

2026

MACITENTAN EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

AETS Mendoza



SECCIONES DE ESTE DOCUMENTO

I. TÍTULO: Macitentan en Hipertensión Arterial Pulmonar

II. RESUMEN/ABSTRACT

III. INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

II. RESUMEN/ABSTRACT

Introducción: La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad progresiva y grave en la que el aumento de presión de la arteria pulmonar provoca una remodelación vascular, sobrecarga del ventrículo derecho, insuficiencia cardíaca y muerte prematura. Es una enfermedad de baja incidencia y prevalencia, más común entre mujeres y personas entre 20 y 40 años con mediana de supervivencia inferior a 10 años. Los tratamientos específicos aprobados buscan evitar la progresión de la enfermedad pero ninguna de las terapias actuales ofrece una cura. **Tecnología:** Macitentan es un agente antihipertensivo de administración oral, que ejerce su acción por antagonismo potente de los receptores de la endotelina tipo A y tipo B, con gran afinidad en los receptores del músculo liso de la arteria pulmonar. **Objetivos:** Evaluar la eficacia y seguridad de macitentan para el tratamiento de HAP, sus efectos en el gasto en salud e implicancias organizacionales, salud pública y equidad. **Metodología:** Se realizó una pregunta de investigación y una búsqueda bibliográfica estructurada, se priorizaron desenlaces, se realizó un meta-análisis y se valoró la calidad de la evidencia con GRADE. Se realizó el impacto presupuestario de la tecnología, y se valoró el impacto en la salud y equidad. El documento preliminar no tuvo aportes de consulta pública. **Resultados:** Se seleccionaron 23 documentos. Para los desenlaces priorizados, macitentan podría reducir el riesgo de mortalidad, presentó una disminución de la RVP del 38,5% a los 6 meses, y reportó una reducción media de -303 fmol/ml en los niveles de NT-proBNP en el mismo período de estudio, con certeza baja para todos los desenlaces. Para la prueba de marcha de 6 minutos macitentan mostró una diferencia de medias de 21,9 m, sin superar el umbral clínicamente importante de 33 m, con certeza baja. Para el desenlace mejora en la clase funcional, macitentan probablemente la incremente y los eventos adversos serios probablemente no incremente, con certeza moderada. **Conclusión:** De la valoración de la evidencia resulta que el efecto global en la salud de macitentan se consideraría menor. El impacto presupuestario resultaría alto, el impacto en la equidad incierto y sin impacto en salud pública. Existe disponibilidad de otros antagonistas del receptor de endotelina, con eficacia clínica similar. Macitentan se posiciona como la alternativa relativamente menos favorable, al no demostrar superioridad clínica, ni mejor utilización de recursos sanitarios.

Fecha de publicación: 16-03-2026.



Introduction: Pulmonary arterial hypertension is a progressive and life-threatening condition defined by elevated pulmonary arterial pressure, leading to vascular remodeling, right ventricular overload, heart failure, and premature mortality. It is a rare disease with low incidence and prevalence, occurring more commonly in women and in individuals aged 20–40 years, with a median survival of less than 10 years. Although approved disease-specific therapies are intended to delay disease progression, none of the currently available treatments are curative. **Technology:** Macitentan is an orally administered antihypertensive agent acting as a potent antagonist of endothelin type A and type B receptors expressed in pulmonary arterial smooth muscle cells. **Objectives:** To assess the clinical effectiveness and safety of macitentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension, as well as its budget impact and its implications for healthcare organization, public health, and equity. **Methodology:** A research question was defined, a structured literature search was conducted, outcomes were prioritized, a meta-analysis was performed, and the certainty of the evidence was assessed using GRADE. The technology’s budget impact and its implications for health and equity were evaluated. The preliminary report did not include public consultation input. **Results:** Twenty-three studies were included. Macitentan may reduce all-cause mortality, may reduce peripheral vascular resistance at 6 months, and may reduce NT-proBNP levels over the same period (low certainty of evidence). In the 6-minute walk distance, macitentan may result in a small increase (mean difference 21.9 m), which does not reach the minimal clinically important difference of 33 m (low certainty). Macitentan probably improves functional class (moderate certainty). Macitentan probably does not increase the risk of serious adverse events (moderate certainty). **Conclusion:** Based on the available evidence, the overall health benefit of macitentan would be considered small. The budget impact would be high, the impact on equity uncertain, and no relevant impact on public health is expected. Other therapies with similar clinical effectiveness are available. Macitentan is considered a relatively less favorable alternative, as it has not demonstrated clinical superiority or more efficient use of healthcare resources.

Publication date: March 16, 2026.



III. INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

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 incorporación de macitentan en el sistema de salud de Mendoza, para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP).

La presente evaluación forma parte del plan anual de evaluaciones priorizadas, según lo establece el Art. 1° del Decreto Reglamentario de la Ley 9.547 (Decreto N° 1.777/24).

Contenido

1- Introducción	5
Consulta recibida	9
2- Tecnología	9
3- Objetivo y pregunta de investigación	11
4- Metodología	13
5- Resultados	15
5.1- Búsqueda bibliográfica	15
5.2- Efectos para la salud: eficacia y seguridad	16
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	29
5.6- Impacto en la equidad	32
5.7- Impacto en la salud pública	34
5.8- Aspectos de implementación	35
6- Contribuciones de consulta pública	36
7- Comité consultivo de la AETS	36
8- Conclusión	37
9- Valoración realizada	38
10- Anexo I	39
11- Anexo II	40
12- Bibliografía	40



1- Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP), una de las formas de hipertensión pulmonar (HP), es una enfermedad compleja, multifactorial, progresiva y potencialmente grave que se caracteriza hemodinámicamente por una elevación de la presión de la arteria pulmonar media (PAPm) de más de 20 mmHg en reposo, aumento de resistencia vascular pulmonar precapilar (≥ 3 wu), en ausencia de otras causas. El aumento de presión de la arteria pulmonar provoca una remodelación vascular, que conduce a una sobrecarga y disfunción progresiva del ventrículo derecho, insuficiencia cardíaca progresiva del lado derecho y muerte prematura.¹ Se describen como síntomas iniciales disnea, síncope, dolor torácico, palpitaciones y edema de miembros inferiores.²

La hipertensión pulmonar se clasifica clínicamente en cinco grupos (grupo 1 hipertensión arterial pulmonar, grupo 2 HP asociada a cardiopatía izquierda, grupo 3 HP secundaria a enfermedades pulmonares, grupo 4 HP secundaria a obstrucción arterial pulmonar y grupo 5 HP asociada a mecanismo desconocido). La HAP junto a sus subcategorías conforman el grupo 1.¹Tabla 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 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 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

El objetivo de la estrategia diagnóstica es en primer término identificar HP en forma temprana para evitar 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.

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 estimó para la población (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 (RECOPIJAR) 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 1 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 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.

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 en acuerdo con el paciente (recomendaciones sobre actividad física, el control de natalidad y el embarazo, los traslados controlados, 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 (anticoagulantes orales, diuréticos, oxígeno, digoxina y otros fármacos inotrópicos) y remitir al paciente a un centro especializado para realizar pruebas de reactividad vascular.¹



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 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 treprostínil), y el agonista no prostanoides del receptor de 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 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 la Tecnología Sanitaria (ETS) sobre macitentan para hipertensión arterial pulmonar, que es una de las tecnologías priorizadas para evaluación según el informe de resultados de la postulación de tecnologías 2025 ([Plan 2025](#)). En la tabla 3 se detalla la consulta recibida.

Si bien la postulación inicial para la evaluación de macitentan se realizó en el contexto de hipertensión pulmonar asociada a obstrucción crónica de la arteria pulmonar (Grupo 4) a partir de un caso clínico, la particularidad del escenario clínico planteado junto a que no es una indicación aprobada para macitentan (ANMAT) motivaron la decisión de realizar un informe de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) centrado en la indicación actualmente aprobada en nuestro país, es decir, la hipertensión arterial pulmonar (HAP, Grupo 1 de la OMS).

Adicionalmente, se considera que este enfoque aportará beneficios complementarios, dado que los antagonistas del receptor de endotelina habitualmente utilizados en el subsector estatal de la provincia de Mendoza para el tratamiento de la HAP corresponden a ambrisentan y, en determinados casos, bosentan.

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.	Pertinencia de la incorporación de macitentan.	Hipertensión Arterial Pulmonar.

2- Tecnología

Macitentan (Código ATC: C02KX04), es un agente antihipertensivo de administración oral. La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) otorgó la inscripción de macitentan en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales mediante la Disposición 1.705, el 23 de febrero de 2015 y fue aprobado para su uso en monoterapia o en combinación para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos clasificados como clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁹

El efecto antihipertensivo lo ejerce por acción antagonista potente de los receptores de la endotelina tipo A y tipo B, aproximadamente 100 veces más selectivo para el tipo A comparado con el tipo B in vitro. Macitentan presenta gran afinidad y ocupación prolongada de los receptores de la endotelina en células del músculo liso de la arteria pulmonar



humana. Esto previene la activación mediada por los receptores de la endotelina de otros sistemas de segundos mensajeros que dan lugar a vasoconstricción y proliferación de células del músculo liso.

Macitentan es un análogo estructural, pero modificado del bosentan, lo que le permite una unión más sostenida al receptor y mejor penetración tisular.¹⁰

La dosis de administración recomendada es de un comprimido de 10 mg una vez al día. Las reacciones adversas más frecuentes son nasofaringitis (14%), cefalea (13,6%) y anemia (13,2%).⁹ Entre las reacciones adversas clínicamente significativas se describen toxicidad embriofetal, hepatotoxicidad, retención de líquidos y disminución de la hemoglobina.¹¹

Se comercializan al menos diez especialidades medicinales cuyos N° de certificados, marcas comerciales, presentaciones y precios se describen en la tabla 4.¹²

Tabla 4: Especialidades medicinales y presentaciones de macitentan autorizadas para comercialización en Argentina.

N° Certificado	Marca comercial	Laboratorio	Forma farmacéutica	Presentación	Precio (\$ ARG)*
59777	Angiovez®	Bagó S.A.	Comprimido recubierto	Blíster x 30 unidades	\$ 6.593.528,89
59825	Caribou®	Eczane Pharma S.A.	Comprimido recubierto	Blíster x 30 unidades	\$ 7.769.548,96
59414	Macinta®	Monte Verde S.A.	Comprimido recubierto	Blíster x 30 unidades	\$ 7.124.237,70
59774	Macyn®	Varifarma S.A.	Comprimido recubierto	Blíster x 30 unidades	\$ 6.390.316,88
60125	Maxtran®	Baliarda S.A.	Comprimido recubierto	Blíster x 30 unidades	\$ 6.160.402,25
59296	Mazimit®	Tuteur SACIFIA	Comprimido recubierto	Blíster x 30 unidades	\$ 7.464.894,26
59983	Masdam®	Casasco S.A.I.C.	Comprimido recubierto	Blíster x 30 unidades	\$ 6.968.217,34
57623	Opsumit®	Janssen Cilag Farmacéutica S.A.	Comprimido recubierto	Blíster x 30 unidades	\$ 10.893.845,62
59496	Ricentan®	Elea Phoenix S.A.	Comprimido recubierto	Blíster x 30 unidades	\$ 6.322.643,88
59867	Uveren®	Aspen S.A.	Comprimido recubierto	Blíster x 30 unidades	\$ 7.657.422,14

Fuente: Vademécum Nacional de Medicamentos y ALFAbeta.com.

*Consultado el 05/02/26.

La Food and Drug Administration (FDA) otorgó en 2013 la primera aprobación a nivel mundial del medicamento macitentan para la hipertensión arterial pulmonar, comercializado como Opsumit®.¹¹



Posteriormente la Agencia Europea de Medicamentos y Health Canada aprueban la comercialización de Opsumit® en diciembre de 2013 y enero de 2014 respectivamente, como monoterapia o en combinación, para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática o hereditaria, asociada a enfermedades del tejido conectivo y asociada a cardiopatías congénitas, en pacientes adultos de clase funcional (CF) II a III de la OMS. También se encuentra aprobado para uso en pediatría.^{13,14}

En abril de 2014 la autoridad sanitaria de Australia (Therapeutic Goods Administration, TGA, por sus siglas en inglés) aprueba macitentan para la indicación en monoterapia o combinación para el tratamiento de HAP.¹⁵ El Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile autorizó Opsumit® en abril de 2021.¹⁶ Macitentan se encuentra disponible y autorizado para el tratamiento de la HAP, en Brasil, Perú, México y Colombia entre otros países.

3- Objetivo y pregunta de investigación

Objetivos

- Evaluar eficacia y seguridad de macitentan en el tratamiento de la HAP en adultos.
- Evaluar el impacto en el gasto público de la provincia de Mendoza; el impacto en la equidad y la salud pública de la incorporación de macitentan en la condición de HAP en adultos.

Preguntas de investigación

- ¿Cuál es la eficacia y seguridad de macitentan, antagonista de los receptores de la endotelina (ARE), para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de HAP?.
- ¿Cuál es el impacto presupuestario, el impacto en la equidad y salud pública en el sistema de salud provincial del tratamiento de macitentan, en la HAP?.

En la tabla 5 se formuló la pregunta de investigación en formato PICO según las alternativas mencionadas y se realizó la búsqueda bibliográfica controlada.



Tabla 5: Pregunta de investigación en formato PICO y criterios de elección de los estudios.

POBLACIÓN	Pacientes adultos con diagnóstico de Hipertensión Arterial Pulmonar.
INTERVENCIÓN	Macitentan 10 mg/día v.o., asociado al tratamiento habitual sin ARE y sin prostaciclina parenterales.
COMPARADOR	Tratamiento habitual sin ARE y sin prostaciclina parenterales.
RESULTADOS	Eficacia: mortalidad por todas las causas, mejora en la clase funcional (OMS), cambio en la prueba de marcha de 6 minutos, cambio en la resistencia vascular pulmonar, cambio en NT-proBNP. Seguridad: Eventos adversos serios.
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).

ARE: antagonistas de los receptores de endotelina.

NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B.

Se considera como tratamiento habitual, al tratamiento médico óptimo descrito en la bibliografía, que consiste en la administración de anticoagulantes, diuréticos, glucósidos cardíacos, oxígeno suplementario y la adición de tratamiento de un inhibidor de la fosfodiesterasa (iPDE).

Definición de desenlaces:

Mortalidad por todas las causas: es una medida epidemiológica que cuantifica el número total de muertes por cualquier causa en una población durante un período de tiempo definido.¹⁷

Mejora en la clase funcional de la OMS: transición de un paciente hacia una clase funcional menor tras una intervención terapéutica, lo que refleja una reducción de las limitaciones de la actividad física y de los síntomas clínicos asociados con la enfermedad.¹⁸

Prueba de marcha de seis minutos: es una prueba de ejercicio submáximo que evalúa la capacidad funcional midiendo la distancia máxima que una persona puede caminar durante seis minutos sobre una superficie plana y dura, a su propio ritmo y sin correr.¹⁹

Resistencia vascular pulmonar: resistencia al flujo de sangre que ofrecen los vasos pulmonares al paso de la sangre desde la arteria pulmonar hacia la aurícula izquierda, reflejando la carga hemodinámica que el ventrículo derecho debe superar.²⁰

NT-proBNP: biomarcador cardíaco producido por miocitos ventriculares en respuesta al estrés de la pared ventricular derecha debido a sobrecarga de presión y volumen.¹⁹



Eventos adversos serios: reacción o acontecimiento médico no deseado experimentado por un paciente o participante de un estudio que resulta en: muerte, agravamiento de una enfermedad que pone en peligro la vida, hospitalización inicial o prolongación de una hospitalización existente, discapacidad o incapacidad persistente o significativa, anomalía o defecto congénito, cualquier otro evento médico importante que requiera intervención para prevenir resultados graves.²¹

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

Críticos: mortalidad por todas las causas, eventos adversos serios.

Importantes: cambio en la prueba de marcha de 6 minutos, mejora en la clase funcional, cambio en la resistencia vascular pulmonar, cambio en NT-proBPN.

4- Metodología

Dos autores del informe realizaron de forma independiente la 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: “macitentan”, “endothelin receptor antagonists”, “pulmonary arterial hypertension”, según detalle de la tabla 6.

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, Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia - ETESA/SBE- Chile.

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, Pharmaceutical Benefits Scheme - PBS (Australia).

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 “macitentan” and “pulmonary arterial hypertension”.

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 y el impacto sobre la salud pública.

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.²²

Se procedió a la recopilación y el análisis de los resultados provenientes de ensayos clínicos controlados aleatorizados. Posteriormente, se analizó la certeza de la evidencia de cada desenlace mediante el método Grading of Recommendations, Assessment Development and Evaluation (GRADE), utilizando la herramienta GRADEpro. Finalmente, se estimó el impacto en el gasto público y los impactos en la equidad, la salud pública.

Tabla 6: Términos de búsqueda utilizados en las bases de datos.

Bases de Datos	Términos y Filtros utilizados	Resultados
Cochrane Library	(macitentan) AND (pulmonary arterial hypertension). Filtros: 5 años, Revisiones sistemáticas.	1
Epistemonikos	(title:(endothelin receptor antagonists OR macitentan) OR abstract:(endothelin receptor antagonists OR macitentan)) AND (title:(pulmonary arterial hypertension) OR abstract:(pulmonary arterial hypertension)).	205
Pubmed	((("macitentan"[All Fields])) OR ("endothelin receptor antagonists"[All Fields])) AND ("pulmonary arterial hypertension"[All Fields]). Filtros: 5 años, Revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayo controlado aleatorizado, texto completo.	28



5- Resultados

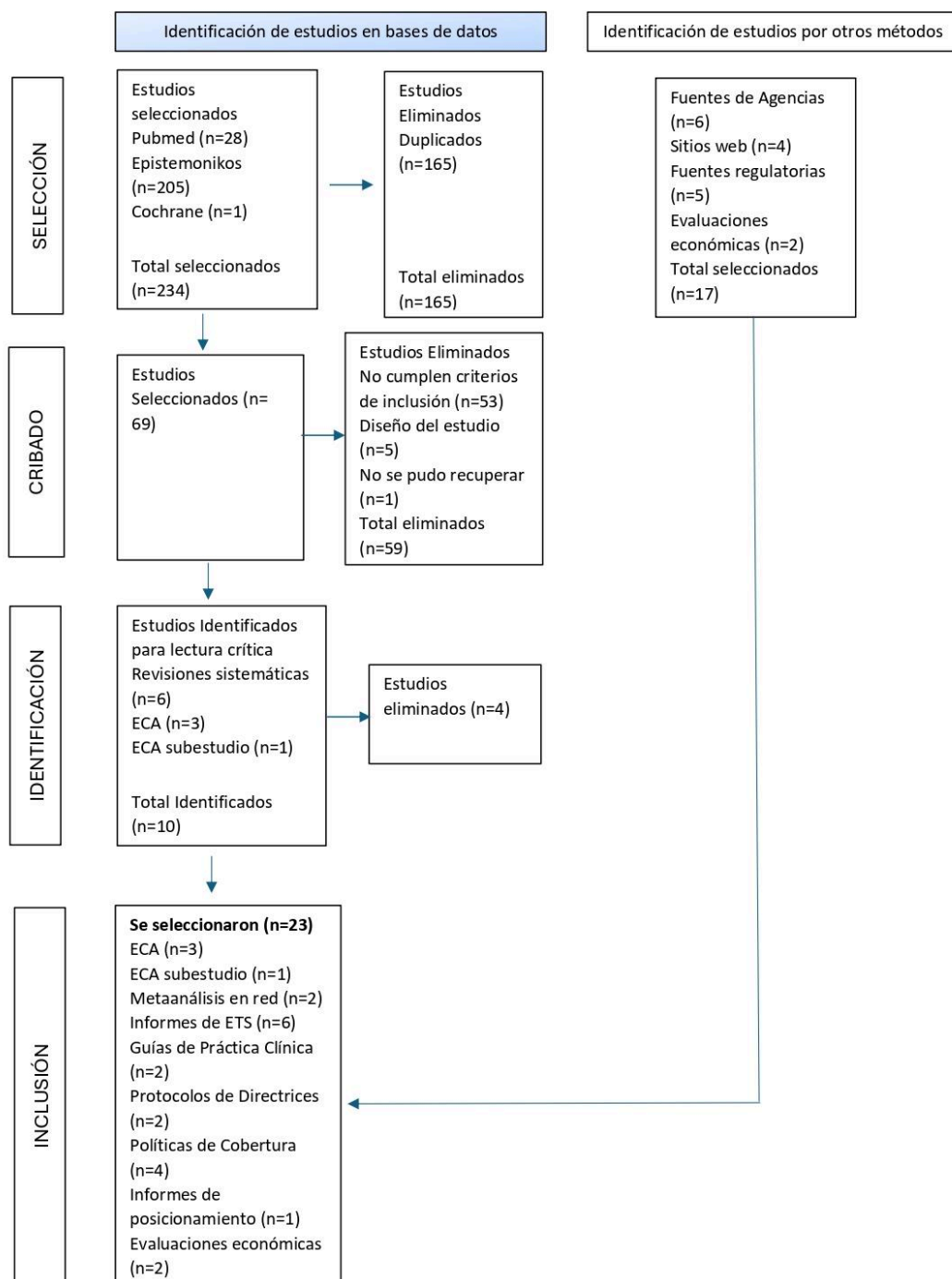
5.1- Búsqueda bibliográfica

Se obtuvieron 234 documentos, de los cuales se excluyeron 165 por estar duplicados. Luego del análisis del título y resumen se excluyeron 59 que no respondieron a los términos de la búsqueda definidos en la pregunta PICO.

Se identificaron 10 estudios para lectura crítica, de estos se incluyeron 6 estudios: 3 (tres) ensayos clínicos aleatorizados y 1 (un) subestudio para los resultados de seguridad y eficacia, y 2 (dos) metaanálisis en red. También se incluyeron 6 (seis) informes de evaluación de tecnologías sanitarias, 2 (dos) guías de práctica clínica, 2 (dos) protocolos de directrices clínicas, 4 (cuatro) políticas de cobertura, 1 (un) informe de posicionamiento y 2 (dos) 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

Con el objetivo de obtener una estimación representativa de la población predominante del Grupo 1, el análisis cuantitativo se basó en el estudio SERAPHIN.²³ Se incorporan los estudios MAESTRO y PORTICO como evidencia complementaria.^{24,25} Finalmente, se describe la evidencia indirecta resultado de la comparación entre macitentan y ambrisentan o bosentan (Duo-Ji y col).



Los estudios seleccionados se muestran en la tabla 7.

Tabla 7: Resumen de estudios seleccionados.

Estudios	Criterios de inclusión - población	Intervención y comparador	Desenlaces	Observaciones
Pulido, T y col. 2013. ²³ (SERAPHIN) DOI: 10.1056/NEJM oa1213917	ECCA fase 3. Multicéntrico. N= 742. Pacientes > 12 años (media: 45,6 ± 16.13) con diagnóstico de HAP (HAPI, HAPH, HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo o shunts congénitos, infección por HIV o HAPD). PM6M ≥ 50 m. Clase funcional OMS II, III o IV. Mediana de seguimiento: 115 semanas.	-Macitentan 3 mg cada 24 hs (n= 250). -Macitentan 10 mg cada 24 hs (n= 249). -Placebo (n= 250).	<u>Mortalidad por cualquier causa:</u> Macitentan 10 mg cada 24 hs: 35/242 (14,5%). Placebo: 44/250 (17,6%). <u>Cambio en PM6M: (± DE):</u> (Seguimiento 6 meses). Macitentan 10 mg cada 24 hs: +12,5 m (± 83,54). Placebo: -9,4 m (± 100,59). <u>Mejora en la clase funcional:</u> (Seguimiento 6 meses). Macitentan 10 mg cada 24 hs: 22% (53/242). Placebo: 13% (32/250). <u>Eventos adversos serios:</u> Macitentan 10 mg cada 24 hs: 45% (109/242). Placebo: 55% (137/249).	Se permitió el tratamiento concomitante con iPDE-5, prostanoideos orales o inhalados, AC o l-arginina. Se permitió el cruce a macitentan en dosis abierta en pacientes del grupo placebo tras presentar eventos de morbilidad. Pérdida de seguimiento no cuantificada para desenlace PM6M.
Galié, N y col. 2017. ²⁶ DOI: 10.1093/eurhe artj/ehx025	ECCA fase 3. Subestudio parámetros hemodinámicos del ECCA SERAPHIN. N= 187. Pacientes > 12 años con diagnóstico de HAP (HAPI, HAPH, HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo o shunts congénitos, infección por HIV o HAPD). PM6M ≥ 50 m. Clase funcional OMS II, III o IV. Seguimiento 6 meses.	-Macitentan 3 mg cada 24 hs (n= 62). -Macitentan 10 mg cada 24 hs (n= 57). -Placebo (n= 68).	<u>Cambio en la RVP:</u> media geométrica (IC 95%): Macitentan 10 mg cada 24 hs (n= 48/62): 71,3 (62,4 - 81,4). Placebo (n= 50/57): 115,8 (104,7- 128,1). <u>Cambio en NT-proBNP:</u> medido en fmol/ml. Media (± DE): Macitentan 10 mg cada 24 hs (n= 46): -109 (± 552). Placebo (n=49): 194 (± 575).	Pérdida de seguimiento. Análisis del resultado basado en casos completos, sin imputación de datos faltantes ni análisis por intención de tratar. Resultados expresados en fmol/ml. no comparables con los expresados en guías clínicas basadas en otros inmunoensayos.

DE: Desviación estándar; HAP: Hipertensión arterial pulmonar; HAPD: Hipertensión arterial pulmonar asociada a drogas y toxinas; HAPI: Hipertensión arterial pulmonar idiopática; HAPH: Hipertensión arterial hereditaria; NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B; PM6M: Prueba de marcha de 6 minutos; RVP: Resistencia vascular pulmonar.

5.2.1- Mortalidad por cualquier causa.



La **mortalidad por cualquier causa**, en el estudio de Pulido y col. (SERAPHIN), se evaluó al finalizar el seguimiento, momento en el cual los pacientes inicialmente asignados al grupo control que habían presentado un evento principal de morbilidad pasaron a recibir macitentan 10 mg en un esquema abierto. Estos pacientes fueron analizados por intención de tratar.²³

Macitentan podría reducir el riesgo de mortalidad por cualquier causa en comparación con el control RR: 0,82 (IC 95%: 0,55–1,23). En términos absolutos, esto implicaría que sobre 1.000 pacientes con HAP tratados, 32 menos morirían con baja certeza en la evidencia debido a la imprecisión y al riesgo de sesgo por el cruce de participantes del grupo placebo a macitentan durante el seguimiento. Tabla 8.

5.2.2- Prueba de caminata de 6 minutos.

La distancia recorrida en la **prueba de caminata de 6 minutos** en el estudio de Pulido y col. se evaluó al inicio y a los 6 meses, o última observación realizada o un enfoque de peor escenario. En términos absolutos, la diferencia de medias fue de 21,9 metros (sin superar el umbral mínimo clínicamente importante de 33 metros) a favor del grupo intervención (IC 95%: 1,36 a 42,44), con baja certeza de la evidencia. La certeza se disminuyó por riesgo de sesgo e imprecisión.²³ Tabla 8.

5.2.3- Mejora en la clase funcional de la OMS.

Para el resultado **mejora en la clase funcional de la OMS** el estudio de Pulido y col. reportó que macitentan probablemente incremente la mejora en la clase funcional RR: 1,71 (IC 95%: 1,14 - 2,56). En términos absolutos, esto implicaría que sobre 1.000 pacientes con HAP tratados, 91 más mejorarían su clase funcional con moderada certeza de la evidencia debido a un posible riesgo de sesgo asociado a la ausencia de información detallada sobre la magnitud y la distribución de los datos faltantes entre los grupos.²³ Tabla 8.

5.2.4- Resistencia vascular pulmonar.

La **resistencia vascular pulmonar**, en el subestudio hemodinámico de SERAPHIN, expresada como porcentaje de cambio relativo, basado en la razón de medias geométricas presentó una disminución del 38,5 % con macitentan comparado con placebo a los 6 meses (IC 95%: -47.8 a -27.5), con baja certeza de la evidencia. Hubo riesgo de sesgo asociado a pérdida de seguimiento e imprecisión por reducido tamaño de muestra.²⁶ Tabla 8.

5.2.5- Cambio en NT-proBNP.

El cambio en los niveles de **NT-proBNP**, en el subestudio hemodinámico del ensayo clínico SERAPHIN, medido por inmunoensayo enzimático y expresado en fmol/ml en plasma, reportó una reducción media de -303 fmol/ml en los niveles de NT-proBNP con macitentan en comparación con placebo (IC 95 %: -533 a -73) a los a los 6 meses de seguimiento con baja certeza de la evidencia por posible riesgo de sesgo e imprecisión.²⁶ Tabla 8.



5.2.6- Eventos adversos serios.

Los **eventos adversos serios** en el estudio SERAPHIN sobre macitentan al final del seguimiento probablemente no se incrementen, RR: 0,82 (IC 95%: 0,68–0,98). En términos absolutos, esto implicaría que sobre 1.000 pacientes con HAP tratados, 99 menos presentarían un evento adverso serio con moderada certeza de la evidencia debido a posible riesgo de sesgo. El número de pacientes que interrumpieron macitentan en el estudio debido a eventos adversos fue 26 (10,7%) y de 31 (12,4%) en el grupo placebo.²³ Tabla 8.

En el Anexo I se detalla el perfil de evidencia.



Tabla 8: Resumen de hallazgos de macitentan en HAP (GRADE).

Resultado y seguimiento	Pacientes (estudios), N	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos (95% CI)			Certeza	Qué pasa
			Terapia habitual sin ERAs y sin prostaciclina preterales	Macitentan 10 mg comp.	Diferencia		
Mortalidad por cualquier causa seguimiento: mediana 115 semanas	492 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	RR = 0.82 (0.55 a 1.23)	176 por 1000	144 por 1000 (97 a 216)	32 menos por 1000 (de 79 menos a 40 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	Macitentan podría reducir la mortalidad por cualquier causa levemente.
Eventos adversos serios seguimiento: mediana 115 semanas	491 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	RR = 0.82 (0.68 a 0.98)	550 por 1000	451 por 1000 (374 a 539)	99 menos por 1000 (de 176 menos a 11 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado ^c	Macitentan probablemente no resulte en un incremento en los eventos adversos serios
Prueba de marcha de 6 minutos. DM (m) seguimiento: 6 meses	491 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	-	-9,4 metros	12,5 metros	21.9 metros (1.36 a 42.44)	⊕⊕○○ Baja ^{d,e}	Macitentan podría incrementar prueba de marcha de 6 minutos levemente.
Mejora en la clase funcional de la OMS seguimiento: 6 meses	492 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	RR = 1.71 (1.14 a 2.56)	128 por 1000	219 por 1000 (146 a 328)	91 más por 1000 (de 18 más a 200 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^d	Macitentan probablemente resulte en un incremento en mejora en la clase funcional de la OMS.
Cambio en la resistencia vascular pulmonar seguimiento: 6 meses	98 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	-	0	-	-38.5 (-47.8 a -27.5)	⊕⊕○○ Baja ^{f,g}	Macitentan podría dar como resultado una reducción en cambio en la resistencia vascular pulmonar.
Cambio en el NT- proBNP, fmol/ml seguimiento: 6 meses	95 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	-	194 fmol/ml	-109 fmol/ml	-303 fmol/ml (-533 a -73)	⊕⊕○○ Baja ^{f,h}	Macitentan podría dar como resultado una reducción en cambio en el NT- proBNP.

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

a. Desviaciones en la intervención asignada.

b. El resultado incluye la línea del no efecto.



- c. Evaluación de seguridad más allá del período doble ciego.
- d. Pérdidas de seguimiento relevantes para el desenlace no cuantificadas.
- e. Intervalo de confianza amplio que incluye el umbral mínimo clínicamente importante (33 m).
- f. Pérdida de seguimiento y análisis del resultado sin intención de tratar.
- g. Reducido tamaño de muestra.
- h. Amplio intervalo de confianza y reducido tamaño de muestra.

5.2.7- Evidencia complementaria

Para el desenlace cambio en la prueba de caminata en el estudio MAESTRO que incluyó pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías congénitas (síndrome de Eisenmenger), no mostró una mejoría clínicamente relevante en la distancia recorrida en esta prueba a las 16 semanas. La diferencia de medias de mínimos cuadrados fue de $-4,7$ m (IC 95%: $-22,8$ a $13,5$; $p = 0,612$) de macitentan versus placebo.²⁴

Para el resultado mejora en la clase funcional en el ensayo MAESTRO, no se observó una mejora significativa. La proporción de pacientes con mejora en la clase funcional a la semana 16 fue 8,8% en el grupo tratado con macitentan frente a 14,3% en el grupo placebo, OR: 0,53 (IC 95%: 0,23–1,24).²⁴

La resistencia vascular pulmonar en el estudio PORTICO de Sitbon y col., en pacientes con HAP asociada a hipertensión portal, se redujo en un 35% (IC 95%: 28–41) a las 12 semanas con macitentan frente a placebo.²⁵

El cambio en NT-proBNP en el estudio MAESTRO se asoció con niveles más bajos con macitentan en comparación con placebo a las 16 semanas, con una razón de medias geométricas de 0,80 (IC 95%: 0,68 - 0,94).²⁴ En el estudio PORTICO, el tratamiento con macitentan no mostró un efecto significativo sobre los niveles de NT-proBNP en comparación con placebo a las 12 semanas de seguimiento.²⁵

Los eventos adversos graves emergentes del tratamiento en el estudio MAESTRO se reportaron en 7 pacientes tratados con macitentan (6,1%) y 2 pacientes tratados con placebo (1,8%).²⁴

5.2.8- Evidencia indirecta

Se describen los resultados de macitentan con otros antagonistas de los receptores de endotelina (ARE), específicamente ambrisentan y bosentan, con dos metaanálisis en red debido a su relevancia clínica y a su potencial impacto en la práctica asistencial.

Un metaanálisis en red realizado por Duo-Ji, MM y col. incluyó 10 estudios (N = 2.172) y evaluó eficacia comparando macitentan y bosentan para la PM6M. Los pacientes tratados con macitentan recorrieron en promedio 31,18 metros menos que aquellos tratados con bosentan (diferencia media ponderada [DMP]: $-31,18$; IC 95%: $-60,34$ a $-1,80$). En cambio, no se identificaron diferencias entre ambos tratamientos en los desenlaces de mortalidad



(OR: 5,12; IC 95%: 0,27 a 180,27) ni en la ocurrencia de EA serios (OR: 1,49; IC 95%: 0,49 a 9,71).²⁷

Los pacientes tratados con macitentan recorrieron en promedio 23,92 metros menos en la PM6M (DMP: -23,92; IC 95%: -54,52 a 5,41) comparado con ambrisentan. Asimismo, no se observaron diferencias en los desenlaces de mortalidad (OR: 4,88; IC 95%: 0,12 a 161,79) ni en EA serios (OR: 2,03; IC 95%: 0,13 a 39,14).²⁷

Los autores concluyen que bosentan fue el ARE más favorable para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en términos de distancia recorrida en la PM6M y mortalidad, mientras que ambrisentan se posicionó como la opción más favorable en relación con la ocurrencia de eventos adversos graves.²⁷

El metanálisis en red de Zhang YJ y col. sobre eventos adversos de 10 ECCA con un total de 2.288 pacientes con hipertensión arterial pulmonar tratados con bosentan, ambrisentan y macitentan, encontró que no hubo diferencia significativa en alteración de la función hepática, de macitentan frente a bosentan 125 mg cada 12 hs, RR: 0,29 (IC 95%: 0,07-1,18) ni frente a ambrisentan 10 mg cada 24 hs, RR: 3,57 (IC 95%: 0,14-93,12). Tampoco en el edema periférico, RR: 0,78 (IC 95%: 0,45-1,38), aunque sí hubo menor riesgo en comparación con ambrisentan, RR: 0,60 (IC 95%: 0,37-0,96). Por último, macitentan se asoció con un mayor riesgo de anemia frente a bosentan, RR: 2,90 (IC 95%: 1,09-7,73) y ambrisentan, RR: 2,61 (IC 95%: 1,01-6,76).²⁸

El efecto en la salud de macitentan en HAP se considera **menor**.

5.3- Otros informes de ETS

La Agencia de Evaluación de Tecnologías de Uruguay (AETSU), publicó en 2025 un informe referido a “Macitentan en hipertensión pulmonar”. En dicho informe se realiza una comparación indirecta entre macitentan y bosentan (tecnología incluida en el Formulario Terapéutico de Medicamentos) para el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar grupo 1. Concluyen que no se encontraron diferencias en beneficios y riesgos entre macitentan y bosentan, salvo para la ocurrencia de hepatotoxicidad, que puede ser menos frecuente con macitentan. Para la distancia en la PM6M informan que macitentan es superior a bosentan, aunque la diferencia no presenta significancia clínica. En cuanto a la valoración económica, no encontraron evidencia específica en análisis de costo efectividad.²⁹

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de Perú publicó en mayo de 2025 un dictamen preliminar (N°013-DETS-IETSI-2025) sobre la eficacia y seguridad de macitentan en pacientes adultos con diagnóstico de HAP CF III ó IV y en riesgo de mortalidad intermedio - bajo con fracaso al tratamiento con bosentan y sildenafil, el cual concluye que no aprueba el uso de macitentan en pacientes adultos con diagnóstico de HAP clase funcional OMS III o IV para la población definida.³⁰



El Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia del Ministerio de Salud de Chile, publicó en 2023 un informe de evaluación científica basado en la evidencia disponible sobre macitentan para la condición de salud hipertensión arterial pulmonar. En la evaluación analizaron los desenlaces de mortalidad, empeoramiento clínico y eventos adversos, para los cuales la certeza de la evidencia fue valorada según la metodología GRADE como de baja certeza en comparación de no usar.³¹

El Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención Sanitaria de Alemania (IQWiG, por sus siglas en alemán), publicó en 2017 un reporte de evaluación de beneficios añadidos de macitentan como monoterapia o en combinación, en comparación con tratamiento farmacológico optimizado, para pacientes adultos con HAP CF II a III OMS, en el cual concluyen que el grado y probabilidad de beneficio adicional de macitentan resultó no comprobado.³²

El Comité de Transparencia de la Haute Autorité de Santé (HAS) de Francia, en el marco de la reevaluación del servicio médico prestado (SMR) y de la mejora del servicio médico prestado (ASMR), concluye que no se ha demostrado un beneficio clínico adicional de macitentan (Opsumit®), en pacientes con hipertensión arterial pulmonar en clase funcional II o III en comparación con los tratamientos disponibles.³³

En el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención de Reino Unido (NICE, según sus siglas en inglés) no se identificaron evaluaciones de tecnología sanitaria sobre macitentan en población adulta.

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, con fuerza de recomendación I, el inicio de tratamiento farmacológico oral combinado con ambrisentan o macitentan asociado a un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (iPDE5) en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas, sin comorbilidad cardiopulmonar. Asimismo, la adición de macitentan a un iPDE5 se recomienda para reducir el riesgo de eventos de morbilidad y mortalidad (clase de recomendación I, nivel de evidencia B).¹

La *Guía Argentina de Consenso en Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar 2017*, (AAMR, SAC, FAC, SAP y SAR)^{1*}, recomienda para la terapia combinada secuencial, la asociación de macitentan con sildenafil en pacientes con clase funcional OMS II y III, con fuerza de recomendación I y nivel de evidencia B. En pacientes con clase funcional IV, dicha estrategia cuenta con una fuerza de recomendación IIa y nivel de evidencia C.³

^{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.



La *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)* dependiente del Ministerio de Sanidad de España elaboró en 2015, un Informe de Posicionamiento Terapéutico sobre macitentan (Opsumit®, PT-MACITENTAN/V1/23072015), basado en el análisis del ensayo clínico SERAPHIN y en comparación con otros agonistas del receptor de endotelina disponibles como ambrisentan, bosentan. El informe concluyó que, ante la ausencia de estudios comparativos, no es posible establecer que existan diferencias en términos de eficacia y seguridad, por lo que macitentan se presenta como una alternativa más dentro del grupo ARE ya autorizados. En sus consideraciones finales, el Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico señaló que, al no encontrarse diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus comparadores, y una vez realizado el análisis económico, la elección entre ellos se basará principalmente en criterios de eficiencia.³⁴

En Argentina el *Sistema Único de Reintegro por Gestión de Enfermedades (SURGE)* de la Superintendencia de Servicios de Salud (SSS) incluye a macitentan para el tratamiento de la HAP de la CF OMS II-III, como medicamento sujeto a reintegro según Resolución 465/21 (Anexo V), 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.³⁵

El *Formulario Terapéutico de Medicamentos* del Ministerio de Salud Pública de Uruguay no incluye a macitentan para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar, por lo que no cuenta con cobertura financiera del Fondo Nacional de Recursos.³⁶

El documento *Manejo Clínico de la Hipertensión Arterial 2016*, del Ministerio de Salud de Chile, recomienda para los pacientes no respondedores a terapia inicial con sildenafil, escalonamiento a terapia combinada con ambrisentan o bosentan y luego terapia triasociada a iloprost nebulizado, en el marco de una modalidad de terapia guiada por objetivos. En consecuencia, la Superintendencia de Salud sólo garantiza la cobertura de ambrisentan o bosentan ó iloprost inhalado como prestación de alto costo.³⁷

El *Protocolo clínico de directrices terapéuticas sobre hipertensión pulmonar 2023*, del Ministerio de Salud de Brasil informa que a pesar del registro de macitentan en Anvisa la incorporación de este medicamento al Sistema Único de Salud para esta indicación no ha sido evaluada por Conitec.³⁸

España en su política de cobertura incluyó en 2015 a macitentan a la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud para la financiación pública, como medicamento huérfano de uso hospitalario.³⁹

El *Comité Canadiense de Expertos en Medicamentos (CDEC)*, dependiente de la Agencia Canadiense de Medicamentos (Canada's Drug Agency, CDA), recomendó en 2015 la inclusión de macitentan para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), con el objetivo de reducir la morbilidad en pacientes en clase funcional II o III de la



Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta recomendación se circunscribe a pacientes con HAP idiopática o hereditaria, o asociada a enfermedades del tejido conectivo o cardiopatías congénitas, sujeta al cumplimiento de criterios y condiciones clínicas específicas. Entre dichas condiciones se estableció la existencia de contraindicación o respuesta inadecuada al tratamiento con sildenafil o tadalafilo, así como la necesidad de una reducción del precio del medicamento, de modo de garantizar que el costo del esquema terapéutico con macitentan no supere el correspondiente al tratamiento con bosentan.⁴⁰

El *Plan de Beneficios Farmacéuticos de Australia* (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) incluye macitentan dentro del Programa de Medicamentos Altamente Especializados, destinado al tratamiento de enfermedades crónicas para pacientes con hipertensión arterial pulmonar. La fuente de financiamiento público y privada se encuentra sujeta al cumplimiento de criterios específicos de prescripción y a la obtención de autorización previa para su cobertura.⁴¹

En la tabla 9 se resumen las políticas de coberturas sobre macitentan para hipertensión arterial pulmonar (Grupo 1 OMS).



Tabla 9: Políticas de cobertura sobre macitentan para el tratamiento de la HAP.

País/ Institución	Año	Tecnología/Indicación	Alcance
Argentina - SURGE-Superintendencia de Servicios de Salud.	2021	Macitentan.	Obras Sociales y Medicina Prepaga. Cobertura sujeta a reintegro.
Uruguay - Fondo Nacional de Recursos	2025	Macitentan en hipertensión arterial pulmonar.	Nacional. No incluido en Formulario Terapéutico de Medicamentos. Sin cobertura financiera.
Perú - IETSI	2025	Macitentan para HAP de riesgo intermedio - bajo con fracaso al tratamiento bosentan y sildenafilo.	Nacional. Dictamen no favorable.
Chile - Superintendencia de Salud. Ley Ricarte Soto.	2025	Macitentan.	Nacional. No incluido para cobertura.
Brasil - Ministerio de Salud.	2023	Macitentan.	Nacional. No incluido en el Sistema Único de Salud.
España - Ministerio de Sanidad	2015	Macitentan.	Nacional. Incluido para financiación pública en el Sistema Nacional de Salud.
Canadá - CAD	2015	Macitentan para HAP.	Nacional. Recomendación.
Australia - PBS	2025	Macitentan para HAP.	Nacional. Incluido para financiación pública y privada sujeta al cumplimiento de criterios específicos de prescripción y autorización previa para su cobertura.
Alemania - IQWIG	2017	Macitentan para HAP.	Nacional. Beneficio adicional no comprobado.
Reino Unido - NICE	2025	Macitentan.	Nacional. No se identificaron evaluaciones.



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) 2017, se calcularon las tasas y se las estimaron sobre los datos poblacionales proyectados por el INDEC para Mendoza.^{3,42}

Para separar a los pacientes con riesgo bajo-intermedio (CF II y III), se consideró que el 92% de las personas con HAP serían pertenecientes a este grupo siguiendo las estimaciones realizadas por el IETS.⁴³ 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 intermedio, las tasas de mortalidad fueron del 7% al 8% el primer año, del 11% al 16% el segundo año y del 18% al 20% para el tercer año.⁴⁴ 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.⁴⁵

En la tabla 10 se muestra la población estimada.

Tabla 10: Estimación de la población objeto de pacientes adultos con HAP de riesgo bajo-intermedio candidatos a recibir tratamiento con macitentan en la provincia de Mendoza.

Variable	Valor	2026	2027	2028	Fuente
Población Mendoza	-	2.051.912	2.056.323	2.060.449	INDEC 2022
Población mayor de 18 años	-	1.467.122	1.485.932	1.505.513	INDEC 2022
Prevalencia	15-52/1.000.000 habitantes*	49	-	-	SAC 2017
Incidencia	2-7/1.000.000 habitantes	-	7	7	SAC 2017
Pacientes con HAP CF II y III	92%	45	51	58	IETS 2017
Mortalidad 2do y 3er año	11%-16%; 18%-20%	-	7	11	PHAR 2022
Población estimada	-	45	44	47	-
Con cobertura estatal	43,3%	20	19	20	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.



No se hallaron datos para Argentina sobre la cuota de mercado del medicamento evaluado. 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 participación del macitentan en el mercado alcanza el 3% debido a que el 90% del mercado lo ocupa el bosentan y el resto lo ocupan el ambrisentan, iloprost y riociguat.⁴³

Por lo tanto, asumimos que el primer año el 10% de los tratamientos se realizarían con esta tecnología, incrementando a un 30% el segundo año y 50% el tercer año. No se alcanzaría el 100% por el uso de los demás medicamentos que actúan por la vía de la endotelina como ambrisentan y bosentan. Tabla 11.

Tabla 11: Cuota de mercado de macitentan y población objetivo estimada.

Población	2026	2027	2028
Población objeto con HAP	20	19	20
Cuota de mercado de macitentan	10%	30%	50%
Personas tratadas con la tecnología	2	6	10

5.5.2- Estimación del costo de tratamiento anual

Para estimar los costos sin la tecnología 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 sildenafil como iPDE.

Para las cantidades requeridas se consideraron las dosis diarias definidas tomadas del Índice DDD de la OMS. Luego se multiplicaron por la frecuencia diaria de administración y por 365 días al año para obtener el costo anual. Los precios de cada fármaco se obtuvieron de Alfabeta, calculando posteriormente el precio de salida de laboratorio (PSL).⁴⁶

En la tabla 12 se muestran los requerimientos diarios de los medicamentos y sus costos.



Tabla 12: Requerimientos y costos diarios.

Medicamento	Requerimiento (mg/día)	Costo diario (\$ ARG)
Macitentan	10	\$ 166.248,51
Sildenafil	50	\$ 1.196,09
Acenocumarol	5	\$ 1.368,34
Furosemida	40	\$ 667,73
Digoxina	0,25	\$ 155,35

No se tuvieron en cuenta costos de administración por tratarse de medicamentos orales. Tampoco se incorporaron costos de seguimiento y eventos adversos por considerarse poco significativos para la tecnología evaluada. La estimación de los costos anuales se muestra en la tabla 13.

Tabla 13: Estimación de los costos totales anuales de incorporar macitentan para pacientes con HAP de riesgo bajo-intermedio expresado en pesos argentinos.

Costos	2026 (N= 20)*	2027 (N= 19)*	2028 (N= 20)*
Costo sin la tecnología	\$ 24.207.973	\$ 23.788.782	\$ 24.979.097
Costo con la tecnología	\$ 143.013.701	\$ 374.034.159	\$ 637.930.002
Impacto presupuestario neto	\$ 118.805.728	\$ 350.245.377	\$ 612.950.906

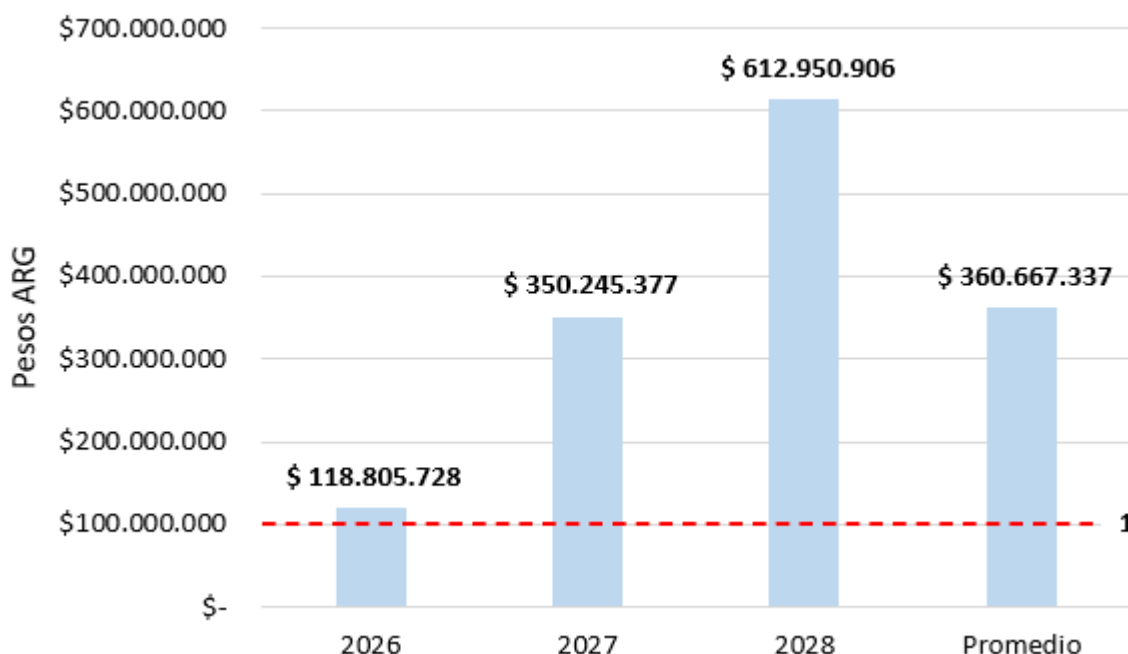
*La población tratada con la tecnología es la que corresponde a la tabla 11 (n= 2; n= 6; n= 10 para 2026, 2027 y 2028 respectivamente).

5.5.3- Estimación del impacto presupuestario

En la figura 2 se observa el impacto presupuestario neto anual en pesos argentinos para la incorporación de la tecnología.



Figura 2: Estimación del impacto presupuestario anual de incorporar macitentan para pacientes con HAP de riesgo bajo-intermedio 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 118.805.728 por adoptar macitentan y tratar a dos 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 2 (dos) pacientes con HAP tratados con macitentan equivaldría a realizar 1.172 tomografías computarizadas en el primer año. Además, podrían realizarse 53 cateterismos derechos anuales según el nomenclador provincial vigente.⁴⁷

Análisis complementario

Si bien el análisis de impacto presupuestario consideró como comparador el tratamiento habitual sin ARE y sin prostaciclina parenterales, en la práctica de Mendoza es habitual el uso de algunos ARE como ambrisentan y bosentan. Por lo que se planteó a continuación un análisis de costos diarios y anuales por paciente comparando el uso de recursos para macitentan, ambrisentan y bosentan. Tabla 14.



Tabla 14: Costos por paciente de cada ARE en pesos argentinos.

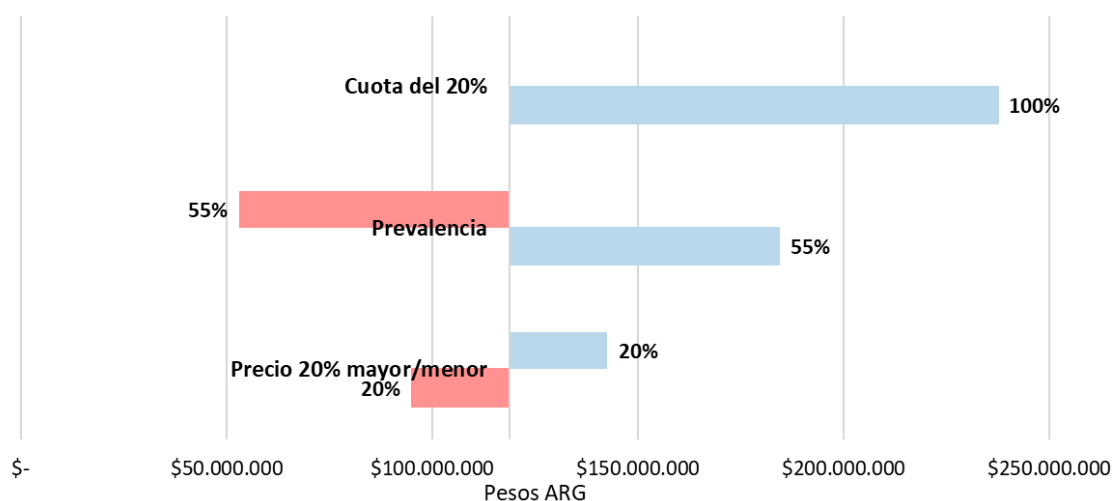
Costos	Macitentan	Ambrisentan	Bosentan
Dosis diaria definida	10 mg/día	7,5 mg/día	125 mg/2 veces al día
Costo diario	\$ 116.248,51	\$ 141.259,90	\$ 215.300,93
Costo anual	\$ 60.680.705,24	\$ 51.559.864,36	\$ 78.584.840,54

Se estima que macitentan tendría un costo 18% mayor a ambrisentan y un 23% menor a bosentan por paciente tratado, por lo que ambrisentan presenta la fórmula menos costosa del grupo, sin haber realizado un análisis neto.

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 (20% el primer año, aumentando a 40% y 60% en el segundo y tercer año respectivamente) y aumento/disminución del precio de adquisición de macitentan (\pm 20%). En la figura 3 se muestran los resultados de la estimación obtenida.

Figura 3: Análisis de sensibilidad del AIP con respecto a las distintas variables.



El modelo demuestra en primer lugar una mayor sensibilidad del AIP atribuible al aumento de la cuota de participación de mercado, en segundo lugar el aumento/disminución de la prevalencia y en menor medida un aumento/disminución del precio de la tecnología.

Algunos escenarios planteados resultan inferiores al umbral de alto impacto presupuestario, definiendo un modelo sensible a ser variable en sus conclusiones con el cambio de sus parámetros (prevalencia y precio).



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 macitentan en la HAP.

El estudio de Ekhlesi y col. evaluó la relación costo-efectividad de macitentan en comparación con bosentan en el tratamiento de la HAP desde la perspectiva del sistema de salud en Irán. Se diseñó un modelo de Markov compuesto por 5 estados: clase funcional (CF) I, CF II, CF III, CF IV y fallecimiento, se estableció el horizonte temporal de vida y una duración del ciclo de 3 meses. Los costos se midieron en dólares estadounidenses (USD) y los resultados se midieron en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC). Los costos del tratamiento con macitentan y bosentan en HAP en Irán se calcularon en USD 19.429 y USD 17.246, y los resultados fueron 4,02 y 3,04 AVAC, respectivamente. Además, la razón costo efectividad incremental (RCEI) se calculó en USD 2.233,46/AVAC. El estudio concluye que el tratamiento con macitentan se asoció con mayores costos y AVAC que el bosentan, siendo un tratamiento costo-efectivo en Irán dado que el RCEI calculado cae por debajo del umbral de disposición a pagar (USD 2.422,48).⁴⁸

5.6- Impacto en la equidad

La 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.^{49,50}

En este contexto, el tratamiento oral, podría reducir la carga terapéutica en comparación con alternativas más complejas, favorecer la adherencia al tratamiento y contribuir a una mejor percepción de la calidad de vida, tanto para las personas afectadas como para su entorno familiar.

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 HAP impacta de manera desigual a determinados grupos como las mujeres en edad fértil que deben evitar el embarazo por el alto riesgo de mortalidad materna (11-25%).¹ Esto genera restricciones en la planificación familiar y su autonomía reproductiva.

La complejidad de estos tratamientos, dado la necesidad de utilizar múltiples medicamentos entre otras cosas, 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 y controles especializados frecuentes. La HAP implica una carga económica considerable.⁴⁹

Se muestra el análisis de equidad en la tabla 15.



Tabla 15: Marco de valor de equidad (GRADE) sobre la incorporación de macitentan en Hipertensión Arterial Pulmonar.

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?	Sí , hay grupos de personas o escenarios en desventaja, fundamentalmente personas que viven en zonas alejadas, o de bajos recursos y mujeres en edad fértil. El costo del tratamiento y el requerimiento de atención por equipos multidisciplinarios especializados concentrados en establecimientos de mayor complejidad, son algunos de los factores que introducen desventajas.
¿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 principalmente asociadas a factores como adherencia y organización del sistema de salud.
¿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 o en el caso de diagnóstico tardío, la efectividad absoluta del tratamiento probablemente se reduzca y conduzca a una progresión de enfermedad.
¿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 . Eliminar barreras geográficas, económicas, educativas y culturales desde el diagnóstico. Asegurar la provisión continua de insumos, además del soporte clínico permanente. Considerar las preferencias de los pacientes en las decisiones del tratamiento.

De la valoración realizada sobre la equidad, considerando el perfil de evidencia, la estimación del impacto en gasto público, y los criterios antes expuestos, se estima que la incorporación de macitentan resultaría en un impacto en la equidad **incierto**.

5.7- Impacto en la salud pública

Aunque la HAP es una enfermedad de baja prevalencia, representa una carga sustancial para el sistema de salud debido a la elevada morbilidad, las hospitalizaciones frecuentes (fundamentalmente en los pacientes de alto riesgo), la discapacidad progresiva y la carga de enfermedad.



En términos de organización del sistema de salud, si bien el diagnóstico y seguimiento de la HAP continúan requiriendo la intervención de centros especializados y equipos multidisciplinarios, la utilización de macitentan no requiere dispositivos ni infraestructura compleja para su administración. Esto podría facilitar el manejo ambulatorio y la continuidad del tratamiento, particularmente en personas que residen lejos de centros de referencia. No obstante, su uso requiere controles clínicos periódicos y medidas específicas de farmacovigilancia, incluyendo la prevención del embarazo en mujeres en edad fértil, lo que implica la necesidad de circuitos asistenciales adecuados y coordinación entre niveles de atención.

En cuanto al impacto en la salud pública en relación a la utilización de recursos sanitarios, la potencial reducción del retraso en la progresión hacia terapias de mayor complejidad, podrían generar beneficios indirectos para el sistema de salud. Sin embargo, el costo del tratamiento con macitentan y su uso crónico plantean desafíos para la sostenibilidad financiera, especialmente en contextos de recursos limitados. Además, existen otras alternativas dentro del mismo grupo terapéutico.

Como consideración adicional, la HAPI o hereditaria, que representa aproximadamente el 50–60% de los casos de HAP, se encuentra incorporada al listado de enfermedades poco frecuentes aprobado por la Resolución N.º 307/2023 del Ministerio de Salud de la Nación, en el marco de la Ley N.º 26.689. Dicha ley establece el régimen de protección integral de las personas con enfermedades poco frecuentes, definiendo obligaciones para los distintos subsistemas de salud en relación con el acceso oportuno al diagnóstico, la atención integral, el seguimiento y los tratamientos disponibles. En este marco normativo, la cobertura y atención de esta condición revisten carácter obligatorio para los financiadores del sistema de salud.

Finalmente, el impacto del tratamiento de HAP con macitentan se valoraría como **sin impacto** en salud pública.

5.8- Aspectos de implementación

Los aspectos de implementación de macitentan v.o. para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en el sistema público provincial, se encuentran asociados principalmente a la complejidad asistencial que requiere el abordaje de la condición de salud (atención en centros de mayor complejidad, equipos de salud especializados y con experiencia, seguimiento clínico intensivo etc), por lo que se deben considerar las particularidades organizacionales del sistema de salud a fin de reducir las barreras geográficas desde el diagnóstico. Sin embargo, la administración oral de los ARE, en este caso macitentan, representan una ventaja en la adherencia y en la posibilidad de descentralización del tratamiento respecto de otras terapias específicas de la HAP, como son los análogos de prostaciclina de administración parenteral.



En cuanto al potencial riesgo teratogénico debe considerarse la consejería y medidas de prevención de embarazo en mujeres en edad fértil, así como monitoreo periódico dado el perfil de seguridad de esta tecnología (función hepática y parámetros hematológicos).

Otro aspecto a tener en cuenta en la implementación, es el alto impacto presupuestario asociado al costo anual del tratamiento y la necesidad de tratamiento crónico, por lo que se deben considerar estrategias que permitan la sostenibilidad financiera de la provisión, auditoría clínica periódica y seguimiento con evaluación de resultados en la vida real.

6- Contribuciones de consulta pública

Con el objeto de ampliar el análisis e incorporar retroalimentación de los involucrados en todo el proceso de evaluación de la tecnología, se publicó el documento preliminar desde el 6 de febrero al 2 de marzo de 2026. No se recibieron aportes.

7- Comité consultivo de la AETS

En reunión plenaria del día 11 de febrero de 2026, los miembros del Comité Consultivo (CC) de AETS (Res. AGPET 12/25), a partir del marco de valor adoptado por la Agencia Provincial ([acceso](#)), valoraron según la evidencia de las secciones anteriores y su propia perspectiva, las categorías definidas para los dominios de dicho marco de valor (Anexo II).

Los resultados obtenidos de la valoración para macitentan en Hipertensión Arterial Pulmonar, se describen a continuación:

- Efectos para la salud: El 75% de los miembros del CC valoraron que la tecnología propuesta tiene un efecto para la salud *menor*, el 16,7% *incierto* y el 8,3% *mayor* respecto a su comparador.
- Impacto en el gasto: El 83,3% de los miembros valoraron que la tecnología propuesta tiene un *alto* impacto en el gasto y el 16,7% *incierto* con respecto a su comparador.
- Impacto en la equidad: El 50% de los miembros valoraron que la tecnología propuesta tiene un impacto *probablemente positivo*, el 25% *probablemente negativo* y el 25% *sin impacto*, en la equidad respecto de su comparador.
- Impacto en salud pública: El 41,7% de los miembros valoraron la tecnología propuesta como *sin impacto* en salud pública, el 25% *probablemente positivo*, el 16,7% *probablemente negativo*, el 8,3% con *impacto negativo* y el 8,3% con *impacto positivo* en salud pública respecto de su comparador.

Los comentarios adicionales manifestados son los siguientes:

- *“Se podría aprobar el financiamiento adoptando criterios. Ver el caso de Canadá. Pero esto es otra discusión, no se contempla en este análisis.”*



- *“El impacto en Salud Pública depende de forma directa al incorporar una molécula ARE al tratamiento. Sin embargo, el impacto indirecto es menor al considerar que otros exponentes del mismo grupo farmacológico ya se encuentran disponibles.”*

8- Conclusión

La HAP es una condición de baja prevalencia, compleja y de mal pronóstico. Macitentan en comparación con el tratamiento habitual de HAP en adultos:

- Para el desenlace crítico mortalidad por cualquier causa, macitentan podría reducirla con baja certeza de la evidencia.
- Para el desenlace crítico no incrementa el riesgo de eventos adversos serios, con moderada certeza de la evidencia.
- Para los desenlaces importantes, prueba de marcha de 6 minutos, resistencia vascular pulmonar y reducción de los niveles de NT-proBNP, produce mejoras con baja certeza de la evidencia respectivamente. Para el cambio en la clase funcional probablemente resulte en un incremento con moderada certeza de la evidencia.

Por lo que se concluye que el efecto en la salud sería **menor**.

En cuanto al gasto público, el financiamiento de macitentan resultaría en un **alto impacto** presupuestario con alta sensibilidad de encontrarse por debajo del mismo si se introdujesen pequeñas variaciones en sus parámetros principales.

En cuanto a la equidad, se estima que la incorporación de macitentan resultaría en un impacto **incierto**.

El impacto en la salud pública del tratamiento con macitentan resultaría **sin impacto**.

Considerando la disponibilidad de otros antagonistas del receptor de endotelina con eficacia clínica similar, la decisión de prescripción deberá orientarse hacia la alternativa que ofrezca el mejor balance riesgo–beneficio y que, implique el menor impacto presupuestario, en resguardo de la sostenibilidad y equidad del sistema sanitario. Macitentan se posiciona como la alternativa relativamente menos favorable dentro del grupo de antagonistas del receptor de endotelina, al no demostrar superioridad clínica y presentar resultados que no sugieren un beneficio diferencial respecto de las otras opciones terapéuticas (ambrisentan y bosentan).

9- Valoración realizada

A continuación, se resume en la tabla 16 la valoración realizada de macitentan versus tratamiento habitual en HAP.



Tabla 16: Resumen de valoración de macitentan en hipertensión arterial pulmonar en la provincia de Mendoza.

DOMINIO	VALORACIÓN
Efectos en la salud	Menor
Impacto en el gasto público	Alto
Impacto en la equidad	Incierto
Impacto en la salud pública	Sin impacto

Autores y pertenencia: Orueta C.; Venier G.; Fitt V.; Gatica C; Álvarez Jorgelina.

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: diciembre 2025 - febrero 2026. Fecha de publicación: 16 de marzo de 2026.



10- Anexo I

Perfil de evidencia de macitentan 10 mg comp. versus terapia habitual sin ARE y sin prostaciclina parenterales 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	Macitentan 10 mg comp.	Terapia habitual sin ERAs y sin prostaciclina parenterales	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad por cualquier causa (seguimiento: mediana 115 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	35/242 (14.5%)	44/250 (17.6%)	RR 0.82 (0.55 a 1.23)	32 menos por 1000 (de 79 menos a 40 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	CRÍTICO
Eventos adversos serios (seguimiento: mediana 115 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	109/242 (45.0%)	137/249 (55.0%)	RR 0.82 (0.68 a 0.98)	99 menos por 1000 (de 176 menos a 11 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado ^c	CRÍTICO
Prueba de marcha de 6 minutos (seguimiento: 6 meses; evaluado con: Diferencia de media (m))												
1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^e	ninguno	242	249	-	MD 21.9 metros más (1.36 más a 42.44 más)	⊕⊕○○ Baja ^{d,e}	IMPORTANTE
Mejora en la clase funcional de la OMS (seguimiento: 6 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	53/242 (21.9%)	32/250 (12.8%)	RR 1.71 (1.14 a 2.56)	91 más por 1000 (de 18 más a 200 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^d	IMPORTANTE
Cambio en la resistencia vascular pulmonar (seguimiento: 6 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio ^f	no es serio	no es serio	serio ^g	ninguno	48	50	-	Razon de media geométrica 38.5 menor (47.8 menor a 27.5 menor)	⊕⊕○○ Baja ^{f,g}	IMPORTANTE
Cambio en el NT-proBNP (seguimiento: 6 meses; evaluado con: fmol/ml)												
1	ensayos aleatorios	serio ^f	no es serio	no es serio	serio ^h	ninguno	46	49	-	MD 303 fmol/ml menor (533 menor a 73 menor)	⊕⊕○○ Baja ^{f,h}	IMPORTANTE

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

Explicaciones

- Desviaciones en la intervención asignada.
- El resultado incluye la línea del no efecto.
- Evaluación de seguridad más allá del periodo doble ciego.
- Perdidas de seguimiento relevantes para el desenlace no cuantificadas.
- Intervalo de confianza amplio que incluye el umbral mínimo clínicamente importante (33 m).
- Pérdida de seguimiento y análisis del resultado sin intención de tratar.
- Reducido tamaño de muestra.
- Amplio intervalo de confianza y reducido tamaño de muestra.



11- Anexo II

Marco de valor – Resumen de dominios y ponderación.

Criterio de evaluación	Categorías de valoración	Descripción / Interpretación general
Efectos para la salud – evidencia clínica	Mayor / Considerable / Menor / Incierto	Evalúa la magnitud del beneficio clínico, la calidad de la evidencia sobre los efectos del tratamiento o intervención en la salud individual, basado en desenlaces previamente establecidos.
Impacto en el gasto público	Alto / Incierto / Bajo	Considera el efecto de la intervención o tecnología en los costos del sistema de salud: presupuesto, sostenibilidad financiera y costo-efectividad.
Impacto en la equidad	Positivo / Probablemente positivo / Sin impacto / Probablemente negativo / Negativo	Evalúa cómo la intervención afecta la equidad en salud: acceso equitativo, distribución de beneficios y reducción de desigualdades.
Impacto en la Salud Pública	Positivo / Probablemente positivo / Sin impacto / Probablemente negativo / Negativo	Mide los efectos agregados de la intervención en la población: prevención, reducción de morbilidad o mortalidad, carga de enfermedad. Se referencia a Políticas de macrogestión (Plan de Salud, Agenda de Salud Pública regional, global)

12- Bibliografía

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. Guías ESC/ERS 2022 para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol.* 2023;76(2):123.e1-123.e112. doi:10.1016/j.recesp.2022.11.011
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. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 1705/2015. Boletín Oficial; febrero de 2015. Consultado el 2 de febrero de 2026. Disponible en: https://boletin.anmat.gov.ar/febrero_2015/Dispo_1705-15.pdf
10. Atamañuk NA. Algoritmo de tratamiento de hipertensión pulmonar: Guías de Hipertensión Pulmonar 2013, Niza. *Insuficiencia Cardíaca.* 2015;10(1):36-48. Consultado el 2 de febrero de 2026. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-38622015000100005
11. U.S. Food and Drug Administration. Opsumit (macitentan) tablets: prescribing information. 2019. Consultado el 26 de enero de 2026. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/204410s017lbl.pdf
12. Alfabeta. Servicio de consulta de precios de medicamentos (SRV). Consultado el 5 de febrero de 2026. Disponible en: <https://www.alfabeta.net/precio/srv>
13. European Medicines Agency. Opsumit (macitentan): authorisation details. Consultado el 26 de enero de 2026. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opsumit#authorisation-details>
14. Health Canada. Drug Product Database: Opsumit (macitentan). Consultado el 26 de enero de 2026. Disponible en: <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info?lang=eng&code=90029>
15. Therapeutic Goods Administration (TGA). Australian public assessment report for macitentan. 2014. Consultado el 26 de enero de 2026. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-macitentan-140428.pdf>
16. Instituto de Salud Pública de Chile. Informe de evaluación F-21715-20: macitentan. 2020. Consultado el 26 de enero de 2026. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/06/F-21715-20.pdf>
17. Public Health England. Overall all-age all-cause mortality: defined as the number of deaths for all ages and all causes in a given year as a proportion of the total population alive at the start of the year. In: *Health Equity Indicators for the English NHS (Indicator*



- Definitions). NCBI Bookshelf. National Center for Biotechnology Information; 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK385253/>
18. McGoon MD, Steen V, Oudiz R, et al. Clinical significance of changes in World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension: association with survival outcomes and response to therapy. *Chest*. 2013;144(3):xxx-xxx. doi:10.1378/chest.12-2417.
 19. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;ehac237. doi:10.1093/eurheartj/ehac237.
 20. Ruopp NF, Cockrill BA. Pulmonary vascular resistance: resistance to blood flow offered by the pulmonary vasculature, reflecting the impedance against flow from the pulmonary arteries to the left atrium. In: *Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Review*. *JAMA*. 2022;327(14):1379-1391. Publicado online el 12 de abril de 2022. doi:10.1001/jama.2022.4402.
 21. World Health Organization (WHO). Glossary of Pharmacovigilance Terms. WHO-UMC; 2022. Consultado el 5 de febrero de 2026. Disponible en: <https://www.who-umc.org/media/1967/who-umc-pharmacovigilance-glossary.pdf>
 22. 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
 23. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-818. doi:10.1056/NEJMoa1213917
 24. Gatzoulis MA, Landzberg M, Beghetti M, et al. Evaluation of Macitentan in Patients With Eisenmenger Syndrome. *Circulation*. 2019;139(1):51-63. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033575
 25. Sitbon O, Bosch J, Cottreel E, et al. Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension (PORTICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(7):594-604. doi:10.1016/S2213-2600(19)30091-8
 26. Galiè N, Jansa P, Pulido T, et al. SERAPHIN haemodynamic substudy: the effect of the dual endothelin receptor antagonist macitentan on haemodynamic parameters and NT-proBNP levels and their association with disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1147-1155. doi:10.1093/eurheartj/ehx025



27. Duo-Ji MM, Long ZW. Comparative efficacy and acceptability of endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension: A network meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;234:90-98. doi:10.1016/j.ijcard.2016.12.092
28. Zhang YJ, Wang N, Gu ZC, et al. A network meta-analysis for safety of endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2019;9(3):239-249. doi:10.21037/cdt.2019.03.02
29. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Informe de evaluación IRTES-2024-025. 2024. Consultado el 2 de febrero de 2026. Disponible en: <https://aetsu.org.uy/wp-content/uploads/2025/05/IRTES-2024-025-AETSU-web.pdf>
30. Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (DETS). *DICT N.º 013-DETS-25: macitentan.* 2025. Consultado el 2 de febrero de 2026. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2025/08/1611523/dict-n-013-dets-25macitentanvf-corregidovf.pdf>
31. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud. Macitentan para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Ministerio de Salud de la Nación; 2023. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Consultado el 2 de febrero de 2026. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1586101>
32. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Macitentan (pulmonary arterial hypertension) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Extract of dossier assessment A16-67. Cologne, Germany: IQWiG; 2017. Consultado el 2 de febrero de 2026. Disponible en: https://www.iqwig.de/download/a16-67_macitentan_extract-of-dossier-assessment.pdf
33. Haute Autorité de Santé (HAS). Opsumit (macitentan), antagonistes des récepteurs de l'endothéline. Saint-Denis La Plaine, Francia: HAS; 2015. Commission de la Transparence. Consultado el 2 de febrero de 2026. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2583127/fr/opsumit-macitentan-antagonistes-des-recepteurs-de-l-endotheline
34. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de macitentan (Opsumit®) en hipertensión arterial pulmonar. Madrid, España: Ministerio de Sanidad; 2014. IPT, 12/2014. V1. Consultado el 2 de febrero de 2026. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-macitentan-opsumit.pdf?x42633>



35. 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>
36. Fondo Nacional de Recursos. Normativa de cobertura: Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con bosentan, ambrisentan, macitentan, sildenafil y riociguat. Montevideo, Uruguay: FNR; 2022. Consultado el 5 de febrero de 2026. Disponible en: https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2012/07/n_trat_hipertension_pulmonar.pdf
37. Ministerio de Salud de Chile. Orientaciones técnicas para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Santiago, Chile: MINSAL; 2015. Consultado el 5 de febrero de 2026. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/08/Orientaciones-HAP.pdf>
38. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da hipertensão pulmonar. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2023. Relatório n.º 845. Consultado el 5 de febrero de 2026. Disponible en: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/pcdt-de-hipertensao-pulmonar/view>
39. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud 2016: Prestación farmacéutica. Madrid, España: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. Consultado el 5 de febrero de 2026. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2016/6Prest_Farm.pdf
40. Canadian Drug Expert Committee (CDEC). Common Drug Review: CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation - Macitentan (Opsumit - Actelion Pharmaceuticals Canada Inc.). Ottawa, ON: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015. Consultado el 5 de febrero de 2026. Disponible en: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0364_Opsumit_Jan-30-15.pdf
41. Department of Health and Aged Care. Macitentan: Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Australian Government. Publicado el 1 de febrero de 2024. Consultado el 5 de febrero de 2026. Disponible en: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/10134J-10136L-12135Q-12147H>
42. INDEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina. Consultado el 2 de febrero de 2026. Disponible en: <https://www.indec.gob.ar/indec/web/Nivel4-Tema-2-24-85>



43. 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/>
44. 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 2 de febrero de 2026. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/jaha.121.024969>
45. Dirección de Estadísticas e Investigaciones Económicas - Gobierno de Mendoza. Consultado el 2 de febrero de 2026. Disponible en: <https://deie.mendoza.gov.ar/#/>
46. ATCDDD - Índice ATC/DDD. Consultado el 2 de febrero de 2026. Disponible en: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/
47. Nomenclador REFORSAL – Octubre 2025. Gobierno de la Provincia de Mendoza. Disponible en: <https://mza-dicaws-portal-uploads-media-prod.s3.amazonaws.com/informacion-oficial/uploads/sites/15/2025/09/3501-NOMENCLADOR-REFORSAL-OCTUBRE-2025.pdf>
48. Ekhlesi M, Sheikhi S, Majd ZK, Peiravian F, Yousefi N. Cost-Effectiveness Analysis of Macitentan in Comparison With Bosentan in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Iran. *Value Health Reg Issues.* 2023;34:78-85. doi:10.1016/j.vhri.2022.10.001
49. 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
50. 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

