

ANÁLOGOS DE PROSTACICLINA (EPOPROSTENOL i.v. - TREPROSTINIL i.v./s.c.) EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR / Consulta pública

I. INFORME DE EVALUACIÓN

El presente Informe de Evaluación se elabora considerando la tecnología postulada en la convocatoria 2025 de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS), respecto de la pertinencia de alternativas al tratamiento en pacientes con diagnóstico de Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) de riesgo intermedio-alto (CF III-IV), que no presentan mejoría clínica, en el sistema de salud de Mendoza.

La presente evaluación forma parte del plan anual de evaluaciones priorizadas, según lo establece el Art. 1° del Decreto Reglamentario de la Ley 9547 (Decreto N°1777/24).

Contenido

1- Introducción	2
Consulta recibida	6
2- Tecnología	6
3- Objetivos y preguntas de investigación	11
4- Metodología	12
5- Resultados	14
5.1- Búsqueda bibliográfica	14
5.2- Efectos para la salud: eficacia y seguridad	15
5.3- Otros informes de ETS	22
5.4- Guías de práctica clínica y políticas de cobertura	23
5.5- Impacto sobre el gasto público	27
5.5.1- Estimación de la población objeto	27
5.5.2- Estimación del costo de tratamiento anual	28
5.5.3- Estimación del impacto presupuestario	30
5.6- Impacto en la equidad	32
5.7- Impacto en la salud pública	34
6- Conclusión	35
7- ANEXO	37
8- Bibliografía	39

1- Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (una de las formas de hipertensión pulmonar) es una enfermedad progresiva y potencialmente grave que se caracteriza por una elevación de la presión de la arteria pulmonar media (PAPm) de más de 20 mmHg en reposo, evaluada hemodinámicamente mediante cateterismo cardíaco derecho.¹

Los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) se caracterizan hemodinámicamente de otras formas de hipertensión, por un aumento de resistencia vascular pulmonar precapilar (≥ 3 wu), en ausencia de otras causas.¹

Es una enfermedad compleja, multifactorial en la que el aumento de presión de la arteria pulmonar provoca una remodelación vascular, que conduce a una sobrecarga del ventrículo derecho, insuficiencia cardíaca progresiva del lado derecho y muerte prematura.¹

La hipertensión pulmonar (HP) se clasifica clínicamente en cinco grupos, y la HAP junto a sus subcategorías conforman el grupo 1.¹ Tabla 1.

Tabla 1: Clasificación de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) Grupo 1 de HP.

Grupo 1 HP: Hipertensión arterial pulmonar (HAP)
1.1 Idiopática (HAPI)
1.1.1 No respondedores a pruebas de vasorreactividad
1.1.2 Respondedores agudos a pruebas de vasorreactividad
1.2 Hereditaria (HAPH)
1.3 Asociada a drogas y toxinas (HAPD)
1.4 Asociada a:
1.4.1 Enfermedad del tejido conectivo
1.4.2 Infección por VIH
1.4.3 Hipertensión portal
1.4.4 Cardiopatías congénitas
1.4.5 Esquistosomiasis
1.5 HAP con características de afectación venosa o capilar (EVOP/HCP)
1.6 HP persistente del neonato

La hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) es la forma más común de la enfermedad (50-60%), seguida de HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo, a cardiopatías congénitas y a hipertensión portal (hipertensión portopulmonar).¹

Los síntomas de HAP son inespecíficos y se relacionan fundamentalmente con la disfunción progresiva del ventrículo derecho como consecuencia de vasculopatía pulmonar progresiva.¹ Se describen como síntomas iniciales disnea, síncope, dolor torácico, palpitaciones y edema podálico.²

La HAP se diagnostica con frecuencia en una etapa avanzada (más de 2 años desde inicio de los síntomas) ya que suele presentarse con síntomas iniciales vagos.¹

El objetivo de la estrategia diagnóstica es en primer término despertar la sospecha de HP en forma temprana y acelerar la derivación de las formas graves de HP como la HAP. Luego, identificar la enfermedad subyacente además de comorbilidades, para garantizar la clasificación, la evaluación del riesgo y el tratamiento adecuado.

La confirmación del diagnóstico y clasificación de la HP se realiza mediante el cateterismo cardíaco derecho (CCD). Este procedimiento tiene baja morbi-mortalidad, no obstante, la complicación más temida es la perforación de la arteria pulmonar. El CCD permite además, evaluar la gravedad hemodinámica, la evaluación de los cortocircuitos cardíacos congénitos y durante el seguimiento, analizar la eficacia del tratamiento y detectar un eventual deterioro clínico.³ En HAP en el momento del cateterismo derecho se realiza la prueba de vasorreactividad pulmonar aguda (PVRPA) para identificar a los pacientes que pueden obtener un efecto beneficioso con el tratamiento a largo plazo con antagonistas del calcio (AC).⁴ Esta prueba se recomienda solo para pacientes con HAPI, HAPH o HAPD y se realiza con óxido nítrico inhalado o iloprost inhalado.

También, durante el proceso diagnóstico y a partir de la sospecha clínica se realizan pruebas y procedimientos que permiten medir la función pulmonar y cardíaca, y son indicadores de la gravedad de la enfermedad.³

La incidencia y la prevalencia de la HAP en países desarrollados es de alrededor de ~6 y de 48-55 casos por millón de adultos respectivamente.¹ En Argentina se estimaron, para la población argentina del Censo Nacional 2010, 601 a 2.085 casos prevalentes de HAP y 96 a 285 nuevos casos de HAP/año.³ Posteriormente, el registro colaborativo de hipertensión pulmonar (RECOPIRAR) informó una incidencia de HAP de 3,6-5,1 por millón de habitantes.⁵ Recientemente, el registro ARGEN-HP, en el relevamiento mensual de septiembre 2024, informó una mayor prevalencia del grupo I correspondiente a HAP (68%), de los cuales el 44% fueron HAPI, el 31% HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo y el 15% a cardiopatías congénita entre las más prevalentes, coincidiendo con los datos aportados por la Guía ESC 2022.⁶ En cuanto a la etnia y la edad, la enfermedad es más común entre mujeres y personas entre 20 y 40 años.⁷

El pronóstico de la enfermedad es variable, pero por lo general es desfavorable; la mediana de supervivencia es inferior a 10 años.⁸

La Organización Mundial de la Salud clasifica en cuatro clases el estado funcional de los pacientes con hipertensión pulmonar (CF-OMS) y es uno de los predictores más fuertes de la supervivencia, tanto en el diagnóstico como en el seguimiento; el empeoramiento de la CF-OMS es uno de los indicadores más alarmantes de la progresión de la enfermedad, que requiere pruebas adicionales para identificar la causa o causas del deterioro clínico.¹ Tabla 2.

Tabla 2: Clasificación del estado funcional de los pacientes con hipertensión pulmonar de la OMS (CF-OMS) y pronóstico de riesgo de muerte a un año.

Clase Funcional (CF-OMS)	Descripción ^a	Determinantes del pronóstico (mortalidad a un año)
I	Pacientes con HP pero sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea o fatiga, dolor torácico o presíncope.	Riesgo bajo (<5%)
II	Pacientes con HP que produce una ligera limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo. La actividad física ordinaria causa disnea o fatiga excesivas, dolor torácico o presíncope.	Riesgo bajo (<5%)
III	Pacientes con HP que produce una marcada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo. La menor actividad física ordinaria causa disnea o fatiga excesivas, dolor torácico o presíncope.	Riesgo intermedio (5-20%)
IV	Pacientes con HP e incapacidad para realizar cualquier actividad física sin síntomas. Estos pacientes manifiestan signos de IC derecha. La disnea y/o fatiga pueden estar presentes en reposo. El malestar aumenta con cualquier actividad física.	Riesgo alto (>20%)

Fuente: elaboración propia. HP: hipertensión pulmonar, IC: Insuficiencia cardíaca. a: clasificación de la HP modificada según la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) y de la OMS (1998).

Para medir la capacidad de ejercicio se utiliza la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) que es una técnica validada, sencilla, económica y ampliamente aceptada.

Se utilizan, además, diferentes sistemas de evaluación de la gravedad de la enfermedad y riesgo de muerte en pacientes con HAP, en los cuales se estratifica el riesgo en niveles durante la etapa de diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Para la estratificación de riesgo se utilizan datos derivados de la evaluación clínica (CF-OMS), pruebas de esfuerzo como la capacidad de ejercicio (PM6M) y prueba de ejercicio cardiopulmonar, biomarcadores, técnicas de imagen, y evaluación hemodinámica entre otros. Durante la etapa diagnóstica se recomienda la estratificación del riesgo en tres niveles (bajo, intermedio, alto) y en la etapa de seguimiento un modelo de cuatro niveles (bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto y alto), mientras que, como objetivo de tratamiento óptimo se recomienda alcanzar y mantener un perfil de riesgo bajo.¹

El abordaje terapéutico inicial tras el diagnóstico de HAP consiste en adoptar medidas generales (recomendaciones sobre actividad física, el control de natalidad y el embarazo, los viajes, el apoyo psicosocial, la prevención de infecciones y la cirugía electiva), iniciar un tratamiento de sostén (anticoagulantes orales, diuréticos, oxígeno, digoxina y otros fármacos inotrópicos) y remitir al paciente a un centro especializado para realizar pruebas de reactividad vascular.

Los pacientes con HAPI, HAPH o HAPD que responden a la prueba de vasorreactividad (menos del 10%) son los únicos tratables de forma segura y en los que está justificada la monoterapia con medicamentos antagonistas cálcicos (nifedipina, diltiazem, amlodipina).¹

El tratamiento con antagonistas cálcicos (AC) debe iniciarse a una dosis baja para aumentar de manera progresiva hasta la dosis máxima tolerada. Los factores que limitan el aumento de dosis suelen ser la hipotensión sistémica y el edema periférico en las extremidades inferiores y el seguimiento de estos pacientes debe ser estricto en cuanto a seguridad y eficacia.

Para los pacientes que no responden a las pruebas de vasorreactividad, o que sí responden pero no alcanzan beneficios adecuados con el tratamiento con AC, debe instaurarse un tratamiento específico para la HAP.⁴

Los tratamientos específicos aprobados buscan normalizar los mecanismos que contribuyen a la progresión de la enfermedad como: la vasoconstricción, reducir la remodelación vascular y mejorar la función de las células endoteliales, restablecer el crecimiento desregulado de células musculares lisas, la inflamación y la trombosis, sin embargo, ninguna de las terapias actuales ofrece una cura para la HAP.^{4,7}

Las directrices del 7° Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar recomiendan la terapia combinada inicial con reevaluaciones tempranas y frecuentes.⁸

Las terapias para la hipertensión arterial pulmonar (HAP) actúan a través de cuatro vías principales:

- Fármacos que actúan en la vía de la prostaciclina: como los prostanoides o análogos de la prostaciclina (epoprostenol, iloprost y treprostinil), y el agonista no prostanoide del receptor prostaciclina (selexipag).
- Los que intervienen en la vía de la endotelina: que son los antagonistas selectivos del receptor de endotelina (ARE) (ambrisentan, bosentan y macitentan).
- Los que actúan en la vía del óxido nítrico: como los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (iPDE), (sildenafil y tadalafilo) y el estimulador de la guanilato ciclasa soluble (GCs), (riociguat).
- Fármaco Inhibidor de la señalización de la activina: sotatercept.

Una opción importante de tratamiento para pacientes con HAP refractaria a tratamiento médico óptimo, en pacientes con riesgo alto de muerte y quienes padecen una variante de la enfermedad que no responde a tratamiento médico, es el trasplante pulmonar.¹ Sin embargo, presenta desafíos para su acceso dado que, es un procedimiento poco frecuente, requiere atención altamente especializada, por los criterios de elegibilidad de pacientes y la escasez de pulmones de donantes disponibles entre otros.

Consulta recibida

Se realiza el presente informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS), sobre análogos de prostaciclina (epoprostenol i.v. y treprostinil i.v./s.c.) en hipertensión arterial pulmonar de riesgo intermedio - alto (CF OMS III-IV), que es una de las tecnologías priorizadas para evaluación según el informe de resultados de la postulación de tecnologías 2025 ([Link](#)).

Se consideran para este informe los análogos de prostaciclina de administración endovenosa o subcutánea (epoprostenol i.v. y treprostinil i.v./s.c.), ya que consultados los expertos, las formas inhaladas no son de uso habitual en los pacientes de riesgo intermedio - alto con deterioro clínico. Tampoco se han considerado las opciones terapéuticas no disponibles en Argentina.

En la tabla 3 se detalla la consulta recibida.

Tabla 3: Tecnología sanitaria priorizada por consulta pública.

SOLICITANTE	CONSULTA RECIBIDA	PROBLEMA DE SALUD
Ministerio de Salud y Deportes. Provincia de Mendoza. Auditor Programa Incluir Salud.	Alternativas terapéuticas en el tratamiento de la HAP de riesgo intermedio- alto (CF OMS III-IV) con deterioro clínico.	Hipertensión Arterial Pulmonar (Grupo 1 HP).

2- Tecnología

A. *Epoprostenol* (Código ATC: B01AC09)

El epoprostenol sódico (sal monosódica) es una prostaglandina natural producida por la capa íntima de los vasos sanguíneos, es inhibidor de la agregación plaquetaria y un potente vasodilatador. Las acciones del epoprostenol se ejercen por estimulación de la adenilato ciclasa, lo que conduce a un incremento de los niveles intracelulares de adenosín monofosfato-3', 5' cíclico (AMPc). Los niveles elevados de AMPc regulan las concentraciones intracelulares de calcio mediante la estimulación de su eliminación, lo que, en última instancia, inhibe la agregación plaquetaria como consecuencia de la reducción del calcio citoplasmático, de lo cual depende la variación de la forma de las plaquetas, el grado de agregación y la reacción de liberación.

Está indicado para el tratamiento de HAPI, HAPH y HAP asociada a enfermedades del tejido conjuntivo, en pacientes con síntomas de las Clases funcionales III y IV de la OMS para mejorar la capacidad de ejercicio.⁹

El epoprostenol tiene una vida media corta (3-5 min) y requiere administración continua mediante bomba de infusión y catéter permanente (catéter venoso central), por vía intravenosa.¹ Se reconstituye para su administración en 5 ml de agua estéril para inyección, o cloruro de sodio al 0,9% para inyección.⁹

La administración está conformada por fases:

- *Búsqueda de dosis de corta duración*: este proceso debe realizarse en un hospital con equipo de reanimación y la administración puede realizarse con un catéter venoso central o periférico. El objetivo es establecer la dosis de larga duración, por lo que se comienza la perfusión de epoprostenol a 2 ng/kg/min y se aumenta en incrementos de 2 ng/kg/min cada 15 minutos o más hasta obtener el beneficio hemodinámico o efectos limitantes de la dosis. Si el paciente no tolera la velocidad de perfusión debe identificarse una dosis más baja.

- *Búsqueda de dosis de larga duración*: la perfusión debe realizarse a través de un catéter venoso central a una dosis de 4 ng/kg/min menos de la dosis máxima tolerada en la fase anterior. Es decir, si la dosis tolerada fue de 5 ng/kg/min se debe comenzar la perfusión a una velocidad de 1 ng/kg/min.

- *Ajuste de dosis*: Los cambios en la velocidad de infusión se basan en la persistencia, recurrencia o empeoramiento de los síntomas de hipertensión pulmonar del paciente y la aparición de eventos adversos debido a dosis excesivas.

Si los síntomas de HAP persisten o recurren se debe considerar incrementar la dosis en 1 a 2 ng/kg/min a intervalos de al menos 15 min., controlando la presión arterial y la frecuencia cardíaca decúbito supino y de pie hasta garantizar la tolerancia a la nueva dosis.

Las reducciones de dosis deben realizarse gradualmente con disminuciones de 2 ng/kg/min cada 15 min., y se debe evitar la retirada brusca excepto en situaciones que representen un riesgo para la vida (pérdida de conciencia, colapso etc.).⁹

La titulación, la dosificación y el aumento de la dosis de epoprostenol intravenoso en la terapia a largo plazo no están estandarizados.¹⁰

La cantidad de viales utilizados para preparar 100 ml de solución con concentración final en ng/ml según las presentaciones se describen en la tabla 4.¹¹

Tabla 4: Cantidad de viales e Instrucciones para preparar 100 ml de solución con concentración final en ng/ml según las presentaciones.

Presentación	Para preparar 100 mL de solución con concentración final (ng/mL) de:	Cantidad de viales	Instrucciones
vial 0,5 mg	3000 ng/ml	1	Disolver el vial con 5 ml de agua estéril o cloruro de sodio al 0,9 %. Extraer 3 ml y añádalos a un volumen suficiente del mismo diluyente para completar un total de 100 ml.
	5000 ng/ml	1	Disolver el vial con 5 ml de agua estéril o cloruro de sodio al 0,9 %. Extraer todo el contenido y añádalos a un volumen suficiente del mismo diluyente para completar un total de 100 ml.
vial 1,5 mg	10000 ng/ml	2	Disolver los viales con 5 ml de agua estéril o cloruro de sodio al 0,9 %. Extraer todo el contenido y añádalos a un volumen suficiente del mismo diluyente para completar un total de 100 ml.
	15000 ng/ml	1	Disolver el vial con 5 ml de agua estéril o cloruro de sodio al 0,9 %. Extraer todo el contenido y añádalos a un volumen suficiente del mismo diluyente para completar un total de 100 ml.
	30000 ng/ml	2	Disolver los viales con 5 ml de agua estéril o cloruro de sodio al 0,9 %. Extraer todo el contenido y añádalos a un volumen suficiente del mismo diluyente para completar un total de 100 ml.

Fuente: [Drugs.com](https://www.drugs.com/pro/epoprostenol.html) <https://www.drugs.com/pro/epoprostenol.html>

Los efectos secundarios más frecuentes ($\geq 10\%$ de los casos) de la dosis crónica se relacionan con la vasodilatación sistémica e incluyen mareos y cefalea (hasta 83%), rubor facial (hasta 58%), dolor de mandíbula (hasta 75%), dolor inespecífico (hasta 84%), náuseas y vómitos (hasta 67%) y diarrea (hasta 50%).^{11,12}

Las complicaciones graves relacionadas con el sistema de administración incluyen el mal funcionamiento de la bomba, infecciones en la zona de acceso (hasta 18%), obstrucción del catéter y sepsis.¹

En Argentina se comercializan dos marcas comerciales que tienen una formulación estable térmicamente por 48 hs. Tabla 5.

Tabla 5: Especialidades medicinales y presentaciones autorizadas en Argentina de epoprostenol.

Nombre comercial	Laboratorio	N° certificado	Forma Farmacéutica	Presentación	Precio (\$ARG)*
Velettri®	Janssen Cilag Farmacéutica S.A.	57.782	Solución Inyectable	1 frasco ampolla por 0,5 mg	\$ 721.089,50
				1 frasco ampolla por 1,5 mg	\$ 1.874.918,41
Epoprostenol Normon 1,5®	Iraola y Cia S.A.	58.683	Solución Inyectable	1 frasco ampolla por 1,5 mg	\$ 959.636,00

Fuentes: Vademécum Nacional de Medicamentos-ANMAT y alfaBETA.net

* Consultado el 12/12/2025.

La Administración de Medicamentos y Alimentos de EE. UU. (Food and Drug Administration, FDA) aprobó en el año 1995 epoprostenol sódico como el primer análogo de prostaciclina para la HAP con el nombre de Flolan® del laboratorio Glaxo Smithkline (ID 020444), indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (Grupo I de la OMS) para mejorar la capacidad de ejercicio. Posteriormente aprobó Velettri® de la empresa Actelion (ID

022260), disponible para comercialización en el año 2010, con estabilidad a temperatura ambiente.^{13,14}

El epoprostenol fue introducido gradualmente en Europa a partir de 2013 mediante autorizaciones nacionales de sus estados miembros (Francia, España, Reino Unido, Países Bajos, Italia, entre otros). Posteriormente la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) completó la revisión de Flolan® en mayo de 2012 y concluyó en la necesidad de armonizar la información de prescripción de la especialidad medicinal en la Unión Europea, por lo que, el Comité de medicamentos de uso humano (CHMP) acordó la utilización del mismo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (HAP idiopática o hereditaria y HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo) en pacientes con síntomas de clase funcional III-IV de la OMS para mejorar la capacidad de ejercicio.¹⁵

A partir de la introducción de Veletri® y los vencimientos de derechos de patente de Flolan® se han autorizado a nivel nacional y en distintos países europeos medicamentos genéricos de epoprostenol para el mismo uso terapéutico y con fechas de aprobaciones diferentes según los países.

La Administración de Productos Terapéuticos de Australia (Therapeutic Goods Administration, TGA) autorizó Veletri® (epoprostenol sódico) de 1,5 mg vial en polvo para inyección, en febrero de 2014 (ID de ARTG 207547).¹⁶

B. *Treprostinil* (ATC B 01AC21)

El treprostinil actúa produciendo vasodilatación directa arterial pulmonar y sistémica, e inhibición de la agregación plaquetaria. Está indicado para el tratamiento de la HAP (Grupo 1 de la OMS) idiopática o hereditaria CF II-IV OMS, HAP asociada a comunicaciones sistémico-pulmonares congénitas o asociada a enfermedades del tejido conectivo, para mejorar la disnea en ejercicio. Se administra por vía subcutánea o intravenosa continua. Se prefiere la administración subcutánea debido a mejor control del escalamiento de dosis efectiva, y prevención de efectos adversos. La administración subcutánea (SC) utiliza un catéter subcutáneo autoinsertado, utilizando una bomba de infusión diseñada para la administración de fármacos por vía subcutánea. Esta bomba suele otorgarse en comodato por cada fabricante.

La velocidad de infusión inicial es de 1,25 ng/kg/min, si no es tolerada debe reducirse a 0,625 ng/kg/min. En cuanto a la dosis de mantenimiento es 1,25 ng/kg/min por semana por las primeras cuatro semanas y seguido por 2,5 ng/kg/min por semana durante el resto de la duración de la infusión, alcanzando dosis terapéuticas y tolerables entre 20 a 40 ng/kg/min. Las reacciones adversas generales más frecuentes son: dolor y reacción en el sitio de infusión; cefalea (hasta un 63%), diarrea (hasta un 30%), náuseas (hasta un 30%), dolor mandibular (hasta un 13,1%), vasodilatación (hasta un 11%), hipotensión (hasta un 10%), edema (hasta

un 10%). En cuanto a los efectos adversos locales se describen: dolor en sitio de infusión (hasta un 85%), reacción en el sitio de infusión (hasta un 83%), hematoma y/o sangrado en sitio de infusión (hasta un 33,5%).¹⁷

Treprostinil se presenta en frascos-ampolla multidosis de 20 ml que contienen 20, 50, 100 ó 200 mg (1 mg/ml; 2,5 mg/ml; 5 mg/ml ó 10 mg/ml), como soluciones estériles en agua para inyectables, acondicionados individualmente. Los frascos-ampolla son estables hasta la fecha indicada si se almacenan a 15 - 25 °C hasta 30 °C.

En Argentina se comercializan las especialidades medicinales según detalle de la tabla 6.

Tabla 6: Especialidades medicinales y presentaciones autorizadas en Argentina de treprostinil.

Nombre comercial	Laboratorio	N° certificado	Forma Farmacéutica	Presentación	Concentración	Precio (\$ARG)*
Hipular®	Varifarma S.A.	58.869	Solución Inyectable	1 frasco ampolla por 20 ml	Treprostinil 1 mg/ml	\$ 14.084.080,06
					Treprostinil 2,5 mg/ml	\$ 35.210.194,66
					Treprostinil 5 mg/ml	\$ 66.899.197,72
					Treprostinil 10 mg/ml	\$ 125.903.129,07
Remodulin 1®	Bago S.A.	52.150	Solución Inyectable	1 frasco ampolla por 20 ml	Treprostinil 1 mg/ml	\$ 27.977.911,99
Remodulin 2,5®					Treprostinil 2,5 mg/ml	\$ 69.944.766,70
Remodulin 5®					Treprostinil 5 mg/ml	\$ 132.894.712,04
Remodulin 10®					Treprostinil 10 mg/ml	\$ 250.105.545,67
Treprostinil Sandoz®	Biosidus S.A.U.	59.479	Solución Inyectable	1 frasco ampolla por 20 ml	Treprostinil 1 mg/ml	\$ 22.693.267,09
					Treprostinil 2,5 mg/ml	\$ 56.733.168,70
					Treprostinil 5 mg/ml	\$ 122.546.667,25
					Treprostinil 10 mg/ml	\$ 230.630.697,60
Tresuvi®	Tuteur S.A.C.I.F.I.A	59.612	Solución Inyectable	1 frasco ampolla por 10 ml	Treprostinil 1 mg/ml	\$ 11.713.390,45
					Treprostinil 2,5 mg/ml	\$ 29.283.471,54
					Treprostinil 5 mg/ml	\$ 55.638.452,76
					Treprostinil 10 mg/ml	\$ 104.710.602,50
Trestatera®	Jayor S.R.L	59.570	Solución para inyección/perfusión	1 frasco ampolla por 20 ml	Treprostinil 5 mg/ml	Precio no publicado
					Treprostinil 10 mg/ml	Precio no publicado

Fuentes: Vademécum Nacional de Medicamentos-ANMAT y alfaBETA.net

* consultado el 12/12/2025

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla en inglés Food and Drug Administration) autorizó en el año 2002, la comercialización de treprostinil de administración intravenosa/subcutánea para el tratamiento de la HAP, marca comercial de Remodulin® del Laboratorio United Therapeutics Corporation.¹⁸

Treprostinil está autorizado bajo el nombre de Remodulin® en al menos 25 países pertenecientes a la Unión Europea, para uso por vía subcutánea/intravenosa. No posee una autorización de comercialización centralizada de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla en inglés), ya que su registro se realizó mediante procedimiento de reconocimiento mutuo, en el cual Francia actuó como miembro referente (FR/H/0278/001-004).¹⁹

3- Objetivos y preguntas de investigación

Objetivos:

- Evaluar eficacia, seguridad de los análogos de prostaciclina de administración parenteral en hipertensión arterial pulmonar de riesgo intermedio-alto con deterioro clínico.
- Evaluar el impacto en el gasto público; el impacto en la equidad y la salud pública en la provincia de Mendoza, de los análogos de prostaciclina de administración parenteral en la HAP de riesgo intermedio-alto.

Preguntas de investigación:

- ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los análogos de prostaciclina de administración parenteral, para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar que se encuentran en riesgo intermedio- alto (CF OMS III-IV), y que manifiestan deterioro clínico?
- ¿Cuál es el impacto presupuestario, el impacto en la salud y en la equidad en el sistema de salud provincial del tratamiento con análogos de prostaciclina de administración parenteral, en la hipertensión arterial pulmonar de riesgo intermedio-alto (CF OMS III-IV)?

En la tabla 7 se formuló la pregunta de investigación en formato PICO según las alternativas mencionadas y se realizó la búsqueda bibliográfica controlada.

Tabla 7: Pregunta de investigación en formato PICO y criterios de elección de los estudios.

POBLACIÓN	Personas mayores de 18 años con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar (Grupo 1), que se encuentran en riesgo intermedio-alto (CF OMS III-IV) con deterioro clínico.
INTERVENCIÓN	Análogos de prostaciclina: epoprostenol i.v.; treprostinil i.v. y subcutáneo.
COMPARADOR	Tratamiento convencional o habitual.
RESULTADOS	Eficacia: mortalidad, mejora en la CF OMS, prueba de marcha de 6 minutos (PM6M). Seguridad: eventos adversos.
ESTUDIOS	Revisiones sistemáticas, Metaanálisis y Ensayos clínicos aleatorizados. Guías de práctica clínica, informes de ETS.

PICO: población, intervención, comparador y resultados (por outcome del inglés).

Se considera como tratamiento habitual o convencional de la HAP de riesgo intermedio-alto, al tratamiento médico óptimo descrito en la bibliografía, que consiste en la administración de anticoagulantes, vasodilatadores orales, diuréticos, glucósidos cardíacos, oxígeno

suplementario y la adición de tratamiento combinado de un inhibidor de la fosfodiesterasa (iPDE) y antagonista de los receptores de la endotelina (ARE).

Se evaluaron desenlaces según metodología GRADE en críticos e importantes en deliberación conjunta con reunión de expertos, según se describe:

Críticos: Mortalidad.

Importantes: mejora en la CF, PM6M, eventos adversos.

4- Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), Revisiones sistemáticas (RS), y Metaanálisis en bases de datos como: Pubmed, Cochrane, Epistemonikos. Los términos de búsqueda utilizados fueron: (((("pulmonary arterial hypertension"[All Fields]) AND ("epoprostenol"[All Fields])) AND ("prostacyclin"[All Fields])), según detalle de tabla 8.

Además, se realizó búsqueda de guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas (EE) y políticas de cobertura en bases de datos de agencias y redes de ETS como: Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica- CONETEC-Argentina, Instituto de Eficiencia Clínica y Sanitaria- IECS-Argentina, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay- AETSU, Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías- CONITEC-Brasil, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS- Colombia, Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas- BRISA, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud- IETSI-Perú.

Las fuentes internacionales consultadas: International HTA Database -INAHTA, Health Technology Assessment international- HTAi, National Institute for Health and Care Excellence- NICE, Canadian Agency for Drugs - CAD, Institute for Quality and Efficiency in Health Care- IQWiG, Haute Autorité de Santé- HAS, Health Technology Wales- Gales (Reino Unido), Red Española de ETS- RedETS.

Se consultaron también bases de datos de agencias regulatorias: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica- ANMAT, Food and Drug Administration-FDA, Health Canada- HC, European Medicines Agency- EMA, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios- AEMPS, Therapeutic Goods Administration- TGA, Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria- ANVISA.

Los términos de búsqueda utilizados en bases de datos de las agencias y redes de ETS como en las autoridades regulatorias fueron “epoprostenol”, “treprostinil” y “prostaciclina”

Para actualizar la revisión sistemática encontrada (Barnes 2019)²⁰, se realizó una búsqueda de ECA desde octubre de 2018 a octubre de 2025, considerando los términos, los criterios de inclusión y exclusión del informe mencionado. No se identificaron nuevos estudios que cumplieran los criterios de la revisión sistemática, ni los objetivos del presente informe.

Dado que los resultados del metaanálisis seleccionado para los resultados de mortalidad, mejora en la clase funcional (OMS) y prueba de marcha de 6 minutos, se reportaron para todas las prostaciclina según su vía de administración, se realizó una extracción de los datos cuantitativos de las distintas publicaciones que coincidían con nuestra pregunta de investigación. Se realizó un metaanálisis propio, usando como medida relativa el Mantel-Haenszel bajo un modelo de efectos aleatorios. Dicho metaanálisis se realizó utilizando la plataforma MetaAnalysis Online (Meta-Analysis Online Tool, disponible en: <https://metaanalysisonline.com/>).

Para evaluar la certeza de la evidencia y el tamaño del efecto en el análisis de efectividad, se elaboraron tablas de resumen de hallazgos para las cuales se utilizó la metodología GRADE y el software en línea.

Finalmente, se realizó una valoración crítica de la evidencia considerando los desenlaces de interés, la calidad de los estudios y la magnitud de los efectos sobre los mismos. Así también, se consultó la opinión de expertos del Ministerio de Salud y Deportes de la provincia de Mendoza. Se estimaron costos del tratamiento, y el impacto en la equidad e impacto sobre la salud pública.

Tabla 8: Términos de búsqueda utilizados en las bases de datos.

Base de datos	Términos y filtros utilizados	Resultados
Cochrane Library	“Pulmonary arterial hypertension AND epoprostenol” Filtros: revisiones sistemáticas, 01 enero 2015-31-10-2025.	1
Epistemonikos	(title:(title:(pulmonary arterial hypertension) OR abstract:(pulmonary arterial hypertension)) AND (title:(prostacyclin) OR abstract:(prostacyclin))) OR abstract:(title:(pulmonary arterial hypertension) OR abstract:(pulmonary arterial hypertension)) AND (title:(prostacyclin) OR abstract:(prostacyclin))). Filtros: Revisión sistemática, últimos 10 años.	78
Pubmed	((("pulmonary arterial hypertension"[All Fields]) AND ("epoprostenol"[All Fields])) AND ("prostacyclin"[All Fields])). Filtros: revisiones sistemáticas, metaanálisis, ECA, 10 años de publicación.	36

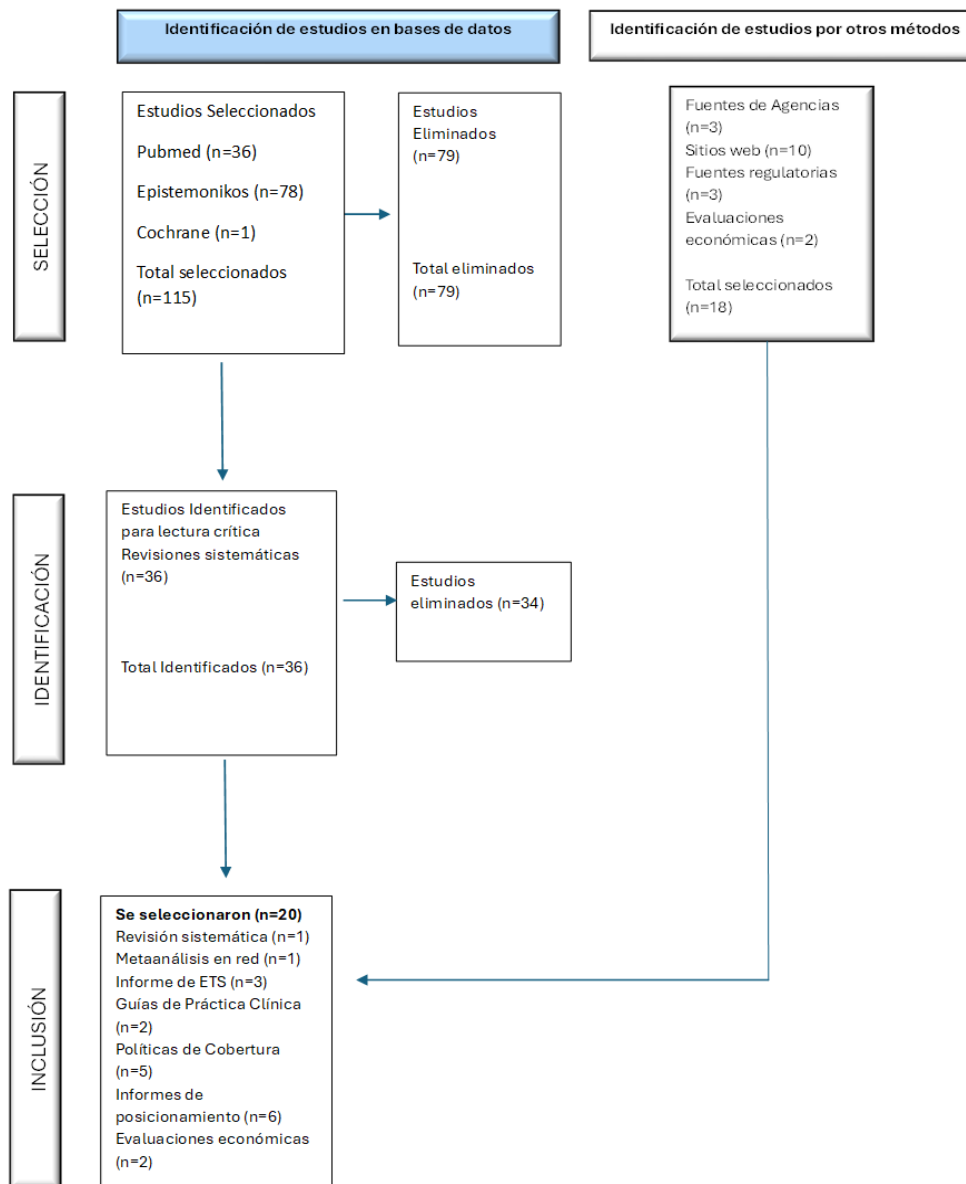
5- Resultados

5.1- Búsqueda bibliográfica

De la búsqueda en base de datos (tabla 8) se obtuvieron 115 documentos, del análisis del título y resumen se excluyeron 79 que no responden a los términos de la búsqueda definidos en la pregunta PICO.

Se identificaron 36 estudios para lectura crítica y finalmente se incluyeron: 1 revisiones sistemática y metaanálisis y 1 metaanálisis en red para los resultados de seguridad y eficacia, 3 informes de evaluación de tecnologías sanitarias, 2 guías de práctica clínica, 5 políticas de cobertura, 6 informes de posicionamiento y 2 evaluaciones económicas (EE). La figura 1 muestra el flujograma de los estudios seleccionados.

Figura 1: Resumen de estudios seleccionados.



5.2- Efectos para la salud: eficacia y seguridad

Para los desenlaces de mortalidad, mejora en la clase funcional (OMS) y prueba de marcha de 6 minutos se utilizaron los estudios primarios identificados en el metaanálisis de Barnes y col.²⁰ A partir de dichos ensayos clínicos se realizó un metaanálisis convencional para estimar el efecto global de las intervenciones. No fue posible aplicar esta metodología al desenlace de mejoría en la clase funcional (OMS) para treprostín, ya que solo un ensayo evaluó dicho resultado.

Para el desenlace prueba en la caminata de 6 minutos, en base a la literatura y consultas con expertos, se estableció como umbral de beneficio clínico un aumento de al menos 33 metros a las 12 semanas.²¹

A continuación, se describen las características de los estudios seleccionados de los que se extrajeron datos para el perfil de evidencia de epoprostenol y treprostinil. Tabla 9.

En el ANEXO - Tabla I y II se detallan los perfiles de evidencia.

Tabla 9: Resumen de estudios seleccionados para epoprostenol i.v. y treprostinil i.v./s.c.

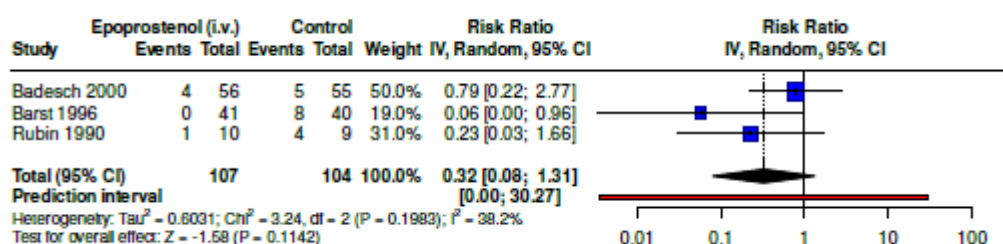
Estudios	Criterios de inclusión - población	Intervención y comparador	Desenlaces	Observaciones
Badesch, DB y col. 2000. ²² DOI: 10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00002	ECCA. N=111 pacientes. Adultos con HAP moderada a severa secundaria al espectro de esclerodermia 12 semanas de seguimiento.	Epoprostenol i.v. (n= 56). Control (n= 55).	<u>Mortalidad:</u> Epoprostenol: 7,1%. Control: 9,1%. <u>Mejora en la clase funcional</u> Epoprostenol: 37,5%. Control: 0%. <u>PM6M:</u> DM (IC95%) 108,00 metros (55,20 - 160,80).	Estudio abierto. Sin cegamiento para participantes ni investigadores.
Barst, RJ y col. 1996. ²³ DOI: 10.1056/NEJM199602013340504	ECCA. N= 81 pacientes. Adultos con HAP primaria severa. Clase III y IV (NYHA). 12 semanas de seguimiento.	Epoprostenol i.v. (n= 41). Control (n= 40).	<u>Mortalidad:</u> Epoprostenol: 0%. Control: 20%. <u>Mejora en la clase funcional</u> Epoprostenol: 40%. Control: 4,76% (1/21). <u>PM6M:</u> DM (IC 95%) 91 metros (33,36-148,64).	Estudio abierto multicéntrico. Sin cegamiento de pacientes e investigadores. Amplia diferencia en mortalidad en periodo corto y muestra pequeña.
Rubin, LJ y col. 1990. ²⁴ DOI: 10.7326/0003-4819-112-7-485	Ensayo Randomizado Abierto. N= 19 pacientes. Adultos con HAP primaria. 8 semanas de seguimiento.	Epoprostenol i.v. (n= 10). Control (n= 9).	<u>Mortalidad:</u> Epoprostenol: 10%. Control: 44,4%. <u>PM6M:</u> DM (IC 95%) 45 metros (-45,30 -135,30).	Luego de las 8 semanas hasta los 18 meses fue no randomizado. Ensayo muy pequeño, alto riesgo de imprecisión. Pérdidas y muertes durante el estudio.
Hiremath, J y col. 2010. ²⁵ DOI: 10.1016/j.healun.2009.09.005	ECCA. N= 44 pacientes. Adultos con HAP idiopática. Clase III o IV (NYHA). 12 semanas de seguimiento.	Treprostinil i.v. (n= 30). Placebo (n= 14).	<u>Mortalidad:</u> Treprostinil: 10%. Control: 21%. <u>Mejora en la clase funcional</u> Treprostinil: 54,5%. Control: 25% (2/8). <u>PM6M:</u> DM (IC 95%) 92,70 metros (10,40 - 175,00).	Ensayo detenido precozmente por seguridad. Alta tasa de complicaciones de catéter (sepsis, desplazamientos). 8 muertes totales (3 treprostinil, 5 placebo). Muestra pequeña.
Simonneau, G y col. 2002 ²⁶ DOI: 10.1164/ajrccm.165.6.2106079	ECCA. N= 469 pacientes. Adultos con HAP grupo 1 (OMS). Clase II, III o IV (NYHA). 12 semanas de seguimiento.	Treprostinil s.c. (n= 233). Placebo (n= 236).	<u>Mortalidad:</u> Treprostinil: 3%. Control: 2,9%. <u>PM6M:</u> DM (IC95%) 16 metros (7,37 - 24,63).	18 pacientes (8%) abandonaron por dolor del sitio de infusión. El dolor fue 85% en treprostinil vs 27% placebo.

5.2.1- Mortalidad a las 12 semanas.

Epoprostenol

El epoprostenol podría reducir el riesgo de mortalidad (RR: 0,32; IC 95%: 0,08–1,31) (figura 2). La calidad de la evidencia se calificó como baja, debido a riesgo de sesgo —estudios abiertos, cegamiento incierto de la evaluación de resultados, y falta de información sobre abandonos en Badesch y Rubin— y a imprecisión, dado que el intervalo de confianza incluye el no efecto y el tamaño muestral es reducido (tabla 10).

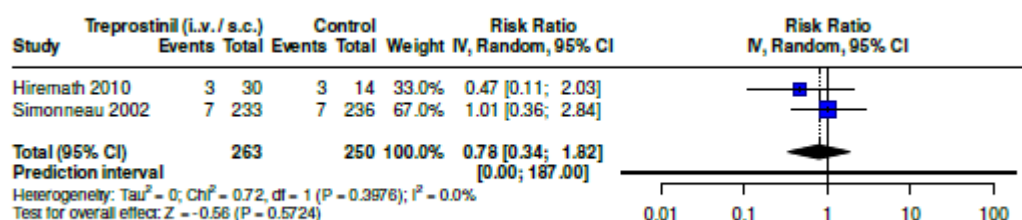
Figura 2: Forest plot mortalidad. Epoprostenol i.v. versus tratamiento convencional.



Treprostinil

El treprostinil es probable que resulte en una leve reducción en la mortalidad (RR: 0,78; IC 95%: 0,34-1,82) (figura 3). La calidad de la evidencia se calificó como moderada por imprecisión debido al amplio intervalo de confianza, el resultado incluyó la medida del no efecto dentro de su intervalo de confianza (tabla 11).

Figura 3: Forest plot mortalidad. Treprostinil (i.v. / s.c.) versus tratamiento convencional.



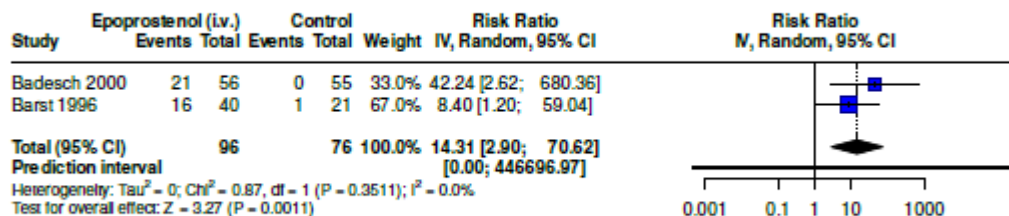
5.2.2- Mejora en la clase funcional a las 12 semanas.

Epoprostenol

El tratamiento con epoprostenol podría asociarse a un incremento en la mejora de la clase funcional (OMS) (RR: 14,31; IC 95%: 2,90-70,62) (figura 4), la calidad de la evidencia fue

considerada baja para este resultado debido al riesgo de sesgo, a imprecisión por el amplio intervalo de confianza y tamaño de muestra menor (tabla 10).

Figura 4: Forest plot mejora en la clase funcional. Epoprostenol i.v. versus tratamiento convencional.



Treprostinil

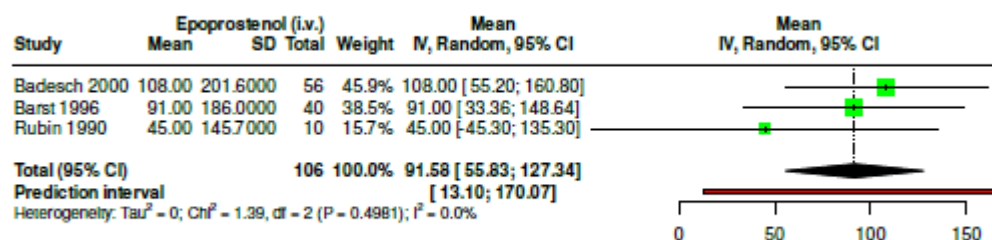
El estudio de Hiremath y col.²⁵ menciona que treprostinil mostró una mejora promedio de una clase funcional NYHA (IC 95%: -1,0 a 0,0; $p = 0,023$). Entre los pacientes que completaron la evaluación a la semana 12, 12/22 tratados mejoraron su clase funcional sin casos de deterioro, mientras que en el grupo placebo 2/8 mejoraron, y 1 empeoró. La calidad de la evidencia fue considerada baja por posible afectación del cegamiento debido a complicaciones del catéter; pérdidas y seguimiento incompleto (tabla 11).

5.2.3 - Prueba de marcha de 6 minutos a las 12 semanas.

Epoprostenol

En el resultado del metaanálisis se observó entre el grupo de epoprostenol i.v. y el grupo control una diferencia de medias de: 91,58 m. (IC 95%: 55,83 - 127,34) (figura 5) a favor de epoprostenol. La calidad de la evidencia se consideró moderada para este resultado por riesgo de sesgo por incluir estudios abiertos y cegamiento incierto de la evaluación de resultados, además, Badesch²² y Rubin²⁴ no informaron abandonos y retiros (tabla 10).

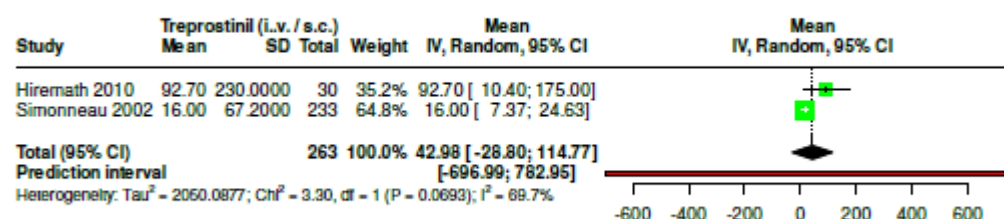
Figura 5: Forest plot prueba de marcha de 6 minutos. Epoprostenol i.v. versus tratamiento convencional.



Treprostinil

En el resultado del metaanálisis se observó entre el grupo de treprostinil (i.v. o s.c.) y el grupo control una diferencia de medias de: 42,98 m. (IC 95%: -28,8 - 114,77) (figura 6) a favor de la intervención. La calidad de la evidencia se consideró baja para este resultado por inconsistencia: alta heterogeneidad entre los estudios; e imprecisión: amplio intervalo de confianza que incluye el umbral mínimo clínicamente importante (tabla 11).

Figura 6: Forest plot prueba de marcha de 6 minutos. Treprostinil i.v./s.c. versus tratamiento convencional.



En otro ensayo clínico informado por McLaughlin y col.²⁷, se evaluó el cambio en la distancia recorrida en PM6M tras 8 semanas de tratamiento. El estudio mostró una tendencia no significativa hacia la mejoría en el grupo tratado con treprostinil, con un aumento medio de 37 ± 17 metros, en contraste con una disminución media de 6 ± 28 metros observada en el grupo placebo.

5.2.4 - Efectos adversos.

En el metaanálisis de Barnes y col.²⁰ los estudios incluidos que analizaron epoprostenol y treprostinil intravenosos, mencionan **efectos secundarios relacionados con la vía**. Reportaron un riesgo del 12% al 25% de eventos graves no mortales atribuidos al catéter, incluida sepsis, hemorragia, neumotórax y embolia pulmonar (Barst y col.: 5/41; Badesch y col.: 8/56; Hiremath y col.: 11/44), y dos participantes en Hiremath y col.²⁵ murieron debido a eventos relacionados con el catéter. La falla de la bomba que resultó en una interrupción

temporal en la administración del fármaco ocurrió en cinco ocasiones (total 10 participantes) en Rubin 1990²⁵ y en 26 ocasiones (total 41 participantes) en Barst y col.²³.

Epoprostenol

En los ensayos que evaluaron específicamente el epoprostenol, Barst y col.²³ documentaron un incremento en eventos adversos asociados al mecanismo vasodilatador. En comparación con placebo, epoprostenol mostró un aumento significativo en vasodilatación (OR: 3,57; IC 95%: 1,64–7,81) y en dolor mandibular (OR: 5,35; IC 95%: 2,32–12,32), mientras que para cefalea se observó una tendencia no significativa hacia un mayor riesgo (OR: 2,06; IC 95%: 0,95–4,50). Por su parte, Badesch y col.²² reportaron un incremento en las reacciones en el sitio de infusión (OR: 5,09; IC 95%: 0,24–108,52), consistente con la necesidad de administración continua mediante catéter venoso central.

Treprostinil

En los ensayos que evaluaron treprostinil por vía subcutánea, Simonneau y col.²⁶ observaron un incremento en la incidencia de vasodilatación en comparación con placebo (OR: 28,25; IC 95%: 3,79–210,27). Para cefalea, el riesgo fue comparable al del grupo control (OR: 1,28; IC 95%: 0,84–1,94), mientras que Hiremath y col.²⁵ describieron un aumento significativo para este mismo desenlace (OR: 6,00; IC 95%: 1,14–31,53). En relación con el dolor mandibular, Simonneau y col. reportaron un incremento no significativo (OR: 2,03; IC 95%: 0,95–4,30), en tanto que Hiremath y col. informaron un efecto de mayor magnitud pero con amplia imprecisión (OR: 10,96; IC 95%: 0,59–204,67). Simonneau y col. documentaron además un incremento sustancial en las reacciones locales en el sitio de inyección (OR: 14,87; IC 95%: 9,43–23,44).

Evidencia indirecta para desenlace mortalidad, prueba de marcha de 6 minutos

En una revisión sistemática con metaanálisis en red realizada por Saleh y col., que incluyó ensayos clínicos y estudios observacionales (N = 7.819), se evaluaron análogos de la vía de la prostaciclina independientemente de la vía de administración. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el desenlace de mortalidad por todas las causas al comparar treprostinil versus epoprostenol (RR: 0,97; IC 95%: 0,11–8,95). En relación con el desenlace de la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M), la comparación indirecta entre epoprostenol y treprostinil, expresada como diferencia de medias, mostró un efecto de 22,57 m (IC 95%: –7,49 a 52,62).²⁸

Tabla 10: Resumen de hallazgos de epoprostenol i.v. vs tratamiento convencional o habitual, en HAP de riesgo intermedio-alto. (GRADE).

Resumen de hallazgos de epoprostenol i.v. vs. tratamiento convencional o habitual en pacientes adultos con HAP (grupo 1 OMS) con riesgo intermedio-alto (CF III - IV)						
Resultado y seguimiento	Pacientes (estudios), N	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos (95% CI)			Certeza
			tratamiento convencional o habitual	epoprostenol i.v.	Diferencia	
Mortalidad seguimiento: 12 semanas	211 (3) Experimentos controlados aleatorios [ECAs]	RR = 0.32 (0.08 a 1.31)	163 por 1000	52 por 1000 (214 a 13)	111 menos por 1000 (de 150 menos a 51 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}
Mejora en la clase funcional de la OMS seguimiento: 12 semanas	172 (2) Experimentos controlados aleatorios [ECAs]	RR = 14.31 (2.90 a 70.62)	13 por 1000	188 por 1000 (929 a 38)	175 más por 1000 (de 25 más a 916 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a, c}
Prueba de marcha de 6 minutos, Diferencia de media (m) seguimiento: 12 semanas	201 (3) Experimentos controlados aleatorios [ECAs]	-	0	-	91.58 (55.83 a 127.34)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

- a. Estudios abiertos, cegamiento incierto de la evaluación de resultados, Badesch y Rubin no informaron abandonos y retiros—
b. El resultado incluye la línea de no efecto, tamaño de muestra menor, amplio intervalo de confianza
c. amplio intervalo de confianza, tamaño de muestra pequeño

Tabla 11: Resumen de hallazgos de treprostinil i.v./s.c. vs tratamiento convencional o habitual, en HAP de riesgo intermedio-alto. (GRADE).

Resumen de hallazgos de Treprostinil i.v./s.c. vs. tratamiento convencional o habitual en pacientes adultos con HAP (Grupo 1 OMS) con riesgo intermedio -alto (CF III-IV)							
Resultado y seguimiento	Pacientes (estudios), N	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos (95% CI)			Certeza	Qué pasa
			tratamiento convencional o habitual	Treprostinil de administración parenteral	Diferencia		
Mortalidad seguimiento: 12 semanas	513 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	RR = 0.78 (0.34 a 1.82)	40 por 1000	31 por 1000 (73 a 14)	9 menos por 1000 (de 26 menos a 33 más)	⊕⊕⊕○ Moderado *	Treprostinil de administración parenteral es probable que resulte en una leve reducción en Mortalidad.
Mejora en la clase funcional de la OMS seguimiento: 12 semanas	30 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	OR = 3.60 (0.59 a 21.93)	250 por 1000	545 por 1000 (880 a 164)	295 más por 1000 (de 86 menos a 630 más)	⊕⊕○○ Baja †:	Treprostinil de administración parenteral podría dar como resultado un incremento en mejora en la clase funcional de la OMS.
Prueba de marcha de 6 minutos, Diferencia de media (m) seguimiento: 12 semanas	513 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	-	0	-	42.98 (-28.8 a 114.77)	⊕⊕○○ Baja ‡:	La evidencia sugiere que treprostinil de administración parenteral podría dar como resultado una pequeña a ninguna diferencia en prueba de marcha de 6 minutos.

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios; RR: Razón de riesgo

- a. amplio intervalo de confianza, el resultado incluye la línea de no efecto
- b. Pérdidas y seguimiento incompleto
- c. Amplio intervalo de confianza, el resultado incluye la línea de no efecto, tamaño de muestra pequeña
- d. Heterogeneidad alta
- e. Amplio intervalo de confianza. Incluye el umbral mínimo clínicamente importante de 33 metros, según bibliografía

5.3- Otros informes de ETS

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) publicó en el año 2009 un informe de respuesta rápida (N° 168) denominado “Prostaciclina (epoprostenol, iloprost, treprostinil y beraprost) para el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada a colagenopatías”, el cual concluyó que el uso de análogos de prostaciclina no demostraron mejoría en la sobrevida, aunque sí en la hemodinamia cardiopulmonar, la capacidad de ejercicio, CF de disnea y calidad de vida. Epoprostenol sí demostró mejoría en la sobrevida en pacientes severos. En la mayoría de los países desarrollados relevados suelen ser cubiertas en los casos más severos. Aun siendo drogas muy costosas, el mal pronóstico de

la enfermedad y la escasa frecuencia de trasplantes de pulmón promueven su cobertura en países desarrollados.²⁹

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de Perú, publicó en mayo de 2025 un dictamen preliminar (N.º 015-DETS-IETSI-2025) sobre treprostínil asociado a doble terapia (sildenafil y bosentan o macitentan) en pacientes adultos con HAP CF OMS III o IV y en riesgo de mortalidad intermedio-alto o alto, el cual concluye que no aprueba el uso de treprostínil, dada la escasa evidencia que demuestre mejora de los desenlaces clínicos relevantes en la población definida.³⁰

La Agencia de Medicamentos de Canadá (Canada's Drug Agency, CDA por sus siglas en inglés), en el informe de recomendación de 2006, aprobó la inclusión de treprostínil s.c. bajo criterios estrictamente restrictivos, fundamentado en la necesidad de disponer de alternativas terapéuticas para la HAP grave, aun cuando el fármaco no había demostrado ser costo-efectivo en ningún grupo de pacientes. Los criterios establecidos se limitan a pacientes con HAP primaria o secundaria a enfermedades del colágeno, en clase funcional NYHA III o IV, que sean refractarios a tratamientos no prostanoides y que no sean candidatos a epoprostenol.³¹

Asimismo, en el *Informe Resumen sobre Medicamentos para la Hipertensión Arterial Pulmonar 2015*, menciona que no hay suficiente evidencia para hacer una recomendación para las personas con HAP CF I o IV y que se debe ofrecer terapia complementaria a los pacientes cuya HAP no se controla con un solo fármaco, considerando el equilibrio entre los posibles beneficios y el posible aumento de los eventos adversos.⁷

El Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención de Reino Unido (NICE, según sus siglas en inglés) no menciona epoprostenol para el tratamiento de la HAP, mientras que para treprostínil la evaluación se encuentra en desarrollo.³²

5.4- Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

La *Guía ESC/ERS 2022 para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar* recomienda, para pacientes con HAPI/HAPH/HAPD y alto riesgo de mortalidad, el uso de terapia combinada inicial que incluya un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (iPDE5), un antagonista del receptor de endotelina (ARE) y un análogo de prostaciclina por vía intravenosa o subcutánea, con **fuerza de recomendación IIa**.¹

Asimismo, en pacientes con riesgo intermedio-alto de mortalidad a pesar del tratamiento combinado con ARE + iPDE5, la guía sugiere considerar la incorporación de análogos de prostaciclina i.v./s.c. y la derivación a evaluación para trasplante pulmonar, también con **recomendación IIa**.

La *Normativa para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar* de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) del 2017, establece al epoprostenol i.v. como tratamiento inicial de elección para pacientes con HAP de alto riesgo ó CF-IV con recomendación **I** y nivel de evidencia **A**. La misma recomendación se extiende a pacientes CF-III. Dicha normativa indica que el tratamiento combinado inicial con epoprostenol y uno ó dos fármacos con eficacia demostrada cuenta con recomendación **Ila, C**. En cuanto al treprostinil subcutáneo, se recomienda para pacientes con HAP en CF-III con recomendación **I**, nivel de evidencia **B**, mientras que para pacientes en CF-IV la recomendación es **Ilb, C**.³³

El *Informe de Posicionamiento 2019 de la Sociedad Cardiovascular Canadiense y la Sociedad Torácica Canadiense* sobre hipertensión pulmonar considera, con **recomendación fuerte y evidencia de baja calidad**, el uso de terapia combinada inicial que incluya epoprostenol intravenoso en pacientes con HAP de **alto riesgo** que sean candidatos a este tipo de tratamiento. Además, sugiere considerar una terapia combinada inicial con treprostinil intravenoso o subcutáneo en pacientes con HAP de alto riesgo, incluyendo aquellos en clase funcional IV según NYHA, con **recomendación débil y evidencia de baja calidad**.³⁴

El resumen del *Protocolo Nacional de Diagnóstico y Atención (PNDS) 2007*, sobre hipertensión arterial pulmonar, de la Alta Autoridad Sanitaria de Francia (HAS, por sus siglas en francés), propone un algoritmo para el manejo de pacientes en CF III ó IV de la NYHA que contempla epoprostenol i.v. ó treprostinil subcutáneo como prostaciclina parenterales.³⁵

La *Guía Argentina de Consenso en Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar 2017*, (AAMR, SAC, FAC, SAP y SAR)^{1*} recomienda el uso de **epoprostenol** como monoterapia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) en clase funcional (CF) III–IV según la OMS, con **fuerza de recomendación I y nivel de evidencia A**. Para **treprostinil subcutáneo**, se sugiere su uso como monoterapia con **recomendación I, nivel de evidencia B** en pacientes CF III, mientras que en pacientes CF IV la recomendación es **Ilb, C**. Respecto del **treprostinil intravenoso**, se indica como alternativa en pacientes que no toleran la vía subcutánea. En este caso, la recomendación es **Ila, C** para pacientes CF III y **Ilb, C** para aquellos en CF IV.

En cuanto a terapia combinada recomienda, para pacientes con HAP en **CF III–IV**, el **inicio de epoprostenol i.v.** en combinación con **ARE + iPDE5 (Ila, C)**. Para la **triple terapia** con **treprostinil s.c.** u otro **análogo de prostaciclina i.v.** asociado a **ARE + iPDE5**, la recomendación es **Ilb, C**.³

El documento para el *Manejo Clínico de la Hipertensión Arterial Pulmonar 2021*, del grupo de expertos Latinoamericanos en Hipertensión Arterial Pulmonar, recomienda considerar el uso

^{1*} AAMR: Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, SAC: Sociedad Argentina de Cardiología, FAC: Federación Argentina de Cardiología, SAP: Sociedad Argentina de Pediatría, SAR: Sociedad Argentina de Reumatología.

de prostanoides parenterales y la evaluación para trasplante en pacientes de riesgo intermedio a pesar de doble o triple terapia oral, mientras que en pacientes de alto riesgo se recomienda el uso de prostanoides endovenosos y evaluación para trasplante.³⁶

En Argentina el *Sistema Único de Reintegro por Gestión de Enfermedades (SURGE)* de la Superintendencia de Servicios de Salud (SSS) incluye a epoprostenol y treprostínil para el tratamiento de la HAP de la CF OMS III-IV, como medicamento sujeto a reintegro según Resolución 465/21, ya que forma parte de las prestaciones de alto impacto económico. Por este mecanismo las Obras Sociales recuperan fondos por tratamientos costosos y pocos frecuentes.³⁷

El *Protocolo clínico de directrices terapéuticas sobre hipertensión pulmonar 2023*, del Ministerio de Salud de Brasil no considera el tratamiento de la HAP de riesgo intermedio-alto con análogos de prostaciclina parenterales.³⁸

El documento *Manejo Clínico de la Hipertensión Arterial 2016*, del Ministerio de Salud de Chile, no incluye el uso de análogos de prostaciclina por vía parenteral dentro de las opciones terapéuticas recomendadas. En consecuencia, la Superintendencia de Salud sólo garantiza la cobertura como prestación de alto costo el tratamiento con iloprost inhalatorio o Ambrisentan o Bosentan.^{39,40}

El *programa de seguro médico de Estados Unidos (Medicare)* establece la cobertura de las bombas de infusión externas que contempla la administración de epoprostenol y treprostínil para hipertensión pulmonar primaria o hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conectivo, enfermedad tromboembólica de las arterias pulmonares, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cirrosis, medicamentos dietéticos, cortocircuitos congénitos de izquierda a derecha, con criterios.⁴¹

El *Comité de Transparencia de la Alta Autoridad de Salud de Francia (HAS, por sus siglas en inglés)*, recomendó en su informe de opinión 2014, la inclusión de epoprostenol (Veletri®), como primera línea de tratamiento, para mejorar la capacidad del ejercicio en pacientes HAP (HAPI, HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo) CF IV de la OMS y como segunda línea para pacientes CF III.⁴²

Para treprostínil no recomienda la incorporación de treprostínil (Remodulin i.v.®) en la lista de medicamentos autorizados para el tratamiento de la HAP (HAPI, HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo) CF III.⁴³

Finalmente, en el *7° Simposio Mundial sobre hipertensión pulmonar del 2024*, se presentó como uno de los puntos claves del algoritmo de tratamiento para la HAP la recomendación de triple terapia inicial con un análogo de prostaciclina parenteral i.v./s.c. (APP) en pacientes de alto riesgo, un régimen máximo de cuatro fármacos en pacientes de riesgo intermedio-

alto persistente (APP i.v./s.c., ERA, inhibidores de la PDE-5 o sGCS, inhibidor de la señalización de activina) y evaluación de trasplante de pulmón.⁸

En la Tabla 12 se resumen las políticas de coberturas sobre análogos de prostaciclina parenterales (epoprostenol i.v. y treprostinil i.v./s.c.).

Tabla 12: Políticas de cobertura sobre análogos de prostaciclina parenterales (epoprostenol i.v. y treprostinil i.v./s.c.).

País/ Institución	Año	Tecnología/Indicación	Alcance
Argentina - SURGE-Superintendencia de Servicios de Salud.	2021	Epoprostenol y treprostinil.	Obras Sociales y Medicina Prepaga. Cobertura sujeta a reintegro.
Argentina - CONETEC	2025	Treprostinil.	Nacional. Recomendación no cobertura.
Perú - IETSI	2025	Treprostinil asoc. a iPDE y ARE.	Nacional. Dictamen no favorable.
Brasil - Ministerio de Salud.	2023	Epoprostenol y treprostinil.	Nacional. No incluidos para cobertura.
Chile - Superintendencia de Salud. Ley Ricardo Soto.	2016	Epoprostenol y treprostinil.	Nacional. No incluidos para cobertura.
Canadá - CAD	2006	Treprostinil s.c.	Nacional. Recomendación con criterios restrictivos.
	2015	Medicamentos para HAP pacientes CF I-IV.	Nacional. Sin evidencia suficiente para recomendación.
Estados Unidos - Medicare	2025	Bomba de infusión para administración de epoprostenol y treprostinil.	Nacional. Cobertura.
Reino Unido - NICE	2025	Epoprostenol.	Nacional. No mencionado.
		Treprostinil.	Nacional. En espera de desarrollo.
Francia - Comité de Transparencia - HAS	2014	Epoprostenol.	Nacional. Recomendación de inclusión.
		Treprostinil.	Nacional. Recomendación de no inclusión.

5.5- Impacto sobre el gasto público

5.5.1- Estimación de la población objeto

Para estimar la población objeto se tuvo en cuenta la prevalencia, incidencia y mortalidad de la enfermedad por HAP. Los datos de prevalencia e incidencia de HAP en Argentina se obtuvieron de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) 2017³, se calcularon las tasas y se las estimaron sobre los datos poblacionales proyectados por el INDEC⁴⁴ para Mendoza.

Para separar a los pacientes con riesgo intermedio-alto (CF III y IV), se consideró que el 50% de las personas con HAP serían estadios avanzados siguiendo las estimaciones realizadas por el IETS.⁴⁵ Para la mortalidad se tomaron las tasas consideradas por el Registro de la Asociación de Hipertensión Pulmonar (PHAR) de Estados Unidos en el que definieron que, para el riesgo alto, las tasas de mortalidad fueron del 12% al 19% el primer año, del 22% al 38% el segundo año y del 28% al 55% para el tercer año.⁴⁶ Finalmente, para la población resultante se estimaron aquellos que tuvieran cobertura estatal según las estimaciones de la Encuesta de Condiciones de Vida (ECV) de la DEIE para Mendoza.⁴⁷

En la tabla 13 se muestra la población estimada.

Tabla 13: Estimación de la población objeto de pacientes adultos con HAP de riesgo intermedio-alto candidatos a recibir tratamiento con análogos de prostaciclina parenterales (epoprostenol i.v., treprostinil i.v./s.c.) en la provincia de Mendoza.

Variable	Valor	2025	2026	2027	Fuente
Población de Mendoza	-	2.047.181	2.051.912	2.056.323	INDEC 2022
Población mayor de 18 años	-	1.448.821	1.467.122	1.485.932	INDEC 2022
Prevalencia	15-52/1.000.000 habitantes*	48	-	-	SAC 2017
Incidencia	2-7/1.000.000 habitantes	-	7	7	SAC 2017
Pacientes con HAP CF III y IV	50%	24	27	31	IETS 2017
Mortalidad 2do y 3er año	22%-38%; 28%-55%	-	8	13	PHAR 2022
Población estimada	-	24	19	18	-
Con cobertura estatal	43,3%	10	8	7	DEIE-ECV 2024

*Se considera el promedio del rango de prevalencia, en el análisis de sensibilidad se evalúan escenarios adicionales utilizando los valores máximos y mínimos.

Para estimar las cuotas de mercado, no se hallaron datos para Argentina sobre las cuotas de mercado de los medicamentos evaluados. Por lo que se tomó lo propuesto como tasa de difusión de la tecnología en el estudio realizado por el IETS de Colombia como aproximación a los datos de nuestro país. Este estudio asume que la suma de la participación del treprostinil y epoprostenol en el mercado alcanza el 40%.⁴⁵ Además, se consideró un estudio argentino real-world sobre HAP en el que los autores afirman que en la práctica habitual treprostinil es el análogo de prostaciclina más usado en Argentina.⁴⁸ Por lo que se estimó que la participación de los análogos de prostaciclina estaría compuesta por un 70% de treprostinil y un 30% de epoprostenol que se mantendrá a lo largo del horizonte temporal según la consulta de expertos.

De este modo, asumimos que el primer año el 40% de los tratamientos se realizarán con epoprostenol y treprostinil, incrementando a un 70% el segundo año y 100% el tercer año, respectivamente. Tabla 14.

Tabla 14: Cuotas de mercado y población objeto estimada.

Variable	2025	2026	2027
Población objeto con HAP	10	8	7
Cuota de epoprostenol	12%	21%	30%
Cuota de treprostinil	28%	49%	70%
Pacientes con epoprostenol	1	2	2
Pacientes con treprostinil	3	4	5
Pacientes totales con análogos de prostaciclina parenterales	4	8	7

5.5.2- Estimación del costo de tratamiento anual

Para estimar los costos sin las tecnologías se consideró el uso del tratamiento habitual actual en la provincia de Mendoza que está integrado por acenocumarol como indicación de anticoagulante oral, furosemida como indicación de diurético, digoxina y terapia base compuesta por ambrisentan como ARE y sildenafil como iPDE. Además, se incluyó el costo de la internación por cuidados paliativos con suministro de oxígeno.

Para las cantidades requeridas se consideraron las dosis diarias definidas tomadas del Índice DDD de la OMS.⁴⁹ En el caso de las dosis de epoprostenol (i.v.) y treprostinil (i.v./s.c.) se calcularon en base a la dosis objetivo, publicada en la Guía ESC 2022, tomando su promedio. Ambas tienen dosificaciones asociadas al peso del paciente por lo que se utilizó un peso

promedio de 70 kg. Luego se multiplicaron por la frecuencia diaria de administración y por 365 días al año para obtener el costo anual.

Para estimar los costos con las tecnologías se consideró la combinación de la terapia base con cada prostaciclina (terapia escalonada), teniendo en cuenta las cuotas de mercado de la tabla 9.

En cuanto a los costos de administración, el único tratamiento que cuenta con costos significativos es el epoprostenol. Su administración requiere de 10,5 días de internación (Einarson y col., 2005) con bomba de infusión ambulatoria compuesta por un cassette de 12 reservorios y prolongador con filtro de 0,2 micras.^{11,50} El precio fue brindado por el proveedor (marca: Smiths Medical). Los costos de internación para administración y para cuidados paliativos se obtuvieron del Nomenclador Provincial vigente.⁵¹

Los precios de cada fármaco se obtuvieron de Alfabeta, calculando posteriormente el precio de salida de laboratorio (PSL). En el caso del epoprostenol (i.v.), se tomó el precio publicado por el Acuerdo Marco del Ministerio de Salud de Mendoza actualizado a agosto del 2025.⁵² En el caso del treprostinil (s.c.), se tomó el precio ofertado a uno de los hospitales de la provincia de Mendoza actualizado a octubre del 2025. Ambos precios se expresaron como el precio de droguería.

En la tabla 15 se muestran los requerimientos diarios de los medicamentos y sus costos.

Tabla 15: Requerimientos y costos diarios.

Medicamento	Requerimiento (mg/día)	Costo diario (\$ ARG)
Epoprostenol	2,3184*	\$ 659.482,68
Treprostinil	4,284*	\$ 214.396,82
Ambrisentan	7,5**	\$ 18.285,76
Sildenafil	50**	\$ 23,38
Acenocumarol	5**	\$ 261,65
Furosemida	40**	\$ 16,29
Digoxina	0,25**	\$ 590,79

*Dosis estimada para paciente de 70 kg.

**DDD: dosis diaria definida.

No se incorporaron costos de seguimiento y eventos adversos por considerarse poco significativos para las tecnologías evaluadas. La estimación de los costos anuales se muestra en la tabla 16.

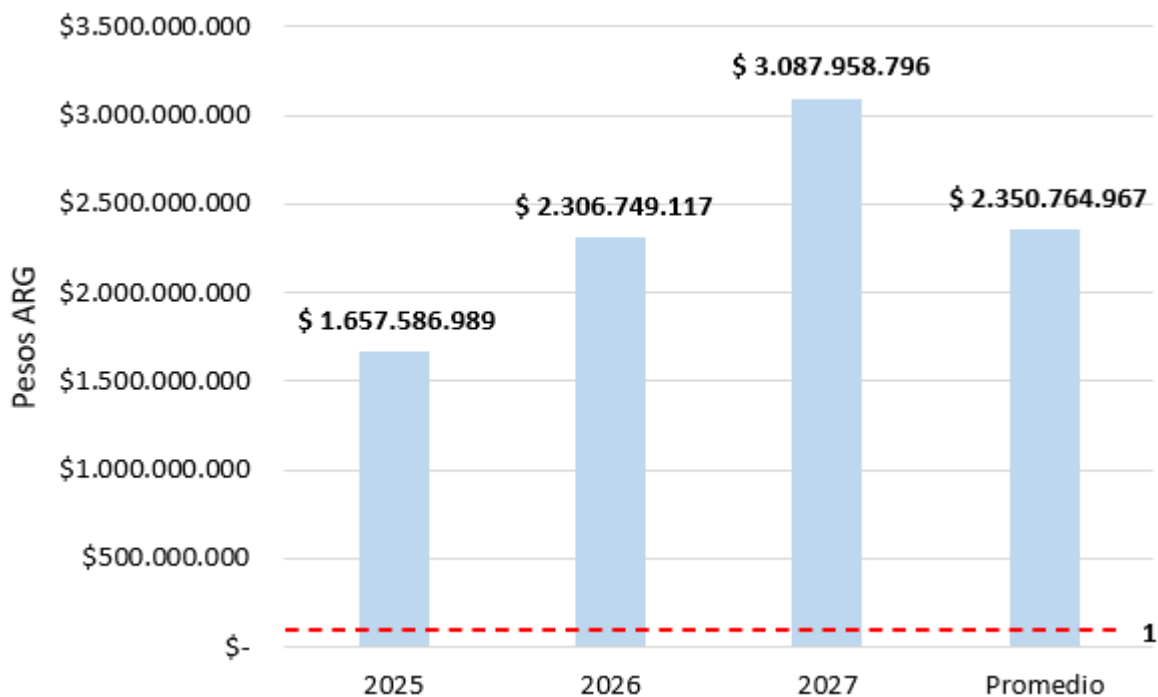
Tabla 16: Estimación de los costos totales anuales de incorporar análogos de prostaciclina parenterales (epoprostenol i.v., treprostinil i.v./s.c.) para pacientes con HAP de riesgo intermedio-alto expresado en pesos argentinos.

Costos	2025 (n= 10)	2026 (n= 8)	2027 (n= 7)
Costos sin las tecnologías	\$ 624.603.018	\$ 496.695.315	\$ 465.435.213
Costos con las tecnologías	\$ 2.282.190.007	\$ 2.803.444.431	\$ 3.553.394.009
Impacto presupuestario neto	\$ 1.657.586.989	\$ 2.306.749.117	\$ 3.087.958.796

5.5.3- Estimación del impacto presupuestario

En la figura 7 se observa el impacto presupuestario neto anual en pesos argentinos para la incorporación de las tecnologías.

Figura 7: Estimación del impacto presupuestario anual de incorporar análogos de prostaciclina parenterales (epoprostenol i.v., treprostinil i.v./s.c.) para pacientes con HAP de riesgo intermedio-alto expresado en pesos argentinos.



1: Umbral central Mendoza (\$ ARG 101.300.733).

Según los datos considerados, el subsector estatal debería afrontar un gasto incremental de \$ ARG 1.657.586.989 por adoptar los análogos de prostaciclina parenterales (epoprostenol i.v., treprostinil i.v./s.c.) y tratar a los pacientes en el primer año. Este valor resultaría, según el umbral presupuestario central estimado para Mendoza de \$ ARG 101.300.733 para el subsector estatal, de **alto impacto** en el gasto público.

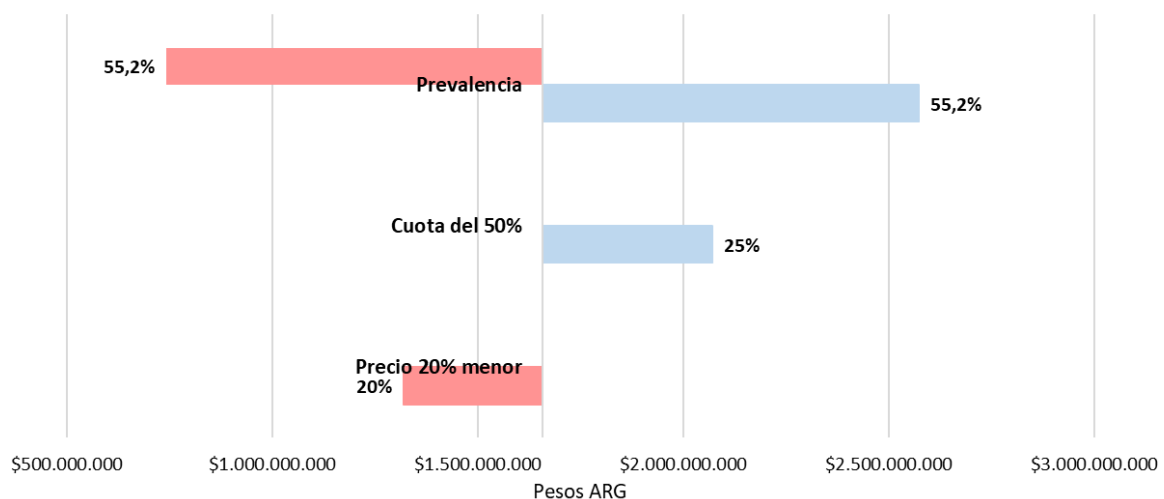
Consideraciones de costo-oportunidad

En Mendoza, financiar el tratamiento de 4 (cuatro) pacientes con HAP tratados con análogos de prostaciclina parenterales, equivaldría al 21,3% del presupuesto ejecutado al 2025 del Hospital Central destinado al gasto en monodrogas, es decir, una quinta parte.⁵³ Además, podrían financiarse 115 trasplantes de pulmón según la Resolución 161/2024 del Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) destinada al programa de sustentabilidad de servicios de trasplante para establecimientos públicos, publicado en junio de 2024 en el Anexo III del Boletín Oficial.⁵⁴

Análisis de sensibilidad

Para evaluar cómo cambia el resultado del Análisis de Impacto Presupuestario (AIP) ante posibles modificaciones en los parámetros utilizados, se desarrolló un análisis de sensibilidad determinístico tomando en cuenta la modificación de los siguientes parámetros: valores mínimos y máximos de prevalencia (15-52/1.000.000); cuota de mercado de las tecnologías (50% el primer año, aumentando a 75% y 100% en el segundo y tercer año respectivamente) y disminución del precio de adquisición de epoprostenol y treprostinil (-20%). En la figura 8 se muestran los resultados de la estimación obtenida.

Figura 8: Análisis de sensibilidad del AIP con respecto a las distintas variables.



El modelo demuestra una mayor sensibilidad del AIP atribuible al aumento/disminución de la prevalencia, por el cual éste resulta un 55,2% mayor/menor. Si se propusiera una reducción del 20% del precio de cada tecnología considerada, el AIP resultaría todavía por encima del

umbral de alto impacto. Por otro lado, para que cada tecnología resulte asequible se debería proponer una reducción del 93% de cada precio considerado.

Se concluye que todos los escenarios planteados superan el umbral de alto impacto presupuestario, resultando en un modelo robusto a todos sus demás parámetros.

Otras evaluaciones económicas halladas

Además del análisis de impacto presupuestario realizado por el IETS, se seleccionó una evaluación económica que evalúa la costo-efectividad de prostaciclina en la HAP (EE= 2).⁴⁵

El estudio de Roman y col.⁵⁴ compara la costo-efectividad y costo-utilidad del inicio de la terapia con prostaciclina con tres alternativas terapéuticas diferentes (iloprost inhalado, epoprostenol intravenoso y treprostinil subcutáneo) para pacientes con HAP en CF III. El análisis se basó en un modelo de Markov con ciclos de 12 semanas y un horizonte temporal de 3 años desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud de España. Los costos y efectos se descontaron a una tasa del 3% y se midieron en años de vida ganados (AVG) y años de vida ajustados por calidad (AVAC). Como resultado, iniciar la terapia con iloprost fue la estrategia menos costosa (€ 132.840), seguida de treprostinil (€ 359.869) y epoprostenol (€ 429.775). Epoprostenol ha mostrado los mejores resultados de eficacia con 2,73 AVG y 1,78 AVAC, seguido de iloprost (2,69 AVG y 1,74 AVAC) y treprostinil (2,69 AVG y 1,73 AVAC). La relación coste-efectividad incremental (RCEI) con epoprostenol sobre iloprost fue de € 6.847.284 por AVAC y € 8.825.982 por año de vida ganado.

En el análisis probabilístico el epoprostenol, en comparación al treprostinil, fue dominante en el 43% de las simulaciones. El iloprost fue dominante en comparación con el treprostinil en el 45% de los casos y resultó una alternativa costo-efectiva en el 39% de las simulaciones. El estudio concluye que iniciar tratamiento con la prostaciclina iloprost en los pacientes con HAP y CF III es la alternativa menos costosa con un buen perfil de eficacia en comparación con las otras alternativas.

5.6- Impacto en la equidad

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad poco frecuente, progresiva y potencialmente grave, con un pronóstico generalmente desfavorable y una mediana de supervivencia inferior a 10 años. Aunque los tratamientos disponibles buscan frenar la progresión de la enfermedad, ninguna de las terapias actuales ofrece una cura.

En las últimas décadas, la esperanza de vida de las personas con HAP ha aumentado. Sin embargo, a pesar de esta mayor supervivencia, la calidad de vida relacionada con la salud suele deteriorarse con el avance de la enfermedad. La HAP afecta el funcionamiento físico (al provocar dolor, disnea, insomnio, apnea, fatiga, entre otros síntomas) y también el bienestar

psicológico, con mayor prevalencia de ansiedad, depresión y aislamiento social. Desde la perspectiva del paciente y ante un diagnóstico ominoso, la mejora en la calidad de vida constituye uno de los principales objetivos y expectativas respecto del tratamiento.^{56,57}

Por otra parte, el diagnóstico de la HAP requiere estudios complejos (como el cateterismo cardíaco derecho y diversas pruebas funcionales) que se encuentran concentrados en centros de alta complejidad. En consecuencia, las personas que residen lejos de estos centros suelen enfrentar demoras diagnósticas, lo que repercute negativamente en los resultados clínicos. Esta misma inequidad geográfica afecta también el acceso al seguimiento especializado, ya que el manejo óptimo de la enfermedad exige equipos multidisciplinarios con experiencia, cuya distribución es desigual, especialmente en zonas rurales o de menores recursos.

La equidad también se ve afectada por cómo la HAP impacta de manera desigual a determinados grupos (más frecuente en mujeres y en personas jóvenes de entre 20 y 40 años) como las mujeres en edad fértil que deben evitar el embarazo por el alto riesgo de mortalidad materna (11% y 25%).¹ Esto genera restricciones significativas que influyen tanto en la planificación familiar como en su autonomía reproductiva.

La HAP implica además una carga económica considerable.⁵⁶ El costo del tratamiento es elevado, especialmente cuando se requiere terapia combinada o el uso de análogos de prostaciclina parenterales administradas mediante bombas de infusión. Además, la complejidad de estos tratamientos, sumada a la necesidad de utilizar múltiples medicamentos, pueden dificultar la adherencia. Las personas con vulnerabilidad socio-económicas o con determinantes sociales desfavorables (educación, ingresos, viviendas, entre otras) pueden enfrentar mayores barreras, fundamentalmente en el seguimiento terapéutico que requiere ajustes de dosis y controles especializados frecuentes.

Para el análisis de equidad se considera que los pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar con riesgo intermedio-alto/alto, objeto de las tecnologías sanitarias evaluadas, pueden tener diferentes condiciones socioeconómicas y culturales de base en nuestra población, frente al objetivo terapéutico de retrasar la progresión de la enfermedad y ofrecer calidad de vida en el transcurso vital. El siguiente análisis de equidad considera las dos terapias juntas para la condición bajo análisis. Tabla 17.

Tabla 17: Marco de valor de equidad (GRADE) sobre la incorporación de epoprostenol i.v. y treprostinil i.v./s.c. para el tratamiento de la HAP de riesgo intermedio-alto.

CRITERIO - PREGUNTA	SITUACIÓN LOCAL
¿Hay impacto en los grupos o escenarios que puedan estar en desventaja con relación al problema de salud o a la implementación de la tecnología evaluada?	Si , hay grupos de personas o escenarios en desventaja, fundamentalmente personas que viven en zonas alejadas, o de bajos recursos, mujeres en edad fértil. El alto costo del tratamiento y el requerimiento de atención por equipos multidisciplinarios especializados, concentrados en establecimientos de mayor complejidad.
¿Hay razones plausibles para anticipar diferencias en la efectividad relativa de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?	Sí . La efectividad relativa de la tecnología puede verse reducida debido a la complejidad de la administración y por la presencia de eventos adversos.
¿Existen condiciones de base diferentes entre los grupos o escenarios que afecten la efectividad absoluta de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?	Sí . En grupos en los que la enfermedad se detecta en estadios más avanzados, en el caso de diagnóstico tardío, la efectividad absoluta del tratamiento probablemente se reduzca, y el objetivo de retraso en la progresión de enfermedad no se logre.
¿Hay consideraciones importantes que deban tenerse en cuenta al implementar la tecnología evaluada para asegurar que las desigualdades se reduzcan, si es posible, y que no aumenten?	Sí . Sortear barreras geográficas, económicas, educativas y culturales desde el inicio. Asegurar la provisión continua y mantenimiento de los dispositivos de administración, además del soporte clínico permanente. Considerar las preferencias de los pacientes en las decisiones de tratamiento.

De la valoración realizada sobre la equidad, se estima que la incorporación de los análogos de prostaciclina de administración parenteral resultaría en un impacto **negativo**.

5.7- Impacto en la salud pública

La ley 26.689 de cuidado integral de la salud de las personas con enfermedades poco frecuentes (EPOF), establece principios, obligaciones y derechos orientados a garantizar un abordaje integral de las personas con EPOF, incluyendo aspectos como diagnóstico, atención, seguimiento y tratamiento. La HAP idiopática o familiar, que representa el (50-60%) de HAP, forma parte del listado de EPOF aprobado por Resolución 307/2023 del Ministerio de Salud de Nación.⁵⁸

La HAP es una condición de baja prevalencia, de alta gravedad y mortalidad, por lo que representa una carga sustancial para el sistema de salud debido a la alta morbilidad, las hospitalizaciones frecuentes (fundamentalmente en los pacientes de alto riesgo), la discapacidad progresiva y las limitaciones en su calidad de vida.

El tratamiento de la HAP y la administración con análogos de prostaciclina parenterales (epoprostenol i.v. y treprostinil i.v./s.c.) constituye un desafío importante para la salud pública, ya que demanda una estructura organizada para la provisión continua, la necesidad de instrucción al paciente para un uso adecuado y lograr la adherencia esperada, contar con profesionales especializados, proporcionar seguimiento multidisciplinario, contar con financiamiento sostenible de modo tal que se logre una reducción de exacerbaciones graves y la progresión clínica.

Asimismo, existen un gran número de factores que pueden afectar el acceso y adherencia al tratamiento, como los determinantes socio-ambientales y culturales, que deben ser considerados para que la tecnología no aumente las brechas preexistentes.

Por lo que el impacto del tratamiento con análogos de prostaciclina parenterales se valoraría como **negativo** en salud pública.

6- Conclusión

La HAP es una condición de baja prevalencia, de alta gravedad y mortalidad. El pronóstico de la enfermedad por lo general es desfavorable; la mediana de supervivencia es inferior a 10 años.

Las alternativas terapéuticas disponibles son variadas, actúan por diferentes mecanismos, sin embargo ninguna de las terapias actuales ofrece una cura para la HAP. El objetivo de tratamiento óptimo es alcanzar y mantener un perfil de riesgo bajo, mientras que desde la perspectiva de los pacientes la mejora en la calidad de vida constituye uno de los principales objetivos y expectativas respecto del tratamiento.

Del análisis de la evidencia sobre los efectos para la salud, epoprostenol podría reducir el riesgo de mortalidad y asociarse a un incremento en la mejora de la clase funcional (OMS), con calidad de evidencia baja. Para el desenlace de la prueba de marcha de 6 minutos mostraría una diferencia de medias de 91,58 m, con calidad de la evidencia moderada. En los eventos adversos, epoprostenol mostraría un aumento significativo en vasodilatación y dolor mandibular y un incremento en las reacciones en el sitio de infusión en la administración mediante catéter venoso central.

Con respecto a treprostínil para el desenlace de mortalidad, resultaría en una leve reducción con calidad de la evidencia moderada, mientras que para la mejora en la CF mostraría una mejora promedio de 1 (una) clase funcional, y una diferencia de medias de 42,98 m en la prueba de caminata de 6 minutos, ambos con calidad de la evidencia baja. En los eventos adversos treprostínil s.c. mostraría un incremento en la incidencia de vasodilatación, un aumento no significativo para el dolor mandibular y un incremento sustancial en las reacciones locales en el sitio de inyección.

En consecuencia, el impacto para la salud de los análogos de prostaciclina de administración parenteral en HAP de riesgo intermedio - alto, sería **menor**, ya que no modifican el pronóstico de la enfermedad.

En cuanto al gasto público, el financiamiento de análogos de prostaciclina resultaría de **alto** impacto presupuestario. Su valor sería equivalente a 115 trasplantes de pulmón y debido a su elevado precio no resultaría asequible para el sistema de salud provincial.

En cuanto a la equidad, se estima que la incorporación de los análogos de prostaciclina de administración parenteral resultaría en un impacto **negativo**.

Finalmente, el impacto en la salud pública del tratamiento con análogos de prostaciclina parenterales resultaría **negativo**.

NOTA:

Este informe es un documento preliminar propuesto para consulta pública. Todos los aportes serán considerados y se espera que puedan enriquecer el documento final publicado, el que es atribución exclusiva de la AETS.

Fecha de vigencia: 26-12-25 al 19-01-26.

Autores: Orueta C.; Venier G.; Fitt V.

Pertenencia: Agencia Provincial de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Mendoza (AETS).

Conflictos de interés: ninguno de los autores presentó conflictos de interés con la tecnología analizada.

Fecha de realización: octubre-diciembre 2025. Fecha publicación: diciembre 2025.

7- ANEXO

Tabla I. Perfil de evidencia de epoprostenol i.v. vs tratamiento convencional o habitual para hipertensión arterial pulmonar.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	epoprostenol i.v.	tratamiento convencional o habitual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad (seguimiento: 12 semanas)												
3	ensayos aleatorios	Serio *	no es serio	no es serio	Serio *	ninguno	-107	17/104 (16.3%)	RR 0.32 (0.08 a 1.31)	111 menos por 1000 (de 150 menos a 51 más)	⊕⊕○○ Baja **	
Mejora en la clase funcional de la OMS (seguimiento: 12 semanas)												
2	ensayos aleatorios	Serio *	no es serio	no es serio	Serio *	ninguno	-196	1/76 (1.3%)	RR 14.31 (2.90 a 70.62)	175 más por 1000 (de 25 más a 916 más)	⊕⊕○○ Baja **	
Prueba de marcha de 6 minutos (seguimiento: 12 semanas; evaluado con: Diferencia de media (m))												
3	ensayos aleatorios	Serio *	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	106	95	-	MD 91.58 m más (55.83 más a 127.34 más)	⊕⊕⊕○ Moderado *	

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- Estudios abiertos, cegamiento incierto de la evaluación de resultados, Badesh y Rubin no informaron abandonos y retiros
- El resultado incluye la línea de no efecto, tamaño de muestra menor, amplio intervalo de confianza
- amplio intervalo de confianza, tamaño de muestra pequeño

Tabla II. Perfil de evidencia de treprostinil i.v./s.c. vs tratamiento convencional para hipertensión arterial pulmonar.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Treprostinil de administración parenteral	tratamiento convencional o habitual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad (seguimiento: 12 semanas)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	Serio *	ninguno	~263	10/250 (4.0%)	RR 0.78 (0.34 a 1.82)	9 menos por 1000 (de 26 menos a 33 más)	⊕⊕⊕○ Moderado *	
Mejora en la clase funcional de la OMS (seguimiento: 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	Serio *	no es serio	no es serio	Serio *	ninguno	~22	2/8 (25.0%)	OR 3.60 (0.59 a 21.93)	295 más por 1000 (de 96 menos a 630 más)	⊕⊕○○ Baja **	
Prueba de marcha de 6 minutos (seguimiento: 12 semanas; evaluado con: Diferencia de media (m))												
2	ensayos aleatorios	no es serio	Serio *	no es serio	Serio *	ninguno	263	250	-	42.98 metros más (28.8 menos a 114.77 más)	⊕⊕○○ Baja **	

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de monios; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. Amplio intervalo de confianza, el resultado incluye la línea de no efecto
- b. Pérdidas y seguimiento incompleto
- c. Amplio intervalo de confianza, el resultado incluye la línea de no efecto, tamaño de muestra pequeña
- d. Heterogeneidad alta
- e. Amplio intervalo de confianza. Incluye el umbral mínimo clínicamente importante de 33 metros, según bibliografía

8- Bibliografía

1. Secardiología. Guía ESC 2022 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Sociedad Española de Cardiología. Consultado el 15 de diciembre de 2025. Disponible en: <https://secardiologia.es/publicaciones/catalogo/guias/14277-guia-esc-2022-hipertension-pulmonar>
2. Orphanet: Hipertensión arterial pulmonar. Consultado el 15 de diciembre de 2025. Disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/182090?mode=name&name=hipertension%20arterial%20pulmonar>
3. Guías Argentinas de Consenso en Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar. Revista Argentina de Cardiología. Sociedad Argentina de Cardiología. Vol. 85 suplemento 3 octubre, 2017. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2025/06/guias-argentinas-de-consenso-en-diagnostico-y-tratamiento-de-la-hipertension-pulmonar-1.pdf>
4. Estrategias terapéuticas actuales en la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(6):708-724. doi:10.1016/S0300-8932(10)70163-9. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-estrategias-terapeuticas-actuales-hipertension-arterial-articulo-13151007>
5. Echazarreta D, Perna E, Coronel ML, et al. I Registro Colaborativo de Hipertensión Pulmonar en Argentina (RECOPIRAR). Disponible en: https://www.aamr.org.ar/secciones/circulacion_pulmonar/registro_recopilar_protocolo.pdf
6. Registro Argentino de Hipertensión Pulmonar - ARGEN-HP-Actualización. Publicado online en septiembre de 2024.
7. Medicamentos para la hipertensión arterial pulmonar | CDA-AMC. Consultado el 15 de diciembre de 2025. Disponible en: <https://www.cda-amc.ca/drugs-pulmonary-arterial-hypertension>
8. Chin KM, Gaine SP, Gerges C, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2024;64(4). doi:10.1183/13993003.01325-2024. Disponible en: <https://publications.ersnet.org/content/erj/64/4/2401325>
9. Vademecum Nacional de Medicamentos - Epoprostenol - Veletri. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/presentacion.zul>

10. Stubbe B, Opitz CF, Halank M, Habedank D, Ewert R. Intravenous prostacyclin-analogue therapy in pulmonary arterial hypertension – A review of the past, present and future. *Respir Med.* 2021;179. doi:10.1016/j.rmed.2021.106336
11. Epoprostenol: Package Insert / Prescribing Information. Drugs.com. Consultado el 10 de septiembre de 2025. Disponible en: <https://www.drugs.com/pro/epoprostenol.html>
12. Epoprostenol Side Effects: Common, Severe, Long Term. Drugs.com. Consultado el 15 de diciembre de 2025. Disponible en: <https://www.drugs.com/sfx/epoprostenol-side-effects.html>
13. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs- Flolan. Consultado el 10 de septiembre de 2025. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020444>
14. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs- Veletri. Consultado el 10 de septiembre de 2025. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
15. Flolan Art. 30 - Questions and Answers. Consultado el 10 de septiembre de 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-and-answers-flolan-and-associated-names-epoprostenol-05-and-15-mg-powder-solution-infusion_en.pdf
16. Administration (TGA) TG. VELETRI epoprostenol (as sodium) 1.5 mg powder for injection vial (207547) | Therapeutic Goods Administration (TGA). Publicado el 27 de mayo de 2022. Consultado el 15 de diciembre de 2025. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/resources/artg/207547>
17. Vademecum Nacional de Medicamentos- Treprostinil - Remodulin. Consultado el 15 de diciembre de 2025. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/presentacion.zul>
18. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Consultado el 15 de diciembre de 2025. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=reportsSearch.process>
19. Treprostinil: List of nationally authorised medicinal products – PSUSA/00003013/201711. Consultado el 15 de diciembre de 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/treprostinil-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa00003013201711_en.pdf

20. Barnes H, Yeoh H, Fothergill T, Burns A, Humbert M, Williams T. Prostacyclin for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(5):CD012785. doi:10.1002/14651858.CD012785.pub2
21. Khair RM, Nwaneri C, Damico RL, Kolb T, Hassoun PM, Mathai SC. The Minimal Important Difference in Borg Dyspnea Score in Pulmonary Arterial Hypertension. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(6):842-849. doi:10.1513/AnnalsATS.201512-824OC
22. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;132(6):425-434. doi:10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00002
23. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1996;334(5):296-301. doi:10.1056/NEJM199602013340504
24. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 1990;112(7):485-491. doi:10.7326/0003-4819-112-7-485
25. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2010;29(2):137-149. doi:10.1016/j.healun.2009.09.005
26. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(6):800-804. doi:10.1164/ajrccm.165.6.2106079
27. McLaughlin VV, Gaine SP, Barst RJ, et al. Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;41(2):293-299. doi:10.1097/00005344-200302000-00019
28. Saleh KM, Mallat J, Mohammed S, et al. Comparative efficacy and safety of prostacyclin therapies for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *Front Med.* 2025;12. doi:10.3389/fmed.2025.1643220
29. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). ETS Publicación. Prostaciclina (epoprostenol, iloprost, treprostinil y beraprost) para el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada a colagenopatías. Abril 2009.

- Consultado el 15 de diciembre de 2025. Disponible en:
<https://ets.iecs.org.ar/publication/413>
30. Valencia JG. IETSI – EsSalud. Eficacia y seguridad de treprostinil en combinación con sildenafil más bosentan o macitentan en pacientes adultos con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar clase funcional OMS III o IV y en riesgo de mortalidad intermedio-alto o alto. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria. Publicado online en mayo de 2025.
 31. Treprostinil sódico | CDA-AMC. Consultado el 15 de diciembre de 2025. Disponible en:
<https://www.cda-amc.ca/treprostinil-sodium-0>
 32. Treprostinil | Search results | NICE. NICE website: The National Institute for Health and Care Excellence. Consultado el 15 de diciembre de 2025. Disponible en:
<https://www.nice.org.uk/search>
 33. Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar. Publicado online en 2017. Disponible en: <https://www.sogapar.info/wp-content/uploads/2016/12/7-Normativa-SEPAR-hipertension-pulmonar.pdf>
 34. Hirani N, Brunner NW, Kapasi A, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Thoracic Society Position Statement on Pulmonary Hypertension. *Can J Cardiol.* 2020;36(7):977-992. doi:10.1016/j.cjca.2019.11.041
 35. ALD n° 5 - Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Haute Autorité de Santé. Guide maladie chronique - Mis en ligne le 21 déc. 2015. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/c_612644/fr/ald-n-5-hypertension-arterielle-pulmonaire-htap
 36. Conde, Rafael E., Diez, Mirta, Dueñas, Rubén, Giacomini, Guillermo, Lema, Luis, Lescano, Adrián, Perna, Eduardo R., Zayas Hernández, Nayeli, Perrone, Sergio V.. (2021). Manejo clínico de la hipertensión arterial pulmonar. Relevancia del ventrículo derecho. Medicina (Buenos Aires), 81(4), 624-636. Consultado el 15 de diciembre de 2025. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802021000400624&lng=es&tlng=es.
 37. Superintendencia de servicios de salud. Medicamentos sujetos a reintegro. Resolución 465/2021-anexo 5. Disponible en:
<https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/241408/20210303>
 38. Protocolo Clínico y Guías Terapéuticas (PCDT) para Hipertensión Pulmonar — Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud - CONITEC. Consultado el 15 de diciembre de 2025. Disponible en: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/pcdt-de-hipertensao-pulmonar/view>

39. Orientaciones-HAP.pdf. Consultado el 15 de diciembre de 2025. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/08/Orientaciones-HAP.pdf>
40. Superintendencia de Salud. Chile. Hipertensión Arterial Pulmonar. Grupo 1. Diagnóstico y Tratamiento. Disponible en: https://www.superdesalud.gob.cl/app/uploads/2023/04/articles-18153_archivo_fuente.pdf
41. LCD - Bombas de infusión externas (L33794). Consultado el 15 de diciembre de 2025. Disponible en: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/lcd.aspx?LCDId=33794>
42. Haute Autorité De Santé. HAS. Francia. Commitee Transparency Opinion. Veletri. Publicado online el 23 de julio de 2014. Disponible en: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/velettri_en_ct13479_def.pdf
43. Haute Autorité De Santé. HAS. Francia. Commitee Transparency Opinion. Remodulin. Publicado online el 2 de abril de 2014. Disponible en: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/remodulin_iv_en_ct13119_prlabo.pdf
44. INDEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina. Consultado el 15 de diciembre de 2025. Disponible en: <https://www.indec.gob.ar/indec/web/Nivel4-Tema-2-24-85>
45. IETS. Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud. Análisis de impacto presupuestal de ambrisentan, bosentan, epoprostenol, iloprost, macitentan, riociguat, sildenafil y treprostinil para el tratamiento de pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar Grupo 1 en Colombia. Publicado online en septiembre de 2017. Disponible en: <https://www.iets.org.co/analisis-de-impacto-presupuestal-de-ambrisentan-bosentan-epoprostenol-iloprost-macitentan-riociguat-sildenafil-y-treprostinil-para-el-tratamiento-de-pacientes-con-hipertension-arterial-pulmonar/>
46. Mortalidad en la hipertensión arterial pulmonar en la era moderna: Perspectivas preliminares del Registro de la Asociación de Hipertensión Pulmonar | Revista de la Asociación Americana del Corazón. Consultado el 15 de diciembre de 2025. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/jaha.121.024969>
47. Dirección de Estadísticas e Investigaciones Económicas - Gobierno de Mendoza. Consultado el 15 de diciembre de 2025. Disponible en: <https://deie.mendoza.gov.ar/#!/>
48. Lescano A, Giacommi G, Botta CE, et al. Real-world evidence of subcutaneous treprostinil use in pulmonary arterial hypertension in Argentina. *Ther Adv Respir Dis*.

- 2022;16:17534666221132735. doi:10.1177/17534666221132735. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36314498/>
49. ATCDDD - Índice ATC/DDD. Consultado el 15 de diciembre de 2025. Disponible en: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/
 50. Einarson TR, Granton JT, Vicente C, Walker J, Engel G, Iskedjian M. Cost-effectiveness of treprostinil versus epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension: a Canadian analysis. *Can Respir J*. 2005;12(8):419-425. doi:10.1155/2005/719451. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16331313/>
 51. Ministerio de Salud y Deportes. Provincia de Mendoza. Nomenclador de Prestaciones de Salud 2025. Resolución 138/25. Publicado online el 24 de enero de 2025. Disponible en: <https://www.mendoza.gov.ar/wp-content/uploads/sites/7/2025/01/NOMENCLADOR-VIGENTE-AL-01-02-2025.pdf>
 52. COMPR.AR - Portal de Compras Públicas de Mendoza. Consultado el 15 de diciembre de 2025. Disponible en: <https://comprar.mendoza.gov.ar/PLIEGO/VerConvenioMarcoCiudadano.aspx?qs=ZrJ7gY0fQHNVH0t33odg7BZfqa4meuHf35mJKA7eYiqIMXkixrLK3Za9GRXIYX9|sWYSmkJHmQ0=>
 53. SIDICO. Sistema de Información Consolidada. Disponible en: <https://www.google.com/url?q=https://sidico-web.mendoza.gov.ar/Sidico/servlet/hdefault&sa=D&source=docs&ust=1766753870698488&usg=AOvVaw2CulK-EliP23OEQOYsqiEf>
 54. Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante. Resolución 161/2024. RESFC-2024-161-APN-D#INCUCAI. Ciudad de Buenos Aires, 5 de junio de 2024. Publicado en: [Argentina.gob.ar](https://www.argentina.gob.ar) el 27 de enero de 2016. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-161-2024-400304/texto>
 55. Roman A, Barberà JA, Escribano P, et al. Cost effectiveness of prostacyclins in pulmonary arterial hypertension. *Appl Health Econ Health Policy*. 2012;10(3):175-188. doi:10.2165/11630780-000000000-00000
 56. Ford HJ, Brunetti C, Ferrari P, et al. Exploring the patient perspective in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2024;64(4). doi:10.1183/13993003.01129-2024
 57. Sarzyńska K, Świątoniowska-Lonc N, Dudek K, et al. Quality of life of patients with pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(15):4983-4998. doi:10.26355/eurrev_202108_26455

58. Ministerio de Salud de Nación. Resolución 307/33, Anexo I. Disponible en:
<https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/281897/20230301>