



## 7006-7. ASOCIACIÓN DE LA FRACCIÓN N-TERMINAL DEL PROPÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL Y LOS RESULTADOS A LARGO PLAZO EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR: REFLEXIONES DEL ESTUDIO DE FASE III GRIPHON CON SELEXIPAG

Pilar Escribano<sup>1</sup>, Kelly M. Chin<sup>2</sup>, Lewis J. Rubin<sup>3</sup>, Richard Channick<sup>4</sup>, Lilla di Scala<sup>5</sup>, Sean Gaine<sup>6</sup>, Nazzareno Galiè<sup>7</sup>, Hossein Ardeschir Ghofrani<sup>8</sup>, Marius M. Hoepfer<sup>9</sup>, Irene M. Lang<sup>10</sup>, Ralph Preiss<sup>5</sup>, Gerald Simonneau<sup>11</sup>, Olivier Sitbon<sup>11</sup>, Vallerie V. McLaughlin<sup>12</sup> y Victor F. Tapson<sup>13</sup> de la <sup>1</sup>Unidad de Hipertensión Pulmonar, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, <sup>2</sup>UT Southwestern Medical Center, Dallas (EE.UU.), <sup>3</sup>División de Medicina Pulmonar y Atención Crítica, University of California, San Diego (EE.UU.), <sup>4</sup>Massachusetts General Hospital, Boston (EE.UU.), <sup>5</sup>Actelion Pharmaceuticals Ltd, Allschwil (Suiza), <sup>6</sup>Unidad de Hipertensión Pulmonar Nacional, Mater Misericordiae University Hospital, Dublín (Irlanda), <sup>7</sup>Departamento de Medicina Experimental, Diagnóstico y Especialidad-DIMES, Universidad de Bolonia, Bolonia (Italia), <sup>8</sup>University of Giessen y Marburg Lung Center, Giessen (Alemania), Miembro del German Center of Lung Research, Giessen, Alemania, y Departamento de Medicina, Imperial College London, Londres (Reino Unido), <sup>9</sup>Departamento de Medicina Respiratoria, Hannover Medical School y German Center of Lung Research, Hannover (Alemania), <sup>10</sup>Medical University of Vienna, Departamento de Medicina Interna II, División de Cardiología, Allgemeines Krankenhaus, Viena (Austria), <sup>11</sup>Hôpital Universitaire de Bicêtre, Université Paris-Sud, Le Kremlin Bicêtre (Francia), <sup>12</sup>Departamento de Medicina Interna, División de Medicina Cardiovascular, University of Michigan, Ann Arbor (EE.UU.) y <sup>13</sup>Cedars-Sinai Medical Center, Los Ángeles (EE.UU.).

### Resumen

**Introducción y objetivos:** Un nivel de péptido pro-cerebral terminal-N (NT-proBNP) elevado es indicativo de mal pronóstico en la hipertensión arterial pulmonar (HAP). El agonista oral del receptor IP de la prostaciclina, el selexipag, demostró en GRIPHON, un estudio a largo plazo determinado por eventos, que reducía significativamente el riesgo de sufrir un evento de morbilidad/mortalidad frente a placebo en pacientes con HAP. Estos análisis evaluaron la asociación entre los niveles de NT-proBNP basales (BL) y los resultados a largo plazo en GRIPHON.

**Métodos:** Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a placebo o selexipag. Para los análisis de la variable principal (compuesta, basada en eventos de morbilidad/mortalidad) por NT-proBNP BL se emplearon los umbrales: bajo 300 ng/l, medio 300–1.400 ng/l, alto > 1.400 ng/l. Se hicieron estimaciones Kaplan–Meier por brazo de tratamiento y subgrupo. Los cocientes de riesgo (HRs) con intervalos de confianza (ICs) del 95% se calcularon utilizando modelos de riesgo proporcionales Cox. La consistencia del efecto del tratamiento entre subgrupos se evaluó con un test de interacción.

**Resultados:** De los 1.142 pacientes con un nivel de NT-proBNP BL, 407, 406 y 329 estaban en los subgrupos bajo, medio y alto, respectivamente. El número de pacientes con un evento de morbilidad/mortalidad en los subgrupos bajo, medio y alto fue 43/197, 94/201 y 101/176 con placebo, y 27/210, 46/205 y 79/153 con selexipag, respectivamente (p pronóstico ? 0,0001). El selexipag redujo el riesgo de morbilidad/mortalidad; los HRs (95% IC) fueron 0,59 (0,36–0,95), 0,43 (0,30–0,61) y 0,83 (0,62–1,12) en los subgrupos bajo, medio y alto, respectivamente (p interacción = 0,0177) (figura). Las proporciones de pacientes que experimentaron efectos adversos asociados a prostaciclina (EAs) y EAs que provocaron la retirada del selexipag fueron similares entre los subgrupos de NT-proBNP. Los índices de EAs

graves relacionados con la enfermedad fueron menores en los subgrupos de NT-proBNP bajo/medio frente al subgrupo NT-proBNP alto, independientemente del tratamiento.



*Efecto del selexipag sobre la variable principal compuesta de morbilidad/mortalidad en subgrupos determinados por el nivel de NT-proBNP en la visita basal.*

**Conclusiones:** En GRIPHON, el riesgo de sufrir un evento de morbilidad/mortalidad aumenta con niveles más altos de NT-proBNP BL, sustentando el valor pronóstico de NT-proBNP en los resultados a largo plazo en HAP. Todos los subgrupos de NT-proBNP se beneficiaron del tratamiento con selexipag frente a placebo, con el mayor efecto en los subgrupos bajo y medio.