

Cardio X con Expertos
Comite de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar



Dr. Diego Federico Echezarreta

Presidente de la Federación Argentina de Cardiología, experto en Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar

Resultados del estudio ADVANCE OUTCOMES y el rol clínico de ralinepag

1. Introducción y contexto clínico

Objetivo: situar al experto en el marco del estudio y su relevancia.

Para comenzar, ¿cómo interpreta la magnitud clínica de que ralinepag haya logrado una reducción del 55% en el riesgo de empeoramiento clínico en un estudio pivotal de HAP, especialmente considerando que la mayoría de los pacientes estaban pretratados?

Ante todo debe realizarse una aclaración inicial: hasta la fecha (abril de 2026), los resultados principales del estudio de Fase 3 Advance Outcomes con ralinepag han sido comunicados oficialmente por el patrocinador, United Therapeutics, pero resta aún su publicación íntegra en una revista médica revisada por pares.



Cardio X con Expertos

Comite de Insuficiencia Cardiaca e Hipertensión Pulmonar

Ralinepag, un agonista del receptor IP altamente selectivo y potente, ejerce efectos en múltiples vías, incluyendo vasodilatadores, antiproliferativos y antiinflamatorios. Ha demostrado una afinidad de unión seis veces mayor que MRE-269, el metabolito activo de selexipag, y ha logrado una ocupación sostenida del receptor IP similar a la del fármaco original. Además, restaura la señalización de la prostaciclina y activa los receptores IP en las células endoteliales y del músculo liso de la arteria pulmonar, desencadenando la conversión de ATP a AMPc.

La Dra Vallerie McLaughlin y Kim A. Eagle, directora del programa de HAP de la Universidad de Michigan, además de presidente del Comité Directivo del estudio ADVANCE OUTCOMES informaron que esta molécula ha retrasado la progresión de la enfermedad en pacientes con HAP que presentaban una carga de enfermedad significativa al inicio del estudio. ADVANCE OUTCOMES fue un estudio pivotal multicéntrico, global, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de fase 3, basado en eventos, que evaluó la eficacia y la seguridad de ralinepag en pacientes con HAP. El criterio de valoración principal fue el tiempo hasta el primer evento de empeoramiento clínico confirmado, que se definió como muerte, ingreso hospitalario no programado por empeoramiento de la HAP, inicio de tratamiento con prostaciclina inhalada o fármaco parenteral para el tratamiento del empeoramiento de la HAP, progresión de la enfermedad o respuesta clínica insatisfactoria a largo plazo.

Como se puede observar, el punto final primario es un combinado de diferentes desenlaces clínicos que deben ser interpretados con mayor cantidad de datos que reflejen las características de dicho grupo, el peso específico de cada variable que integra ese punto final y su influencia en el resultado publicado.



Cardio X con Expertos

Comite de Insuficiencia Cardiaca e Hipertensión Pulmonar

2. Rol terapéutico y posicionamiento del fármaco

Objetivo: explorar cómo el experto integraría ralinepag en la práctica real

Dado este beneficio del 55%, ¿considerarías a ralinepag como una opción de tercera droga prostaciclínica frente a las otras prostaglandinas disponibles en el mercado?

¿En qué perfil de pacientes lo verías más adecuado?

El resultado obtenido en este estudio demostró una reducción del 55 % en el riesgo de empeoramiento clínico (HR 0,45; IC del 95 %, 0,33-0,62; $p < 0,0001$). Para evaluar un perfil específico de pacientes que podrían beneficiarse debemos recordar que el fármaco demostró una eficacia duradera en el retraso de la progresión de la enfermedad en el 80 % de los pacientes que recibían terapia dual de base y en el 70 % en clase funcional II de la OMS/NYHA al inicio del estudio. En este subgrupo de pacientes mejoró también la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos (TC6M) y los niveles de NT-proBNP en comparación con placebo, con un aumento del 47 % en la probabilidad de lograr una mejoría desde el inicio hasta la semana 28. Por lo tanto, el perfil de los pacientes de este estudio fue, aquellos con un aceptable status funcional y bajo terapia dual.

Sabiendo que el 80% de los pacientes estaban en doble terapia de base y aun así se observaron beneficios significativos, ¿qué implicancias tiene esto para la estrategia de escalamiento terapéutico?

Probablemente las implicancias sean significativas siempre y cuando conozcamos mejor la población incluida. Entre otros detalles, el cateterismo derecho utilizado para el reclutamiento de estos pacientes (criterio de inclusión) permitía el reporte de uno realizado hasta 36 meses previos, lo que constituye una ventana excesivamente amplia considerando los cambios hemodinámicos frecuentes en esta patología.



Cardio X con Expertos

Comite de Insuficiencia Cardiaca e Hipertensión Pulmonar

3. Vía de administración y adherencia

Objetivo: discutir impacto práctico y comparativo con otras prostaciclina.

¿Consideras que la vía oral puede ofrecer una eficacia comparable a la vía intravenosa o inhalada, especialmente teniendo en cuenta la adherencia y la reducción de efectos adversos asociados a la vía endovenosa?

La formulación de ralinepag XR presentó un Tmax retardado y una Cmax menor en comparación con la formulación de ralinepag IR. Una Cmax reducida podría mejorar la tolerabilidad al disminuir las fluctuaciones entre el pico y el valle, lo que podría simular la administración parenteral.

Esta, tal vez, sea una ventaja en relación con moléculas similares. Es indudable que las formulaciones orales permiten, en relación con las inhaladas o parenterales mejor adherencia. Especialmente en países como el nuestro donde el apoyo de personal de enfermería especializado para el control de estas últimas se torna menos accesible.

¿Crees que una dosificación oral una vez al día podría cambiar el manejo de pacientes que hoy requieren prostaciclina parenterales?

En cuanto a la adherencia, no cabe duda. Pero este tipo de moléculas deberá equiparar los resultados obtenidos por las PG parenterales en las mismas poblaciones que estas últimas, alcanzando puntos finales significativos como los hemodinámicos (descenso de resistencias vasculares pulmonares, impacto en los diferentes Scores de estratificación pronóstica, etc).



Cardio X con Expertos

Comite de Insuficiencia Cardiaca e Hipertensión Pulmonar

4. Farmacología y comparación con otros agonistas IP

Objetivo: profundizar en la potencia, selectividad y ventajas farmacodinámicas.

Ralinepag es entre seis y ocho veces más potente que el metabolito activo de selexipag en la elevación de AMPc in vitro.

Si existiera indicación para un agonista IP, ¿optarías por ralinepag en lugar de selexipag?

¿En qué grupo de pacientes?

Aun no contamos con una publicación evaluada por pares por lo que no tenemos acceso a información detallada del mismo. Ante la opción, y atentos a los resultados presentados por el patrocinador, pareciera contar con una performance farmacocinética y farmacodinámica que le permite presentar menor cantidad de efectos adversos y una dosificación que cubre las 23 hs del día. El grupo más favorecido sería el de bajo a moderado riesgo.

¿Cómo se compara el aumento del 47% en las probabilidades de mejoría clínica a la semana 28 con lo observado históricamente con otros agonistas del receptor IP?

El resultado pareciera ser relevante, siempre considerando, en relación a otros agonista del receptor IP, la combinación de variables que incluye el punto final combinado: tiempo hasta el primer evento de empeoramiento clínico confirmado, que se definió como muerte, ingreso hospitalario no programado por empeoramiento de la HAP, inicio de tratamiento con prostaciclina inhalada o fármaco parenteral para el tratamiento del empeoramiento de la HAP, progresión de la enfermedad o respuesta clínica insatisfactoria a largo plazo. Será de vital importancia observar en la publicación definitiva el peso de cada una de esas variables al momento de mensurar el verdadero impacto clínico.



Cardio X con Expertos

Comite de Insuficiencia Cardiaca e Hipertensión Pulmonar

5. Impacto en scores de riesgo y progresión de la enfermedad

Objetivo: conectar los resultados del estudio con herramientas de estratificación.

Con su perfil de liberación prolongada y farmacocinética que imita la exposición parenteral, ¿en qué otras variables de scores como REVEAL 2.0 crees que podrían observarse mejoras?

En los ECR con Selexipag (otro agonista de los receptores IP) el impacto positivo en las puntuaciones del modelo REVEAL 2.0 para pacientes con HAP, como en el análisis post-hoc del estudio GRIPHON, los pacientes duplicaron sus probabilidades de mejorar su riesgo en dicha escala a las 16, 26 y 52 semanas. Esta mejoría de la escala REVEAL 2.0, especialmente a las 26 semanas, duplico las probabilidades de mejorar el riesgo en comparación con placebo, incrementando el número de criterios de bajo riesgo, como una clase funcional I-II y un NT-proBNP menor a 300 pg/ml. Atentos a los resultados publicados por el patrocinador, United Therapeutics, el ralinepag también ha mejorado el desempeño de la CF y ha descendido los valores del NT-ProBNP por lo que pareciera haber un efecto de “clase” en esta molécula.

6. Subgrupos de pacientes y medicina personalizada

Objetivo: identificar quiénes podrían beneficiarse más.

El estudio reporta beneficios consistentes en todos los subgrupos.

Desde tu experiencia, ¿qué fenotipos o perfiles clínicos podrían beneficiarse más de ralinepag?

El objetivo del tratamiento consiste en alcanzar una categoría de bajo riesgo con impacto pronóstico; por ello a los tres meses de iniciado el tratamiento de la HAP se recomienda realizar una re-estratificación del riesgo utilizando herramientas validadas como los scores REVEAL o COMPERA. En pacientes que se encuentran en bajo riesgo pero que, a pesar del tratamiento con doble terapia, no alcanzan este bajo riesgo absoluto, puede considerarse el agregado de una tercera droga y una nueva evaluación a los tres meses.



Cardio X con Expertos

Comite de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar

En pacientes tratados con doble terapia dirigida a las vías de la endotelina y del óxido nítrico que, tras la re-estratificación, permanecen en riesgo intermedio-bajo, la incorporación de un agonista oral del receptor de prostaciclina es una alternativa válida. Esta recomendación se sustenta en que los agonistas del receptor de PG han demostrado reducir la progresión clínica de la enfermedad —como se observó en el estudio GRIPHON con selexipag (HR 0.60). En este escenario el ranilepag podría resultar una alternativa válida apuntando a la re-estratificación trimestral del riesgo bajo-intermedio.

7. Cierre

Objetivo: obtener una visión global y proyección futura.

Con estos resultados, ¿cómo imaginas que podría cambiar el algoritmo terapéutico de la HAP en los próximos años?

Actualmente no existe cura para la HAP y debemos intentar enlentecer la progresión de la enfermedad, llevando al paciente al bajo riesgo global. En Argentina, la Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) ha aprobado 12 moléculas para el tratamiento de la HAP. La mayoría de los medicamentos aprobados actúan sobre vías predominantemente vasodilatadoras: la vía del ON (iFDE5, incluidos sildenafil y tadalafilo, y riociguat, un eGCS), la vía de la endotelinas (bosentán, ambrisentán y macitentan) y la vía de la PGI (epoprostenol, iloprost, treprostnil y selexipag). Las guías nacionales e internacionales para el diagnóstico y tratamiento de la HAP recomiendan un tratamiento que combine al menos 2 fármacos y a medida que la situación de riesgo es más alta, combinación de drogas y utilización de dispositivos como bombas de infusión. El ranilepag deberá ser considerado, eventualmente, como una alternativa más para pacientes re-estratificados a los 3 o 4 meses sin mejoría significativa en los Scores de riesgo basándonos en los resultados preliminares.

