



## Omecamtiv Mecarbil como alternativa terapéutica emergente en el abordaje de la insuficiencia cardíaca

### Omecamtiv Mecarbil as an emerging therapeutic alternative in the management of heart failure

María Gabriela Balarezo-García  
[ua.mariabalarezo@uniandes.edu.ec](mailto:ua.mariabalarezo@uniandes.edu.ec)

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador  
<https://orcid.org/0000-0002-2049-4306>

Diego Armando Suárez-Páez  
[docentetp97@uniandes.edu.ec](mailto:docentetp97@uniandes.edu.ec)

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador  
<https://orcid.org/0000-0002-2214-8503>

Melany Jhaslady Moreano-Camalli  
[ma.melanyjmc92@uniandes.edu.ec](mailto:ma.melanyjmc92@uniandes.edu.ec)

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador  
<https://orcid.org/0009-0007-5122-9074>

Rafael Josafat Viteri-Paredes  
[ma.rafaeljvp90@uniandes.edu.ec](mailto:ma.rafaeljvp90@uniandes.edu.ec)

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador  
<https://orcid.org/0009-0001-9400-6563>

#### RESUMEN

**Objetivo:** analizar el uso de Omecamtiv Mecarbil como alternativa terapéutica emergente en el abordaje de la insuficiencia cardíaca. **Método:** revisión bibliográfica de carácter analítico observacional en 16 artículos científicos. **Resultados y Conclusión:** Omecamtiv Mecarbil ha demostrado ser eficaz en mejorar la contractilidad miocárdica sin aumentar significativamente el consumo de oxígeno, lo que lo posiciona como una alternativa innovadora frente a los fármacos inotrópicos tradicionales, que a menudo conllevan efectos adversos relacionados con el aumento de la demanda de oxígeno del miocardio.

**Descriptores:** insuficiencia cardíaca; cardiotónicos; terapéutica. (Fuente, DeCS).

#### ABSTRACT

**Objective:** To analyse the use of Omecamtiv Mecarbil as an emerging therapeutic alternative in the treatment of heart failure. **Method:** Analytical observational literature review of 16 scientific articles. **Results and conclusion:** Omecamtiv Mecarbil has been shown to be effective in improving myocardial contractility without significantly increasing oxygen consumption, positioning it as an innovative alternative to traditional inotropic drugs, which often have adverse effects related to increased myocardial oxygen demand.

**Descriptors:** heart failure; cardiotonics; therapy. (Source, DeCS).

Recibido: 18/11/2024. Revisado: 23/11/2024. Aprobado: 25/11/2024. Publicado: 05/12/2024.

Original breve



Omecamtiv Mecarbil como Alternativa Terapéutica Emergente en el Abordaje de la Insuficiencia Cardíaca

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) no debe considerarse como una patología única, sino como un síndrome clínico complejo caracterizado por síntomas cardinales como disnea, fatiga y edema en los miembros inferiores. Estos síntomas suelen estar acompañados de signos clínicos adicionales, tales como el aumento de la presión venosa yugular y las crepitaciones pulmonares. La IC resulta de una anomalía estructural o funcional del corazón, lo que da lugar a presiones intracardíacas elevadas o un gasto cardíaco inadecuado, ya sea en reposo o durante el ejercicio (1).

El Framingham Heart Study identificó una mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca en hombres, con una prevalencia de 8 casos por cada 1,000 individuos entre los 50 y 59 años, que aumentaba a 66 por cada 1,000 en el rango de 80 a 89 años. En mujeres, el patrón fue similar, con una prevalencia de 8 casos por cada 1,000 en el grupo de 50 a 59 años, y 79 por cada 1,000 entre los 80 y 89 años (2). Se proyecta que para el año 2040 se registrarán aproximadamente 772,000 nuevos casos de insuficiencia cardíaca en la población general (2,3).

La determinación de la etiología de la disfunción cardíaca subyacente es esencial para el diagnóstico adecuado de la insuficiencia cardíaca, ya que la causa específica influye directamente en la estrategia terapéutica a seguir. En la mayoría de los casos, la IC tiene su origen en una disfunción miocárdica, que puede ser sistólica, diastólica o una combinación de ambas. No obstante, otras afecciones, como las enfermedades valvulares, las alteraciones en el pericardio y el endocardio, así como las disfunciones en el ritmo y la conducción cardíaca, también pueden contribuir al desarrollo de la insuficiencia cardíaca (1,2).

Tradicionalmente, la IC se clasifica según la medición de la fracción de eyección del



ventrículo izquierdo (FEVI). Cuando la FEVI se encuentra por debajo del 40%, se observa una disfunción sistólica significativa del ventrículo izquierdo (VI), lo que da lugar a la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FER). Los pacientes con una FEVI entre el 41% y el 49% muestran una reducción leve de la función sistólica del VI, lo que se clasifica como insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ligeramente reducida (IC-FEmr) (2). Por otro lado, aquellos pacientes con signos y síntomas típicos de insuficiencia cardíaca, acompañados de evidencia de anomalías estructurales y/o funcionales del corazón, niveles elevados de péptidos natriuréticos (PN) y una FEVI  $\geq 50\%$ , se clasifican en la categoría de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (IC-FEp) (2).

Los enfoques terapéuticos actuales para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca se basan en dos mecanismos principales: el primero se centra en el bloqueo de la activación neurohormonal, mediante el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), betabloqueantes, antagonistas de los receptores de la aldosterona, mineralocorticoides e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2. El segundo mecanismo busca aumentar la contractilidad cardíaca, lo que se consigue indirectamente mediante la activación de las vías de señalización de segundos mensajeros, las cuales incrementan la concentración de calcio intracelular en los miocitos cardíacos, utilizando agonistas de los receptores beta-adrenérgicos e inhibidores de la fosfodiesterasa (2).

Se ha demostrado que la activación directa de la contractilidad del sarcómero cardíaco mejora la función cardíaca sin causar efectos adversos significativos. Este efecto puede lograrse, en principio, mediante la sensibilización de las proteínas reguladoras al calcio o mediante la activación directa de la miosina cardíaca. La investigación farmacológica se ha centrado en el cribado de alto rendimiento de la miosina cardíaca, específicamente la adenosina trifosfatasa (ATPasa), lo que condujo al descubrimiento de un activador molecular de la miosina cardíaca. Este



Omecamtiv Mecarbil como Alternativa Terapéutica Emergente en el Abordaje de la Insuficiencia Cardíaca

compuesto fue optimizado en cuanto a sus propiedades físicas, potencia y farmacocinética, lo que permitió la síntesis del Omecamtiv Mecarbil (4).

Los estudios preclínicos indicaron que Omecamtiv Mecarbil mejoraba la función cardíaca al prolongar la duración de la sístole y aumentar el volumen sistólico. Estos resultados alentadores llevaron a la realización de ensayos clínicos en humanos. En 2011, se publicaron los resultados de un ensayo clínico de fase II que evaluó la seguridad y eficacia del fármaco en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica, mostrando mejoras en la función cardíaca sin efectos adversos importantes (8). Tras estos resultados prometedores, se llevaron a cabo ensayos clínicos de mayor envergadura para evaluar la eficacia y seguridad de Omecamtiv Mecarbil en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (3,4).

Se tiene como objetivo analizar el uso de Omecamtiv Mecarbil como alternativa terapéutica emergente en el abordaje de la insuficiencia cardíaca.

## MÉTODO

El presente trabajo es una revisión bibliográfica de carácter analítico observacional transversal, de corte retrospectivo y naturaleza cualitativa. El estudio se llevó a cabo mediante la recopilación y análisis de 16 artículos científicos ubicados en bases de datos científicas de libre acceso, tales como PubMed, ScienceDirect y Scopus. Se realizó una búsqueda exhaustiva con el fin de identificar artículos relevantes sobre el fármaco Omecamtiv Mecarbil, su mecanismo de acción, los ensayos clínicos que respaldan su uso y los efectos del medicamento en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

## RESULTADOS

El Omecamtiv Mecarbil es un fármaco innovador que actúa como un sensibilizador de la miosina cardíaca, lo que se traduce en un aumento del gasto cardíaco a través



de la activación de esta proteína contráctil fundamental. Esta propiedad lo convierte en el primer fármaco de su clase. Normalmente, la interacción entre la miosina-ATP y los filamentos de actina es débil, hasta que se produce la hidrólisis del ATP a ADP y fosfato inorgánico. El complejo miosina-ADP restante permanece entonces firmemente unido a la actina, formando un complejo generador de fuerza altamente estable. Este proceso es crucial para la contracción muscular cardíaca y es modulado por Omecamtiv Mecarbil, que incrementa la velocidad de la hidrólisis del ATP, acelerando la transición del estado débil al estado firme del complejo miosina-actina, que es responsable de la generación de fuerza.

Fisiológicamente, solo entre el 10% y el 30% de las cabezas de miosina interactúan con los filamentos de actina en condiciones normales. Sin embargo, el Omecamtiv Mecarbil aumenta la proporción de unidades de miosina disponibles para la unión, lo que mejora la formación de complejos generadores de fuerza contráctil sin depender de la liberación de calcio intracelular. Esta característica única permite que Omecamtiv Mecarbil mejore la contractilidad del miocardio sin los efectos adversos asociados al exceso de calcio intracelular, lo que lo hace un agente terapéutico prometedor para pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). (2,6)

El Omecamtiv Mecarbil ha demostrado beneficios en varios parámetros clínicos. En estudios previos, se ha evidenciado una reducción de la frecuencia cardíaca, la resistencia vascular periférica, la presión arterial izquierda media y la presión diastólica final del ventrículo izquierdo. Además, el fármaco mejora el gasto cardíaco a expensas del volumen sistólico y el engrosamiento de la pared sistólica. También se ha observado que Omecamtiv Mecarbil aumenta el tiempo de eyección sistólica y mejora la disponibilidad de oxígeno y calcio intracelular en los miocitos cardíacos, lo que contribuye a la mejora de la función cardíaca. (2,7)

Una de las características más destacadas de Omecamtiv Mecarbil es su capacidad para mejorar el pronóstico clínico en pacientes con insuficiencia cardíaca y



disfunción sistólica. En un análisis de subgrupos, se encontró que los pacientes con fracción de eyección severamente reducida (FEVI <35%) fueron los que obtuvieron mayores beneficios en términos de mejoría funcional. (7)

El primer estudio relevante que evaluó el Omecamtiv Mecarbil fue el ATOMIC-HF realizado en 2013. Este fue un ensayo multicéntrico, randomizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó el efecto de Omecamtiv Mecarbil en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)  $\leq 40\%$  y disnea persistente a pesar del tratamiento diurético intravenoso. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir infusión de Omecamtiv Mecarbil o placebo en tres dosis secuenciales (115, 230 y 310 ng/mL). La hipótesis primaria era que Omecamtiv Mecarbil mejoraría la disnea en un plazo de 48 horas, mientras que los parámetros secundarios incluyeron cambios en biomarcadores, síntomas, bienestar y resultados clínicos a 30 días. (8)

Los resultados del ATOMIC-HF mostraron que, aunque no hubo una mejora significativa en la disnea en la escala de Likert (5PLS) en el grupo general, la dosis más alta de Omecamtiv Mecarbil (310 ng/mL) sí produjo una mejora significativa en la disnea. También se observó una mejora dependiente de la dosis en la función cardíaca, medida por la eyección sistólica, sin que se incrementaran los eventos arrítmicos, aunque se redujo la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica. Aunque hubo un aumento en los niveles de troponina, no se observó un incremento en los eventos isquémicos. Además, los resultados sugirieron una tendencia a la reducción de los episodios de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca con las dosis más altas de Omecamtiv Mecarbil. (8)

El estudio COSMIC-HF, realizado en 2016, fue otro ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó la tolerabilidad de Omecamtiv Mecarbil a lo largo de 20 semanas en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (IC-FEr). Los pacientes recibieron una



dosis de 25 mg BID de Omecamtiv Mecarbil, ajustada de acuerdo con la concentración plasmática del fármaco. Los resultados mostraron mejoras significativas en la función cardíaca en el grupo de ajuste farmacocinético, incluyendo un aumento en el tiempo de eyección sistólica, volumen sistólico y una reducción de los diámetros del ventrículo izquierdo. También se observó una disminución de la frecuencia cardíaca y de los niveles de NT-proBNP. La frecuencia de eventos adversos fue similar entre los grupos de tratamiento y placebo. (9)

En 2020, el ensayo GALACTIC-HF fue un estudio de fase 3 diseñado para evaluar la eficacia de Omecamtiv Mecarbil en comparación con un placebo en combinación con la terapia estándar en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (IC-FEr). Este estudio incluyó a 8,256 pacientes mayores de 18 años, con FEVI <35% y niveles elevados de NT-proBNP. Los resultados indicaron que el tratamiento con Omecamtiv Mecarbil redujo significativamente el riesgo de eventos adversos, con una reducción del riesgo absoluto del 2.1% y una reducción del riesgo relativo del 8% en comparación con el placebo. Sin embargo, no se observó un impacto significativo en la mortalidad cardiovascular. El fármaco también contribuyó a reducir los niveles de péptidos natriuréticos. (10)

En el METEORIC-HF, un ensayo clínico de 2022, el objetivo fue evaluar si Omecamtiv Mecarbil mejoraba la capacidad máxima de ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección reducida. Los resultados mostraron que no hubo una mejora significativa en la capacidad de ejercicio (medida por el volumen de difusión de O<sub>2</sub> máximo) en el grupo tratado con Omecamtiv Mecarbil en comparación con el placebo. No obstante, se observó una mejora en los síntomas de disnea, reducción de la congestión pulmonar y una menor retención de líquidos. (11)

Aunque los estudios realizados hasta la fecha indican que Omecamtiv Mecarbil presenta resultados prometedores, también se deben considerar ciertos efectos



adversos y limitaciones. En particular, se han observado cambios en la relajación diastólica de los cardiomiocitos, lo que podría contribuir a una disfunción diastólica. A bajas concentraciones, la relajación de los cardiomiocitos ya se ve afectada, y a altas concentraciones, las limitaciones en la relajación se vuelven más marcadas, lo que podría incrementar los niveles de calcio diastólico en un corazón con insuficiencia. Estos problemas pueden generar alteraciones electromecánicas dependientes de la dosis y la frecuencia cardíaca, como se evidenció en patrones de alternancia de la onda T, un fenómeno asociado con un riesgo aumentado de arritmias ventriculares. (12,13,15)

Un riesgo adicional es la sensibilización del calcio en las fibras musculares esqueléticas, como las del diafragma, lo que podría afectar la funcionalidad de los músculos esqueléticos, comprometiendo funciones como la respiración. (12,14,15), en modelos preclínicos, se observó que la administración de altas dosis de Omecamtiv Mecarbil podría provocar una reducción significativa de la presión arterial sistólica y diastólica, lo que podría tener implicaciones importantes en pacientes con comorbilidades cardiovasculares. (16)

El Omecamtiv Mecarbil representa un avance significativo en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con fracción de eyección reducida. Aunque los resultados de los estudios clínicos son prometedores, es fundamental continuar evaluando su perfil de seguridad y eficacia, considerando sus efectos en la función diastólica y el riesgo de arritmias. La investigación futura debería centrarse en la optimización de la dosificación y en la identificación de los pacientes que más se beneficiarían de este tratamiento, con especial atención a aquellos con comorbilidades como la insuficiencia renal crónica. (12,13,15)

## CONCLUSIÓN

Omecamtiv Mecarbil ha demostrado ser eficaz en mejorar la contractilidad



miocárdica sin aumentar significativamente el consumo de oxígeno, lo que lo posiciona como una alternativa innovadora frente a los fármacos inotrópicos tradicionales, que a menudo conllevan efectos adversos relacionados con el aumento de la demanda de oxígeno del miocardio. La evidencia clínica respalda que Omecamtiv Mecarbil reduce el riesgo de eventos adversos en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr), especialmente en aquellos con fracción de eyección menor al 35%. Este fármaco mejora parámetros hemodinámicos y contribuye a la mejoría de la función cardíaca, mostrando un potencial significativo en la gestión de esta población de pacientes.

## FINANCIAMIENTO

No monetario

## CONFLICTO DE INTERÉS

No existe conflicto de interés con personas o instituciones ligadas a la investigación.

## AGRADECIMIENTOS

A la dirección de investigación de UNIANDES.

## REFERENCIAS

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–726.
2. Patel PH, Nguyen M, Rodriguez R, Surani S, Udeani G. Omecamtiv Mecarbil: A Novel Mechanistic and Therapeutic Approach to Chronic Heart Failure Management. *Cureus* [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/47520-omecamtiv-mecarbil-a-novel-mechanistic-and-therapeutic-approach-to-chronic-heart-failure-management>
3. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(3):352–80.



4. Aksel T, Choe Yu E, Sutton S, Ruppel KM, Spudich JA. Ensemble Force Changes that Result from Human Cardiac Myosin Mutations and a Small-Molecule Effector. *Cell Rep.* 2015;11(6):910–20.
5. Morgan BP, Muci A, Lu PP, Qian X, Tochimoto T, Smith WW, et al. Discovery of Omecamtiv Mecarbil the First, Selective, Small Molecule Activator of Cardiac Myosin. *ACS Med Chem Lett.* 2010;1(9):472–7.
6. Auguin D, Robert-Paganin J, Réty S, Kikuti C, David A, Theumer G, et al. Omecamtiv mecarbil and Mavacamten target the same myosin pocket despite opposite effects in heart contraction. *Nat Commun.* 2024;15(1):4885. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11161628/>
7. Abella LMR, Höhm C, Hofmann B, Gergs U, Neumann J. Effects of omecamtiv mecarbil and mavacamten in isolated human atrium. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2023;396(3):499–511. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9898377/>
8. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, Ponikowski P, Metra M, Filippatos GS, et al. Acute Treatment With Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(12):1444–55. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510971600351X?via%3Dihub>
9. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, Solomon SD, Adams KF, Cleland JGF, et al. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10062):2895–903. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32049-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32049-9/abstract)
10. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):105–16. Disponible en: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2025797?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2025797?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
11. Lewis GD, Voors AA, Cohen-Solal A, Metra M, Whellan DJ, Ezekowitz JA, et al. Effect of Omecamtiv Mecarbil on Exercise Capacity in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The METEORIC-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;328(3):259. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9297119/>



12. Zhou S, Liu Y, Huang X, Wu C, Pórszász R. Omecamtiv Mecarbil in the treatment of heart failure: the past, the present, and the future. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11:1337154. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10985333/>
13. Tromp J, Ouwerkerk W, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Richards AM, Van Der Meer P, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2022;10(2):73–84. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221317792100442X?via%3Dihub>
14. Alqatati F, Elbahnasawy M, Bugazia S, Ragab KM, Elsnhory AB, Shehata M, et al. Safety and efficacy of omecamtiv mecarbil for heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Indian Heart J.* 2022;74(3):155–62. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9243594/>
15. Ráduly AP, Tóth A, Sárkány F, Horváth B, Szentandrassy N, Nánási PP, et al. Omecamtiv mecarbil augments cardiomyocyte contractile activity both at resting and systolic Ca<sup>2+</sup> levels. *ESC Heart Fail.* 2023;10(2):1326–35. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10053277/>
16. Fülöp GÁ, Oláh A, Csipo T, Kovács Á, Pórszász R, Veress R, et al. Omecamtiv mecarbil evokes diastolic dysfunction and leads to periodic electromechanical alternans. *Basic Res Cardiol.* 2021;116(1):24. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8041714/>

**Derechos de autor: 2025 Por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)**  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>