido al tratamiento estándar (betabloqueantes, calcioantagonistas o disopiramida), es un comparador válido para demostrar superioridad, aunque no hubo una comparación directa con el otro inhibidor de la miosina disponible, mavacamten.

El periodo de tratamiento duró 24 semanas, seguido de un periodo de seguimiento de seguridad de 4 semanas sin tratamiento. La población de estudio fueron adultos MCHo sintomática clase funcional (CF) NYHA II o III que recibían tratamiento de base estable (siendo un criterio de exclusión el tratamiento con mavacamten). Los participantes debían tener un gradiente en el TSVI en reposo ≥ 30 mmHg y tras maniobra de Valsalva ≥ 50 mmHg, FEVI ≥ 60%, y una capacidad de ejercicio reducida (pVO2 ≤ 90% del predicho).

Se incluyeron 282 participantes (142 en el grupo de aficamten y 140 en el de placebo). La edad media de los pacientes incluidos fue de 59,1 años (rango de 18 a 84 años). El 59,2% eran hombres (n=167) y el 40,8% mujeres (n=115). La mayoría de los pacientes pertenecían a la clase funcional II (75,9%), mientras que el 23,8% estaba en clase III funcional. El consumo pico de oxígeno basal medio fue de 18,5 mL/kg/min. La puntuación media inicial de calidad de vida (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical Summary Score; KCCQ-CSS) fue de 74,7 puntos. Al inicio, el 21,6% (n=61) cumplía los criterios para terapia de reducción septal. En relación a los parámetros ecocardiográficos, la FEVI media basal era del 74,8%. La media de los gradientes del TSVI en reposo fue de 55,1 mmHg y de 83,1 mmHg con maniobras de valsalva. Los pacientes debían estar estables con sus medicaciones habituales, que incluyeron: betabloqueantes (61,3% de la población total), calcioantagonistas (28,7%) y disopiramida (12,8%). El 14,5% de los participantes no recibía ningún tratamiento farmacológico para su MCH.

Los pacientes iniciaron el tratamiento con aficamten a una dosis de 5 mg una vez al día. Las dosis se ajustaron de manera individual en las semanas 2, 4 y 6, si el gradiente de lTSVI tras la maniobra de Valsalva era ≥30 mmHg y la FEVI ≥55 %, en incrementos de 5 mg hasta una dosis máxima de 20 mg una vez al día. En la semana 24, en el grupo de aficamten, el 46 % de los pacientes estaban recibiendo una dosis de 20 mg, el 35 %, una dosis de 15 mg, el 15,3 %, una dosis de 10 mg y el 3,6 %, una dosis de 5 mg.

Los criterios de selección se consideran adecuados para la indicación, aunque existe una infrarrepresentación de pacientes negros (1,1%) y se excluyeron pacientes con clase funcional NYHA IV o con fibrilación auricular reciente que requiriera cardioversión, y pacientes con insuficiencia renal o hepática grave para los que la ficha técnica no establece recomendación posológica. Tampoco se incluyeron pacientes tratados con mavacamten ni pacientes con FEVI <60%, por lo que no se dispone de evidencia sobre el uso de aficamten en estas situaciones.

La variable principal fue el cambio en el pico de consumo de oxígeno (pVO2), medido mediante prueba de esfuerzo cardiopulmonar (CPET), desde el nivel basal hasta la semana 24. Aficamten demostró una mejora estadísticamente significativa en el pVO2 (diferencia de medias de mínimos cuadrados vs. placebo de 1,74 mL/kg/min IC 95%: 1,04-2,44; p < 0,0001), indicando una mayor reserva funcional aeróbica en comparación al placebo. Para validar esta magnitud, se realizaron análisis de "anclaje" (anchor-based). Se observó que mejoras de 1 y 2 clases en la escala NYHA se asociaban con incrementos medianos de pVO2 de 1,1 y 1,6 mL/kg/min, respectivamente. Por tanto, el efecto de 1,74 mL/kg/min se considera clínicamente relevante al superar estos umbrales. Estos resultados fueron consistentes en los subgrupos preespecificados (sexo, edad, IMC, clase NYHA, FEVI, NT-proBNP, modalidad de la PECP, pVO2 basal, uso de betabloqueantes, Gradiente de TSVI en reposo, KCCQ-CSS y genotipo). En un análisis post hoc en los pacientes tratados con disopiramida (n = 32), el efecto sobre el pVO2 fue concordante con el de la población global, aunque su carácter exploratorio y su tamaño no permiten extraer conclusiones.(27,28)

Las variables secundarias incluyeron el cambio en la puntuación KCCQ-CSS de calidad de vida (KCCQ-CSS: +7,3 puntos sobre placebo), la proporción de pacientes con mejora de ≥1 clase en la clase funcional NYHA (Odds Ratio (OR): 4,41 para mejora de ≥1 clase), el cambio en el gradiente del TSVI con Valsalva y el cambio en la carga de trabajo total durante el CPET, y fueron estadísticamente significativas (p < 0,0001). Hubo una reducción en la proporción de pacientes que cumplían los criterios de elegibilidad para terapia de reducción septal (TRS): en la semana 24 de los 61 pacientes que cumplían estos criterios, solo el 12,5% (4/32) de los pacientes con aficamten seguían cumpliéndolos, frente al 48,3% (14/29) en el grupo placebo. La variable secundaria jerarquizada del ensayo fue la duración (en días) de la elegibilidad para TRS durante las 24 semanas, significativamente menor con aficamten.

Además, se llevó a cabo un subestudio exploratorio del ensayo SEQUOIA-HCM (n=57) para evaluar los efectos de aficamten sobre el remodelado cardíaco durante 24 semanas en comparación con placebo, utilizando resonancia magnética cardíaca (RMC). Este subestudio demostró que aficamten indujo un remodelado cardíaco favorable, con cambios estadísticamente significativos en la masa del ventrículo izquierdo −15 g/m² (IC95 % −25 a −6), el grosor de la pared ventricular izquierda −2,1 mm (IC95 % −3,1 a −1,1), el volumen de la aurícula izquierda -13 mL/m² (IC95 % −19 a −7) y la masa celular miocárdica indexada −14 g/m² (IC95 % −23 a −4). (30)

La elección de la variable principal (cambio del pVO2) está justificada en la Guía de la EMA sobre investigación clínica de medicamentos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica que acepta la capacidad de ejercicio como variable principal, si el resultado se apoya en variables secundarias que contribuyan a entender su relevancia clínica y se caracteriza adecuadamente el perfil de seguridad cardiovascular. Dada la baja prevalencia de la MCHo, su progresión a insuficiencia cardíaca en un 5% de los pacientes al año y una mortalidad inferior al 1% anual, resulta difícil diseñar ensayos con potencia estadística suficiente para detectar diferencias en variables como la mortalidad o el ingreso hospitalario dentro de un plazo razonable.(31)

El pVO2 es una variable con reconocido valor pronóstico en insuficiencia cardíaca, no constituye una variable subrogada validada de variables clínicas duras como la hospitalización o la mortalidad y la evidencia pronóstica disponible especifica en MCHo es todavía limitada. (27,32) Por ello, la inclusión de la elegibilidad para terapia de reducción septal como variable secundaria aporta un criterio de valoración clínico más tangible y directamente relevante tanto para pacientes como para clínicos, al reflejar la necesidad de recurrir a un procedimiento invasivo.

En relación a la seguridad, aficamten fue generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas más frecuentes fueron palpitaciones (notificada en el 7,0% de los pacientes del brazo de aficamten frente al 2,9 % de los pacientes con placebo),

hipertensión (7,7% frente a 2,1% con placebo) y mareos (4,2% frente a 1,4% con placebo). Asimismo, debido a su mecanismo de acción, un 3,5% de los pacientes tratados experimentó una disminución de la FEVI < 50% en comparación con 0,7% en el grupo placebo. No obstante, estos casos no se asociaron a insuficiencia cardíaca clínica, fueron reversibles tras el ajuste de dosis o el lavado del fármaco y no requirieron interrupción del tratamiento. No se reportaron muertes en el grupo de aficamten durante el estudio. Atendiendo a la ficha técnica de aficamten, se establece que, en pacientes con FEVI <50 % y ≥40 %, el tratamiento puede continuar reduciendo la dosis en 5 mg, mientras que pacientes con FEVI <40% se debe interrumpir el tratamiento. Por último, la incidencia de eventos adversos cardíacos mayores (MACE) fue baja y equilibrada (4,2% en aficamten vs. 5,7% en placebo) y tampoco se reportaron muertes en el estudio pivotal.(27)

Los datos que respaldan la persistencia de los efectos beneficiosos y de la seguridad de aficamten proceden de los análisis provisionales del estudio de extensión abierto FOREST-HCM (CY 6022) en curso. En el momento del corte de datos provisional (31 de agosto de 2024), un total de 296 participantes con MCHo se habían incorporado al estudio y habían recibido tratamiento durante una mediana de 51,6 semanas (rango intercuartílico (IQR) 41,5, 70,8); de ellos, 44 pacientes completaron el seguimiento en la semana 96, y 3 pacientes llegaron a la semana 168. En el momento de la inclusión, 248 (83,8%) pacientes estaban recibiendo terapia farmacológica de base: el tratamiento más frecuente eran los betabloqueantes (n = 147, 49,7%), seguido de la monoterapia con calcioantagonistas no dihidropiridínicos (n = 51, 17,2%) y la terapia combinada con dos o más fármacos (n = 49, 16,6%). La disopiramida se incluyó en la terapia de base de 44 (14,9%) pacientes, ya sea como monoterapia o en combinación.(33)

Aunque en el estudio de extensión, la capacidad de ejercicio (pVO2) no se midió, el estudio demostró que las reducciones tanto del gradiente del TSVI en reposo como del gradiente tras la maniobra de Valsalva se mantuvieron hasta la semana 120. En el análisis a 48 semanas de FOREST-HCM se comunicaron reducciones del grosor parietal máximo del VI (-1,2 ± 1,6 mm; p<0,0001), del índice de volumen auricular izquierdo (-3,5 ± 6,6 mL/m^2; p=0,0008) y del cociente E/e' lateral (-2,2 ± 6,1; p=0,02). (34) Además, desde la semana 60 hasta la semana 120, ninguno de los pacientes cumplía criterios para someterse a una terapia de reducción septal (TRS). La proporción de pacientes con una mejora de al menos una clase funcional NYHA fue 93,2% en la semana 96 y se mantuvo por encima del 80% hasta la semana 120. Las puntuaciones de calidad de vida (KCCQ-CSS) se mantuvieron estables, mientras que las reducciones en NT-proBNP y troponina I cardíaca también fueron persistentes hasta la semana 120. Asimismo, en este estudio de extensión, se analizaron los efectos aficamten en los resultados reportados por los pacientes (PRO) en 172 pacientes con un seguimiento de al menos 48 semanas, asociándose a mejoras significativas y sostenidas en el estado de salud (KCCQ-OSS: +18,8 puntos; SAQ7: 17,2 puntos; EQ-5D: +0,11).(35)

El fármaco fue generalmente bien tolerado. En un análisis integrado de los estudios SEQUOIA-HCM, el estudio de búsqueda de dosis fase 2 (CY 6021) y el estudio de extensión FOREST-HCM, solo el 0,4% de los participantes (un solo paciente) interrumpió el tratamiento debido a un evento adverso (paranoia).(27) Asimismo, se observó un posible efecto rebote (empeoramiento de síntomas o gradientes por encima del nivel basal) en algunos pacientes tras la interrupción abrupta del tratamiento al final del estudio: uno presentó empeoramiento de la MCH (moderado) a los 2 días de la interrupción y otro presentó disnea y palpitaciones a los 6 días. Por ello, la ficha técnica recomienda una supervisión estrecha durante la interrupción del tratamiento e indica que la reducción gradual de la dosis puede atenuar la reaparición de los síntomas.

En relación a la seguridad cardiovascular a largo plazo, aunque los eventos cardiovasculares mayores (MACE) fueron bajos (4,2% en aficamten vs. 5,7% en placebo), los números son insuficientes para sacar conclusiones firmes sobre la seguridad CV o la mortalidad a largo plazo, lo que requerirá seguimiento post-comercialización. Aún se necesita más evidencia especialmente en términos de su efecto en eventos clínicos duros a largo plazo, como mortalidad, arritmias y necesidad de dispositivos. Esta incertidumbre, se prevé reducir mediante un meta-análisis programado de los estudios de fase 3 con variable MACE (informe final en el año siguiente a la aprobación del protocolo) y un estudio observacional en condiciones reales (CY 6042) cuyo informe intermedio estará disponible aproximadamente 3 años después de su

comercialización en el tercer país europeo. (36) Además. existe un riesgo potencial identificado en datos no clínicos en relación a la toxicidad embriofetal por lo que las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Entre otras limitaciones del estudio se señalan el diseño abierto lo cual limita la interpretación de variables subjetivas; el reclutamiento restringido a los participantes que hayan completado un ensayo previo de aficamten (REDWOOD-HCM, SEQUOIA-HCM o MAPLE-HCM) que introduce un posible sesgo de selección sistemático, no obstante se encuentra atenuado por la elevada tasa de incorporación de los participantes al estudio de extensión; la variabilidad en el tiempo transcurrido entre el ensayo principal y la extensión, especialmente prolongado en los pacientes del estudio REDWOOD-HCM. No obstante, los datos demuestran que tras reintroducir el fármaco y realizar la titulación individualizada, el comportamiento hemodinámico y la reducción de los gradientes del TSVI mostraron homogeneidad y consistencia entre todas las cohortes. Por último, el número relativamente reducido de pacientes con 96 semanas de seguimiento y la ausencia de datos de ergometría respiratoria.

Mavacamten, al ser el primer inhibidor de la miosina cardíaca autorizado en la Unión Europea (2023) para la misma indicación (MCHo sintomática, NYHA II-III), constituye uno de los comparadores principales. Su autorización se sustenta fundamentalmente en el ensayo EXPLORER-HCM, un ensayo clínico aleatorizado (ECA) fase 3, multicéntrico, aleatorizado 1:1, doble ciego y controlado con placebo, de 30 semanas de duración, que incluyó 251 pacientes adultos con MCHo sintomática (NYHA II-III), gradiente en el TSVI ≥ 50 mmHg (en reposo o tras provocación) y FEVI ≥ 55%. Al inicio, el 92% de los pacientes recibía tratamiento de base con betabloqueantes o antagonistas del calcio. La variable principal fue un objetivo compuesto (mejora ≥ 1,5 mL/kg/min en pVO2 junto con mejora ≥ 1 clase NYHA, o mejora ≥ 3,0 mL/kg/min en pVO2 sin empeoramiento de la clase NYHA), evaluado en la semana 30. El 37% de los pacientes tratados con mavacamten alcanzó este objetivo frente al 17% con placebo (diferencia del 19%; IC 95%: 9-30; p=0,0005), con mejorías significativas también en el gradiente del TSVI, la clase funcional NYHA y la calidad de vida (KCCQ-CSS). Los efectos adversos notificados con mayor frecuencia que con placebo fueron mareos y síncope. Dado su mecanismo de acción, tanto mavacamten como aficamten conllevan riesgo de reducción de la FEVI, por lo que sus fichas técnicas establecen una monitorización ecocardiográfica periódica. Ambos presentan interacciones farmacológicas relevantes, mavacamten con el uso concomitante de inhibidores/inductores del CYP2C19 y CYP3A4; y aficamten principalmente a través de CYP2C9 (ver Tabla 1).(21,37)

El ensayo VALOR-HCM (ECA fase 3, doble ciego, controlado con placebo durante 16 semanas con seguimiento posterior hasta 128 semanas) en pacientes con enfermedad más avanzada que cumplían criterios de elegibilidad para terapia de reducción septal mostró que mavacamten redujo de forma significativa la proporción de pacientes que continuaban cumpliendo criterios de TRS o que se sometían a ella a las 16 semanas (17.9% vs 76.8% del grupo placebo), con mejoras adicionales en el gradiente post-ejercicio del TSVI, la clase funcional NYHA, la calidad de vida (KCCQ-CSS) y biomarcadores (NT-proBNP, troponina). (38,39)

En el caso de aficamten, si bien no se hizo un estudio específico, se evaluó la elegibilidad para TRS como un objetivo secundario en su estudio pivotal, demostrando que de los 61 pacientes que cumplían criterios de elegibilidad, solo el 12,5% de los pacientes que seguían siéndolo tras 24 semanas, frente al 48,3% en el grupo placebo.

Los resultados a largo plazo de mavacamten en el estudio de extensión MAVA-LTE (n=231 pacientes) con una mediana de 62,3 semanas, mostraron un mantenimiento de las reducciones del gradiente del TSVI (−32,8 mmHg en reposo y −46,4 mmHg con Valsalva en la semana 84) y la mejoría de ≥1 clase NYHA (67,5 % en la semana 48), sin nuevas señales de seguridad. (40) Por otro lado, los resultados a largo plazo del ensayo VALOR-LTE hasta la semana 128, mostraron un mantenimiento sostenido de estos beneficios y de la reducción de la elegibilidad para TRS, con un perfil de seguridad consistente con el descrito en EXPLORER-HCM y MAVA-LTE.(39) En el subestudio RMC de EXPLORER-HCM (35 pacientes), mavacamten redujo frente a placebo el índice de masa del VI (−15,8 g/m²; IC95 % −22,6 a −9,0) y el índice de

volumen auricular izquierdo (−10,3 mL/m²) a las 30 semanas, sin cambios en el realce tardío ni en el volumen extracelular. Estos cambios se mantuvieron hasta la semana 96 en la extensión MAVA-LTE.(41,42)

Hasta el momento no existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente aficamten y mavacamten. Un metaanálisis de los cuatro ensayos fase 3 controlados con placebo (EXPLORER-HCM, VALOR-HCM y EXPLORER-CN con mavacamten, y SEQUOIA-HCM con aficamten; 726 pacientes) no encontró diferencias significativas entre ambos fármacos en la mejoría de la clase NYHA, el KCCQ-CSS ni el pVO_2, y sus autores sugieren un efecto de clase. No obstante, este análisis se basa en datos agregados, incluye un único ensayo con aficamten, no ajusta por las diferencias entre las poblaciones de los ensayos (tratamiento de base, umbral de FEVI, duración del seguimiento) y no aporta datos de variables clínicas finales, por lo que no permite descartar diferencias entre ambos fármacos.(43)

En conjunto, la evidencia disponible muestra que mavacamten aporta un beneficio clínico consistente en la mejora de la capacidad funcional, la clase funcional, la reducción del gradiente del TSVI y la disminución de la necesidad de terapias de reducción septal, con un perfil de seguridad manejable. Estos beneficios se mantienen en los estudios de extensión: hasta la semana 84 en MAVA-LTE y la semana 128 en VALOR-HCM. El subestudio de RMC, muestra también un remodelado cardíaco favorable. El principal riesgo es la reducción de la FEVI, común a ambos inhibidores de la miosina cardíaca, por lo que se recomienda una monitorización ecocardiográfica periódica en los dos casos.(28,44)

Si bien algunos criterios de inclusión como el umbral de FEVI y gradientes de TSVI difieren entre ambos estudios, las características basales de ambas cohortes del EXPLORER-HCM y del SEQUOIA-HCM son comparables en la FEVI, edad, sexo, clase funcional, gradiente del TSVI y pVO_2. Aunque el estudio exigía FEVI ≥60 %, la ficha técnica de aficamten permite iniciar el tratamiento con FEVI ≥55 %, igual que la de mavacamten.

Las principales diferencias se encuentran en el tratamiento de base. El desarrollo clínico de aficamten se realizó principalmente como tratamiento añadido al tratamiento de base estable: al inicio de SEQUOIA-HCM, el 61,3 % de los pacientes recibía betabloqueantes, el 28,7 % calcioantagonistas no dihidropiridínicos y el 12,8 % disopiramida, y solo el 14,5 % no recibía ningún tratamiento farmacológico. A diferencia de EXPLORER-HCM que excluyó a los pacientes tratados con disopiramida y a los que recibían la combinación de betabloqueante con verapamilo o diltiazem, SEQUOIA-HCM permitió el tratamiento concomitante con disopiramida. No obstante, el número de pacientes es reducido y la ficha técnica de aficamten recomienda una vigilancia estrecha de la FEVI al iniciar o aumentar la dosis de cualquier fármaco con efecto inotrópico negativo. Mavacamten dispone también de datos en pacientes tratados con disopiramida procedentes de VALOR-HCM (22 pacientes, el 20 %). No obstante, la ficha técnica de mavacamten indica que no se ha establecido la seguridad del uso concomitante con disopiramida.

Cabe mencionar que aficamten no requiere genotipado previo dado que este fármaco se metaboliza por varias enzimas además de la CYP2C9, incluso los "metabolizadores lentos" de CYP2C9 conservan suficiente actividad enzimática para manejar el fármaco. (28) Además, la prevalencia de polimorfismos de CYP2C9 es baja y estos no provocan una pérdida completa de la función, por lo que su impacto en la exposición es modesto, si bien el polimorfismo de CYP2C9 no se estudió en los ensayos clínicos. No obstante, requiere una revisión sistemática de la medicación concomitante, dado que su exposición se modifica de forma clínicamente relevante por inhibidores e inductores de CYP2C9 y CYP3A, con contraindicaciones específicas recogidas en la ficha técnica. Asimismo, la titulación de dosis es basada en el efecto, ajustándose individualmente según la respuesta clínica y ecocardiográfica y dada la semivida corta (80h), permite una rápida titulación y reversibilidad de sus efectos más rápidas que las de mavacamten (6-9 días en metabolizadores normales de CYP2C19 y 23 días en lentos). (28,44)

La evidencia indirecta disponible no permite establecer de forma concluyente diferencias de eficacia de uno de los dos inhibidores de la miosina cardíaca sobre el otro, por lo que la elección entre aficamten y mavacamten debe basarse en otros criterios (ver Tabla 1), a la espera de que se disponga de una comparación aleatorizada directa entre ambos fármacos.

La disopiramida un antiarrítmico clase IA que, si bien se utiliza fuera de indicación, las guías la recomiendan como terapia añadida a betabloqueantes o calcioantagonistas no dihidropiridínicos con el objetivo de mejorar los síntomas en pacientes OTSVI sintomática. En este contexto, tanto la disopiramida como los inhibidores de la miosina cardíaca representan opciones terapéuticas, pero hasta el momento no existen comparaciones directas que permitan establecer su preferencia en relación a aficamten. No obstante, el uso de disopiramida debe considerarse teniendo en cuenta su perfil de eventos adversos anticolinérgicos y las características individuales de cada paciente. (1,2)

El ensayo MAPLE-HCM constituye la primera comparación aleatorizada de un inhibidor de la miosina cardíaca frente a un betabloqueante en su uso en práctica clínica habitual. (45) Se trata de un ECA fase 3, doble ciego, con doble simulación que comparó aficamten en monoterapia (5-20 mg/día) frente a metoprolol en monoterapia (50-200 mg/día) durante 24 semanas en 175 pacientes adultos con MCHo sintomática (NYHA II-III), FEVI ≥ 60% y gradiente en el TSVI ≥ 30 mmHg en reposo o ≥ 50 mmHg con maniobra de Valsalva.

La variable principal (cambio en pVO2 a la semana 24) mostró un incremento medio de 1,1 mL/kg/min con aficamten frente a una disminución de 1,2 mL/kg/min con metoprolol, con una diferencia de medias de mínimos cuadrados de 2,3 mL/kg/min a favor de aficamten (IC 95%: 1,5-3,1; p<0,0001). En el ensayo MAPLE-HCM, el tratamiento con metoprolol se asoció con una reducción del pVO_2 y no produjo una reducción relevante del gradiente del TSVI, ni en reposo ni tras la maniobra de Valsalva. Los objetivos secundarios (clase funcional NYHA, KCCQ-CSS, gradiente post-Valsalva del TSVI, NT-proBNP e índice de volumen auricular izquierdo) también favorecieron de forma significativa a aficamten. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre aficamten y metoprolol en el índice de masa del ventrículo izquierdo (-4.9 g/m^2 IC 95% -11.7 a 2.0; p=0.16). Previo a la aleatorización los pacientes habían recibido tratamiento convencional (el 70,3 % betabloqueantes) y el 76 % precisó un periodo de lavado, durante el cual empeoraron los síntomas (KCCQ-CSS de 68,9 a 64,7; clase NYHA III del 14 % al 29 %), por lo que la población no es representativa de pacientes sin tratamiento previo. El perfil de seguridad fue globalmente similar entre ambos brazos con reducciones modestas y en general asintomáticas de la FEVI con aficamten (FEVI < 50% en el 1,1% de los pacientes) y una menor necesidad de reducción de dosis con aficamten (4,5%) que con metoprolol (29,9%, asociada principalmente a bradicardia o hipotensión).

La evidencia aportada por MAPLE-HCM sitúa a metoprolol como una opción con un beneficio clínico modesto cuando se emplea en monoterapia y pone de manifiesto la superioridad de aficamten sobre metoprolol como monoterapia en variables objetivas y subjetivas de relevancia clínica. Entre las limitaciones de MAPLE-HCM cabe señalar el posible sesgo de detección derivado del efecto cronotrópico negativo característico y reconocible de metoprolol, que podría haber facilitado que investigadores o pacientes intuyeran el brazo de tratamiento pese al diseño doble ciego; la incertidumbre sobre si otros betabloqueantes no vasodilatadores se comportarían de forma similar a metoprolol; posibles diferencias entre el esquema de titulación de metoprolol empleado en el ensayo, ajustado a las recomendaciones de las guías, y su uso en la práctica clínica habitual; y la ausencia de datos sobre resultados a largo plazo, dado que el seguimiento se limitó a 24 semanas

Por último, si bien ambos inhibidores de la miosina cardíaca han mostrado en subestudios de RMC una reducción de la masa y del grosor parietal del VI y del tamaño auricular, sin efecto sobre la fibrosis, se desconoce si estos cambios estructurales se traducen en un beneficio en variables clínicas a largo plazo. Aún se necesita más evidencia especialmente en términos de su efecto en eventos clínicos duros como mortalidad, arritmias y necesidad de dispositivos.

Tabla 1. Comparadores clínicamente relevantes.

Nombre	Myqorzo® (Aficamten)	Camzyos® (Mavacamten)	Dicorynan® (disopiramida)	Lopresor® (Metoprolol)
Presentación	Comprimidos recubiertos con película de 5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg de aficamten.	Cápsulas duras de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg y 15 mg de mavacamten.	Cápsulas duras de 100 mg	Comprimidos 50 mg,100 mg y 200 mg
Posología y vía de administración	Vía oral, 1 vez al día. Dosis inicial 5 mg/día. Puede considerar una dosis inicial de 10 mg si el gradiente del TSVI es ≥ 100mmHg. Titulación de dosis: escalado de 5 mg cada 2 a 8 semanas guiado por ecocardiografía (FEVI y gradiente TSVI) hasta un máximo de 20 mg/día. Evaluación ecocardiográfica basal, entre 2 y 8 semanas tras el inicio y tras cada ajuste de dosis, y posteriormente cada 6 meses (cada 3 meses si FEVI ≥50% y <55%); Reglas de ajuste por FEVI (<50% y ≥40%: reducir 5 mg; <40%: interrumpir al menos 7 días); ausencia de recomendación posológica en insuficiencia renal grave (FGe <30 mL/min/1,73 m²) e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C); y necesidad de anticoncepción eficaz en mujeres en edad fértil.	Vía oral, 1 vez al día. Dosis inicial 5 mg/día (2,5 mg/día en metabolizadores lentos de CYP2C19). Titulación guiada por ecocardiografía (FEVI y gradiente TSVI-Valsalva) en semanas 4, 8 y 12. Dosis máxima 15 mg/día. Requiere genotipado de CYP2C19 para determinar la dosis adecuada. Medición ecocardiográfica del gradiente de obstrucción al TSVI (para ajuste de dosis) y del FEVI (por seguridad): basalmente, en las semanas 4, 8 y 12 Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento con FEVI ≥55% los pacientes se evalúan cada 6 meses (cada 3 meses si FEVI ≥50% y <55%); Interrumpir el tratamiento durante 4 semanas si el FEVI < 50%	Vía oral 300 a 400 mg/día (1 cápsula cada 8 o cada 6 horas)	Vía oral. Dosis inicial baja con titulación progresiva hasta dosis máxima tolerada (200 mg/día en el ensayo MAPLE-HCM).

Indicación aprobada en FT	MCH obstructiva sintomática (NYHA II-III) en pacientes adultos.	MCH obstructiva sintomática (NYHA II-III) en pacientes adultos.	Uso fuera de ficha técnica. Indicaciones autorizadas: - Tratamiento o prevención de alteraciones del ritmo cardiaco. - Taquicardia ventricular. - Arritmias de origen auricular. - Arritmias consecutivas a infarto de miocardio. - Extrasístoles supraventriculares.	Uso fuera de ficha técnica. Indicaciones autorizadas: - Hipertensión: en régimen monoterápico o en combinación con otros antihipertensores. - Angina de pecho: para la profilaxis prolongada. - Arritmias cardíacas: en particular taquicardias supraventriculares. - Hipertiroidismo: como medicación adicional. -Profilaxis de la migraña
Características diferenciales *(en caso de que sean relevantes)*	No requiere genotipado farmacogenético previo; pauta de titulación más rápida (incrementos de dosis cada 2-8 semanas); única comparación aleatorizada directa frente a un comparador activo (metoprolol, ensayo MAPLE-HCM); autorización más reciente (2026), con menor experiencia clínica acumulada. Contraindicación con inductores potentes de CYP3A y moderados de CYP2C9 (rifampicina, hipérico) y con determinadas combinaciones de inhibidores de CYP2C9 e inhibidores moderados o potentes de CYP2D6/CYP3A (p. ej., fluconazol en pauta repetida, adagrasib); necesidad de reducir la dosis a 5 mg y de reforzar la monitorización ecocardiográfica con inhibidores potentes de CYP2C9; y limitación de la dosis de mantenimiento con inhibidores débiles de CYP2C9 asociados a inhibición de CYP2D6/CYP3A (voriconazol, fluvoxamina).	Requiere genotipado de CYP2C19 para determinar la dosis adecuada; Si se inicia el tratamiento antes de determinar el fenotipo CYP2C19, los pacientes deben seguir las instrucciones de dosificación para metabolizadores lentos hasta que se determine el fenotipo CYP2C19; mayor experiencia clínica acumulada (autorizado en la UE desde 2023); contraindicado con inhibidores potentes de CYP2C19 combinados con inhibidores de CYP3A4; Antes de iniciar el tratamiento, las mujeres con capacidad de gestación deben presentar una prueba de embarazo negativa; contraindicado durante el embarazo y en mujeres con capacidad de gestación sin anticoncepción eficaz	Es aconsejable monitorizar el ECG, especialmente la duración del intervalo QT. Efectos adversos anticolinérgicos dosis-dependiente (los más frecuentes): el más grave es la retención urinaria. Otros: oculares (visión borrosa, diplopía y glaucoma), sequedad de boca, estreñimiento, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, insomnio, depresión. Raramente: psicosis, alucinaciones visuales y auditivas, hipoglucemia (a veces grave, y relevante en pacientes con insuficiencia renal o hepática)	Experiencia clínica acumulada como tratamiento de primera línea. Comparación directa aleatorizada frente a aficamten (ensayo MAPLE-HCM); en este ensayo mostró eficacia limitada en monoterapia sobre la capacidad de ejercicio y el gradiente del TSVI, y mayor necesidad de reducción de dosis por bradicardia o hipotensión (29,9%) que aficamten (4,5%).

4.- Conclusión

Aficamten está indicado para el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHo) sintomática (clase funcional II-III de la New York Heart Association, NYHA) en pacientes adultos.

El ensayo pivotal SEQUOIA-HCM mostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante de la capacidad de ejercicio (pVO2: +1,74 mL/kg/min frente a placebo; IC 95%: 1,04-2,44; p<0,0001), acompañada de mejoras significativas en la clase funcional NYHA, la calidad de vida (KCCQ-CSS) y una reducción de la necesidad de terapia de reducción septal. El perfil de seguridad es manejable: los eventos adversos más frecuentes fueron mareos, disfunción sistólica, palpitaciones e hipertensión, y se observó una disminución de la FEVI < 50% en el 3,5% de los pacientes, generalmente asintomática y reversible tras el ajuste de dosis. Los datos de extensión a largo plazo FOREST-HCM (tras una mediana de tratamiento de 51,6 semanas), muestran el mantenimiento del efecto sobre el gradiente y la clase funcional, y un perfil de seguridad consistente, si bien con un periodo de seguimiento aún limitado. El ensayo FOREST-HCM sigue en curso y se espera disponer de información adicional a más largo plazo con la continuación del estudio. A pesar de los beneficios observados hasta la fecha no hay evidencia clara de que aficamten reduzca la mortalidad, hospitalizaciones y la incidencia de arritmias como taquicardia y fibrilación ventricular, responsables de la muerte súbita en esta población.

La evidencia disponible apoya que aficamten constituye una opción terapéutica para pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática (NYHA II–III) que permanecen sintomáticos pese al tratamiento farmacológico con betabloqueantes, o si están contraindicados o no se toleran, calcioantagonistas no dihidropiridínicos. En estos pacientes, las guías contemplan la disopiramida añadida a estos fármacos o mavacamten como inhibidor de miosina y en pacientes seleccionados, la terapia de reducción septal. Se dispone de una comparación aleatorizada directa frente a metoprolol en monoterapia (ensayo MAPLE-HCM) que mostró una superioridad estadísticamente significativa de aficamten en la mejora de la capacidad de ejercicio y en la reducción del gradiente del TSVI, con un perfil de seguridad globalmente comparable entre ambos brazos, con las incertidumbres derivadas de un seguimiento limitado a 24 semanas, de la ausencia de resultados en variables clínicas finales y de la aplicabilidad incierta a otros betabloqueantes. Por otro lado, no se dispone de ensayos clínicos que comparen directamente aficamten con disopiramida o mavacamten. Las comparaciones indirectas frente a mavacamten no muestran diferencias de eficacia, aunque tampoco permiten descartarlas. En consecuencia, la evidencia disponible no permite establecer una preferencia terapéutica entre los dos inhibidores de la miosina cardíaca autorizados para esta indicación.

Aficamten constituye una opción de tratamiento en pacientes con MCHo clase funcional II-III que permanecen sintomáticos pese al tratamiento de base a dosis máximas toleradas, y una opción dentro de la clase de los inhibidores de la miosina cardíaca como mavacamten. No se dispone de datos comparativos directos entre ambos que permitan establecer preferencia de uso de uno sobre el otro, por lo que la elección del tratamiento deberá estar basada en la necesidad o no de genotipado de CYP2C19, la duración de la titulación de la dosis, el perfil de interacciones farmacológicas, el manejo de los descensos de la FEVI establecido en cada ficha técnica, la experiencia clínica acumulada con cada fármaco y las preferencias del paciente.

No existe evidencia en pacientes con FEVI entre el 55 % y el 60 % (aunque la ficha técnica permite iniciar el tratamiento con FEVI ≥55 %), en clase funcional NYHA IV, con insuficiencia renal o hepática grave, ni en pacientes previamente tratados con mavacamten, dado que estas situaciones fueron criterios de exclusión en SEQUOIA-HCM.

(salto de página)

5.- Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Natalí Giselle Lara González. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico San Carlos.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los Laboratorios Titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Cardiología (SEC), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI), la Fundación Española del Corazón (FEC), la Asociación Española de Miocardiopatía Hipertrófica (AEMCH), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y la Organización de Pacientes con Enfermedades Cardiovasculares (Cardioalianza) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

1. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, Day SM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 4 de junio de 2024;149(23):e1239-311. doi:10.1161/CIR.0000000000001250. PubMed PMID: 38718139.
2. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 1 de octubre de 2023;44(37):3503-626. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAD194 PubMed PMID: 37622657.
3. 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. noviembre de 2006;114(21):2232-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644682 PubMed PMID: 17088454.
4. DARWIN EU®. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and obstructive hypertrophic cardiomyopathy (oHCM) in six European countries. Study P3-C1-018. EU PAS number: EUPAS1000000430 [Internet]. HMA-EMA Catalogues of real-world data sources and studies; 2025 [actualizado 20 de agosto de 2026; citado 26 de octubre de 2026]. Disponible en: https://catalogues.ema.europa.eu/node/4331/administrative-details.
5. Barriales-Villa R, Escobar-López L, Vilanova Larena D, Salazar-Mendiguchía J, Echeto A, Hernández I, et al. Abordaje y consumo de recursos sanitarios en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva en España: un estudio de la vida real. Rev Esp Cardiol. 1 de diciembre de 2025;78(12):1041-53. doi:10.1016/j.recesp.2025.04.004 PubMed PMID: 40334777.
6. Edelberg JM, Sehnert AJ, Mealiffe ME, del Rio CL, McDowell R. The Impact of Mavacamten on the Pathophysiology of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Narrative Review. Am J Cardiovasc Drugs. 2022;22(5):497-510. doi:10.1007/s40256-022-00532-x PubMed PMID: 35435607.
7. Zamorano JL, 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. 14 de octubre de 2014;35(39):2733-79. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHU284 PubMed PMID: 25173338.
8. Toepfer CN, Wakimoto H, Garfinkel AC, McDonough B, Liao D, Jiang J, et al. Hypertrophic cardiomyopathy mutations in MYBPC3 dysregulate myosin. Sci Transl Med. 23 de enero de 2019;11(476). doi:10.1126/SCITRANSLMED.AAT1199 PubMed PMID: 30674652.
9. Spudich JA, Aksel T, Bartholomew SR, Nag S, Kawana M, Yu EC, et al. Effects of hypertrophic and dilated cardiomyopathy mutations on power output by human β-cardiac myosin. J Exp Biol. 1 de enero de 2016;219(Pt 2):161-7. doi:10.1242/JEB.125930 PubMed PMID: 26792326.
10. Sommese RF, Sung J, Nag S, Sutton S, Deacon JC, Choe E, et al. Molecular consequences of the R453C hypertrophic cardiomyopathy mutation on human β-cardiac myosin motor function. Proc Natl Acad Sci U S A. 30 de julio de 2013;110(31):12607-12. doi:10.1073/PNAS.1309493110 PubMed PMID: 23798412.
11. Wilson WS, Criley JM, Ross RS. Dynamics of left ventricular emptying in hypertrophic subaortic stenosis. A cineangiographic and hemodynamic study. Am Heart J. 1967;73(1):4-16. doi:10.1016/0002-8703(67)90303-1 PubMed PMID: 6066683.
12. Meder B, Coats CJ, Leinwand LA, Pieroni M, Garcia-Pavia P, Desai MY, et al. EJHF expert consensus statement on the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 1 de febrero de 2026;28(2):299-314. doi:10.1093/EJHF/XUAF008 PubMed PMID: 41771101.
13. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Andersen MJ, Jensen MK, Poulsen SH. Randomized Trial of Metoprolol in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 21 de diciembre de 2021;78(25):2505-17. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.065 PubMed PMID: 34915981.
14. Epstein SE, Rosing DR. Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 1981;64(3):437-41. doi:10.1161/01.CIR.64.3.437 PubMed PMID: 7196300.
15. Bonow RO, Rosing DR, Epstein SE. The acute and chronic effects of verapamil on left ventricular function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J. 1983;4 Suppl F:57-65. doi:10.1093/EURHEARTJ/4.SUPPL_F.57 PubMed PMID: 6686545.

16. Spicer RL, Rocchini AP, Crowley DC, Vasiliades J, Rosenthal A. Hemodynamic effects of verapamil in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 1983;67(2):413-20. doi:10.1161/01.CIR.67.2.413 PubMed PMID: 6681534.
17. Rosing DR, Idänpään-Heikkilä U, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Use of calcium-channel blocking drugs in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 25 de enero de 1985;55(3). doi:10.1016/0002-9149(85)90630-7 PubMed PMID: 3881913.
18. Sherrid M V., 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 β-blockade or verapamil. Circ Heart Fail. julio de 2013;6(4):694-702. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000122 PubMed PMID: 23704138.
19. Sherrid 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. 19 de abril de 2005;45(8):1251-8. doi:10.1016/j.jacc.2005.01.012 PubMed PMID: 15837258.
20. Adler A, Fourey D, Weissler-Snir A, Hindieh W, Chan RH, Gollob MH, et al. Safety of Outpatient Initiation of Disopyramide for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Patients. J Am Heart Assoc. 1 de junio de 2017;6(6). doi:10.1161/JAHA.116.005152 PubMed PMID: 28550094.
21. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 12 de septiembre de 2020;396(10253):759-69. doi:10.1016/S0140-6736(20)31792-X PubMed PMID: 32871100.
22. Schoendube FA, Klues HG, Reith S, Flachskampf FA, Hanrath P, Messmer BJ. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with extended myectomy and reconstruction of the subvalvular mitral apparatus. Circulation. 1 de noviembre de 1995;92(9 Suppl). doi:10.1161/01.CIR.92.9.122 PubMed PMID: 7586394.
23. Stassano P, DiTommaso L, Triggiani D, Contaldo A, Gagliardi C, Spampinato N. Mitral Valve Replacement and Limited Myectomy for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: A 25-Year Follow-Up. Tex Heart Inst J. 2004;31(2):137. PubMed PMID: 15212123.
24. Kaple RK, Murphy RT, DiPaola LM, Houghtaling PL, Lever HM, Lytle BW, et al. Mitral Valve Abnormalities in Hypertrophic Cardiomyopathy: Echocardiographic Features and Surgical Outcomes. Ann Thorac Surg. 2008;85(5). doi:10.1016/j.athoracsur.2008.01.061 PubMed PMID: 18442532.
25. Kimmelstiel C, Zisa DC, Kuttab JS, Wells S, Udelson JE, Wessler BS, et al. Guideline-Based Referral for Septal Reduction Therapy in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Is Associated With Excellent Clinical Outcomes. Circ Cardiovasc Interv. 1 de julio de 2019;12(7). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007673 PubMed PMID: 31296080.
26. Batzner A, Pfeiffer B, Neugebauer A, Aicha D, Blank C, Seggewiss H. Survival After Alcohol Septal Ablation in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 18 de diciembre de 2018;72(24):3087-94. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.064 PubMed PMID: 30545446.
27. European Medicines Agency. Myqorzo (aficamten): European public assessment report. EMA/10052/2026 [Internet]. Ámsterdam: EMA; 11 de diciembre de 2025 [citado 26 de octubre de 2026]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/myqorzo-epar-public-assessment-report_en.pdf
28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Myqorzo 10 mg comprimidos recubiertos con película [Internet]. Madrid: AEMPS; 2026 [citado 26 de octubre de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1252014002/FT_1252014002.html
29. Maron MS, Masri A, Nassif ME, Barriales-Villa R, Arad M, Cardim N, et al. Aficamten for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. N Engl J Med. 30 de mayo de 2024;390(20):1849-61. doi:10.1056/NEJMoa2401424 PubMed PMID: 38739079.
30. Masri A, Cardoso RN, Abraham TP, Claggett BL, Coats CJ, Hegde SM, et al. Effect of Aficamten on Cardiac Structure and Function in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: SEQUOIA-HCM CMR Substudy. J Am Coll Cardiol. 5 de noviembre de 2024;84(19):1806-17. doi:10.1016/j.jacc.2024.08.015 PubMed PMID: 39217563.
31. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. CPMP/EWP/235/95, Rev. 2 [Internet]. Londres: EMA; 20 de septiembre de 2017 [citado 26 de octubre de 2026]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure-scientific-guideline

32. Sorajja P, Allison T, Hayes C, Nishimura RA, Lam CSP, Ommen SR. Prognostic utility of metabolic exercise testing in minimally symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 15 de mayo de 2012;109(10):1494-8. doi:10.1016/J.AMJCARD.2012.01.363 PubMed PMID: 22356797.

33. Tower-Rader A, Masri A, Nassif ME, Abraham TP, Barriales-Villa R, Choudhury L, et al. Aficamten in symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the FOREST-HCM long-term study. Eur Heart J. 21 de junio de 2026;47(24):3120-31. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAF1085 PubMed PMID: 41780565.

34. Saberi S, Abraham TP, Choudhury L, Barriales-Villa R, Elliott PM, Nassif ME, et al. Aficamten Treatment for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: 48-Week Results From FOREST-HCM. JACC Heart Fail. 1 de agosto de 2025;13(8):102496. doi:10.1016/J.JCHF.2025.03.040 PubMed PMID: 40540987.

35. Weiner SD, Liang LW, Masri A, Abraham TP, Barriales-Villa R, Cooper RM, et al. Long-term impact of aficamten on patient-reported outcome measures in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: results from FOREST-HCM. Eur J Heart Fail. 3 de agosto de 2026. doi:10.1093/ejhf/xuag244

36. European Medicines Agency. Myqorzo (aficamten): EU risk management plan, version 1.0 [Internet]. Ámsterdam: EMA; 2026 [citado 26 de octubre de 2026]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/myqorzo-epar-risk-management-plan_en.pdf

37. European Medicines Agency. Camzyos (mavacamten): resumen del EPAR para el público [Internet]. Ámsterdam: EMA [citado 26 de octubre de 2026]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/camzyos-epar-public-assessment-report_en.pdf

38. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, et al. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. J Am Coll Cardiol. 12 de julio de 2022;80(2):95-108. doi:10.1016/J.JACC.2022.04.048 PubMed PMID: 35798455.

39. Desai MY, Wolski K, Owens A, Geske JB, Saberi S, Wang A, et al. Mavacamten in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction: Week 128 Results From VALOR-HCM. Circulation. 13 de mayo de 2025;151(19):1378-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072445 PubMed PMID: 39556124.

40. Rader F, Oręziak A, Choudhury L, Saberi S, Fermin D, Wheeler MT, et al. Mavacamten Treatment for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Interim Results From the MAVA-LTE Study, EXPLORER-LTE Cohort. JACC Heart Fail. 1 de enero de 2024;12(1):164-77. doi:10.1016/j.jchf.2023.09.028 PubMed PMID: 38176782.

41. Saberi S, Cardim N, Yamani M, Schulz-Menger J, Li W, Florea V, et al. Mavacamten Favorably Impacts Cardiac Structure in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: EXPLORER-HCM Cardiac Magnetic Resonance Substudy Analysis. Circulation. 9 de febrero de 2021;143(6):606-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052359 PubMed PMID: 33190524.

42. Saberi S, Kramer CM, Oręziak A, Masri A, Barriales-Villa R, Abraham TP, et al. Treatment Response to Mavacamten in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: 96-Week Results From the EXPLORER Cohort of the MAVA-Long-Term Extension Cardiac Magnetic Resonance Imaging Substudy. Circulation. 23 de septiembre de 2025;152(12):905-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.071188 PubMed PMID: 40982583.

43. Lee MMY, Goldie FC, Henderson AD, Masri A, Olivotto I, Coats CJ. Efficacy and safety of cardiac myosin inhibitors in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Systematic review and comprehensive frequentist and Bayesian meta-analyses of Phase 3 randomized controlled trials. Prog Cardiovasc Dis. 1 de enero de 2026;94:16-26. doi:10.1016/J.PCAD.2025.10.002 PubMed PMID: 41093262.

44. European Medicines Agency. Camzyos (mavacamten): ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. Ámsterdam: EMA [citado 26 de octubre de 2026]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/camzyos-epar-product-information_es.pdf.

45. Garcia-Pavia P, Maron MS, Masri A, Merkely B, Nassif ME, Peña-Peña ML, et al. Aficamten or Metoprolol Monotherapy for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. N Engl J Med. 11 de septiembre de 2025;393(10):949-60. doi:10.1056/NEJMOA2504654 PubMed PMID: 40888697.