



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 026-DETS IETSI-2025
EFICACIA Y SEGURIDAD DE TREPROSTINIL ADICIONADO A
SILDENAFILO MÁS BOSENTÁN O MACITENTAN EN PACIENTES
ADULTOS CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR CLASE
FUNCIONAL OMS III O IV Y EN RIESGO DE MORTALIDAD
INTERMEDIO-ALTO O ALTO, CON FRACASO A TERAPIA TRIPLE
CON ILOPROST**

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Junio, 2025



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Yanire Sam Zavala – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Lida Esther Hildebrandt Pinedo – subgerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI – EsSalud.
3. Fabriccio Jose Visconti López – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
4. Jamee Guerra Valencia – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
5. Lucy Jesús Gendrau Castillo – profesional parte del equipo técnico de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y consultores clínicos manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI – EsSalud. Eficacia y seguridad de treprostinil adicionado a sildenafil más bosentán o macitentan en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar clase funcional OMS III o IV y en riesgo de mortalidad intermedio-alto o alto, con fracaso a terapia triple con iloprost. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 026- DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021 y ampliada mediante la Resolución N.º 136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de treprostinil adicionado a sildenafil más bosentán o macitentan, en pacientes adultos con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar (HAP) clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) III o IV y en riesgo de mortalidad intermedio-alto o alto con fracaso al tratamiento triple con inhibidor de fosfodiesterasa-5 más antagonista de receptor de endotelina y prostanoide inhalado.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, el Dr. Oscar Nelson Aguirre Zurita, médico cardiólogo del Servicio de Cardiología del Instituto Nacional Cardiovascular – INCOR, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico treprostinil no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO (población, intervención, comparador, desenlaces), se llevó a cabo una reunión técnica con el Dr. Oscar Nelson Aguirre Zurita, médico especialista en cardiología y el equipo técnico del IETSI-EsSalud. De este modo, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1: Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS)* III o IV y en riesgo de mortalidad intermedio-alto** o alto con fracaso*** al tratamiento triple con inhibidor de fosfodiesterasa-5 más antagonista de receptor de endotelina más prostanoide inhalado****
Intervención	Treprostinil más sildenafil más bosentán o macitentan
Comparador	Continuar con sildenafil más bosentán o macitentan más iloprost
Desenlaces	Sobrevida global Eventos adversos Capacidad funcional Calidad de vida Hospitalización y/o atenciones por emergencia Función del ventrículo derecho***

*Clase funcional OMS para hipertensión pulmonar: I: no se tiene limitación de la actividad física, especialmente por disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope; no se presenta un nivel de limitación de la actividad física: no tiene síntomas en reposo, pero la actividad física normal provoca disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope; III: se presenta una limitación moderada de la actividad física, no tiene síntomas en reposo, pero la actividad física mínima provoca disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope; IV: es incapaz de desarrollar cualquier actividad física y puede presentar signos de insuficiencia derecha incluso en reposo. La disnea y la fatiga pueden estar presentes en reposo y aumentan con cualquier esfuerzo.

**Según la clasificación de la evaluación de riesgo en la hipertensión arterial pulmonar de la Guía ESC/ERS 2022 (four- strata model).

***Definido por no lograr alcanzar un riesgo bajo de muerte según la escala funcional de la OMS (Guía de Práctica Clínica de IETSI 2024).

****Las opciones terapéuticas disponibles en EsSalud para terapia triple incluyen como inhibidor de fosfodiesterasa-5 a sildenafil, como antagonista de receptor de endotelina a macitentan o bosentan y como prostanóide inhalado a iloprost

*****Evaluación de alguno de los siguientes parámetros según Guía de Práctica Clínica de IETSI 2024: Desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo (TAPSE), Strain longitudinal del ventrículo derecho (RVLS), Cambio del área fraccional del ventrículo derecho (RVFAC), Fracción de eyección del ventrículo derecho (RVEF), Índice de rendimiento miocárdico del ventrículo derecho (RIMP), Área auricular derecha (RAA), Índice del área de aurícula derecha (RAAI), Acoplamiento ventrículo derecho – arteria pulmonar: TAPSE/presión sistólica arterial pulmonar (PSAP), Compliance de arteria pulmonar: Volumen Stroke/ presión sistólica de la arteria pulmonar - presión diastólica de la arteria pulmonar. Debe haber una mejora en al menos 2 de los criterios anteriormente listados.

II. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales de la HAP fueron descritos previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 012-DETS-IETSI-2021 (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2021) y en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 027- DETS-IETSI-2023 (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2023). De forma resumida, la incidencia global de HAP es aproximadamente de 6 casos por millón de adultos por año, y se estima que afecta a un total de 35 a 100 mil adultos (Hoepfer et al., 2016). La dificultad respiratoria (disnea) es el síntoma más característico de la HAP, aunque también son comunes manifestaciones inespecíficas como cansancio, palpitaciones, mareos, síncope y hemoptisis (Lau et al., 2017).

El manejo de la HAP se basa en la estratificación del riesgo de mortalidad, que evalúa parámetros clínicos, funcionales, hemodinámicos y de la función del ventrículo derecho (Lau et al., 2017). Un instrumento clave para esta estratificación es la escala de riesgo de la guía de la *European Society of Cardiology/European Respiratory Society* (ESC/ERS) del 2022 (Humbert et al., 2022). Para el seguimiento, esta guía propone una herramienta de cuatro estratos basada en la clase funcional de la OMS, la prueba de caminata de 6 minutos (PC6M) y los niveles de NT-proBNP (Humbert et al., 2022). Esta herramienta clasifica a los pacientes según su probabilidad de mortalidad a un año, en, bajo riesgo ($\leq 3\%$), intermedio-bajo (2–7%), intermedio-alto (9–19 %) y alto riesgo ($\geq 20\%$) (Humbert et al., 2022). Las tasas de supervivencia estimadas a 1, 3 y 5 años varían notablemente según el estrato de riesgo (Boucly et al., 2022). Para el grupo de bajo riesgo, las tasas son del 97%, 89% y 81 %, respectivamente (Boucly et al., 2022). Estas disminuyen progresivamente para el grupo de riesgo intermedio-bajo (94%, 75% y 57%) y el intermedio-alto (81%, 50% y 31%), hasta alcanzar los niveles más críticos en el grupo de alto riesgo, con solo un 65 %, 28% y 13% de supervivencia en los mismos intervalos de tiempo (Boucly et al., 2022).

Las principales categorías de medicamentos para tratar esta enfermedad incluyen análogos de la prostaciclina (PCA) (como epoprostenol y treprostinil), antagonistas de los receptores de la endotelina (ERA) (bosentan, ambrisentan, macitentan), inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) (sildenafil, tadalafil), agonistas del receptor de prostaciclina (como selexipag), entre otros (Hassoun, 2021).

En el contexto de EsSalud, las terapias combinadas (dobles y triples) no se utilizan como primera opción terapéutica en HAP y su uso está reservado para pacientes con HAP que han experimentado fracaso a las opciones previas, a diferencia de lo que recomiendan las guías internacionales actuales (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2024). En la práctica institucional, el abordaje terapéutico sigue un escalonamiento basado en el fracaso a las opciones previas. La monoterapia con inhibidores de PDE5 (sildenafil), constituye el tratamiento inicial. Tras el fracaso de la monoterapia en pacientes con HAP de clase funcional II, III o IV, se dispone de bosentán aprobado en el Dictamen N.º 041-DETS-IETSI-2022. Para casos con contraindicación al uso de bosentán, se autorizó el uso de macitentan en pacientes en clase funcional II o III, según el Dictamen N.º 036-DETS-IETSI-2022. En aquellos casos en los que persiste el fracaso tras el uso combinado de sildenafil y bosentán se contempla la incorporación de iloprost inhalado, aprobado en el Dictamen N.º 012-DETS-IETSI-2021, en pacientes con clase funcional II, III o IV. Sin embargo, aquellos pacientes que no responden al tratamiento combinado con sildenafil y bosentán o macitentan e iloprost, carecen de alternativas terapéuticas adicionales dentro de la institución.

En este contexto, los especialistas de EsSalud señalan que los pacientes con HAP en clase funcional III o IV y en riesgo de mortalidad intermedio-alto o alto, que han fracasado a la terapia triple con iloprost, enfrentan un deterioro funcional progresivo que incrementa el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca con disfunción ventricular derecha, con la consecuente necesidad de hospitalización en unidades de cuidados intensivos y uso de inotrópicos y vasopresores, así como un aumento significativo en la mortalidad. Por estos motivos proponen que treprostnil representaría una alternativa terapéutica que podría mejorar desenlaces clínicos relevantes, tales como sobrevida global, capacidad funcional, calidad de vida, reducción de hospitalizaciones y/o atenciones por emergencia y la función del ventrículo derecho. Ante la ausencia del treprostnil en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) y el Petitorio Farmacológico de EsSalud, se solicita la evaluación de treprostnil como terapia adicional para pacientes con diagnóstico de HAP clase funcional de la OMS III o IV y en riesgo de mortalidad intermedio-alto o alto con fracaso al tratamiento triple con inhibidor de fosfodiesterasa-5 más antagonista de receptor de endotelina más prostanoides inhalado.

El treprostnil es un análogo de la prostaciclina que actúa como vasodilatador, inhibidor de la agregación plaquetaria y antiproliferativo vascular. Puede administrarse por vía subcutánea, intravenosa, inhalada u oral (Kumar et al., 2016). En 2002, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó su uso para mejorar los síntomas asociados al ejercicio en pacientes con HAP (Food and Drug Administration, 2023). En contraste, la *European Medicines Agency* (EMA) no ha otorgado su aprobación. En Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) ha aprobado su comercialización hasta 2026 para adultos con HAP, ya sea para aliviar los síntomas

relacionados con el ejercicio o para disminuir la tasa de deterioro clínico en pacientes que requieren transición de epoprostenol (DIGEMID, 2022). La dosis sugerida es de 1,25 ng/kg/min mediante administración subcutánea (DIGEMID, 2022). En la Tabla 2 se detalla el registro sanitario y los costos estimados del producto.

Tabla 2. Registro sanitario y costo de treprostínil

Nombre	Registro Sanitario	Titular del registro	Presentación	Vigencia
Remodulin®	EE03484	FERRER FARMA PERU S.A.	20 mg/20 mL	07/2026
Remodulin®	EE03244	FERRER FARMA PERU S.A.	50 mg/20 mL	06/2026
Remodulin®	EE03242	FERRER FARMA PERU S.A.	100 mg/20 mL	06/2026
Remodulin®	EE03258	FERRER FARMA PERU S.A.	200 mg/20 mL	06/2026

Registro sanitario extraído de la página web de "Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos": <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/> (fecha de consulta: 01 junio de 2025).

Dada la ausencia de datos sobre el costo de treprostínil en las plataformas nacionales (sistema SAP de EsSalud y Observatorio de Precios de DIGEMID), se recurrió a una búsqueda de valores comerciales en mercados internacionales. Como referencia, el portal argentino Kairos informa que el costo de la solución inyectable Remodulin (1 mg/mL por 20 mL) es de aproximadamente \$25,792,605.61 pesos argentinos (Kairos, 2025). Este valor, convertido a la moneda local, equivale a S/ 79,957.08 (tasa de cambio de 0.0031, consultada con fecha 01 de junio de 2025). Los costos estimados del tratamiento por paciente se detallan en la Tabla 3.

Tabla 3. Costos estimados del tratamiento con treprostínil

Tratamiento	Precio por Unidad*	Dosis recomendada	Costo Diario	Costo anual
Remodulin® (Treprostínil) 1 mg/ mL	S / 79 957.08	1,25 ng/kg/min vía subcutánea**	S/ 503.73***	S/183 861.31

* Por cada frasco de 1 mg/mL por 20 mL. Precio consultado el 01 de junio de 2025 en <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-remodulin-18693/> (Kairos 2025).

** Según ficha técnica de DIGEMID. Asimismo, la velocidad de infusión se aumentará en incrementos de 1,25 ng/kg/min por semana durante las primeras cuatro semanas del tratamiento y seguidamente 2,5 ng/kg/min por semana durante el resto de la infusión, según la respuesta clínica.

*** Calculado con una dosis de 1,25 ng/kg/min para un paciente de 70 kg durante 24 horas. Se calculó la dosis total por día (0.126 mg/día). Posteriormente, se calculó el costo cada mg de treprostínil dividiendo el costo total del frasco (S/ 79 957.08) entre su contenido en mg (20 mg). Finalmente, se multiplicó el costo de cada mg de treprostínil por la dosis diaria de 0.126 mg por el costo por mg, resultando en un total de S/ 503.73.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad del treprostínil para pacientes con el diagnóstico de HAP clase funcional de la OMS III o IV y en riesgo de mortalidad intermedio-alto o alto con fracaso al tratamiento triple con inhibidor de fosfodiesterasa-5 más antagonista de receptor de endotelina más prostanoides inhalado.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad del treprostinil para pacientes con el diagnóstico de HAP clase funcional de la OMS III o IV y en riesgo de mortalidad intermedio-alto o alto con fracaso al tratamiento triple con inhibidor de fosfodiesterasa-5 más antagonista de receptor de endotelina más prostanoide inhalado.

La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertinentes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de la práctica clínica (GPC) que incluyeron a las siguientes instituciones: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) y Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas en HAP, tales como la *European Society of Cardiology* (ESC) y la *European Respiratory Society* (ERS). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registros de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados.

De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que compararan el uso de treprostinil con sildenafil y bosentán o macitentan versus continuar con sildenafil y bosentán o macitentan e iloprost en la población de interés. Ante la ausencia ECA fase III, se amplió la búsqueda a ECA fase II o estudios observacionales comparativos que respondieran a la pregunta PICO. Asimismo, en cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas, donde estas estuvieran dirigidas a la población específica de la PICO o a pacientes con HAP.

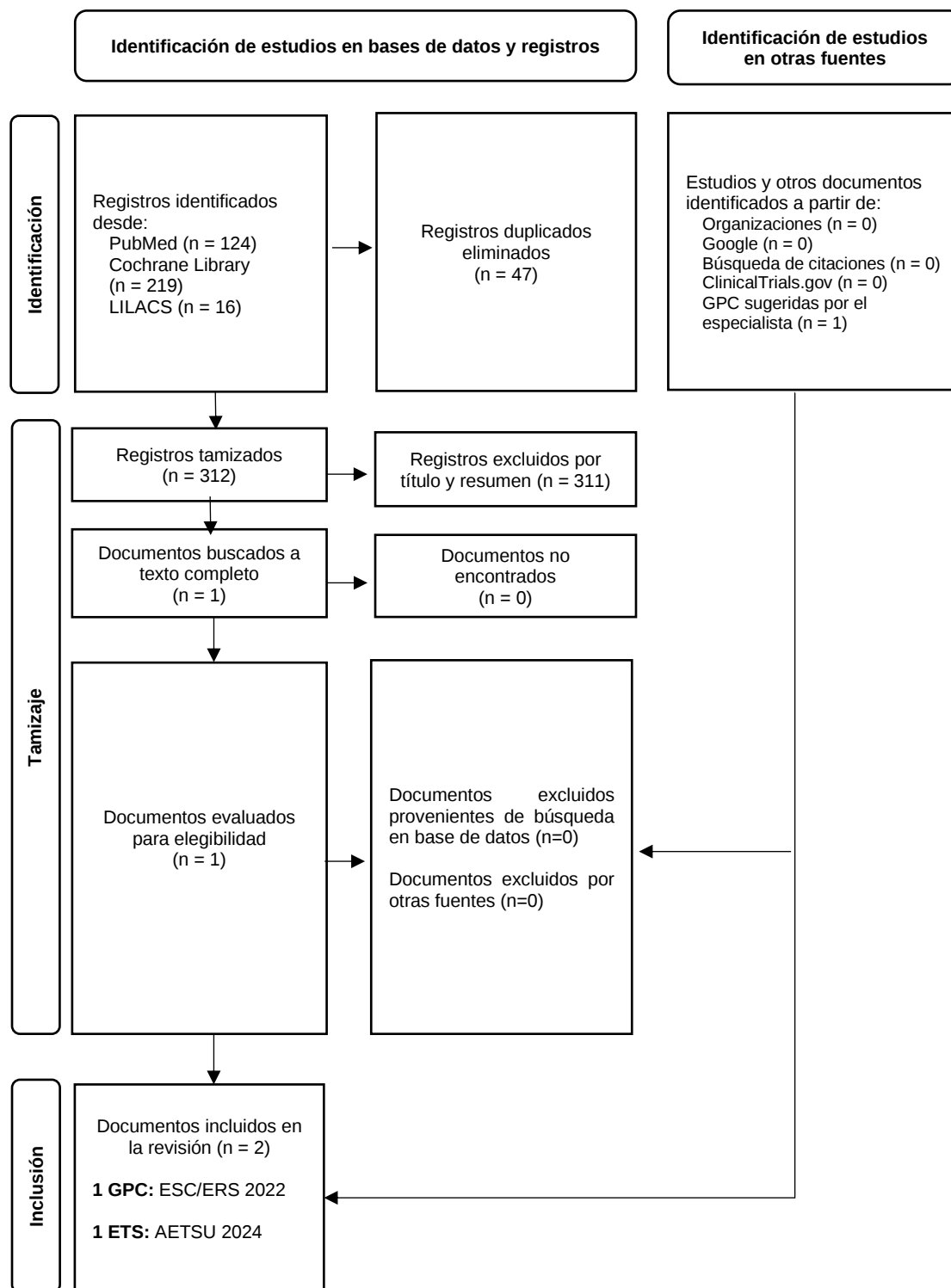
Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<https://new.rayyan.ai/reviews>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros de manera independiente. Todo conflicto en esta fase fue revisado y finalmente acordado por los evaluadores para determinar la inclusión o exclusión del documento. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios.

La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen se presenta en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Las estrategias de búsqueda, específicas para cada una de las bases de datos empleadas, se describen a detalle en las Tabla 1, 2 y 3 del material suplementario.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II) para las GPC y la herramienta *Risk of Bias* (RoB) de Cochrane para los ECA. Además, se evaluó las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ECA: Ensayo clínico aleatorizado controlado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; ETS: Evaluación de tecnología sanitaria. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71

Luego del proceso de selección, se incluyó una GPC elaborada por la *European Society of Cardiology* y la *European Respiratory Society* (ESC/ ERS) (Humbert et al., 2022) y una ETS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay, 2024). No se identificaron RS con o sin MA que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de la ESC/ERS del año 2022 (Humbert et al., 2022), establece recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con HAP. La GPC recomienda que en pacientes que presentan un riesgo intermedio-alto o alto de muerte mientras reciben terapia con ERA/inhibidores PDE5, se debe considerar la adición de análogos de prostaciclina intravenosos o subcutáneos y la derivación para evaluación de trasplante pulmonar (Clase de recomendación IIa; Nivel de evidencia C¹). Para sustentar la recomendación, la GPC utiliza dos estudios observacionales (Bartolome et al., 2018; Olsson et al., 2019).

El estudio observacional retrospectivo de Olsson et al. (Olsson et al., 2019), analizó a 126 pacientes con HAP que fueron tratados con treprostinil intravenoso como terapia complementaria. Los datos se recopilaron entre 2009 y 2018, aunque la duración del seguimiento para cada paciente no está claramente definida. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de HAP de 18 años o más, y que iniciaran treprostinil al menos tres meses después de la terapia inicial para HAP. Se excluyeron pacientes con otras formas de HAP o aquellos que recibieron treprostinil como parte del tratamiento de primera línea. Las evaluaciones basales incluyeron datos hemodinámicos, la PC6M, la clase funcional de la OMS y niveles de péptidos natriuréticos (BNP/NT-proBNP), los cuales fueron reevaluados entre 6 y 12 meses después de iniciar el tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con treprostinil intravenoso, el 2% (2 pacientes) se encontraba en un perfil de riesgo bajo, el 79% (100 pacientes) en un riesgo intermedio, y el 19% (24 pacientes) en un riesgo alto. Todos habían recibido tratamientos previos, y el 21% ya estaba en terapia triple. El tratamiento con treprostinil mostró mejoras estadísticamente significativas, incluyendo un aumento de pacientes en clase funcional I/II del 6 % al 24% ($p = 0.0094$), una disminución de la presión arterial pulmonar media de 55 a 51 mmHg ($p = 0.0059$) y un incremento del índice cardíaco de 2.2 a 2.6 L/min/m² ($p = 0.0039$). A pesar de estas mejoras, el cambio de categoría de riesgo fue modesto, donde el 26% de los pacientes mejoró, el 60% permaneció sin cambios y el 12% empeoró. Es crucial destacar que solo el 19% de los pacientes alcanzó un estado de bajo riesgo al final del seguimiento.

El segundo estudio de sustento de la GPC fue el trabajo observacional retrospectivo de Bartolome et al. (2018), que incluyó a 195 pacientes con HAP del grupo 1 que iniciaron

¹ Clase de recomendación IIa: el peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia. Nivel de evidencia C: consenso de opinión de los expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

tratamiento con prostanoides (epoprostenol o treprostínil) entre 2007 y 2016 (Bartolome et al., 2018). Las variables clave, como la clase funcional, la PC6M y parámetros hemodinámicos, se registraron antes del tratamiento y a los 90 días de seguimiento. Los pacientes recibieron epoprostenol endovenoso (n = 132), treprostínil endovenoso (n = 25) o treprostínil subcutáneo (n = 38). El tiempo desde el diagnóstico hacia el inicio de los tratamientos tuvo una mediana de 454 días. Se reportó que al inicio solo el 23% de los pacientes había recibido terapia triple (sin especificar los tratamientos recibidos), mientras que el 22% no había recibido tratamiento previo alguno. El estudio reportó que las tasas de supervivencia a 1, 2 y 3 años fueron de 84%, 77% y 67%, respectivamente. El análisis de los pacientes con datos pre y postratamiento reportó una mejoría significativa en las variables principales. Esto incluyó tanto parámetros hemodinámicos clave (como el índice cardíaco y la resistencia vascular pulmonar) como mejoras en la PC6M y la clase funcional. Durante el seguimiento, las dosis promedio fueron de 33 (D.E: 12) ng/kg/min para epoprostenol y 45 (D.E: 17) ng/kg/min para treprostínil. Es relevante señalar que, la gran mayoría de los pacientes (96%) continuaba recibiendo uno o dos medicamentos orales de forma concomitante durante el seguimiento.

Ambos estudios referenciados por la GPC presentan poblaciones heterogéneas, donde el número de terapias previas a la administración de treprostínil fue variable, desde no haber recibido tratamiento hasta el uso de terapia triple. Además, el uso de treprostínil se posiciona en una línea terapéutica distinta a la que se evalúa en el presente dictamen. Por otro lado, no se tiene información desagregada de los pacientes en clase funcional III o IV y aquellos con riesgo de mortalidad intermedio-alto o alto. Estos aspectos, limitan la posibilidad de extrapolación de los resultados reportados a la evaluación del beneficio terapéutico de treprostínil para la población de interés del presente dictamen. Por estas razones estos estudios no formaron parte del cuerpo de evidencia de este dictamen.

El análisis crítico identificó algunos aspectos metodológicos relevantes. Aunque la guía documenta estrategias sistemáticas de búsqueda basadas en un marco PICO y emplea la metodología GRADE para evaluar la calidad de la evidencia, presenta limitaciones importantes en la formulación de la recomendación sobre el uso de prostaciclina intravenosas o subcutáneas. La GPC cita como sustento dos estudios observacionales (Olsson y Bartolome), sin embargo, no ofrece una justificación explícita que vincule de forma clara esta recomendación con las características metodológicas y clínicas de los estudios utilizados. Ambos estudios incluyen poblaciones heterogéneas, donde muchos de los participantes ya habían recibido múltiples líneas de tratamiento, incluyendo combinaciones triples, sin que se defina operativamente qué constituye una respuesta insuficiente al tratamiento oral. Además, se identificó una inconsistencia terminológica entre el texto narrativo de la guía, que se refiere a terapias orales, y la tabla 8A, que limita la recomendación a pacientes en tratamiento con ERA/inhibidores PDE5, lo que añade ambigüedad sobre el contexto clínico al que va dirigida. La ausencia de definiciones precisas y de una evaluación de certeza explícita para esta recomendación específica reduce la transparencia del proceso y limita la solidez metodológica de la

recomendación clínica. Adicionalmente, la GPC omite elementos metodológicos esenciales como las herramientas y criterios para evaluar la calidad de los estudios primarios, la descripción del proceso de actualización de futuras recomendaciones y la validación de las herramientas de estratificación de riesgo propuestas. Estas omisiones reducen la confianza en las recomendaciones, ya que la ausencia de criterios transparentes y la falta de validación de las escalas de riesgo introducen incertidumbre sobre la solidez de la base de la evidencia.

Respecto a la aplicabilidad de la recomendación de la GPC a la PICO del presente dictamen, se considera que la población objetivo de la presente ETS no coincide plenamente con la definida en dicha recomendación, la cual se dirige a pacientes que permanecen en riesgo intermedio-alto a pesar de recibir tratamientos farmacológicos previos. En contraste, el presente dictamen evalúa el uso de prostaciclina parenteral en pacientes que han fracasado a una combinación triple que incluye iloprost inhalado. Además, los estudios utilizados como base de la recomendación no caracterizan detalladamente los tratamientos previos recibidos ni definen criterios de respuesta insuficiente comparables con los de esta ETS. Esta falta de correspondencia limita la aplicabilidad directa de la recomendación al escenario clínico abordado.

La ETS elaborada por la Agencia de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU) en 2024, evaluó la evidencia disponible sobre la eficacia, y seguridad de treprostinil subcutáneo o intravenoso en HAP, así como los aspectos económicos y la cobertura a nivel nacional e internacional. Específicamente, la ETS definió como población de evaluación a pacientes con HAP tipo 1 de riesgo alto para tratamiento inicial o que eran refractarios a tratamiento triple con análogo de prostaciclina en combinación con ERA e inhibidor de PDE5. El comparador fue la combinación de iloprost inhalado con antagonista del receptor de endotelina e inhibidor PDE5 (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay, 2024). Aunque la ETS llevó a cabo una búsqueda sistemática de la evidencia disponible, declaró no encontrar publicaciones que abordaran la población, la intervención y la comparación específicas de la pregunta de investigación. Ante esto, la ETS informa que se amplió la búsqueda de manera no sistemática a otro tipo de publicaciones, lo que llevó a la selección final de la GPC de la ESC/ERC del 2022 y un documento de consenso de expertos del *World Symposium on Pulmonary Hypertension* (WSPH).

La ETS informa que para valoración de la eficacia utilizó tanto la recomendación de la GPC de ESC/ERC del 2022 que se ha expuesto previamente en el presente dictamen referida al uso de análogos de prostaciclina intravenosa o subcutánea en pacientes de seguimiento con riesgo intermedio-alto o alto, así como la recomendación en pacientes iniciadores con riesgo alto. La ETS consideró también la sugerencia emitida por el grupo de consenso de expertos que señala que los pacientes con un riesgo intermedio-alto deberían recibir un análogo de prostaciclina parenteral o ser considerados para añadir

sotatercept. Asimismo, indica que en los pacientes con un riesgo alto deberían recibir análogo de prostaciclina parenteral si aún no lo han recibido.

En cuanto a la seguridad, la ETS señaló que los eventos adversos más frecuentes (≥ 1 cada 10 pacientes) fueron las cefaleas, vasodilatación y rubefacción, diarrea, náuseas, erupciones cutáneas, dolor maxilar, dolor en el lugar de la perfusión, reacción en el sitio de perfusión, sangrado y hematoma. La ETS informó que no se halló evidencia disponible sobre la calidad de vida relacionada con el tratamiento, ni se identificaron publicaciones específicas de evaluación económica.

Finalmente, el informe de la ETS de AETSU, menciona que la evidencia disponible sobre el uso de treprostinil en la población evaluada es limitada y se restringe a estudios de pequeño tamaño y con limitaciones metodológicas por lo que la GPC de ESC/ERC fue la principal fuente de información. La ETS consideró que el uso de treprostinil podría mejorar la clase funcional de los pacientes con clase funcional III/IV con alto riesgo de mortalidad. Concluye así que, para aquellos pacientes que, pese a un tratamiento previo persisten en clase funcional OMS III/IV y alto riesgo, la administración de treprostinil constituye una opción terapéutica con el objetivo de mejorar su clase funcional.

Debido a la falta de evidencia disponible que permitiera evaluar la eficacia y seguridad del treprostinil para la población de interés del presente dictamen, esto es, pacientes con el diagnóstico de HAP y fracaso al tratamiento triple, se realizó una búsqueda adicional que evaluara la seguridad (Tabla suplementaria 4). A partir de esta búsqueda se identificaron cuatro estudios que evaluaron la seguridad del treprostinil y se detallan a continuación.

El estudio de Lescano et al. (2022) evaluó retrospectivamente el uso de treprostinil subcutáneo en la práctica clínica habitual en pacientes con diagnóstico de HAP que estuvieran bajo tratamiento estable con treprostinil subcutáneo por un periodo de 12 meses o más (Lescano et al., 2022). Se utilizó como fuente de información los registros médicos de siete establecimientos de salud de Argentina. Para los 51 pacientes incluidos en el estudio, la tasa de mortalidad fue del 8%, con dos casos de muerte súbita, un caso de insuficiencia cardíaca y otro por una condición infecciosa. La tasa general de interrupción fue del 2% (un solo paciente) y se debió a la presencia de eventos adversos derivados del tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes fueron: dolor local (81,6%), flogosis (73,4%), efectos sistémicos (16%), infección local (10%), sangrado (2 casos, un sangrado gastrointestinal y una hematuria) y trombocitopenia (4%). Los efectos sistémicos notificados fueron fiebre alta, sofocos, cefalea, dolor mandibular, dolor en miembros inferiores y prurito (un paciente por síntoma).

El estudio de Grüning et al. (2016) desarrollado en Alemania, fue multicéntrico, de etiqueta abierta y tuvo como objetivo evaluar prospectivamente la seguridad y tolerancia de la administración de treprostinil subcutáneo en pacientes con HAP. Se incluyeron

pacientes con HAP que no habían recibido tratamiento o que recibían un ERA o un inhibidor de la PD5 durante al menos 60 días (Grünig et al., 2016). Los criterios de exclusión consideraron el uso de epoprostenol, treprostinil, iloprost intravenoso o beraprost dentro de los 30 días antes del cribado, intolerancia previa o falta significativa de eficacia al tratamiento con prostaciclina o sus análogos, y pacientes con clase funcional OMS IV, entre otros. La administración de treprostinil subcutáneo inició en entorno hospitalario durante al menos 72 horas, comenzando con 2 ng/kg/min y titulando la dosis en incrementos de 1–2 ng/kg/min cada 12 horas según tolerancia. El alta se otorgó cuando el paciente fue competente para autoadministrarse la infusión mediante bomba subcutánea, con manejo proactivo del dolor en el sitio de infusión para evitar cambios frecuentes de cánula. La seguridad y la tolerancia se evaluaron mediante el monitoreo de eventos adversos, signos vitales, gravedad de los síntomas de HAP (incluyendo fatiga, disnea, edema, mareos, síncope, dolor torácico y ortopnea) y un examen físico. De los 39 participantes incluidos en el estudio, siete (18%) abandonaron el estudio prematuramente antes de completar el período de tratamiento de 16 semanas: tres se retiraron debido a eventos adversos relacionados con el tratamiento (dolor en el lugar de la infusión, diarrea y náuseas), dos retiraron su consentimiento, uno interrumpió el tratamiento debido a deterioro clínico, y un último sujeto pasó a recibir treprostinil intravenoso y fue retirado del estudio. Se registró un total de 374 eventos adversos y todos los sujetos experimentaron al menos un evento adverso durante el estudio. El evento adverso más frecuente, informado por 38 participantes (97,4%), fue el dolor en el lugar de la infusión, seguido de diarrea (76,9%), cefalea (69,2%), náuseas (51,3%), vómitos (38,5%), eritema en el sitio de infusión (25,6%), disnea (23,1%) y dolor de mandíbula (23,1%), entre otros. El dolor en el lugar de la infusión fue generalmente bien tolerado y solo provocó la interrupción del fármaco en 3 (8%) sujetos. Se prescribieron opioides 35 veces como tratamiento oral, incluida morfina en cinco ocasiones. Se utilizaron principalmente hidromorfona y oxicodona. La mayoría de los pacientes recibió analgésicos no esteroideos (como ibuprofeno, paracetamol o diclofenaco).

El estudio de Zhang et al. (2016) es una revisión sistemática con meta análisis en red que tuvo por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de los análogos de la prostaciclina para la HAP utilizando únicamente ECA (Zhang et al., 2016). Respecto a la seguridad, la RS analizó la interrupción al tratamiento, definida como el abandono de los participantes antes de que finalice el estudio por causas como los efectos adversos. El análisis comparativo indirecto mostró que la probabilidad de interrupción fue similar entre iloprost y treprostinil (Odds ratio: 0.96; intervalo creíble al 95%: 0.11 a 4.80). Esta estimación se obtuvo a partir de las comparaciones de ambos fármacos con placebo: treprostinil vs. placebo (Odds ratio: 0.62; intervalo creíble al 95%: 0.16 a 1.89) e iloprost vs. placebo (Odds ratio: 1.56; intervalo creíble al 95%: 0.32 a 5.24).

Otro estudio que evaluó la seguridad del treprostinil subcutáneo fue el de White et al. (2013), que incluyó a 26 pacientes con diagnóstico de HAP (White et al., 2013). De estos, 21 participantes completaron el estudio. Las discontinuaciones, que afectaron a

cinco sujetos, se debieron a que dos pacientes no pudieron ser contactados, dos fallecieron y uno recibió un trasplante de pulmón. La mayoría los pacientes que fueron incluidos en el estudio habían estado bajo administración de treprostinil durante más de 12 meses, aunque cuatro pacientes comenzaron el estudio dentro de los 6 primeros meses desde el inicio de su tratamiento. Durante un periodo de 12 meses, los pacientes registraron el dolor en el sitio de infusión utilizando diarios autoadministrados. Cada uno de estos diarios documentaba un nuevo episodio de uso de un sitio de infusión, es decir, el seguimiento de los días posteriores a la colocación de una nueva cánula subcutánea. Se evaluaron en total 203 diarios, correspondientes a igual número de cambios de sitios de infusión.

El protocolo de manejo del dolor fue estandarizado e incluyó el uso de analgésicos tópicos y sistémicos, junto con la enseñanza a los pacientes para mantener la asepsia en el sitio de infusión. El estudio evaluó el dolor asociado con la administración subcutánea de treprostinil a través de una escala visual análoga (puntuación de 0 a 10). La mayoría de los diarios (156 de 203) registraron puntuaciones de dolor de 4 o más en al menos un día, aunque la mediana nunca superó los 5 puntos. El 75% de los pacientes experimentó una disminución significativa del dolor al cabo de 10 días. Además, el 20% de los registros diarios solo documentaron dolor leve (3 puntos o menos). Se exploró la relación entre la dosis de treprostinil y el dolor, pero no se encontró una correlación significativa. Tampoco se estableció una relación clara entre el volumen de infusión y el dolor, aunque se admitió la posibilidad de una relación débil.

Durante el período de observación, ningún paciente experimentó un episodio de bacteriemia, sepsis, ni signo alguno de infección sistémica relacionada con el lugar de infusión. Ninguna de las dos muertes estuvo relacionada con la infección o la administración inadecuada de treprostinil. Dos pacientes tuvieron tres visitas para evaluar los sitios de infusión previos en busca de signos de infección. En un caso, el paciente tenía un hematoma que se drenó sin antibióticos. El otro paciente informó dos visitas y, en una de ellas, se le prescribió un breve curso de antibióticos para la celulitis en el sitio de infusión previo.

En el contexto del presente dictamen, que evalúa la progresión el uso de treprostinil subcutáneo en pacientes con HAP de riesgo de mortalidad intermedio-alto o alto, con fracaso a tratamiento triple con iloprost en combinación con ERA e inhibidor PDE5, resulta pertinente considerar tanto los eventos adversos como las implicancias farmacocinéticas de esta vía de administración. Si bien el treprostinil subcutáneo se asocia frecuentemente con dolor en el sitio de infusión, los estudios revisados muestran que este efecto es generalmente manejable mediante medidas como el uso de analgésicos tópicos y sistémicos, el entrenamiento del paciente para mantener la asepsia, y la disminución de la frecuencia de cambio del sitio de infusión (Grünig et al., 2016; White et al., 2013). La mayoría de los pacientes experimentó una reducción del dolor dentro de los primeros 10 días y las tasas de discontinuación fueron bajas (White

et al., 2013). En general, los eventos adversos reportados en los estudios no condujeron a una suspensión frecuente del tratamiento (Grünig et al., 2016; Lescano et al., 2022; White et al., 2013) ni mostraron diferencias sustanciales respecto a los observados con iloprost en la comparación indirecta (Zhang et al., 2016).

Respecto a la farmacocinética, el treprostinil administrado por infusión subcutánea o intravenosa ha demostrado que presenta eliminación bifásica, con una vida media de 4,4 y 4,6 horas, respectivamente, lo que permite mantener concentraciones plasmáticas estables (Laliberte et al., 2004). Por el contrario, el iloprost inhalado, si bien se administra directamente en el sitio de acción, tiene una vida media plasmática corta — de aproximadamente 20 a 30 minutos— y requiere múltiples dosis diarias (6 a 9 inhalaciones por día) para mantener su efecto terapéutico (Olschewski et al., 2003). Pese a estas diferencias farmacocinéticas, sigue siendo incierto si las concentraciones plasmáticas sostenidas son necesarias para una mejor eficacia clínica, o si el efecto local en el tejido pulmonar (como ocurre con la inhalación) es suficiente para lograr el control de la enfermedad (Raina et al., 2013). Esta incertidumbre limita la posibilidad de establecer una clara superioridad de una formulación sobre otra únicamente a partir de las características farmacocinéticas.

De este modo, se consideraron los siguientes aspectos: 1) La HAP es una enfermedad rara, lo cual implica que la población de interés del presente dictamen, compuesta por pacientes con HAP en clase funcional III o IV con riesgo de mortalidad intermedio-alto o alto y con fracaso a la terapia triple, es reducida. Esta situación restringe la evidencia disponible proveniente tanto de las GPC y ETS como de los ECA; 2) la GPC analizada presenta recomendaciones no específicas para la población de interés, ya que carece de recomendaciones acerca del fallo en la terapia triple. Como resultado, las recomendaciones abarcan una población heterogénea que incluyen pacientes con fallo a distintas monoterapias o combinaciones, lo que difiere de la población evaluada en el presente dictamen. Además, las recomendaciones se sustentan en estudios observacionales que no se corresponden con la PICO del presente dictamen y, por su diseño, presentan un mayor riesgo de sesgo y limitaciones metodológicas; 3) la ETS incluida (AETSU) también reconoce la ausencia de estudios que incluyeran la población, intervención y comparación específicas de la pregunta de investigación. Al ampliar sus criterios de búsqueda, incluyó a la GPC de la ESC/ERC como base de sus recomendaciones y concluyó que el treprostinil para esta población podría ser una opción terapéutica; 4) al no existir evidencia disponible de estudios primarios que dieran respuesta a la pregunta PICO planteada, se evaluó la seguridad del treprostinil subcutáneo. Los estudios revisados muestran que la mayoría de eventos adversos no son serios y pueden ser manejados con anti inflamatorios no esteroideos u opioides en algunos casos. Además, las tasas de discontinuación fueron bajas, y no se reportaron infecciones sistémicas graves asociadas al uso subcutáneo del fármaco; 5) si bien el treprostinil subcutáneo presenta una vida media más prolongada que el iloprost inhalado, no existe evidencia directa que compare la eficacia clínica entre ambas

formulaciones. Además, se desconoce si las concentraciones séricas o las concentraciones en el tejido pulmonar presentan un rol distinto para la eficacia clínica, por lo que es incierto afirmar qué vía de administración es mejor (inhhalada vs. subcutánea); 6) el curso de la enfermedad presenta una alta mortalidad, donde, para el grupo de alto riesgo como el que caracteriza a la población de interés del presente dictamen, se estima una supervivencia a 1, 3 y 5 años del 65%, 28% y 13%, respectivamente; 7) aunque en el Dictamen Preliminar previo N.º 027-DETS-IETSI-2023 se decidió no aprobar el treprostinil para pacientes adultos con HAP, clase funcional III, con fracaso al tratamiento con sildenafil más bosentán, el presente dictamen se dirige a pacientes con una clase funcional más avanzada (Clase III o IV) y con riesgo de mortalidad intermedio-alto o alto, con falla a terapia triple que incluye un prostanóide inhalado. Estos pacientes se encuentran en un vacío terapéutico tras experimentar un fallo con todas las alternativas disponibles en EsSalud (inhibidor de fosfodiesterasa-5 [sildenafil], antagonista de receptor de endotelina [macitentan o bosentán] y prostanóide inhalado [iloprost]). En este sentido, aunque no se dispone de evidencia de que el treprostinil sea eficaz en la población de interés, se considera que este fármaco representa una alternativa con potencial terapéutico razonable ante una necesidad no cubierta y en un contexto de alta mortalidad.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de treprostinil para pacientes con el diagnóstico de HAP clase funcional de la OMS III o IV y en riesgo de mortalidad intermedio-alto o alto con fracaso al tratamiento triple con inhibidor de fosfodiesterasa-5 más antagonista de receptor de endotelina más prostanóide inhalado, según lo establecido en el Anexo N°1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Asimismo, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay. (2024). *Treprostinilo en hipertensión pulmonar*. <https://aetsu.org.uy/wp-content/uploads/2025/05/IRETS2024-024-AETSU-web.pdf>
- Bartolome, S. D., Sood, N., Shah, T. G., Styrvoky, K., Torres, F., & Chin, K. M. (2018). Mortality in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Treated With Continuous Prostanoids. *Chest*, 154(3), 532-540. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.03.050>
- Boucly, A., Weatherald, J., Savale, L., De Groote, P., Cottin, V., Prévot, G., Chaouat, A., Picard, F., Horeau-Langlard, D., Bourdin, A., Jutant, E.-M., Beurnier, A., Jevnikar,

- M., Jaïs, X., Simonneau, G., Montani, D., Sitbon, O., & Humbert, M. (2022). External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. *European Respiratory Journal*, 59(6), 2102419. <https://doi.org/10.1183/13993003.02419-2021>
- DIGEMID. (2022). *REMOTULIN*. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2022/EE03242_FT_V01.pdf
- Food and Drug Administration. (2023). *REMOTULIN safely and effectively*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021272Orig1s032lbl.pdf
- Grünig, E., Benjamin, N., Lange, T. J., Krueger, U., Klose, H., Neurohr, C., Wilkens, H., Halank, M., Seyfarth, H.-J., Held, M., Traube, A., Pernow, M., Grover, E. R., Egenlauf, B., Gerhardt, F., Viethen, T., & Rosenkranz, S. (2016). Safety, Tolerability and Clinical Effects of a Rapid Dose Titration of Subcutaneous Treprostinil Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Prospective Multi-Centre Trial. *Respiration*, 92(6), 362-370. <https://doi.org/10.1159/000450759>
- Hassoun, P. M. (2021). Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 385(25), 2361-2376. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2000348>
- Hoeper, M. M., Humbert, M., Souza, R., Idrees, M., Kawut, S. M., Sliwa-Hahnle, K., Jing, Z.-C., & Gibbs, J. S. R. (2016). A global view of pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory Medicine*, 4(4), 306-322. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00543-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00543-3)
- Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F., Brida, M., Carlsen, J., Coats, A. J. S., Escibano-Subias, P., Ferrari, P., Ferreira, D. S., Ghofrani, H. A., Giannakoulas, G., Kiely, D. G., Mayer, E., Meszaros, G., Nagavci, B., Olsson, K. M., Pepke-Zaba, J., ... Wort, S. J. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, 43(38), 3618-3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. (2021). *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 012-DETS-IETSI-2021*. https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/06/DICT_012_DETS_2021.pdf
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. (2023). *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 027- DETS-IETSI-2023*. https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2023/06/DICT.-027-DETS-2023_compressed.pdf
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. (2024). *Guía de práctica clínica para el diagnóstico y seguimiento de la hipertensión arterial pulmonar: Guía en versión extensa*. <https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2024/12/GPC-Hipertension-Arterial-Pulmonar-version-extensa.pdf>
- Kairos. (2025). *Remodulin*. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-remodulin-18693/>
- Kumar, P., Thudium, E., Laliberte, K., Zaccardelli, D., & Nelsen, A. (2016). A

Comprehensive Review of Treprostinil Pharmacokinetics via Four Routes of Administration. *Clinical Pharmacokinetics*, 55(12), 1495-1505.
<https://doi.org/10.1007/s40262-016-0409-0>

- Laliberte, K., Arneson, C., Jeffs, R., Hunt, T., & Wade, M. (2004). Pharmacokinetics and Steady-State Bioequivalence of Treprostinil Sodium (Remodulin®) Administered by the Intravenous and Subcutaneous Route to Normal Volunteers: *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 44(2), 209-214. <https://doi.org/10.1097/00005344-200408000-00010>
- Lau, E. M. T., Giannoulatou, E., Celermajer, D. S., & Humbert, M. (2017). Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nature Reviews Cardiology*, 14(10), 603-614. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.84>
- Lescano, A., Giacommi, G., Botta, C. E., Soricetti, J., Rodriguez, M., Vargas Mielles, P., & Diez, F. (2022). Real-world evidence of subcutaneous treprostinil use in pulmonary arterial hypertension in Argentina. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 16, 17534666221132735. <https://doi.org/10.1177/17534666221132735>
- Olschewski, H., Rohde, B., Behr, J., Ewert, R., Gessler, T., Ghofrani, H. A., & Schmehl, T. (2003). Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Inhaled Iloprost, Aerosolized by Three Different Devices, in Severe Pulmonary Hypertension. *Chest*, 124(4), 1294-1304. <https://doi.org/10.1378/chest.124.4.1294>
- Olsson, K. M., Richter, M. J., Kamp, J. C., Gall, H., Heine, A., Ghofrani, H.-A., Fuge, J., Ewert, R., & Hoeper, M. M. (2019). Intravenous treprostinil as an add-on therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 38(7), 748-756. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.05.002>
- Raina, A., Coons, J. C., Kanwar, M., Murali, S., Sokos, G., & Benza, R. L. (2013). Transitioning from Parenteral Treprostinil to Inhaled Treprostinil in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Pulmonary Circulation*, 3(1), 116-120. <https://doi.org/10.4103/2045-8932.109926>
- White, R. J., Levin, Y., Wessman, K., Heininger, A., & Frutiger, K. (2013). Subcutaneous Treprostinil is Well Tolerated with Infrequent Site Changes and Analgesics. *Pulmonary Circulation*, 3(3), 611-621. <https://doi.org/10.1086/674304>
- Zhang, H., Li, X., Huang, J., Li, H., Su, Z., & Wang, J. (2016). Comparative Efficacy and Safety of Prostacyclin Analogs for Pulmonary Arterial Hypertension: A Network Meta-Analysis. *Medicine*, 95(4), e2575. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002575>

VIII. ANEXO

ANEXO N.º 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir pasireotide debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Paciente adulto con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar clase funcional de la OMS III o IV y en riesgo de mortalidad intermedio-alto o alto con fracaso al tratamiento triple con inhibidor de fosfodiesterasa-5 más antagonista de receptor de endotelina más prostanoides inhalado
Grupo etario	Mayores de 18 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	12 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el tratamiento[§]	Se debe acreditar los siguientes criterios: • Diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar, confirmado por cateterismo cardíaco derecho, en clase funcional de la OMS III o IV y en riesgo de mortalidad intermedio-alto o alto. • Fracaso en la terapia con sildenafil más bosentán o macitentan más iloprost definido por no lograr alcanzar un riesgo bajo de muerte según la escala funcional de la OMS luego de 6 meses de tratamiento. • Si el paciente presenta Enfermedad Renal Crónica esta debe ser de Estadio IV o menor (Pacientes con una Tasa de Filtración Glomerular >30 ml x min) • Si el paciente presenta cirrosis hepática, esta debe ser estadificada con Child Pugh A (enfermedad hepática bien compensada)
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento[§] utilizando el Anexo N.º 7	Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento. • Mortalidad por todas las causas. • Clase funcional • Hospitalizaciones • Recuento de plaquetas • Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAM[‡]) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia[†] del centro asistencial de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento	• Intolerancia, reacción alérgica o sospecha de reacción adversa seria al producto. • Otros, según evaluación clínica del médico tratante e información de la etiqueta del producto.

*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de cardiología y a un establecimiento de salud con un equipo de trabajo o unidad especializada de Hipertensión pulmonar, con capacidad resolutoria acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad. El establecimiento de salud debe contar, para la administración del treprostinil, con profesionales de enfermería con capacidad de administrar el medicamento por bomba de infusión (buscando la seguridad del paciente).

§El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información, la cual puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

† Según lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud".

‡ RAM: reacción adversa a medicamentos. DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 30 de mayo de 2025		Resultado
Estrategia	#1	(Hypertension, Pulmonary[Mesh] OR "Lung Hypertension"[tiab:~2] OR "Pulmonary Hypertension"[tiab:~2]) AND (Treprostinil[Supplementary Concept] OR Treprostinil[tiab] OR Remodulin[tiab] OR Orenitram[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Control* Trial*[tiab] OR "Randomized Trial"[tiab:~3] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	124

Tabla 2: Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 30 de mayo de 2025		Resultado
Estrategia	#1	MH Hypertension, Pulmonary	342
	#2	(Lung NEAR/2 Hypertension):ti,ab,kw	0
	#3	(Pulmonary NEAR/2 Hypertension):ti,ab,kw	4725
	#4	#1 OR #2 OR #3	5015
	#5	MH Treprostinil	5
	#6	Treprostinil:ti,ab,kw	271
	#7	Remodulin:ti,ab,kw	18
	#8	Orenitram:ti,ab,kw	1
	#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	281
	#10	#4 AND #9	219

Tabla 3: Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 30 de mayo de 2025		Resultado
Estrategia	#1	((mh:(hypertension, pulmonary) OR (lung hypertesion) OR (hipertensión pulmonar) OR (hipertensão pulmonar) OR (pulmonary hypertension))) AND ((treprostinil*) OR (remodulin) OR (orenitram))) AND db:("LILACS" OR "BRISA") AND instance:"lilacsplus"	16

Tabla 4: Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed para seguridad de treprostinil

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 07 de Junio de 2025		Resultado
Estrategia	#1	(Hypertension, Pulmonary[Mesh] OR "Lung Hypertension"[tiab:~2] OR "Pulmonary Hypertension"[tiab:~2]) AND (Treprostinil[Supplementary Concept] OR Treprostinil[tiab] OR Remodulin[tiab] OR Orenitram[tiab]) AND ("Safety"[Mesh] OR Safet*[tiab] OR security[tiab])	141