

**Concepto técnico-científico sobre la
exclusión de la financiación con recursos
públicos asignados a la salud del
treprostinil inhalado para el manejo de la
Hipertensión Pulmonar (HP) asociada a
Enfermedad Pulmonar Obstructiva
Crónica (EPOC)**

Diciembre de 2025



Guillermo Alfonso Jaramillo Martínez
Ministro de Salud y Protección Social

Jaime Hernán Urrego Rodríguez
Viceministro de Salud Pública y Prestación de
Servicios

Luis Alberto Martínez Saldarriaga
Viceministro de Protección Social

Rodolfo Enrique Salas Figueroa
Secretario General

John Edison Betancur Romero
Director Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas
del Aseguramiento en Salud



Adriana María Robayo García
Directora Ejecutiva

Luz Mery Barragán González
Subdirectora General y de Operaciones

Ani Julieth Cortes Muñoz
Líder del proyecto



El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, producidas con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (MINCIENCIAS, antes Colciencias), el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), el Instituto Nacional de Salud (INS), la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (ASCOFAME) y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas (ACSC).

Autores

Blanco Mosquera, José Luis. MD, Especialista en medicina interna y neumología. Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax.

Cortes-Muñoz, Ani Julieth. Bacterióloga y laboratorista clínica. Magíster en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Cabrera Andrade, Betty Katherin. Fisioterapeuta. MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

López-Quiceno Lucas. Médico y cirujano, especialista en Epidemiología, MSc en epidemiología, MSc en Economía de la salud (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Martínez-Molina, Juan Camilo. Médico y cirujano, MSc (c) en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Millán Cano, José David. Químico farmacéutico, Esp. Economía, MSc. (c) Epidemiología. Unidad de Síntesis de evidencia y gestión de tecnologías sanitarias. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).





Revisores del Ministerio de Salud y Protección Social

Morán Cortina, Gustavo Adolfo. Químico Farmacéutico. Esp. Gerencia de Gobierno y Gestión Pública. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social

Pulido García, Hildebrando. Médico. Especialista en Gerencia en instituciones de servicios de salud, epidemiología. Magister en epidemiología. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud.

Prasca Cepeda, Tomás Gilberto. Médico Cirujano, Maestría equivalente en Cirugía General, Especialista en Cirugía General, Especialista en Gerencia en Organizaciones de la Salud, Especialista en Gerencia Financiera, Especialista en Gerencia del Control Interno y Auditoria Médica. Ministerio de Salud y Protección Social – Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud.

Agradecimientos

Madrid-Cuello, Ladis Johanna. Enfermera. Epidemióloga. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Lara-Sánchez, Andrea Johanna. Politóloga. Esp. En Estado, políticas públicas y desarrollo, Mgrt. En gestión pública. Retirada. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Conflictos de interés

Los autores de este informe declaran que no existe ningún tipo de conflicto financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte las recomendaciones incluidas en el presente documento técnico-científico.

Citación

Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Concepto técnico-científico sobre la exclusión de la financiación con





recursos públicos asignados a la salud del treprostinil inhalado para el manejo de la Hipertensión Pulmonar (HP) asociada a Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Bogotá D.C- 2025.

Derechos de autor

Los derechos patrimoniales de este documento, sin perjuicio de las citas y referencias bibliográficas referenciadas, son propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social y los derechos morales de autor son propiedad de los colaboradores del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Confidencialidad

El presente documento contiene información confidencial que sólo podrá ser utilizada con el propósito de realizar una debida ejecución de lo propuesto en este documento, quedando prohibido a quien la recibe compartirla con terceros. Cualquier trasgresión a la presente obligación de confidencialidad dará lugar a las acciones judiciales y la indemnización por perjuicios a que haya lugar.

Fuente de financiación

El presente documento fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección Social mediante el contrato No. MSPS-1497 de 2025, el cual fue suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social y el IETS.

Correspondencia

Ministerio de Salud y Protección Social
Bogotá, D.C., Colombia
Carrera 13 No. 32-76
Teléfono Conmutador: 601 330 5000
Línea gratuita fuera de Bogotá: 018000960020
<http://www.minsalud.gov.co>
correo@minsalud.gov.co
© Ministerio de Salud y Protección Social, 2025.

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)



Bogotá, D.C., Colombia

Cra. 45 No. 108A-50 Oficina 401

Teléfono: (+57) 318 335 5525

<http://www.iets.org.co>

contacto@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2025.

Contenido

Resumen ejecutivo	4
1. Alcance	8
1.1 Identificación de la nominación	8
1.1.1 Identificación y descripción del criterio o criterios de exclusión por los cuales fue nominada la tecnología	8
1.1.2 Identificación y descripción de la tecnología nominada con sus características e indicación	10
1.2 Identificación y descripción del criterio o criterios de exclusión por los cuales fue nominada la tecnología	13
1.2.1 Definición	13
1.2.2 Hipertensión Pulmonar Asociada a EPOC (EPOC-HP)	15
1.2.3 Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)	18
2. Metodología para el análisis de los criterios de nominación	26
2.1 Pregunta de política	27
2.2 Pregunta de investigación	27
2.2.1 Refinamiento de pregunta de investigación	27
2.2.2 Pregunta de investigación	29
2.3 Criterios de elegibilidad	30
2.3.1 Criterios de inclusión	30
2.3.2 Criterios de exclusión	31
2.4 Búsqueda de información	31
2.5 Tamización, selección y extracción	31
2.6 Certeza de la evidencia	33
2.7 Evaluación de calidad y riesgo de sesgos	33
2.8 Síntesis de la evidencia	34
2.9 Búsqueda información de vigilancia post-comercialización	35
3. Resultados	36
3.1 Resultados de búsqueda, tamización y selección	36
3.2 Evaluación de calidad y riesgo de sesgos	36
3.3 Síntesis de la evidencia	37
3.3.1 Revisiones sistemáticas de literatura	37
3.3.2 Estudios clínicos	38
4. Información de vigilancia post-comercialización.	45
5. Análisis de la información enviada por el nominador	47
6. Análisis de las objeciones, observaciones o aportes realizados con respecto a la nominación	48

7. Recomendación	48
7.1 Recomendación de política	48
7.2 Consideraciones a tener en cuenta para el análisis de esta recomendación	48
8. Referencias.....	51
9. Anexos.....	61
Anexo 1. Estrategias de búsqueda	61
Anexo 2. Diagrama PRISMA.....	65
Anexo 3. Listado de estudios incluidos y estudios excluidos con razones de exclusión	66
Anexo 4. Evaluación de riesgo de sesgo de estudios incluidos.....	68
Anexo 5. Perfiles GRADE.....	70

Listado de tablas

Tabla 1. Carga epidemiológica de la EPOC a nivel global	19
Tabla 2. Criterios diagnósticos integrales de EPOC	22
Tabla 3. Clasificación espirométrica de severidad GOLD 2025.....	23
Tabla 4. Clasificación clínica integrada GOLD ABE 2025 y recomendaciones iniciales	23
Tabla 5. Broncodilatadores de Acción Prolongada.....	24
Tabla 6. Corticoides Inhalados.....	24
Tabla 7. Comparativa de resultados en 6MWD, según significancia estadística y relevancia clínica	43
Tabla 8. Resumen de los hallazgos en los estudios clínicos.....	43
Tabla 9 Información vigilancia post comercialización treprostinil	46

Lista de abreviaturas

6MWD	Distancia caminada en 6 minutos (<i>6-minute walk distance</i>)
ATC	Clasificación de la tecnología (Código Anatómico, Terapéutico, Químico)
DALYs	Años de vida ajustados por discapacidad
DLCO	Siglas en inglés, capacidad de difusión de monóxido de carbono
DSMC	Siglas en inglés, Comité de Monitoreo de Datos y Seguridad (<i>Data and Safety Monitoring Committee</i>)
ECA	Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado
EPID	Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
EPOC-HP	Hipertensión Pulmonar Asociada a EPOC
ERS	Siglas en inglés, Sociedad Respiratoria Europea (<i>European Respiratory Society</i>)
ESC	Siglas en inglés, Sociedad Europea de Cardiología (<i>European Society of Cardiology</i>)
FEV ₁	Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo
FVC	Capacidad Vital Forzada
GETomics	Gen-Environment-Time (Gen-Medio Ambiente-Tiempo)
GOLD	Siglas en inglés, Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)
GPC	Guía de Práctica Clínica
HAP	Hipertensión Arterial Pulmonar
HP	Hipertensión Pulmonar
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
iTRE	Treprostinil inhalado
mPAP	Presión Arterial Pulmonar Media
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social,
NT-proBNP	Péptido Natriurético tipo B-terminal N
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAH	Hipertensión Arterial Pulmonar (<i>Pulmonary Arterial Hypertension</i>)
PBS	Plan de Beneficios en Salud
PCWP	Presión Capilar Pulmonar de Cuña (mencionada en la conversación previa)



PTC	Procedimiento Técnico-Científico y Participativo para la Exclusión de Tecnologías en Salud
RVP	Resistencia Vascular Pulmonar
ECA	Siglas en inglés, Ensayo Controlado Aleatorizado (<i>Randomized Controlled Trial</i>) (mencionado en la conversación previa)
RoB 2	Cochrane Risk of Bias 2 (Herramienta de riesgo de sesgo)
ROBIS	Risk Of Bias In Systematic reviews (Herramienta de riesgo de sesgo)
RSL	Revisión Sistemática de la Literatura
SAE	Siglas en inglés, Eventos Adversos Graves (<i>Serious Adverse Events</i>)
sGC	Siglas en inglés, Guanilato ciclasa soluble
SGRQ	Cuestionario Respiratorio de St George
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SpO ₂	Saturación Arterial Periférica de Oxígeno
UCSD Sob Questionnaire	Cuestionario de Dificultad Respiratoria de la Universidad de California San Diego
V/Q	Cociente/Relación Ventilación/Perfusión

Resumen ejecutivo

1. Descripción de la nominación

Nombre de la tecnología y número de nominación:

3382-Tresprostinil inhalado

La indicación para la cual fue nominada la tecnología

Hipertensión pulmonar (HP) asociada a Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Criterios de nominación

- B) Que no exista evidencia científica sobre su seguridad y eficacia clínica
- C) Que no exista evidencia científica sobre su efectividad clínica.

2. Pregunta de política y pregunta de investigación

¿En Colombia, con base en la evidencia científica disponible sobre la eficacia, efectividad clínica y seguridad, la aplicación de treprostinil inhalado para personas con HP asociado a EPOC debería ser excluida de la financiación con recursos públicos asignados a la salud?

3. Metodología

La metodología para el análisis de la exclusión se basó en una revisión sistemática de la literatura (RSL) a partir de una pregunta de investigación siguiendo la estrategia PICO. Se incluyeron RSL de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA), ECA y estudios de cohorte en pacientes adultos con EPOC-HP (Grupo 3), diagnosticada mediante cateterismo derecho. Se priorizó la evidencia de eficacia (cambio en la distancia caminada en 6 minutos, 6MWD) y seguridad (eventos adversos graves, SAE, y mortalidad). De manera complementaria se revisó evidencia proveniente de la vigilancia postcomercialización.

La búsqueda de literatura se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, Embase, Cochrane y Google Scholar. Para esto se diseñó una estrategia de

búsqueda genérica, que combinó el uso de vocabulario controlado, incluyendo términos MeSH (Medical Subject Headings) y Emtree (Embase Subject Headings), junto con términos libres relacionados con EPOC y treprostinil.

Los estudios fueron tamizados y seleccionados por dos evaluadores de manera independiente, inicialmente por título y abstract, y los seleccionados en este proceso se revisaron en texto completo. Las discrepancias fueron resueltas por consenso entre los evaluadores.

Los estudios seleccionados fueron evaluados por riesgo de sesgo utilizando la herramienta Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) para los ECA, ROBIS para las RSL y JBI para estudios de cohortes. La confianza en la evidencia se determinó mediante el enfoque GRADE, de allí se generó una recomendación de política sobre la exclusión del treprostinil por parte de todo el grupo desarrollador.

4. Resultados

Se identificó un total de cuatro estudios relevantes provenientes de cinco artículos, los cuales se incluyeron en la síntesis de evidencia: una revisión sistemática de la literatura (RSL) (Alqarni *et al.* 2023) y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) principal (el estudio PERFECT, incluyendo su análisis post hoc) y dos estudios observacionales de cohorte (Bajwa *et al.* y Faria-Urbina *et al.*).

Metodológicamente, el estudio más robusto, el ECA PERFECT, fue catalogado con un alto riesgo de sesgos debido a la falta de datos de resultados completos, ya que el estudio fue terminado prematuramente por la incidencia de eventos adversos, y su certeza en la evidencia fue catalogada como muy baja.

En el análisis de eficacia, el estudio clínico aleatorizado PERFECT se terminó prematuramente por un balance riesgo-beneficio desfavorable, donde se aleatorizaron en el primer periodo 64 pacientes (n=32 expuestos a treprostinil y n=32 a placebo), sin demostrar mejoras en la distancia caminada (6MWD) a la semana 12: el cambio medio fue de -4.47 m en el brazo treprostinil inhalado (iTRE) (n=38 evaluables) frente a -5.14 m en el brazo placebo (n=42). Esta conclusión fue respaldada por la RSL de Alqarni *et al.*, que tampoco encontró mejoras en la capacidad de ejercicio con diferentes

prostaciclina inhalada. Respecto a los estudios observacionales, Bajwa *et al.* y Faria-Urbina *et al.* reportaron resultados exploratorios con un tamaño muestral muy reducido, limitando su significado clínico y certeza de la evidencia muy baja. Faria-Urbina *et al.* (n=22) reportaron una mejoría significativa en la 6MWD (n=11) de +65 m (p=0.022), mientras que estudio de Bajwa *et al.* (n=9) no encontró cambios estadísticamente significativos (p≥0.14) en la 6MWD, con un cambio mediano de apenas 19 m (204 m a 270 m).

En cuanto a la seguridad, los resultados del estudio PERFECT demostraron que la incidencia de eventos adversos graves (SAEs) fue significativamente mayor en el grupo iTRE (25.8%) frente al placebo (10.3%), lo que motivó la terminación anticipada del estudio por un balance riesgo-beneficio desfavorable. Los SAEs reportados con mayor frecuencia en pacientes expuestos a iTRE incluyeron la exacerbación de la EPOC (4.5%) y, durante la fase de pre-selección (n=108), la insuficiencia respiratoria aguda (2.8%) y exacerbación de la EPOC (1.9%). Además, se confirmó el riesgo de mortalidad, ya que se registraron cinco muertes en el grupo iTRE y ninguna en el grupo placebo, ocurriendo todas las muertes en pacientes con una capacidad de Difusión Pulmonar del Monóxido de Carbono (DLCO) basal severamente reducida (≤25% predicho).

5. Alertas de seguridad (Vigilancia post-comercialización)

Las principales acciones farmacológicas de treprostinil son la vasodilatación directa de los lechos vasculares arteriales pulmonares y sistémicos, y la inhibición de la agregación plaquetaria. Se sabe que 332 medicamentos interactúan con el treprostinil, junto con 7 interacciones con otras enfermedades. Del total de interacciones medicamentosas, 39 son graves, 289 moderadas y 4 leves (1)

6. Análisis de la evidencia enviada por el nominador y análisis de objeciones

- La evidencia enviada por el nominador hace parte de los estudios incluidos en la sección de resultados y se presenta en el numeral 4 (resultados).
- No hubo objeciones a la presentación de esta nominación.

7. Recomendación(es) de política

Con base en los criterios de nominación B y C, se recomienda excluir de la financiación con recursos públicos de la salud el treprostín inhalado para el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC-HP).

8. Consideraciones a tener en cuenta para el análisis de la recomendación

Esta recomendación se emite teniendo en cuenta el probable riesgo en aspectos de seguridad del treprostín en pacientes con HP secundaria a EPOC y basado en:

- Riesgo de seguridad reportado en el estudio central: La terminación temprana del ensayo PERFECT debido a problemas de seguridad, con incidencia significativamente mayor de eventos adversos graves y mayor riesgo de mortalidad.
- La alta tasa de datos faltantes (superior al 15% para el desenlace primario) introduce un alto riesgo de sesgos de desgaste y deserción diferencial en contra del grupo de tratamiento activo (Dominio 3 de RoB 2), lo cual limita aún más la interpretación de cualquier posible beneficio en desenlaces de efectividad.
- Delimitación de la exclusión: La recomendación de exclusión se aplica estrictamente a la población EPOC-HP (Grupo 3). No es aplicable a otras indicaciones aprobadas por INVIMA, como la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP, Grupo 1) o la Hipertensión Pulmonar asociada a Enfermedad Pulmonar Intersticial (PH-ILD, otro subgrupo del Grupo 3), donde iTRE ha demostrado eficacia (e.g., estudio INCREASE).
- Coherencia con Guías de Práctica Clínica (GPC): La exclusión es pertinente y coherente con las directrices internacionales (GOLD 2025 y ESC/ERS 2022) que generalmente desaconsejan o no recomiendan el uso rutinario de vasodilatadores pulmonares sistémicos en EPOC-HP.

1. Alcance

1.1 Identificación de la nominación

1.1.1 Identificación y descripción del criterio o criterios de exclusión por los cuales fue nominada la tecnología

Esta información ha sido tomada de la nominación presentada en el portal mi vox populi:

Nombre y número de la exclusión: 3382-Tresprostinil inhalado

Nominador

Víctor Alonso Ríos Carrasquilla
Persona Natural; Personal de la salud

Nombre la enfermedad o condición de salud que motiva la nominación de exclusión de la tecnología

J440 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con infección aguda de las vías respiratorias inferiores
J441 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con exacerbación aguda, no especificada
J448 Otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas especificadas
J449 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, no especificada

Criterios de nominación

B) Que no exista evidencia científica sobre su seguridad y eficacia clínica
C) Que no exista evidencia científica sobre su efectividad clínica.

Información adicional u observaciones

Este criterio es en CONTRA de la SEGURIDAD.

En el estudio PERFECT se presentaron efectos secundarios en pacientes con EPOC de moderados a graves, incluso muerte aparentemente no atribuibles al uso del medicamento; sin embargo, hubo reporte previo de exacerbación de EPOC. Los resultados de este estudio no respaldan la inhaloterapia con treprostinil como una opción terapéutica viable en pacientes con **EPOC-HP**.

Comparadores:

- Treprostinil inyectable
- Sildenafil
- Riociguat

En el estudio PERFECT se presentaron efectos secundarios en pacientes con EPOC de moderados a graves, incluso muertes aparentemente no atribuibles al uso del medicamento; sin embargo, hubo reporte previo de exacerbación de EPOC. Los resultados de este estudio no respaldan la inhaloterapia con treprostinil como una opción terapéutica viable en pacientes con **EPOC-HP**.

Criterio B

Que no exista evidencia científica sobre su seguridad y eficacia clínica.

Definición operativa: De acuerdo con el documento "*Método para fase 2 PTC de análisis técnico-científico*", se considera que una tecnología en términos de eficacia y seguridad no presenta información generada de estudios de investigación en salud basados en un método objetivo, explícito y reproducible; aquella que presentando esta información no permite predecir los resultados en salud para los cuales fue diseñada o no permite establecer su grado de seguridad; o cuenta con nueva evidencia que demuestra su ineficacia o inseguridad para uso en humanos, preferentemente comparada con otras tecnologías disponibles en el país

Criterio C

Que no exista evidencia científica sobre su efectividad clínica

Definición operativa: Aquella tecnología que no cuente con evidencia científica sobre su efectividad clínica o que los resultados de los estudios comparativos

evidencien que su efectividad clínica es inferior frente a las alternativas disponibles.

Evidencia aportada por el nominador: El estudio PERFECT es un ensayo clínico diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de treprostinil inhalado en pacientes con hipertensión pulmonar precapilar asociada a EPOC, analizando su impacto sobre la capacidad funcional (distancia en la caminata de 6 minutos), parámetros hemodinámicos pulmonares y tolerancia clínica, con el objetivo de explorar el papel de terapias vasodilatadoras pulmonares en un fenotipo de HP del grupo 3 seleccionado.

1.1.2 Identificación y descripción de la tecnología nominada con sus características e indicación.

Nombre de la tecnología

Treprostinil

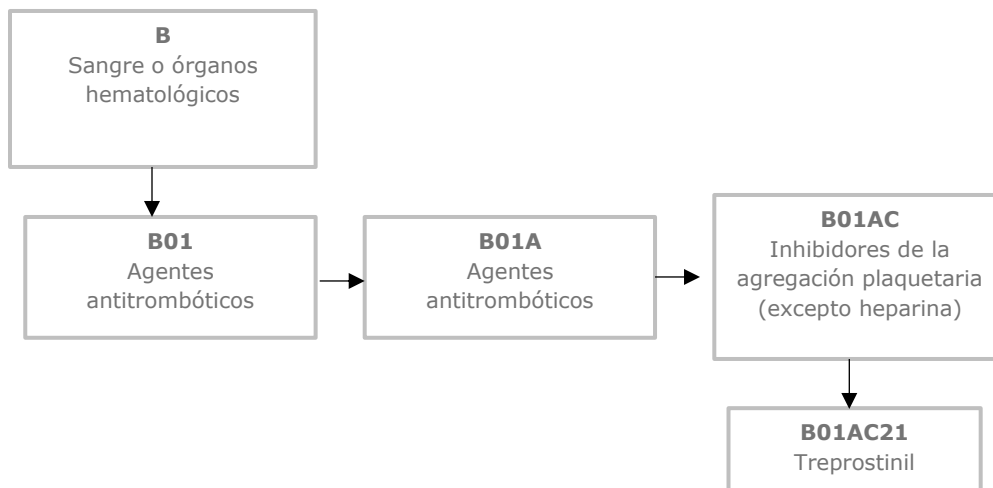
Clasificación de la tecnología

Medicamento

Descripción de la tecnología (intervención)

Treprostinil es un análogo de la prostaciclina perteneciente a los inhibidores de la agregación plaquetaria (excepto heparina) ATC B01AC21

Figura 1. Clasificación ATC para la tecnología de interés



Las principales acciones farmacológicas de treprostinil son la vasodilatación directa de los lechos vasculares arteriales pulmonares y sistémicos, y la inhibición de la agregación plaquetaria.

Inidcaciones en Colombia

La forma farmacéutica inhalada, está indicada para el tratamiento de:

Hipertensión arterial pulmonar (*pulmonary arterial hypertension*, PAH; grupo 1 de la OMS) para mejorar la capacidad del ejercicio. Los estudios que establecen la eficacia incluyeron, predominantemente, a pacientes con síntomas de la clase funcional III de la Asociación del Corazón de Nueva York (New York Heart Association, NYHA) y etiologías de PAH idiopática o hereditaria (56 %) o PAH asociada con enfermedades del tejido conjuntivo (33 %).

Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar intersticial (*Pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease*, PH-ILD; grupo 3 de la OMS) para mejorar la capacidad de ejercicio. El estudio que estableció la efectividad incluyó predominantemente a pacientes con etiología de neumonía intersticial idiopática (*interstitial pneumonia*, IIP) (45 %), incluidas fibrosis pulmonar idiopática (*idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF), fibrosis pulmonar

combinada y enfisema (*combined pulmonary fibrosis and emphysema*, CPFE) (25 %) y enfermedad del tejido conjuntivo del Grupo 3 de la OMS.

Administración

La solución estéril para inhalación oral se presenta en ampolla de 2,9 ml que contiene 1.74 mg de treprostinilo (0.6 mg por ml). Debe administrarse sin diluir, tal como se dispensa. Una única inhalación proporciona aproximadamente 6 mcg de treprostinil.

Advertencias y precauciones

- Riesgo de hipotensión sintomática. El treprostinil es un vasodilatador pulmonar y sistémico. En pacientes con presión arterial sistémica baja, el tratamiento puede producir hipotensión sintomática.
- Riesgo de hemorragia. Treprostinil inhibe la agregación plaquetaria y aumenta el riesgo de hemorragia.
- Efecto de otros fármacos sobre treprostinil. La administración concomitante de un inhibidor de la enzima 2C8 del citocromo P450 (CYP) (p. ej., gemfibrozilo) puede aumentar la exposición (tanto $C_{máx}$ como AUC) a Treprostinil, la administración conjunta de un inductor enzimático del CYP2C8 (p. ej., rifampicina) puede disminuir la exposición a treprostinilo. Es probable que el aumento de la exposición aumente los eventos adversos asociados con la administración de Treprostinil, mientras que es probable que la disminución de la exposición reduzca la eficacia clínica.
- Broncoespasmo. Al igual que otras prostaglandinas inhaladas, treprostinil puede causar broncoespasmo agudo. Los pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), o con otra hiperreactividad bronquial, tienen un mayor riesgo de sufrir broncoespasmos. Se debe asegurar que los pacientes reciban un tratamiento óptimo para la enfermedad reactiva de las vías respiratorias antes y durante el tratamiento con la solución para inhalación.

Interacciones farmacológicas (1)

- Riesgo aumentado de hipotensión sistémica con: diuréticos, antihipertensivos u otros vasodilatadores.
- Aumento del riesgo de hemorragia con: antiagregantes plaquetarios (incluyendo AINEs) y anticoagulantes.
- Aclaramiento plasmático de treprostinil, reducido por: furosemina.
- Ajustar dosis con: inhibidores (gemfibrozilo, trimetoprim y deferasiroxi) o inductores del CYP2C8 (rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan).

Se sabe que 332 medicamentos interactúan con el treprostinil, junto con 7 interacciones con otras enfermedades. Del total de interacciones medicamentosas, 39 son graves, 289 moderadas y 4 leves.

1.2 Identificación y descripción del criterio o criterios de exclusión por los cuales fue nominada la tecnología

La enfermedad para la cual fue nominada la tecnología de salud es para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en el contexto de la complicación hipertensión pulmonar (HP), formalmente definido por la OMS como "Hipertensión Pulmonar, Grupo 3: asociada a Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica" o EPOC-HP, los CIE-10 que el nominador relaciona son los siguientes códigos:

- J440 enfermedad pulmonar obstructiva crónica con infección aguda de las vías respiratorias inferiores
- J441 enfermedad pulmonar obstructiva crónica con exacerbación aguda, no especificada,
- J448 otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas especificadas
- J449 enfermedad pulmonar obstructiva crónica, no especificada

En el contexto descrito de la enfermedad, se adiciona el siguiente código CIE 10: "I27.23 Hipertensión pulmonar debida a enfermedades pulmonares e hipoxia".

1.2.1 Definición

Para este numeral se describen los aspectos clave de la interacción fisiopatológica y las implicaciones clínicas de la Enfermedad Pulmonar

Obstructiva Crónica (EPOC) y la Hipertensión Pulmonar (HP) asociada, que corresponde al Grupo 3 de la clasificación de la OMS:

La EPOC es una condición respiratoria común, heterogénea, prevenible y tratable, caracterizada por síntomas respiratorios persistentes y una limitación progresiva del flujo aéreo, generalmente causada por una respuesta inflamatoria anormal en las vías aéreas (bronquitis, bronquiolitis) y/o los alvéolos (enfisema) a partículas o gases nocivos, especialmente el humo del tabaco (2).

El documento de La Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD, por sus siglas en inglés) para el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la EPOC, se ha desarrollado para profesionales sanitarios con base en la mejor información científica disponible. Este documento global, basado en la evidencia, se utiliza como herramienta para implementar programas de gestión eficaces basados en los sistemas sanitarios locales de todo el mundo. Cada año, el comité científico de GOLD actualiza el informe GOLD mediante un proceso de revisión científica estándar que se realiza dos veces al año (2).

La GOLD 2025 enfatiza que la EPOC no es una única entidad, sino un síndrome multicausal compuesto por múltiples mecanismos patológicos que interactúan entre sí, incluyendo daño estructural, inflamación crónica, alteración vascular y envejecimiento acelerado pulmonar. Este enfoque multidimensional se denomina GETomics (Gen—Environment—Time), subrayando que la EPOC surge de la interacción entre susceptibilidad genética, exposiciones ambientales y tiempo de exposición (2–4).

La obstrucción es poco reversible y se confirma mediante espirometría ($FEV1/FVC < 0,70$ post-broncodilatador) (5).

La hipertensión pulmonar se define como una presión arterial pulmonar media (PAPm) > 20 mmHg en reposo (6). Según la OMS se clasifica según en las entidades clínicas asociadas a la HP, con base en mecanismos fisiopatológicos similares, presentación clínica, características hemodinámicas y estrategias terapéuticas. Teniendo en cuenta las modificaciones de la GPC de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Respiratoria Europea (ERC, por sus siglas en inglés) del 2022, la HP se clasifica de la siguiente manera (6):

- Grupo 1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)
- Grupo 2. HP asociada a cardiopatía izquierda
- Grupo 3. HP asociada a enfermedades pulmonares y/o hipoxia
- Grupo 4. HP asociada a obstrucciones arteriales pulmonares
- Grupo 5. HP de mecanismo desconocido o multifactorial

Particularmente, la HP asociada a enfermedades pulmonares y/o hipoxia (Grupo 3) incluye aquellas enfermedades pulmonares parenquimatosas como la enfermedad pulmonar obstructiva (ej, EPOC, entre otras), la enfermedad pulmonar restrictiva (ej, Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa o EPID, entre otras), la enfermedad pulmonar con patrón mixto (restrictivo y obstructivo), los síndromes de hipoventilación y la hipoxia sin enfermedad pulmonar (ej, gran altitud) (6).

1.2.2 Hipertensión Pulmonar Asociada a EPOC (EPOC-HP)

Fisiopatología de la EPOC-HP

La vasoconstricción hipóxica crónica es el mecanismo primario de HP en EPOC. La hipoxemia sostenida estimula vasoconstricción arteriolar pulmonar como mecanismo compensatorio inicial; sin embargo, cuando esta persiste, genera remodelado vascular patológico con (7-11):

- Hipertrofia de la media muscular arterial.
- Pérdida del lecho capilar alveolar por destrucción enfisematosa.
- Fibrosis intimal y remodelado estructural permanente.
- Incremento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP).

Estos cambios pueden evolucionar hacia cor pulmonale (insuficiencia cardíaca derecha) en pacientes con EPOC severa e hipoxemia prolongada.

Prevalencia y clasificación de la EPOC-HP

El 25 a 30 % de los pacientes con EPOC presentan HP (mPAP >20 mmHg por cateterismo derecho) y 5 % de los pacientes con EPOC severa (PVR >5 Wood units) presentan aumento desproporcionado de la resistencia vascular pulmonar (12,13).

Diagnóstico de EPOC-HP

El diagnóstico de la hipertensión pulmonar (HP) asociada a EPOC se establece con base en una evaluación multimodal que incluye:

- Ecocardiografía con estimación de presión sistólica del ventrículo derecho.
- Biomarcadores: NT-proBNP elevado.
- TAC de tórax: relación arteria pulmonar/aorta >1 .
- Confirmación: cateterismo cardíaco derecho (mPAP >20 mmHg) (14).

Tratamiento de EPOC-HP

La piedra angular del tratamiento de EPOC-HP es la optimización de la oxigenación, no vasodilatadores pulmonares (14):

- **Oxigenoterapia prolongada:** indicada si $\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg o $\text{SaO}_2 \leq 88\%$ en reposo o ejercicio. Mejora la supervivencia, reduce la progresión de la hipertensión pulmonar y evita la necesidad de vasodilatadores (14).
- **Manejo de exacerbaciones:** control de infecciones y normalización del intercambio gaseoso (14).
- **Tratar comorbilidades cardiovasculares:** arritmias, isquemia miocárdica (14,15)

Tratamiento no indicado en EPOC-HP

Vasodilatadores Pulmonares: Evidencia actual y limitaciones

La evidencia científica actual no respalda el uso rutinario de vasodilatadores sistémicos en EPOC, incluso con HP leve o moderada. La razón fundamental radica en el mecanismo fisiopatológico distintivo de la EPOC-HP:

Óxido Nítrico (ON) Inhalado: contraindicado en EPOC ya que provoca vasodilatación selectiva en zonas bien perfundidas pero mal ventiladas, empeorando el cociente ventilación/perfusión (V/Q) y ocasionando hipoxemia paradójica (16).

GOLD 2025 enfatiza que el desequilibrio V/Q inherente a la EPOC hace que la vasodilatación sistémica sea contraproducente. Los vasodilatadores pulmonares selectivos que podrían ser útiles en hipertensión arterial pulmonar idiopática (mPAP >25 mmHg) no son aplicables a EPOC porque (12–14):

- La mayoría de los aumentos de presión en EPOC-HP son leves a moderados (20-25 mmHg).
- El mecanismo es vasoconstricción hipóxica, no remodelado vascular proximal.
- La corrección de la hipoxemia es más efectiva que los vasodilatadores.

Recomendación GOLD 2025: *"Evitar fármacos vasodilatadores sistémicos en EPOC con hipertensión pulmonar leve a moderada. Reservar uso compasivo en centros especializados solo si EPOC-HP severa (mPAP >30 mmHg) y tras optimizar oxigenación (2)."*

Inhibidores de Fosfodiesterasa-5 (Sildenafil, Tadalafil): ECA FIRST STEP y posterior DOMINO demostraron ausencia de beneficio funcional significativo en capacidad de ejercicio o síntomas (17,18).

- **Hallazgos:** no mejoró la tolerancia al ejercicio ni redujo las exacerbaciones.
- **Riesgos:** hipotensión sistémica, deterioro del intercambio gaseoso, efectos adversos gastrointestinales.
- **Conclusión:** No recomendados en EPOC salvo hipertensión pulmonar severa confirmada (mPAP >30 mmHg) bajo supervisión especializada (2) .

Agonistas de Receptores de Prostaciclina (Treprostinil Inhalado)

- Ensayo PERFECT (2024): estudio multicéntrico que evaluó treprostinil inhalado en EPOC con hipertensión pulmonar (12–14,19).
- Resultados: no demostró beneficio clínico significativo en capacidad de ejercicio medida por prueba de caminata de 6 minutos ni en síntomas (12–14,19).
- Efectos adversos: tos, irritación de vías aéreas, potenciales eventos adversos (12–14,19).

- Conclusión GOLD 2025: No recomendado en práctica clínica rutinaria (12–14,19).

1.2.3 Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Carga de la enfermedad

La EPOC es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, con una prevalencia global estimada entre 10-13% en adultos mayores de 40 años. Es la tercera causa de muerte en el mundo, responsable de más de 3 millones de muertes anuales y una carga significativa de años de vida ajustados por discapacidad (DALYs). La mayoría de los casos y muertes ocurren en países de ingresos bajos y medios. La EPOC genera un alto costo económico y social, y su prevalencia sigue aumentando debido al envejecimiento poblacional y la persistencia de factores de riesgo (25–27).

Prevalencia y mortalidad

En Latinoamérica la prevalencia de EPOC en adultos mayores de 40 años varía entre 6 % y 20 %, con un promedio regional de alrededor del 8,9 %. Países como México, Brasil y Colombia presentan tasas particularmente altas. La EPOC es una de las principales causas de muerte y discapacidad en la región, con un impacto económico y social considerable (28–30).

En Colombia el estudio PREPOCOL reportó una prevalencia nacional del 8,9% en adultos ≥ 40 años, con variaciones entre ciudades (6,2% en Barranquilla hasta 13,5% en Medellín). Factores asociados incluyen edad avanzada, sexo masculino, tabaquismo, exposición al humo de leña y bajo nivel educativo. El subdiagnóstico es alto: solo el 2,8% tenía diagnóstico médico previo (29,31–33).

La EPOC genera una alta carga de DALYs y muertes prematuras, especialmente en países de ingresos bajos y medios. En Latinoamérica, la tasa de DALYs por 100,000 habitantes en 2019 fue de 1214,7 en América Central y 453,5 en América del Sur (25,34).

Tabla 1. Carga epidemiológica de la EPOC a nivel global

Región/Indicador	Prevalencia y datos clave
Prevalencia mundial	10.3% de adultos ≥ 40 años; tercera causa de muerte global
Mortalidad	3 millones de muertes/año; proyección 600 millones de casos para 2050
Latinoamérica (PLATINO)	7.8-19.7% según país (Uruguay > México)
Colombia	6-10% en mayores de 40 años; alto subdiagnóstico; exposición a biomasa
Carga DALY	74 millones de años de vida ajustados (2019); incremento 25% desde 1990

Fuente: elaboración propia a partir de (29,31–33).

Causas y factores de riesgo

La EPOC resulta de la interacción gen-ambiente-tiempo (GETomics), donde exposiciones ambientales prolongadas interactúan con susceptibilidad genética y procesos de envejecimiento pulmonar (35,36).

Factores Ambientales

- Tabaquismo: responsable del 80-90% de los casos en países de altos ingresos. La exposición pasiva también deteriora la función pulmonar, aunque no todos los fumadores desarrollan EPOC.
- Exposición a contaminantes: Incluye contaminación del aire (interna y externa), exposición a biomasa (cocina y calefacción), y polvos o gases ocupacionales, causa predominante en América Latina, África y Asia. Las mujeres están desproporcionadamente expuestas por uso de leña o carbón en la cocina (37–40).

Exposición ocupacional

- Polvo mineral, humos metálicos, disolventes orgánicos y pesticidas (36).

Infecciones respiratorias en infancia

- Particularmente por virus respiratorios e *Haemophilus influenzae*, alteran el desarrollo pulmonar y predisponen a limitación ventilatoria en la adultez (35).

Factores genéticos

- Deficiencia de alfa-1-antitripsina y antecedentes familiares (41,42) .

Comorbilidades asociadas a EPOC

Enfermedades cardiovasculares: hipertensión sistémica, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arritmias auriculares (fibrilación auricular es frecuente en EPOC avanzada)(15).

Trastornos metabólicos: síndrome metabólico, diabetes tipo 2, dislipidemia (20).

Alteraciones músculoesqueléticas: osteoporosis (por sedentarismo y corticosteroides sistémicos), sarcopenia muscular respiratoria y periférica (21).

Trastornos mentales: depresión y ansiedad, frecuentes en 30-40% de los pacientes, asociadas a mala adherencia terapéutica (22).

Neoplasias: cáncer de pulmón (riesgo 4-6 veces mayor en fumadores con EPOC) (23,24).

Gastroesofágicas: reflujo gastroesofágico asociado con aspiración microaspiraciones y exacerbaciones recurrentes (2).

Fisiopatología

La EPOC implica una interacción compleja entre inflamación crónica, estrés oxidativo, remodelado estructural y alteraciones vasculares pulmonares (36,39,43).

• Mecanismos Inflamatorios e Inmunológicos

La exposición crónica a humo y partículas tóxicas activa macrófagos, neutrófilos y linfocitos CD8+, liberando citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-8, IL-1 β) que perpetúan la inflamación sistémica. El estrés oxidativo resultante generado por radicales libres y especies reactivas de oxígeno, junto con el desequilibrio proteasa/antiproteasa, provoca destrucción progresiva del tejido elástico y pérdida de retracción pulmonar (44).

• Alteraciones Estructurales

Bronquiolitis obliterante: engrosamiento de la pared bronquiolar con fibrosis e infiltrado inflamatorio persistente, reduciendo el diámetro de la luz.

Enfisema: destrucción de septos alveolares y reducción de la superficie de intercambio gaseoso, conduciendo a hiperinsuflación y atrapamiento aéreo.

Hiperinsuflación dinámica: aumento del volumen residual que reduce la capacidad inspiratoria, incrementando el trabajo respiratorio e intensificando la disnea progresiva (43,45,46).

- **Alteraciones del Intercambio Gaseoso**

La inflamación crónica deteriora la membrana alveolocapilar, ocasionando hipoxemia e hipercapnia. En estadios avanzados, estos trastornos desencadenan respuestas vasculares que culminan en hipertensión pulmonar secundaria (14).

Sintomatología

Síntomas Cardinales

Los pacientes presentan la tríada característica (2,47-49):

- **Tos crónica:** presente desde los estadios iniciales, frecuentemente matinal. Refleja la bronquitis crónica subyacente e hipersecreción mucosa.
- **Expectoración persistente:** esputo mucoide, mucopurulento o francamente purulento en caso de colonización bacteriana.
- **Disnea progresiva:** especialmente al esfuerzo, que avanza según avanza la enfermedad. Relacionada con hiperinsuflación y limitación ventilatoria.

Síntomas Asociados (2,47-49)

- Sibilancias y opresión torácica.
- Fatiga y pérdida de peso involuntaria.
- Debilidad muscular respiratoria y periférica.
- Exacerbaciones agudas infecciosas o no infecciosas.

Infecciones Respiratorias Recurrentes (2,47-49)

Las exacerbaciones se asocian con infecciones virales y bacterianas. Los patógenos bacterianos más frecuentes son *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Pseudomonas aeruginosa*.

GOLD 2025 enfatiza que la colonización bacteriana crónica contribuye a progresión acelerada y recomienda:

- Vacunación sistemática (influenza, neumococo, RSV)
- Tratamiento dirigido en exacerbadores frecuentes
- Vigilancia de resistencia antimicrobiana (2)

Diagnóstico de la EPOC

Muchos estudios han demostrado que las guías internacionales, especialmente la GOLD, definen sistemáticamente el diagnóstico de EPOC mediante una relación FEV₁/FVC post-broncodilatador <0,7, combinada con los síntomas y el historial de exposición (48,50,51).

Tabla 2. Criterios diagnósticos integrales de EPOC

Criterio	Especificación	Significancia
Clínico	Disnea, tos, sibilancias, fatiga, limitación funcional	Inicio de investigación
Espirométrico	FEV ₁ /FVC <0.7 post-BD	Diagnóstico confirmado
Grado GOLD (1-4)	FEV ₁ % predicho	Severidad obstructiva
Pre-EPOC / PRISm	Síntomas ± daño estructural sin obstrucción fija (FEV ₁ /FVC ≥0.7)	Riesgo progresión
Imagenología	TACAR: enfisema, atrapamiento, bronquiectasias	Fenotipo estructural
Laboratorio	AATD: niveles séricos, genotipificación si AAT <57 μmol/L	Descartar causa hereditaria
Biomarcadores	Eosinófilos ≥300/μL	Guía terapéutica (ICS)

FEV₁: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo, FVC: Capacidad Vital Forzada, BD: broncodilatador, PRISm: preserved ratio impaired spirometry.

Fuente: elaboración propia a partir de (48,50,51).

Evaluación de Disnea: Escala MRC Modificada (mMRC)

La disnea progresiva es el síntoma cardinal. Su gradación guía la intensidad terapéutica (48,50–52):

- Grado 0: Disnea solo con ejercicio intenso
- Grado 1: Disnea al andar rápido o subir cuevas
- Grado 2: Se detiene por disnea al caminar al ritmo de sus pares en terreno plano
- Grado 3: Detención espontánea tras caminar aproximadamente 100 metros en terreno plano
- Grado 4: Disnea al vestirse o hablar; imposibilidad de abandonar el domicilio solo

Clasificación de severidad espirométrica (GOLD 2025)

La severidad de la obstrucción se clasifica según FEV₁ post-broncodilatador (% del valor predicho), una vez confirmado FEV₁/FVC <0.7 (44,53–56).

Tabla 3. Clasificación espirométrica de severidad GOLD 2025

Grado GOLD	FEV ₁ (% predicho)	Descripción
GOLD 1 — Leve	≥80%	Obstrucción leve; poca limitación funcional
GOLD 2 — Moderada	50-79%	Disnea moderada de esfuerzo; tos crónica frecuente
GOLD 3 — Grave	30-49%	Disnea marcada incluso con actividades ligeras
GOLD 4 — Muy grave	<30%	Insuficiencia respiratoria crónica; cor pulmonale

Fuente: elaboración propia a partir de (44,53–56)

Nota: Esta clasificación describe el grado de obstrucción, no la gravedad clínica global, que debe evaluarse integrando síntomas y riesgo de exacerbaciones (44,53–56).

Cuestionario CAT™

Es un cuestionario de 8 ítems que evalúa el estado de salud de los pacientes con EPOC, que va con un puntaje entre 0 y 40, entre más puntaje mayor compromiso (57).

Clasificación clínica integrada: grupos GOLD ABE (2025)

Desde GOLD 2023 y reafirmado en GOLD 2025, la valoración completa combina grado espirométrico, síntomas y frecuencia de exacerbaciones (58–61).

Tabla 4. Clasificación clínica integrada GOLD ABE 2025 y recomendaciones iniciales

Grupo	Síntomas (mMRC/CAT)	Exacerbaciones/año	Tratamiento inicial
A	Leves (mMRC 0-1, CAT <10)	0-1 sin hospitalización	Broncodilatador único
B	Moderados-graves (mMRC ≥2, CAT ≥10)	0-1 sin hospitalización	LABA o LAMA
E	Cualquier síntoma	≥2 o ≥1 hospitalización	LABA+LAMA ± ICS

Fuente: elaboración propia a partir de (58–61).

Prevención y tratamiento integral de la EPOC

Prevención primaria y secundaria (52,62–64)

- **Cese total del tabaquismo:** intervención más efectiva; mejora la progresión y supervivencia.
- **Reducción de exposición a biomasa y contaminantes:** especialmente en áreas rurales.
- **Vacunación sistemática:** influenza, neumococo 13-valente y 23-valente, RSV, Tdap, herpes zóster.
- **Rehabilitación pulmonar precoz:** incluso en estadios iniciales mejora la capacidad funcional.

- **Educación del paciente:** automanejo, técnica inhalatoria, reconocimiento de exacerbaciones.

Tratamiento No Farmacológico (14,63–66)

- **Oxigenoterapia:** indicada si $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$ o $\text{SaO}_2 \leq 88\%$ en reposo. Mejora supervivencia y retrasa progresión de complicaciones como hipertensión pulmonar.
- **Ventilación no invasiva (VNI):** en hipercapnia persistente ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) o exacerbaciones graves. Reduce mortalidad y reingresos hospitalarios.
- **Rehabilitación pulmonar:** programa estructurado de ejercicio aeróbico y entrenamiento de resistencia, educación nutricional y apoyo psicosocial. Mejora disnea, capacidad funcional y calidad de vida.
- **Actividad física:** ejercicio regular presencial o virtual adaptado a la capacidad del paciente.
- **Nutrición:** manejo de desnutrición y sarcopenia.

Tratamiento Farmacológico

Los inhaladores LABA actúan vía receptores β_2 -adrenérgicos y los LAMA vía receptores muscarínicos M3, produciendo broncodilatación complementaria (18,67,68). La combinación dual es más efectiva en reducción de exacerbaciones que la monoterapia (2,58,69–74).

Tabla 5. Broncodilatadores de Acción Prolongada

Clase	Ejemplos	Indicación/Referencia
LABA	indacaterol, vilanterol	Primera línea: mejoría sintomática (80-84, 909-917)
LAMA	tiotropio, umeclidinio	Primera línea: reducción exacerbaciones (80-84, 909-917)
LABA+LAMA	umeclidinio/vilanterol	Síntomas persistentes o exacerbadores (698)

Fuente: elaboración propia a partir de (2,58,69–74).

Corticoides Inhalados (CSI)

Los CSI deben dosificarse según fenotipo inflamatorio (eosinófilos) para evitar sobretratamiento y complicaciones infecciosas (24).

Tabla 6. Corticoides Inhalados

Indicación	Especificación
Eosinófilos $\geq 300/\mu\text{L}$	Triple terapia LABA+LAMA+ICS recomendada (496, 699)
≥ 2 exacerbaciones/año	ICS indicado; reduce mortalidad (699-701)

GOLD 4 (FEV ₁ <30%)	Triple terapia reduce exacerbaciones y mortalidad (701)
--------------------------------	---

Fuente: elaboración propia a partir de (24).

Fármacos Antiinflamatorios Emergentes

- **Ensifentrina (inhibidor dual PDE3/4):** broncodilatador con propiedades antiinflamatorias. En investigación avanzada como alternativa a ICS en fenotipo no eosinofílico (61,75).
- **Dupilumab (anticuerpo anti-IL-4Ra):** molécula biológica indicada en fenotipo eosinofílico o bronquitis crónica con eosinofilia. Mejora calidad de vida y reduce exacerbaciones en subgrupo seleccionado (61,75).

Fármacos de reducción de exacerbaciones

- Roflumilast (PDE4) Bronquitis crónica severa (FEV₁ <50%) + exacerbaciones
- Azitromicina No fumadores con ≥ 2 exacerbaciones/año
- N-acetilcisteína Fenotipo bronquítico con tos productiva crónica
- Erdosteína Tos productiva persistente; ligero efecto mucolítico (75–78)

Vasodilatadores pulmonares

A pesar de la presencia de hipertensión pulmonar en 25-30 % de los pacientes con EPOC, los vasodilatadores pulmonares sistémicos NO son terapia de primera línea en EPOC, incluso con HP moderada. La razón está en la fisiopatología distintiva (2,12–14,19,79,80):

- **Mecanismo V/Q diferente:** En hipertensión pulmonar idiopática (HAP), el problema es vasoconstricción proximal de vasos grandes. En EPOC, el aumento de presión es consecuencia de hipoxemia crónica de vías aéreas enfermas con trastorno V/Q. Los vasodilatadores empeoran la relación V/Q al dilatar lechos capilares en zonas mal ventiladas.
- **Sin evidencia de beneficio funcional:** Ensayos de fase III (FIRST STEP, DOMINO) con sildenafil y estudios con tadalafil no demostraron mejora en capacidad de ejercicio, disnea o tasa de exacerbaciones.
- **PERFECT trial 2024 (Treprostinil inhalado):** Estudio multicéntrico que evaluó este agonista de prostaciclina inhalado específicamente en EPOC

con hipertensión pulmonar. Resultado: sin beneficio clínico significativo en prueba de caminata 6 minutos; efectos adversos frecuentes (tos, irritación de vías aéreas)(19).

Recomendación GOLD 2025

Optimizar oxigenación: oxigenoterapia prolongada (primera línea absoluta).

Tratar exacerbaciones: evitar hipoxemia y retención de CO₂.

Controlar comorbilidades cardiovasculares: especialmente arritmias e isquemia.

Evitar vasodilatadores sistémicos en hipertensión pulmonar leve-moderada.

Considerar vasodilatadores solo en: EPOC-HP severa (mPAP >30 mmHg) confirmada por cateterismo, bajo supervisión de centro especializado en hipertensión pulmonar, y siempre tras optimizar oxigenación (19).

La exclusión de vasodilatadores del PBS colombiano para EPOC es clínicamente justificable y basada en evidencia GOLD 2025. El paso fisiopatológico clave es la corrección de hipoxemia, no la vasodilatación sistémica(2,12-14,19,79,80).

Monitoreo y seguimiento del EPOC

El seguimiento estructurado mejora la adherencia y permite ajuste terapéutico oportuno (2,81):

- **Frecuencia:** cada 3-6 meses según gravedad y control.
- **Parámetros:** técnica inhalatoria, adherencia, saturación de oxígeno, síntomas, exacerbaciones.
- **Espirometría:** anual como mínimo; más frecuente si cambios clínicos.
- **Derivación a rehabilitación:** indicada en todos los estadios para mejorar pronóstico.

2. Metodología para el análisis de los criterios de nominación

2.1 Pregunta de política

¿En Colombia, con base en la evidencia científica disponible sobre la eficacia, efectividad clínica y seguridad, la aplicación de treprostínil inhalado para personas con HP asociado a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), no especificada debería ser excluida de la financiación con recursos públicos asignados a la salud?

2.2 Pregunta de investigación

2.2.1 Refinamiento de pregunta de investigación

Si bien la solicitud inicial planteaba evaluar treprostínil en pacientes EPOC, el análisis del marco regulatorio indicó que la autorización sanitaria vigente por parte del INVIMA establece su uso únicamente para el tratamiento de la HP de los grupos 1 y 3, que incluye explícitamente la HP asociada a enfermedades pulmonares crónicas, dentro de las cuales se encuentra la EPOC. Por lo tanto, la evaluación de treprostínil en pacientes con EPOC solo es clínica y metodológicamente pertinente, además de regulatoriamente válida, cuando estos presentan HP asociada a la enfermedad (EPOC-HP) y no en la población general con EPOC sin compromiso vascular pulmonar. Es de aclarar, que como se describe en el apartado 1.2.3 sobre la descripción de la EPOC, es una enfermedad del adulto (principalmente en >40 años) asociada casi exclusivamente a exposiciones crónica (tabaco, biomasa) y remodelado pulmonar de larga duración; por lo que no se presenta como una entidad clínica válida en población pediátrica.

Adicionalmente, la revisión de la literatura científica, las guías de práctica clínica internacionales (incluyendo ESC/ERS), y la consulta con un experto temático en neumología, confirmaron que:

- La fisiopatología, pronóstico y respuesta al tratamiento farmacológico de la EPOC no son equivalentes a la de la EPOC-HP, siendo esta última una entidad con un fenotipo vascular específico que determina la elegibilidad para terapias dirigidas al eje de la prostaciclina, como el treprostínil.
- Los estudios clínicos que evalúan prostaciclina inhalada, incluido treprostínil, excluyen de forma sistemática a pacientes con EPOC sin HP confirmada, y cuando incluyen pacientes con enfermedades del grupo 3,

se circunscriben a poblaciones con HP demostrada mediante cateterismo cardíaco derecho o criterios equivalentes.

- La evidencia disponible no respalda el uso de treprostinil en EPOC sin HP, por lo cual mantener una pregunta amplia generaría conclusiones imprecisas, potencialmente erróneas y no aplicables a la práctica clínica ni al contexto regulatorio colombiano.
- Las guías de HP coinciden en que los tratamientos dirigidos a la vía de la prostaciclina no tienen evidencia sólida de eficacia clínica en EPOC-HP, y que su uso fuera de ensayos clínicos debe evaluarse con precaución debido al posible deterioro de la oxigenación y al riesgo de empeoramiento de la ventilación/perfusión, lo cual representa la real motivación de exclusión de este documento técnico.
- El estudio PERFECT, aportado por el nominador, es un ensayo clínico diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de treprostinil inhalado en pacientes con hipertensión pulmonar precapilar asociada a EPOC, analizando su impacto sobre la capacidad funcional (distancia en la caminata de 6 minutos), parámetros hemodinámicos pulmonares y tolerancia clínica, con el objetivo de explorar el papel de terapias vasodilatadoras pulmonares en un fenotipo de HP del grupo 3 seleccionado.

Desde el punto de vista metodológico, el refinamiento de la pregunta a adultos con EPOC-HP garantiza la validez externa de la síntesis de evidencia, al evaluar únicamente la población para la cual existe plausibilidad física y sustento farmacológico; la validez interna, al evitar la inclusión de estudios irrelevantes o poblaciones heterogéneas que puedan distorsionar los efectos estimados; y la pertinencia para la toma de decisiones en salud pública, en el marco del uso de recursos públicos del sistema de salud colombiano, armonizando el análisis con la indicación regulatoria vigente y con el estándar internacional de evaluación de tecnologías sanitarias.

En consecuencia, se consideró técnica y científicamente necesario acotar la pregunta de investigación a adultos con EPOC-HP, lo cual permite realizar una evaluación rigurosa, coherente con la normativa aplicable, con la práctica clínica especializada, con la mejor evidencia disponible y con la evidencia aportada por el nominador “estudio PERFECT” y los comparadores que sugiere (-Treprostinil inyectable, Sildenafil, Riociguat con la misma indicación para hipertensión

pulmonar), así como otros medicamentos con la misma indicación y disponibles en el país.

2.2.2 Pregunta de investigación

¿En Colombia, con base en la evidencia científica disponible sobre la eficacia, efectividad clínica y seguridad, la aplicación de treprostinil inhalado para personas con hipertensión pulmonar (HP) asociada a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), no especificada debería ser excluida de la financiación con recursos públicos asignados a la salud?

Población:	<p>Adultos mayores de 18 años con Hipertensión Pulmonar asociada a Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC-HP*).</p> <p>*Confirmación hemodinámica por cateterismo derecho (mPAP definido por criterio de los autores).</p>
Intervención:	<ul style="list-style-type: none"> Treprostinil Inhalado, independiente de la dosis, esquema de administración o duración del tratamiento, ya sea como monoterapia o en combinación con el cuidado estándar.
Comparador:	<ul style="list-style-type: none"> Cuidado estándar o usual (que incluye oxigenoterapia, rehabilitación pulmonar y/o la optimización del manejo de la EPOC) Antagonistas del receptor de endotelina: ambrisentan, bosentan o macitentan. Inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5): sildenafil o tadalafil. Estimuladores de guanilato ciclasa soluble (sGC): riociguat. Análogos de prostaciclina: treprostinil inyectable, iloprost, epoprostenol, selexipag. Placebo inhalado.
Desenlaces:	<p>Eficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> Cambio en 6-minute walk distance (6MWD). Cambios hemodinámicos: mPAP o PVR. Cambios en la oxigenación (PaO₂, SpO₂). Cambios en NT-proBNP. Cambios en síntomas (escala de Borg).

	<ul style="list-style-type: none"> • Calidad de vida: SGRQ, UCSD Sob Questionnaire u otro validado. • Actividad física medida por actigrafía. <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos graves (SAE). • Eventos adversos específicos: hemorragia pulmonar/hemoptisis, síncope, hipotensión ortostática, arritmias o deterioro de la clase funcional. • Efectos adversos relacionados con inhalación (broncoespasmo, tos persistente, entre otros). • Muerte.
--	--

2.3 Criterios de elegibilidad

2.3.1 Criterios de inclusión

- Por tipo de estudio: revisiones sistemáticas de la literatura de intervenciones (RSL) de experimentos clínicos aleatorizados (ECA). En caso de no identificar RSL se tuvo en cuenta los ensayos clínicos controlados con comparador, aleatorizados o no aleatorizados (incluyendo estudios de cohortes para aspectos de seguridad).
- Estudios en pacientes adultos con HP asociada a EPOC (EPOC-HP), correspondiente al grupo 3 OMS
- Estudios que incluyeran la evaluación de seguridad, eficacia y/o efectividad del uso de treprostinil inhalado; independiente de la dosis, esquema de administración o duración del tratamiento, ya sea como monoterapia o en combinación con el cuidado estándar.
- Estudios que hubieran incluido placebo o cuidado usual como comparador, así como comparadores activos, incluyendo el treprostinil inyectado y otras terapias dirigidas a la hipertensión pulmonar, entre ellas antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, estimuladores de la guanilato ciclasa soluble y análogos de prostaciclina.
- Estudios publicados en inglés, español o portugués.

2.3.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron los estudios con diseño de casos clínicos únicos, cartas al editor, opiniones, resúmenes de conferencias y editoriales, así como aquellos realizados en animales o in vitro. También aquellos estudios que incluían otras etiologías de HPr sin análisis separado o que no fuera posible extraer información específica para EPOC-HP.

2.4 Búsqueda de información

Para identificar las publicaciones que pudieran responder a la pregunta de investigación, se realizó una búsqueda sistemática de literatura en las siguientes bases de datos: PubMed, Embase, Cochrane y Google Scholar. Se implementó Google Scholar como fuente de literatura gris, de la cual se tuvieron en cuenta los primeros 50 registros.

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, que combinó el uso de vocabulario controlado, incluyendo términos MeSH (Medical Subject Headings) y Emtree (Embase Subject Headings), junto con términos libres. Estos términos abarcaron tanto la población, términos relacionados con EPOC para mayor sensibilidad, como la intervención de interés.

De acuerdo con las características de cada base de datos, la estrategia de búsqueda se adaptó a los siguientes términos de búsqueda: ("Chronic Obstructive Pulmonary Disease" OR "Chronic Obstructive Lung Disease" OR "Chronic Obstructive Airway Disease" OR COPD OR COAD) AND ("treprostinil" OR "Tyvaso"). No se implementaron filtros por fecha, lenguaje o tipo de estudio.

El Anexo 1 contiene la estructura de los términos MeSH, Emtree y libres, y operadores booleanos implementados para la búsqueda de evidencia en las diferentes bases de datos electrónicas.

2.5 Tamización, selección y extracción

Los resultados de la búsqueda bibliográfica se importaron y gestionaron en un gestor de referencias (Zotero®) y posteriormente se cargaron en la plataforma Rayyan® para el proceso de selección. En esta etapa, se identificaron y

eliminaron los registros duplicados correspondientes a un mismo estudio o publicación.

Posteriormente, dos investigadores realizaron de forma independiente la revisión de títulos y resúmenes de los registros no duplicados, con el objetivo de excluir aquellos estudios claramente irrelevantes para la pregunta de investigación. Las discrepancias surgidas durante esta fase se resolvieron mediante discusión y consenso entre los revisores.

Para los estudios que cumplieron los criterios de inclusión o en aquellos en los que la información disponible en el título y el resumen no permitía una decisión clara, se obtuvo y evaluó el texto completo. La revisión del texto completo permitió identificar los estudios potencialmente elegibles de acuerdo con los criterios previamente definidos. Cualquier desacuerdo respecto a la inclusión o exclusión de un estudio en esta etapa fue resuelto mediante consenso entre los revisores.

Se incluyeron revisiones sistemáticas y estudios clínicos que evaluaran el uso de treprostinil inhalado en adultos con HP asociada a enfermedad pulmonar obstructiva crónica, independientemente del diseño metodológico, siempre que reportaran desenlaces clínicos relevantes de eficacia o seguridad. En el caso de estudios que incluyeran poblaciones mixtas de HP, solo se consideraron elegibles aquellos que presentaran resultados desagregados para el subgrupo de EPOC-HP.

El número de estudios identificados, evaluados y finalmente incluidos en cada fase del proceso de selección se documentó mediante un diagrama de flujo, siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Para la extracción de datos se diseñó un formulario estandarizado en Microsoft Excel®. Dos investigadores realizaron la extracción de manera independiente, registrando la siguiente información de los estudios incluidos:

- Características generales del estudio, incluyendo diseño (ensayo clínico aleatorizado, no aleatorizado u observacional), país o región de realización, año de publicación y duración del seguimiento.

- En relación con la población, se registraron el tamaño muestral total y en cada brazo, además de las características basales de los participantes.
- Respecto a la intervención, se documentaron las características del treprostinil inhalado, incluyendo dosis, esquema de administración, duración del tratamiento y uso concomitante de otras terapias para la EPOC o la HP. Para los comparadores, se registró el tipo de tratamiento estándar, placebo u otras terapias dirigidas a la HP.
- Para los desenlaces, se extrajeron los resultados de eficacia, tales como cambios en la distancia recorrida en la prueba de caminata de seis minutos, parámetros hemodinámicos, variables de oxigenación, biomarcadores, síntomas y calidad de vida relacionada con la salud, así como los desenlaces de seguridad, incluyendo eventos adversos graves, eventos adversos específicos y mortalidad. Se describió tanto el desenlace de interés, la medida de asociación y la dispersión (IC95%, DE o RIC).

2.6 Certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia (considerando riesgos de sesgos, imprecisión, inconsistencia y otros elementos del perfil GRADE) se clasificó como alta, moderada, baja o muy baja. La respuesta según tamaño o magnitud del efecto (determinado por el umbral predefinido para los desenlaces críticos y considerando el efecto absoluto), se clasificará como grande, moderado, pequeño, insignificante o inexistente.

2.7 Evaluación de calidad y riesgo de sesgos

La evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo de los estudios incluidos se realizó de acuerdo con el diseño de cada estudio, utilizando herramientas validadas y ampliamente aceptadas en revisiones sistemáticas. Para las revisiones sistemáticas incluidas, se empleó la herramienta ROBIS (Risk Of Bias In Systematic reviews), la cual permite evaluar el riesgo de sesgo a través de dominios relacionados con la definición de la pregunta de investigación, la identificación y selección de los estudios, la recopilación de los datos y la síntesis de los resultados, culminando en un juicio global del riesgo de sesgo (bajo, alto o poco claro).

En el caso de los ensayos clínicos aleatorizados, se utilizó la herramienta Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2), que evalúa el riesgo de sesgo a través de dominios específicos, incluyendo el proceso de aleatorización, las desviaciones de las intervenciones asignadas, los datos de desenlace incompletos, la medición de los desenlaces y la selección del resultado reportado. Cada dominio se calificó como bajo riesgo de sesgo, algunas preocupaciones o alto riesgo de sesgo, lo que permitió emitir un juicio global por estudio.

Para los estudios observacionales de tipo cohorte única, se aplicaron las listas de verificación del Joanna Briggs Institute (JBI) correspondientes, las cuales evalúan aspectos clave como la definición clara de la población, la medición válida y confiable de la exposición y los desenlaces, el manejo de factores de confusión, la completitud del seguimiento y la adecuación del análisis estadístico.

La evaluación del riesgo de sesgo fue realizada de manera independiente por dos revisores. Cualquier discrepancia en la valoración fue resuelta mediante discusión y consenso. Los resultados de la evaluación de calidad metodológica se utilizaron para interpretar críticamente los hallazgos de la revisión y para contextualizar la solidez de la evidencia disponible, sin que constituyeran un criterio de exclusión de los estudios incluidos.

2.8 Síntesis de la evidencia

Los resultados se sintetizaron mediante un enfoque descriptivo cualitativo y a través de la presentación de tablas de resumen (RdH) GRADEpro GDR.

La síntesis de la evidencia se estructuró de acuerdo con el diseño epidemiológico (revisiones sistemáticas de literatura y estudios primarios) y con los principales desenlaces de interés previamente definidos, incluyendo eficacia (capacidad funcional, parámetros hemodinámicos, oxigenación, biomarcadores, síntomas y calidad de vida) y seguridad (eventos adversos, eventos adversos graves y mortalidad). Para cada estudio se describieron de manera narrativa las características principales de la población, la intervención evaluada, el comparador, la dirección y magnitud del efecto observado, así como la consistencia de los hallazgos entre los estudios.

Una vez realizada la síntesis de la evidencia, se emitió el concepto correspondiente, considerando de manera explícita el nivel de certeza de la

evidencia disponible. Los criterios utilizados para la emisión de conceptos, basados en la certeza de la evidencia y la significancia clínica de los resultados, se presentaron de forma sistemática en una tabla resumen.

2.9 Búsqueda información de vigilancia post-comercialización

Para la búsqueda de los productos registrados con el principio activo treprostinil, se procedió a verificar en la página web http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_enca_bcum.jsp aquellos productos registrados en el grupo de medicamentos cuyo nombre del producto incluyera la palabra “treprostinil” y cuyo estado de registro sanitario estuviese vigente.

La búsqueda en la agencia Norteamérica FDA, se verificó la información en la página <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>, digitando la palabra “treprostinil”

Para la agencia europea, FDA, la búsqueda se realizó en la página <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>, donde se registró la palabra “treprostinil” en el apartado “*Medicines for human use*”.

3. Resultados

3.1 Resultados de búsqueda, tamización y selección

La búsqueda sistemática en bases de datos electrónicas identificó un total de 179 registros, distribuidos entre PubMed (n = 22), Cochrane Library (n = 8), Embase (n = 99) y Google Scholar (n = 50). Tras la eliminación de duplicados, se obtuvo un total de 160 referencias únicas para el proceso de tamización.

Como resultado de la revisión de títulos y resúmenes, se excluyeron 143 registros por no cumplir con los criterios de elegibilidad definidos previamente. Un total de 17 artículos fueron seleccionados para evaluación en texto completo, de los cuales se excluyeron 11 artículos por razones específicas, que incluyeron falta de datos diferenciados para HP asociada a EPOC, ausencia de desenlaces de interés, intervenciones no comparables o diseños metodológicos no elegibles. Finalmente, cuatro estudios provenientes de cinco artículos cumplieron los criterios de inclusión y fueron incorporados en la síntesis de la evidencia.

Las estrategias de búsqueda se precisan en el Anexo 1. El proceso completo de identificación, selección e inclusión de estudios se presenta en el flujograma PRISMA (Anexo 2), y el detalle de los estudios incluidos y excluidos con sus razones tras la revisión de texto completo se encuentra disponible en el Anexo 3.

3.2 Evaluación de calidad y riesgo de sesgos

Se evaluaron dos revisiones sistemáticas, un ensayo clínico y dos estudios observacionales de un solo brazo. El anexo 4 presenta las tablas de riesgos de sesgos y calidad de evidencia para los estudios incluidos.

Las revisiones sistemáticas fueron evaluadas mediante la herramienta RoBIS. La revisión de Algarni (85), publicada en 2023 se encontró con un riesgo general poco claro, ya que en el dominio relacionado con la selección de estudios no fue clara la presencia de búsqueda en literatura gris u otros procesos de identificación de evidencia.

El ensayo clínico de Nathan (19) y su estudio post-hoc (87), fueron evaluados con un alto riesgo de sesgo en forma global para los desenlaces descritos. Esta puntuación se debió a la presencia de riesgo de sesgos relacionados a la falta de datos de resultados y a la medición de estos, pues el estudio tuvo que ser finalizado de forma temprana por la incidencia de eventos adversos.

Los estudios observacionales de un solo brazo, de Bajwa (88) y de Faria-Urbina,(89) que fueron evaluados con la herramienta de series de casos del Joanna-Briggs Institute, se encontraron con bajo riesgo de sesgos en todas las preguntas señalizadoras a excepción de las preguntas de inclusión (pregunta 4 y 5) que fueron puntuadas como no claras.

3.3 Síntesis de la evidencia

3.3.1 Revisiones sistemáticas de literatura

La búsqueda de la literatura identificó una revisión sistemática de literatura (RSL), publicadas por Alqarni *et al.* en 2023 (85) las cual sintetiza la evidencia disponible sobre el uso de terapias dirigidas a la vía de la prostaciclina para la HP en población con HP asociada a EPOC (EPOC-HP).

Esta RSL tuvo como objetivo resumir la evidencia actual para evaluar el efecto de los análogos de prostaglandina inhalados en la hemodinámica pulmonar, la función de ejercicio, la función pulmonar y el intercambio gaseoso en esta población. Se realizó una búsqueda sistemática en fuentes electrónicas incluyendo Medline, Embase, Scopus and Cochrane publicadas hasta febrero de 2023. Se incluyeron cuatro estudios para el análisis, que incluyeron las siguientes intervenciones: iloprost inhalado (n = 3) y treprostinil inhalado (n = 1). El análisis demostró que el uso a corto plazo de prostaciclina inhalada tiene el potencial de reducir la Presión Arterial Pulmonar Media (mPAP) y la Resistencia Vascular Pulmonar (PVR), sin un deterioro del desajuste ventilación-perfusión (V/Q). Sin embargo, la revisión concluyó que la prostaciclina inhalada no mostró mejoras en desenlaces relacionados con la función pulmonar o la capacidad de ejercicio (medida por el 6MWT) (85).

El único estudio analizado en la RSL de Alqarni *et al.* que evaluó el treprostinil inhalado (Bajwa *et al.*), fue un estudio prospectivo que incluyó el seguimiento de una cohorte hasta las 16 semanas, sin encontrar diferencias significativas en

los desenlaces medidos (6MWT, Clase Funcional de la WHO, las puntuaciones de disnea de Borg modificada o los puntajes totales de calidad de vida del Cuestionario Respiratorio de St George) a las 16 semanas, con respecto a la basal.

3.3.2 Estudios clínicos

La evidencia clínica identificada para evaluar el uso de treprostinil inhalado en adultos con HP asociada a EPOC proviene de un único ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, el estudio PERFECT, y de un análisis post hoc derivado de este mismo ensayo (87,90).

Adicionalmente, se identificaron dos cohortes únicas que evaluaron treprostinil inhalado en la población de interés. La cohorte de Bajwa, (88) evaluó 9 pacientes que recibieron treprostinil inhalado y se evaluó los cambios en diferentes desenlaces de forma exploratoria entre el valor a las 16 semanas comparado con el basal. La cohorte de Faria-Urbina (89), evaluó 22 pacientes con HP del grupo 3 (de los cuales 8 tenían EPOC) y describieron los diferentes desenlaces a diferentes semanas de iniciado el tratamiento.

3.3.2.1 Resultados de eficacia y efectividad

Cambio en caminata de 6-minutos de distancia (6MWD)

El estudio PERFECT (90), un ensayo controlado aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, evaluó la seguridad y eficacia del treprostinil inhalado (iTRE) en pacientes con HP asociada a la EPOC (EPOC-HP). Los criterios de inclusión hemodinámica estipularon una presión arterial pulmonar media (mPAP) de ≥ 30 mmHg y una resistencia vascular pulmonar (PVR) de ≥ 4 WU, con el objetivo de seleccionar un fenotipo con limitación vascular pulmonar significativa. El estudio fue diseñado inicialmente como un estudio cruzado (crossover), pero debido a una alta tasa de datos faltantes, se implementó un diseño paralelo contingente preespecificado.

En total, se aleatorizaron 76 pacientes, de los cuales 66 recibieron al menos una dosis de treprostinil inhalado (32 pacientes que iniciaron con iTRE en el Periodo 1 del diseño cruzado, los 28 que pasaron a iTRE en el Periodo 2, y los 6 asignados

a iTRE en el diseño paralelo) y 58 recibieron placebo (32 pacientes que iniciaron con placebo en el Periodo 1, los 20 que pasaron a placebo en el Periodo 2 y los 6 del diseño paralelo). El desenlace primario fue el cambio en la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos (6MWD). De manera consistente, el cambio medio en la 6MWD fue de $-4,5 \pm 39,0$ metros en el grupo de intervención y de $-5,1 \pm 50,7$ metros en el grupo placebo, sin encontrar diferencias significativas al final del seguimiento. El estudio fue terminado anticipadamente por recomendación del Comité de Monitoreo de Datos y Seguridad (DSMC) (ver numeral 3.3.2.2).

Un análisis post hoc exploratorio del ensayo PERFECT evaluó la posible heterogeneidad de la respuesta al tratamiento. En este análisis, el 10,6% (7/66) de los pacientes tratados con treprostinil inhalado cumplieron criterios predefinidos de respuesta clínica, definidos como una combinación de incremento en la 6MWD ($\geq 15\%$) y reducción en los niveles de NT-proBNP ($\geq 20\%$) a las 6 o 12 semanas. Estos pacientes presentaban características basales específicas, particularmente presiones arteriales pulmonares medias más elevadas (mPAP ≥ 40 mmHg) y una obstrucción pulmonar menos severa (FEV₁ $\geq 40\%$ del predicho). Además, todos los respondedores tenían una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) basal superior al 25% predicho. Los pacientes respondedores en iTRE también tenían mPAP significativamente más altas (51.6 mmHg) y PVR significativamente más altas (10.7 WU) que los respondedores adversos. El cambio en el NT-proBNP no fue un predictor fiable de la respuesta clínica medida por la 6MWD. Solo el 45% (5/11) de los pacientes que lograron un aumento de $\geq 15\%$ en la 6MWD a las 6 semanas también tuvieron una reducción de $\geq 20\%$ en el NT-proBNP.

El estudio de Bajwa (88) encontró una 6MWD de 204 m (rango 180-258) de forma basal, 231 m (126-273) a las 4 semanas, 257 m (135-360) a las 8 semanas, 230 m (144-336) a las 12 semanas y de 270 m (78-315) a las 16 semanas, sin hallar cambios significativos en la 6MWD (mediana 19 metros, $p=0.38$). El estudio de Faria-Urbina (89), solo 11 de esos 22 pacientes realizaron la prueba de caminata de 6 minutos (6MWD) durante el periodo de seguimiento. Este estudio reportó mejoras en la 6MWD de +65 m ($n=11$; $p=0.022$), observando un incremento desde un valor basal de 243 ± 106 metros hasta 308 ± 109 metros al final del estudio.

Cambios hemodinámicos (mPAP o PVR)

El estudio PERFECT (90) no proporcionó cambios post-tratamiento en mPAP o PVR para comparar los brazos de estudio. No obstante, el análisis post hoc demostró que los pacientes que mostraron evidencia de una respuesta al tratamiento con treprostinil inhalado (iTRE) tenían mPAP basales más altas (≥ 40 mmHg) y PVR basales más altas (> 7 WU) que el resto de los pacientes.

El estudio de Faria-Urbina, (89) encontró no identificó diferencias: una PAP estimada de 68 ± 20 en el basal y de 56 ± 27 a las 16 semanas ($p = 0,385$).

Cambios en la oxigenación (PaO_2 o SpO_2)

En el estudio PERFECT (90) no se observó una diferencia en el cambio de los flujos de oxígeno suplementario entre los dos brazos de tratamiento durante el curso del estudio. La hipoxia se reportó como un evento adverso emergente del tratamiento (TEAE) en el 6.1% de los pacientes con iTRE y en el 5.2% de los pacientes con placebo.

El estudio de Faria-Urbina (89), encontró una diferencia en la saturación basal de $90\% \pm 9$ y de 93 ± 7 ($p = 0,035$).

Cambios en NT-proBNP

En el estudio PERFECT (90) se observó una reducción de $\geq 20\%$ en NT-proBNP en el 28.8% (19/66) de los participantes expuestos a iTRE a la Semana 6. Sin embargo, este efecto bioquímico no se tradujo en un beneficio clínico discernible en la 6MWD. Específicamente, el cambio en el NT-proBNP no predijo la respuesta clínica. Solo el 26% (5/19) de los pacientes que experimentaron una fu en NT-proBNP también demostraron un aumento de $\geq 15\%$ en la 6MWD a las 6 semanas.

Cambios en síntomas (escala de Borg)

Debido a la interrupción temprana del estudio PERFECT (90), no se realizaron análisis estadísticos formales para otros desenlaces secundarios, incluyendo medidas de mejoría en síntomas como disnea o la actividad física objetiva.

El estudio de Bajwa (88) encontró un puntaje basal de 0,5 (rango de 0-5), 40 (0-3) a las 4 semanas, 0 (0-3) a las 8 semanas, 1(0-6) a las 12 semanas y de 1 (0,7) a las 16 semanas.

Calidad de vida

Debido a la interrupción temprana del estudio PERFECT, no se realizaron análisis estadísticos formales para otros desenlaces secundarios, incluyendo medidas de disnea, calidad de vida o actividad física objetiva. La calidad de vida se pretendía medir a través del Cuestionario Respiratorio de St George (SGRQ) y el Cuestionario de Dificultad Respiratoria de la Universidad de California San Diego (UCSD Sob Questionnaire), sin embargo, los resultados no fueron presentados.

3.3.2.2 Resultados de seguridad

Eventos adversos generales y serios

En el estudio PERFECT (90) el treprostínil inhalado mostró un perfil desfavorable en comparación con placebo. Los pacientes tratados con iTRE experimentaron tasas más altas de EAs en general en comparación con el placebo (71,2% frente a 65,5%). La proporción de pacientes que presentó al menos un evento adverso emergente del tratamiento fue mayor en el grupo de intervención (93,9%) frente al grupo placebo (86,2%). La incidencia de SAEs fue mayor con el tratamiento activo (25,8%) con respecto con el placebo (10,3%). Los SAEs reportados con mayor frecuencia en pacientes expuestos a iTRE incluyeron la exacerbación de la EPOC (4,5%) y, durante la fase de pre-selección (n=108), la insuficiencia respiratoria aguda (2,8%) y exacerbación de la EPOC (1,9%). En el grupo placebo, los eventos graves más comunes fueron la insuficiencia respiratoria aguda (5,2%) y el infarto agudo de miocardio (3,4%).

En el subgrupo con DLCO $\leq$ 30% del predicho, la incidencia de eventos adversos graves fue mayor en el grupo tratado con treprostínil inhalado, alcanzando aproximadamente el 64%, en comparación con alrededor del 33% en el grupo placebo.

El estudio de Bajwa (88) encontró que, de los 9 participantes, todos tuvieron algún evento adverso, que los más comunes fueron cefalea en 5 pacientes, tos en 4 pacientes, irritación de las vías respiratorias en 3, entre otros.

Eventos adversos específicos y relacionados con la inhalación

En el estudio PERFECT fue más frecuente la tos (16,7%) y la hipotensión (6,1%) con iTRE que con placebo (5,2% y 1,7%, respectivamente). En cuanto al deterioro de la clase funcional, el estudio definió la respuesta adversa como una disminución de $\geq 15\%$ en la distancia caminada en 6 minutos (6MWD) o la muerte/retiro del consentimiento, ocurriendo en el 36.4% de los sujetos en iTRE frente al 27.6% en placebo. Se encontraron diferencias en la disnea (28,8% frente a 15,5% en placebo) y la fatiga (10,6% frente a 3,4% en placebo)(90).

Muerte

En el estudio PERFECT, se registraron un total de seis muertes (5 en fase aleatorizada y 1 en pre-selección) en los sujetos asignados a treprostínil inhalado (iTRE). Dado que 66 pacientes fueron expuestos a iTRE durante el período ciego, esto representa aproximadamente el 7.58% de los sujetos expuestos a iTRE, mientras que no se reportaron fallecimientos en el grupo placebo (0/58). Las muertes fueron atribuidas a causas como síndrome coronario agudo, falla ventricular derecha, insuficiencia respiratoria y neumonía por aspiración.

Todas las muertes ocurrieron en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada, y todos presentaban una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) severamente reducida al inicio del estudio, con valores $\leq 30\%$ del predicho(90).

3.3.2.3 Umbrales de diferencias clínicas

A continuación, se describe el umbral de diferencias clínicas tenido en cuenta para evaluar los estudios clínicos. Ver tabla 7.

- Variable principal: La distancia caminada en 6 minutos (6MWD) es el estándar para evaluar la capacidad de ejercicio funcional en EPOC-HP.
- Umbral de respuesta (Estudio PERFECT): Se definió una respuesta clínica potencial mediante un criterio compuesto que exigía un aumento $\geq 15\%$ en la 6MWD.

Tabla 7. Comparativa de resultados en 6MWD, según significancia estadística y relevancia clínica

Estudio	Diseño / Población	Resultado Absoluto (Mediana)	Cambio Relativo (Calculado)	Significancia estadística	Relevancia Clínica
Nathan (2024) PERFECT	ECA multicéntrico	-4.5 m (iTRE) vs -5.1 m (Placebo)	-2.0%	NS (no reporta valor p)	No (sin cambios)
Bajwa (2017)	Cohorte prospectiva	Basal: 204 Final: 270 m Cambio: +19 m	+9.3%	NS (valor p 0.38)	No (Sin cambios)
Faria-Urbina (2018)	Cohorte retrospectiva	Basal: 243 m Final: 308 m Cambio: +65 m	+26.7%	Significativo (valor p 0.022)	Si (Potencialmente beneficiosa)

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; iTRE: treprostnil inhalado; NS: No significativo.

3.3.2.4 Resumen de los hallazgos y concepto de los estudios

A continuación, se presenta el resumen y la certeza de la evidencia de acuerdo con los desenlaces evaluados:

Tabla 8. Resumen de los hallazgos en los estudios clínicos

Desenlace	Efectos de la intervención	Número de participantes y numero de estudios	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
Cambios en 6MWD	ECA: el cambio medio fue $-4,5 \pm 39,0$ m en intervención y de $-5,1 \pm 50,7$ en control.	1 ECA, 76 participantes	Muy bajo	Ninguno
	Observacionales: 204 m $\pm$ 199 de forma basal y de 301 m $\pm$ 142 a las 16 semanas, sin diferencias (p = 0,063)	1 serie de casos, 8 participantes	Muy bajo	No se reporta la otra serie de casos por no tener análisis estadístico.
Cambios hemodinámicos	ECA: No reportó el desenlace.	NA	NA	
	Observacional: PAP estimada de 68 ± 20 en el basal y de 56 ± 27 a las 16 semanas (p: 0,385)	1 serie de casos, 8 participantes	Muy bajo	No se reporta la otra serie de casos por no tener análisis estadístico.
Cambios en la oxigenación	ECA: No reportó diferencias	1 ECA, 76 participantes	Muy bajo	Ninguno
	Observacional: diferencia en la saturación basal de $90\% \pm 9$ y de 93 ± 7 (p = 0,035)	1 serie de casos, 8 participantes	Muy bajo	No se reporta la otra serie de casos por no

Desenlace	Efectos de la intervención	Número de participantes y número de estudios	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
				tener análisis estadístico.
Cambios en NT-proBNP	ECA: reducción de $\geq 20\%$ en NT-proBNP en el 28.8% (19/66) de los participantes expuestos a iTRE a la Semana 6.	1 ECA, 76 participantes	Muy bajo	Ninguno
	Observacionales: no reportado	NA	NA	NA
Cambios en síntomas (escala de Borg)	ECA: No reportó el desenlace.	NA	NA	NA
	Observacional: puntaje basal de 0,5 (rango de 0-5), 40 (0-3) a las 4 semanas, 0 (0-3) a las 8 semanas, 1(0-6) a las 12 semanas y de 1 (0,7) a las 16 semanas.	1 serie de casos, 9 participantes	Muy bajo	Se reporta la serie de casos que no tuvo comparaciones estadísticas.
Calidad de vida (SGRQ)	ECA: No reportó el desenlace.	NA	NA	NA
	Observacionales: no reportó el desenlace.	NA	NA	NA
EA serios	ECA: La incidencia con iTRE fue mayor con el tratamiento activo (25.8%) con respecto con el placebo (10,3%).	1 ECA, 76 participantes	Muy bajo	Ninguno
	Observacionales: no reportó el desenlace.	NA	NA	NA
EA específicos	ECA: tos (16,7%) y la hipotensión (6,1%) con iTRE que con placebo (5,2% y 1,7%, respectivamente)	1 ECA, 76 participantes	Muy bajo	Ninguno
Mortalidad	ECA: 7,58% que recibieron iTRE, sin mortalidad en el grupo placebo.	1 ECA, 76 participantes	Muy bajo	Ninguno
	Observacionales: no reportó el desenlace.	NA	NA	NA

NA: No aplica.

Tomado y adaptado de La tabla de Resumen de Hallazgos (SoF- por sus siglas en inglés Summary of findings table). Software GRADEpro GDR. Disponible en: <https://gdt.gradepro.org/app/#organizations>

Concepto de los estudios

La evidencia disponible para el uso de treprostín inhalado en adultos con HP asociada a EPOC es limitada y de baja a muy baja certeza, y proviene principalmente de un único ensayo clínico aleatorizado multicéntrico (PERFECT) y de evidencia observacional no comparativa. El ensayo PERFECT, pese a su diseño aleatorizado y doble ciego, presenta limitaciones importantes que

reducen la certeza de la evidencia, incluyendo interrupción temprana por razones de seguridad, cambio de diseño metodológico, tamaño muestral reducido y alta variabilidad de los resultados, lo que resultó en imprecisión y riesgo de sesgo.

No se observó beneficio clínico significativo en el desenlace crítico de capacidad funcional (6MWD), ni evidencia consistente de mejoría hemodinámica, de oxigenación, síntomas o calidad de vida. Aunque un análisis post hoc identificó un subgrupo pequeño de posibles respondedores con fenotipo hemodinámico más severo y menor compromiso obstructivo, estos hallazgos son exploratorios y no confirmatorios, con alto riesgo de sesgo por multiplicidad y falta de poder estadístico. La evidencia observacional, basada en dos cohortes pequeñas, no controladas y heterogéneas, mostró señales inconsistentes de mejoría funcional, sin alcanzar significancia estadística y con alta incertidumbre.

En contraste, se identificó un perfil de seguridad desfavorable, con mayor frecuencia de eventos adversos, eventos adversos graves y mortalidad en el grupo tratado con treprostnil inhalado, particularmente en pacientes con EPOC avanzada y DLCO severamente reducida, lo que genera preocupaciones relevantes de daño.

En conjunto, el balance entre beneficios y riesgos es desfavorable, y la certeza global de la evidencia no permite sustentar el uso rutinario de treprostnil inhalado en pacientes con EPOC-HP.

4. Información de vigilancia post-comercialización.

- Según la información publicada en **INVIMA** se encuentra 8 registros sanitarios vigentes, para la forma farmacéutica solución inyectable se encuentran 7 registros sanitarios y 1 registro sanitario para la forma farmacéutica solución para inhalación (82).
- **FDA** Luego de revisar la base de datos de FDA, se encuentra la siguiente información para treprostnil: formas farmacéuticas aprobadas: tableta de liberación prolongada, inyectable (intravenoso, subcutáneo), solución y polvo para inhalación. En total, se encontró un total se encontraron 6 marcas registradas para este principio activo. (83).

- **EMA** En esta agencia se reporta que este medicamento fue designado como medicamento huérfano para el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Indicado en el tratamiento de pacientes adultos con clase funcional (CF) III o IV de la OMS y en hipertensión pulmonar tromboembólica crónica inoperable (HPTEC), o HPTEC persistente o recurrente después del tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad de ejercicio. Se encontró una marca registrada en esta agencia. (84).

A continuación, se realiza la revisión de alertas sanitarias en diferentes agencias sanitarias para el medicamento treprostínil.

Tabla 9 Información vigilancia post comercialización treprostínil

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
INVIMA	Búsqueda Invima - Alertas Sanitarias: https://app.invima.gov.co/alertas/search/no de/ Consultada: 25/11/2025	La búsqueda no produjo resultados
FDA	Alertas y Comunicados sobre Medicamentos https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-alerts-and-statements Consultada: 25/11/2025	La búsqueda no produjo resultados
EMA	https://www.ema.europa.eu/en Consultada: 25/11/2025	La búsqueda no produjo resultados
WHO - Uppsala Monitoring Centre	Base de datos de la OMS VigiBase: http://www.vigiaccess.org/ Consultada: 25/11/2025	La búsqueda del principio activo treprostínil, arrojó un resultado de 92.213 registros de sospechas de RAM - Reacciones Adversas a Medicamentos, donde las tres principales categorías corresponden a: <ul style="list-style-type: none"> • Trastornos generales y en el sitio de administración (17%, 43.807 RAM), dentro de esta categoría las RAM más frecuentemente reportadas

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
		<p>son: fatiga (6.867), muerte (6.475) y dolor en sitio de infusión (5.104).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (13%, 33.915 RAM), dentro de esta categoría las RAM más frecuentemente reportadas son: disnea (15 427), tos (8 265) y disnea de esfuerzo/disnea al hacer ejercicio (3.077). • Trastornos del sistema nervioso (9%, 23.848 RAM), dentro de esta categoría las RAM más frecuentemente reportadas son: Cefalea (13.038), mareo (6.856) y síncope (1.822).

Fuente: Elaboración propia a partir de las fuentes citadas.

5. Análisis de la información enviada por el nominador

El nominador presenta la siguiente evidencia:

“Nathan, S. D., Argula, R., Trivieri, M. G., Aziz, S., Gay, E., Medarov, B., Parambil, J., Raina, A., Risbano, M. No G., presenta Thenappan, conflicto T., Soto, de J. interes S., Bell, H., Lacasse, V., Sista, P., Di Marino, M., Smart, A., Hawkes, B., Nelson, E., Bull, T., Waxman, A. (2024). Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension associated with COPD: PERFECT study results. *European Respiratory Journal*, 63(6). <https://doi.org/10.1183/13993003.00172-2024>.

En el estudio PERFECT se presentaron efectos secundarios en pacientes con EPOC de moderados a graves, incluso muertes aparentemente no atribuibles al uso del medicamento; sin embargo, hubo reporte previo de exacerbación de EPOC.

Los resultados de este estudio no respaldan la inhaloterapia con treprostinil como una opción terapéutica viable en pacientes con EPOC-HP”

La evidencia enviada por el nominador hace parte de los estudios incluidos en la sección de resultados y se presenta en el numeral 4.3.2.

6. Análisis de las objeciones, observaciones o aportes realizados con respecto a la nominación

No hubo objeciones a la presentación de esta nominación.

7. Recomendación

7.1 Recomendación de política

Con base en el criterio de nominación B, el criterio de nominación C, la evidencia clínica disponible y los usos aprobados por el INVIMA, se recomienda excluir de la financiación con recursos públicos de la salud, el treprostinil para el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC-HP).

7.2 Consideraciones a tener en cuenta para el análisis de esta recomendación

- El principal ensayo clínico aleatorizado que evaluó la terapia, el estudio PERFECT, fue terminado anticipadamente por recomendación del Comité de Monitoreo de Datos y Seguridad (DSMC) debido a un balance desfavorable de beneficio-riesgo.
- En cuanto a la efectividad (Criterio C), el estudio PERFECT no demostró un beneficio clínico significativo en su desenlace primario (distancia caminada en 6 minutos, 6MWD) al compararse con placebo, y los análisis de eficacia completos no pudieron ser realizados debido a la terminación prematura. Además, las guías clínicas, como GOLD 2025 y ESC/ERS 2022, no recomiendan el treprostinil inhalado para el uso rutinario en esta condición.
- El análisis de la evidencia presentada por el nominador (Estudio PERFECT) debe reconocer que una alta tasa de datos faltantes (superior al 15% para el desenlace primario a la Semana 25) fue el detonante para cambiar el diseño (de crossover a paralelo), que también introduce un sesgo de desgaste importante. Dado que la interrupción se basó en un desequilibrio

de seguridad, existe una alta probabilidad de sesgo de deserción diferencial en contra del grupo de tratamiento activo.

- En relación con la seguridad (Criterio B), la evidencia del estudio PERFECT es definitorio para justificar la exclusión:
 1. La incidencia de eventos adversos graves (SAEs) fue significativamente mayor en el grupo tratado con treprostinil inhalado (iTRE) (25.8%) que en el grupo placebo (10.3%).
 2. El DSMC señaló fuerte evidencia de que iTRE aumentaba el riesgo de SAEs y evidencia sugestiva de un aumento en el riesgo de mortalidad.
 3. Se registraron cinco muertes (n=5) en el grupo iTRE durante la fase de ensayo controlado aleatorizado, en comparación con cero muertes (n=0) en el grupo placebo.
 4. El análisis post hoc sugirió que todos los pacientes que murieron tenían una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) basal severamente reducida ($\leq 25\%$ predicho), lo que indica que la terapia puede ser deletérea principalmente en pacientes con destrucción vascular avanzada.
- La evidencia analizada permite distinguir que los pacientes que podrían beneficiarse potencialmente, pero con una gran incertidumbre, dada la evidencia post hoc, son aquellos con $mPAP \geq 40$ mmHg y $FEV1 > 40\%$ predicho, y $DLCO > 25\%$ predicho, sugiriendo un fenotipo vascular pulmonar específico. La mayoría de los pacientes con EPOC-HP leve a moderada no cumplen con este perfil y no tienen evidencia que respalde el uso de iTRE. Dado la naturaleza limitada de la evidencia presentada, y aquellas inherentes al análisis post-hoc, no permite definir taxativamente las subcategorías o subgrupos de pacientes con EPOC-HP que podrían beneficiarse de iTRE. Cualquier hipótesis derivada de esta evidencia se debería soportar posteriormente a partir de ensayos clínicos bien diseñados con población seleccionada con base a su potencial beneficio.
- La recomendación de exclusión de financiación con recursos públicos del treprostinil inhalado está estrictamente acotada al tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (HP-EPOC). Por lo tanto, esta recomendación no es aplicable a otros grupos de hipertensión pulmonar, particularmente en las indicaciones aprobadas por INVIMA en Colombia, como el Grupo 1 de la OMS y otras enfermedades pulmonares que forman parte del Grupo 3 de la OMS.

Específicamente, esta recomendación no se extiende a la HP asociada a enfermedad pulmonar intersticial (EPID-HP), la cual también pertenece al Grupo 3 de la OMS. La indicación para EPID-HP fue otorgada tras los resultados positivos del estudio INCREASE, el cual demostró que iTRE cumplió con su objetivo primario, mostrando una mejoría en la distancia caminada en 6 minutos (6MWD) de +31.12 m ($p < 0.001$). La marcada diferencia en los resultados de los estudios subraya la significativa heterogeneidad dentro del propio Grupo 3 de HP siendo desfavorable para pacientes con EPOC-HP y beneficioso en pacientes con EPID-HP.

8. Referencias

1. Treprostinil Interactions [Internet]. <https://www.drugs.com/>. Disponible en: <https://www.drugs.com/drug-interactions/treprostinil.html>
2. Agusti A, Celli BR, Vogelmeier C, Halpin DMG, Montes de Oca M, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2025 Report: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD [Internet]. New York: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.; 2024. Disponible en: <https://goldcopd.org/2025-report/>
3. Vogelmeier CF, Celli BR, Agusti A, Halpin DMG, Montes de Oca M, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023 Report: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD [Internet]. New York: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.; 2023. Disponible en: <https://goldcopd.org/2023-report/>
4. Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med*. mayo de 2022;10(5):512-24.
5. Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de diciembre de 2022;206(11):1317-25.
6. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J*. 7 de octubre de 2022;43(38):3618-731.
7. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. septiembre de 2014;23(133):350-5.
8. Iyer KS, Newell JDJ, Jin D, Fuld MK, Saha PK, Hansdottir S, et al. Quantitative Dual-Energy Computed Tomography Supports a Vascular Etiology of Smoking-induced Inflammatory Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. marzo de 2016;193(6):652-61.

9. Alford SK, van Beek EJR, McLennan G, Hoffman EA. Heterogeneity of pulmonary perfusion as a mechanistic image-based phenotype in emphysema susceptible smokers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. abril de 2010;107(16):7485-90.
10. Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest*. octubre de 2008;134(4):808-14.
11. Kovacs G, Agusti A, Barberà JA, Celli B, Criner G, Humbert M, et al. Pulmonary Vascular Involvement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is There a Pulmonary Vascular Phenotype? *Am J Respir Crit Care Med*. octubre de 2018;198(8):1000-11.
12. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Lévy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. mayo de 2005;127(5):1531-6.
13. Dauriat G, Reynaud-Gaubert M, Cottin V, Lamia B, Montani D, Canuet M, et al. Severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A prospective French multicenter cohort. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. septiembre de 2021;40(9):1009-18.
14. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. octubre de 2022;43(38):3618-731.
15. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. junio de 2003;21(6):1012-6.
16. Barberà JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Lond Engl*. 17 de febrero de 1996;347(8999):436-40.
17. Blanco I, Santos S, Gea J, Güell R, Torres F, Gimeno-Santos E, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J*. octubre de 2013;42(4):982-92.
18. Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, Wei L, Struthers AD. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. abril de 2014;2(4):293-300.

19. Nathan SD, Argula R, Trivieri MG, Aziz S, Gay E, Medarov B, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension associated with COPD: PERFECT study results. *Eur Respir J.* junio de 2024;63(6).
20. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J.* octubre de 2008;32(4):962-9.
21. Soriano JB, Visick GT, Muellero H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest.* octubre de 2005;128(4):2099-107.
22. Moradkhani B, Mollazadeh S, Niloofar P, Bashiri A, Oghazian MB. Association between medication adherence and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Pharm Health Care Sci.* noviembre de 2021;7(1):40.
23. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* marzo de 2015;136(5):E359-86.
24. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med.* mayo de 2018;378(18):1671-80.
25. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* mayo de 2022;10(5):447-58.
26. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* diciembre de 2015;5(2):20415.
27. Zafari Z, Li S, Eakin MN, Bellanger M, Reed RM. Projecting Long-term Health and Economic Burden of COPD in the United States. *Chest.* abril de 2021;159(4):1400-10.
28. Menezes A, Perez-Padilla R, Jardim J, Muiño A, Lopez M, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *The Lancet.* 26 de noviembre de 2005;366:1875-81.
29. Izquierdo-Condoy J, Salazar-Santoliva C, Salazar-Duque D, Palacio-Dávila YDC, Hernández-Londoño J, Orozco-Gonzalez R, et al. Challenges and Opportunities in COPD Management in Latin America: A Review of Inhalation Therapies and Advanced Drug Delivery Systems.

- Pharmaceutics [Internet]. 1 de octubre de 2024;16. Disponible en: <https://consensus.app/papers/challenges-and-opportunities-in-copd-management-in-latin-izquierdo-condoy-salazar-santoliva/2e7fbd907dd1566ab5617e7ffdd29c09/>
30. Meghji J, Mortimer K, Agustí A, Allwood B, Asher I, Bateman E, et al. Improving lung health in low-income and middle-income countries: from challenges to solutions. *The Lancet*. 22 de febrero de 2021;397:928-40.
 31. Daniels J. COPD in Colombia. *The Lancet*. 1 de septiembre de 2022;400:875-6.
 32. Wachami NA, Guennouni M, Iderdar Y, Boumendil K, Arraji M, Mourajid Y, et al. Estimating the global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* [Internet]. 25 de enero de 2024;24. Disponible en: <https://consensus.app/papers/estimating-the-global-prevalence-of-chronic-obstructive-wachami-guennouni/7eac0a63dd135248b5ebcfbe02aa1ebe/>
 33. Rojas YG, Duque CAT, Figueredo MDC, Hernandez FC, Cardona CC, Lasalvia P, et al. Estimación de la prevalencia de EPOC en Colombia a partir del Registro Individual de Prestaciones de Servicios de Salud (RIPS). *Rev Colomb Neumol* [Internet]. 2019; Disponible en: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:201968569>
 34. Hamzeh S, Safari-Faramani R, Khatony A. Effects of Aromatherapy with Lavender and Peppermint Essential Oils on the Sleep Quality of Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial. *Evid-Based Complement Altern Med* [Internet]. 2020;2020. Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005550288&from=export> U2 - L2005550288
 35. Duong M, Islam S, Rangarajan S, Teo K, O'Byrne PM, Schünemann HJ, et al. Global differences in lung function by region (PURE): an international, community-based prospective study. *Lancet Respir Med*. octubre de 2013;1(8):599-609.
 36. Stein BD, Bautista A, Schumock GT, Lee TA, Charbeneau JT, Lauderdale DS, et al. The validity of International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification diagnosis codes for identifying patients hospitalized for COPD exacerbations. *Chest*. enero de 2012;141(1):87-93.
 37. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis

- of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. julio de 2009;180(1):3-10.
38. Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet Lond Engl*. abril de 2006;367(9518):1216-9.
 39. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet Lond Engl*. agosto de 2009;374(9691):733-43.
 40. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med*. mayo de 2022;10(5):497-511.
 41. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. octubre de 2001;164(8 Pt 1):1419-24.
 42. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet Lond Engl*. junio de 2005;365(9478):2225-36.
 43. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, McDonough JE, Campbell JD, Brothers JF, et al. Host Response to the Lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. agosto de 2015;192(4):438-45.
 44. Bowerman C, Bhakta NR, Brazzale D, Cooper BR, Cooper J, Gochicoa-Rangel L, et al. A Race-neutral Approach to the Interpretation of Lung Function Measurements. *Am J Respir Crit Care Med*. marzo de 2023;207(6):768-74.
 45. Putman RK, Hatabu H, Araki T, Gudmundsson G, Gao W, Nishino M, et al. Association Between Interstitial Lung Abnormalities and All-Cause Mortality. *JAMA*. febrero de 2016;315(7):672-81.
 46. Aaron SD, Tan WC, Bourbeau J, Sin DD, Loves RH, MacNeil J, et al. Diagnostic Instability and Reversals of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Diagnosis in Individuals with Mild to Moderate Airflow Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. agosto de 2017;196(3):306-14.
 47. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2016;11(3):e0150532.
 48. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. mayo de 2002;121(5):1434-40.

49. Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1465-75.
50. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. julio de 1999;54(7):581-6.
51. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Ställberg B, Montgomery S. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group*. septiembre de 2012;21(3):295-301.
52. Wan ES, Castaldi PJ, Cho MH, Hokanson JE, Regan EA, Make BJ, et al. Epidemiology, genetics, and subtyping of preserved ratio impaired spirometry (PRISm) in COPD. *Gene. Respir Res*. agosto de 2014;15(1):89.
53. Pomeroy E, Stock JT, Wells JCK. Population history and ecology, in addition to climate, influence human stature and body proportions. *Sci Rep*. enero de 2021;11(1):274.
54. Wang RJ. Beyond Race-Specific Spirometry Reference Equations: What Comes Next? Vol. 209, *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2024. p. 117-8.
55. Burton RF, Nevill AM, Stewart AD, Daniell N, Olds T. Statistical approaches to relationships between sitting height and leg length in adults. *Ann Hum Biol*. enero de 2013;40(1):64-9.
56. Allinson JP, Afzal S, Çolak Y, Jarvis D, Backman H, van den Berge M, et al. Changes in lung function in European adults born between 1884 and 1996 and implications for the diagnosis of lung disease: a cross-sectional analysis of ten population-based studies. *Lancet Respir Med*. enero de 2022;10(1):83-94.
57. Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, Pizzichini MMM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD Assessment Test: What Do We Know So Far?: A Systematic Review and Meta-Analysis About Clinical Outcomes Prediction and Classification of Patients Into GOLD Stages. *Chest*. febrero de 2016;149(2):413-25.
58. Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, Jones PW, Watkins ML, Tombs L, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled

- corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res.* octubre de 2019;20(1):238.
59. Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* diciembre de 2018;12(12):CD012620.
 60. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med.* julio de 2020;383(1):35-48.
 61. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *N Engl J Med.* junio de 2024;390(24):2274-83.
 62. GBD 2021 Risk Factors Collaborators. Global burden and strength of evidence for 88 risk factors in 204 countries and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Lond Engl.* mayo de 2024;403(10440):2162-203.
 63. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* octubre de 2013;188(8):e13-64.
 64. Rochester CL, Alison JA, Carlin B, Jenkins AR, Cox NS, Bauldoff G, et al. Pulmonary Rehabilitation for Adults with Chronic Respiratory Disease: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* agosto de 2023;208(4):e7-26.
 65. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* febrero de 2005;142(4):233-9.
 66. Masa JF, Utrabo I, Gomez de Terreros J, Aburto M, Esteban C, Prats E, et al. Noninvasive ventilation for severely acidotic patients in respiratory intermediate care units: Precision medicine in intermediate care units. *BMC Pulm Med.* julio de 2016;16(1):97.
 67. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, Hart L, Korducki L, De Salvo MC, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat® versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:697-714.

68. Kempsford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* abril de 2013;26(2):256-64.
69. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ.* diciembre de 1988;297(6662):1506-10.
70. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis.* mayo de 1989;139(5):1188-91.
71. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J.* abril de 1991;4(4):415-20.
72. Donohue JF, Anzueto A, Brooks J, Mehta R, Kalberg C, Crater G. A randomized, double-blind dose-ranging study of the novel LAMA GSK573719 in patients with COPD. *Respir Med.* julio de 2012;106(7):970-9.
73. Chowdhury BA, Seymour SM, Michele TM, Durmowicz AG, Liu D, Rosebraugh CJ. The risks and benefits of indacaterol—the FDA’s review. *N Engl J Med.* diciembre de 2011;365(24):2247-9.
74. Zhou Y, Chen S, Wang Y, Liang J, Li H, Shi H, et al. Seasonal characteristics of nosocomial infection in a psychiatric hospital in China with different nosocomial prevention and control backgrounds: a retrospective study. *Sci Rep.* 24 de julio de 2024;14(1):17045.
75. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med.* julio de 2023;389(3):205-14.
76. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, McIvor A, Anzueto A, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β 2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE(2)SPOND). A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* septiembre de 2016;194(5):559-67.
77. Martinez FJ, Calverley PMA, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* marzo de 2015;385(9971):857-66.

78. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. Vol. 50, The European respiratory journal. 2017.
79. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. enero de 2023;61(1).
80. Vizza CD, Hoeper MM, Huscher D, Pittrow D, Benjamin N, Olsson KM, et al. Pulmonary Hypertension in Patients With COPD: Results From the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). Chest. agosto de 2021;160(2):678-89.
81. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, Frith P, López Varela MV, Salvi S, et al. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and middle-income countries. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. noviembre de 2019;23(11):1131-41.
82. <https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/images/page00.jpg> [Internet]. Disponible en: https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
83. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
84. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trepulmix#product-details>.
85. Alqarni AA, Aldhahir AM, Bintalib HM, Alqahtani JS, Siraj RA, Majrshi M, et al. Inhaled therapies targeting prostacyclin pathway in pulmonary hypertension due to COPD: systematic review. Front Med. 2023;10:1217156.
86. Le Bon Chami B, Charif F, Semaan C, Bironneau V, Larrieu-Ardilouze E, Croquette M, et al. Pulmonary Arterial Hypertension-approved drugs in Pulmonary Hypertension associated with COPD: A systematic literature review. Respir Med Res. mayo de 2025;87:101165.
87. Nathan SD, Lacasse V, Bell H, Sista P, Di Marino M, Bull T, et al. COPD associated pulmonary hypertension: A post hoc analysis of the PERFECT study. Pulm Circ. octubre de 2024;14(4):e12430.
88. Bajwa AA, Shujaat A, Patel M, Thomas C, Rahaghi F, Burger CD. The safety and tolerability of inhaled treprostinil in patients with pulmonary

- hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Circ.* marzo de 2017;7(1):82-8.
89. Faria-Urbina M, Oliveira RKF, Agarwal M, Waxman AB. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Associated with Lung Disease. *Lung.* abril de 2018;196(2):139-46.
90. Nathan SD, Argula R, Trivieri MG, Aziz S, Gay E, Medarov B, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension associated with COPD: PERFECT study results. *Eur Respir J.* junio de 2024;63(6).

9. Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

- Términos

Tipo	Población
Mesh	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive
Emtry	chronic obstructive lung disease
Libres	<ul style="list-style-type: none"> • Chronic AND Obstructi* AND Pulmonary AND Disease* • Chronic Obstructive Lung Disease • Chronic AND Obstructi* AND Airway AND Disease • Airflow AND Obstruction* AND Chronic • COPD • COAD

Tipo	Intervención
Mesh	treprostinil [Supplementary Concept]
Emtry	treprostinil
Libres	Treprostinil Inhaled treprostinil

- Bitácoras de búsqueda

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Medline		
Plataforma	Pubmed		
Fecha de búsqueda	14/noviembre/2025		
Rango de fecha de búsqueda	Sin límite		
Restricciones de lenguaje	Sin límites		
Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda			
	#	Query	Resultados
	#14	Search: (((((((Pulmonary Disease, Chronic Obstructive[MeSH Terms]) OR ((Chronic[Title/Abstract] AND Obstructi*[Title/Abstract] AND Pulmonary[Title/Abstract] AND Disease*[Title/Abstract]))) OR ((Chronic AND Obstructi* AND	22

		Lung AND Disease))) OR ((Chronic AND Obstructi* AND Airway AND Disease))) OR ((Airflow AND Obstruction* AND Chronic))) OR (COPD)) OR (COAD[Title/Abstract])) AND (((treprostinil [Supplementary Concept]) OR (Treprostinil[Title/Abstract])) OR ((Inhaled[Title/Abstract] AND treprostinil[Title/Abstract])) OR (Tyvaso[Title/Abstract]))	
#13	Search: (((treprostinil [Supplementary Concept]) OR (Treprostinil[Title/Abstract])) OR ((Inhaled[Title/Abstract] AND treprostinil[Title/Abstract])) OR (Tyvaso[Title/Abstract]))		934
#12	Search: Tyvaso[Title/Abstract]		20
#11	Search: (Inhaled[Title/Abstract] AND treprostinil[Title/Abstract])		269
#10	Search: Treprostinil[Title/Abstract]		865
#9	Search: treprostinil [Supplementary Concept]		488
#8	Search: ((((((Pulmonary Disease, Chronic Obstructive[MeSH Terms]) OR ((Chronic[Title/Abstract] AND Obstructi*[Title/Abstract] AND Pulmonary[Title/Abstract] AND Disease*[Title/Abstract])) OR ((Chronic AND Obstructi* AND Lung AND Disease))) OR ((Chronic AND Obstructi* AND Airway AND Disease))) OR ((Airflow AND Obstruction* AND Chronic))) OR (COPD)) OR (COAD[Title/Abstract])		132,230
#7	Search: COAD[Title/Abstract]		1,679
#6	Search: COPD		120,924
#5	Search: (Airflow AND Obstruction* AND Chronic)		4,229
#4	Search: (Chronic AND Obstructi* AND Airway AND Disease)		20,837
#3	Search: (Chronic AND Obstructi* AND Lung AND Disease)		51,423
#2	Search: (Chronic[Title/Abstract] AND Obstructi*[Title/Abstract] AND Pulmonary[Title/Abstract] AND Disease*[Title/Abstract])		76,768
#1	Search: Pulmonary Disease, Chronic Obstructive[MeSH Terms]		73,756
Resultados	22		

Tipo de búsqueda	Nueva								
Bases de datos	Embase								
Plataforma	Embase								
Fecha de búsqueda	14/11/2025								
Rango de fecha de búsqueda	Sin limite								
Restricciones de lenguaje	Sin limite								
Otros límites	Ninguna								
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>#</th><th>Query</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>#1</td><td>'chronic obstructive lung disease'/exp OR (chronic:ti,ab,kw AND obstructi*:ti,ab,kw AND pulmonary:ti,ab,kw AND disease*:ti,ab,kw) OR (chronic:ti,ab,kw AND obstructive:ti,ab,kw AND lung:ti,ab,kw AND disease:ti,ab,kw) OR (chronic:ti,ab,kw AND obstructi*:ti,ab,kw AND airway:ti,ab,kw AND disease:ti,ab,kw) OR (airflow:ti,ab,kw AND</td><td>258,296</td></tr></table>			#	Query	Resultados	#1	'chronic obstructive lung disease'/exp OR (chronic:ti,ab,kw AND obstructi*:ti,ab,kw AND pulmonary:ti,ab,kw AND disease*:ti,ab,kw) OR (chronic:ti,ab,kw AND obstructive:ti,ab,kw AND lung:ti,ab,kw AND disease:ti,ab,kw) OR (chronic:ti,ab,kw AND obstructi*:ti,ab,kw AND airway:ti,ab,kw AND disease:ti,ab,kw) OR (airflow:ti,ab,kw AND	258,296
#	Query	Resultados							
#1	'chronic obstructive lung disease'/exp OR (chronic:ti,ab,kw AND obstructi*:ti,ab,kw AND pulmonary:ti,ab,kw AND disease*:ti,ab,kw) OR (chronic:ti,ab,kw AND obstructive:ti,ab,kw AND lung:ti,ab,kw AND disease:ti,ab,kw) OR (chronic:ti,ab,kw AND obstructi*:ti,ab,kw AND airway:ti,ab,kw AND disease:ti,ab,kw) OR (airflow:ti,ab,kw AND	258,296							

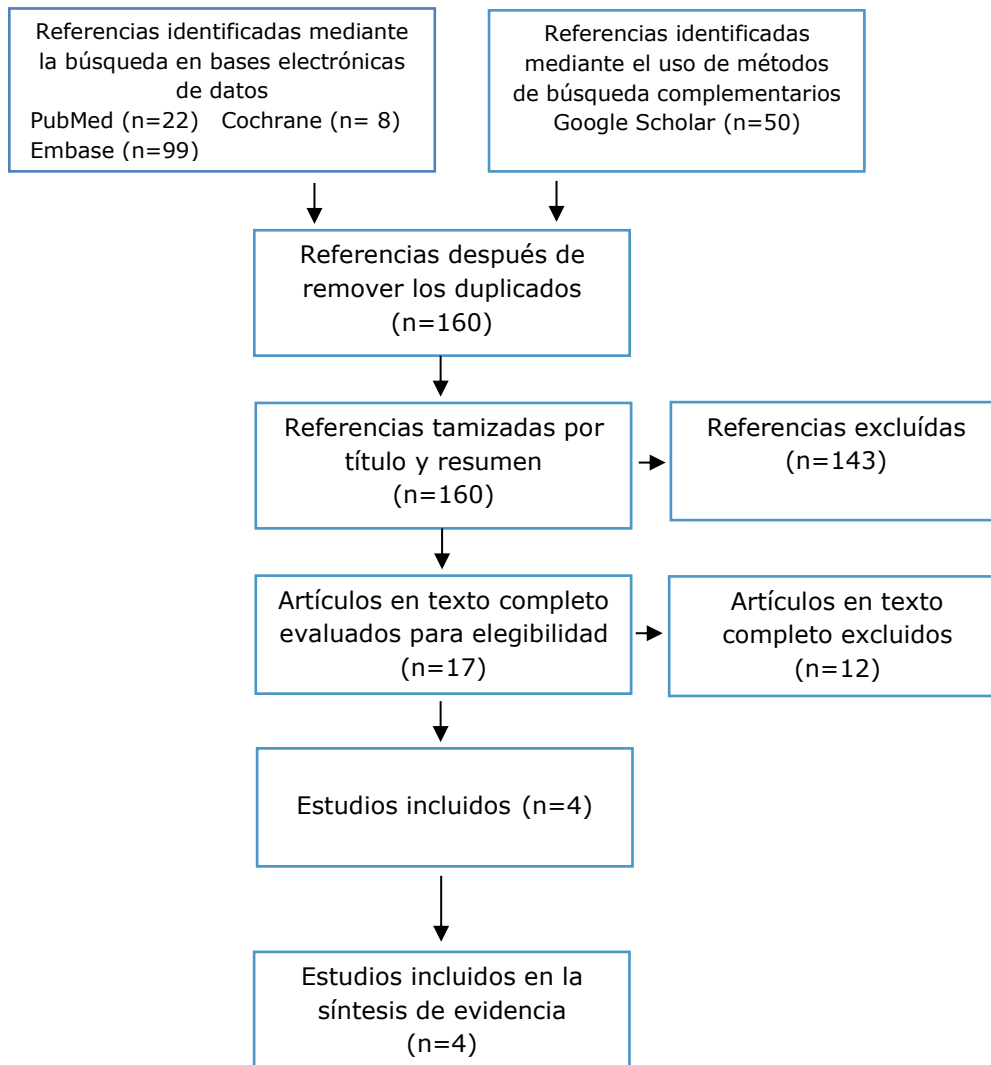
		obstruction*:ti,ab,kw AND chronic:ti,ab,kw) OR copd:ti,ab,kw OR coad:ti,ab,kw	
	#2	'treprostinil'/exp OR treprostinil:ti,ab,kw OR 'inhaled treprostinil':ti,ab,kw OR tyvaso:ti,ab,kw	4,336
	#3	#1 AND #2	254
	#4	#3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	99
Resultados	99		

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Cochrane		
Plataforma	Cochrane library		
Fecha de búsqueda	18/11/2025		
Rango de fecha de búsqueda	Sin limite		
Restricciones de lenguaje	Sin limite		
Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda	ID	Search	Hits
	#1	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees	8223
	#2	(Chronic AND Obstructi* AND Pulmonary AND Disease*):ti,ab,kw	18191
	#3	(Chronic AND Obstructi* AND Lung AND Disease):ti,ab,kw	14397
	#4	(Chronic AND Obstructi* AND Airway AND Disease):ti,ab,kw	2388
	#5	(Airflow AND Obstruction* AND Chronic):ti,ab,kw	676
	#6	COPD:ti,ab,kw	20514
	#7	COAD:ti,ab,kw	101
	#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	26966
	#9	treprostinil:ti,ab,kw	285
	#10	(Inhaled AND treprostinil):ti,ab,kw	116
	#11	Tyvaso:ti,ab,kw	16
	#12	#9 OR #10 OR #11	286
	#13	#8 AND #12	8
Resultados	8		

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Google académico		
Plataforma	Google		
Fecha de búsqueda	18/11/2025		
Rango de fecha de búsqueda	Sin limite		
Restricciones de lenguaje	Sin limite		
Otros límites	Ninguno		

Estrategia de búsqueda	("Pulmonary Disease Chronic Obstructive" OR "chronic obstructive lung disease") + (treprostinil OR Tyvaso)
Resultados	452 se revisan primeros 50 resultados

Anexo 2. Diagrama PRISMA



Anexo 3. Listado de estudios incluidos y estudios excluidos con razones de exclusión

Anexo 3.1. Estudios incluidos

No	Autor, año	Título	Tipo de estudio
1	Bajwa, 2017	The safety and tolerability of inhaled treprostinil in patients with pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease	Estudio piloto prospectivo, multicéntrico, de etiqueta abierta (No Aleatorizado)
2	Alqarni, 2023	Inhaled therapies targeting prostacyclin pathway in pulmonary hypertension due to COPD: systematic review	Revisión Sistemática de la Literatura (RSL)
3	Faria-Urbina, 2018	Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Associated with Lung Disease	Estudio observacional retrospectivo, de centro único (No Aleatorizado)
4	Nathan, 2024	Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension associated with COPD: PERFECT study results	Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado (ECA) doble ciego, controlado con placebo.
4a	Nathan, 2024	COPD associated pulmonary hypertension: A post hoc analysis of the PERFECT study	Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado (ECA) doble ciego, controlado con placebo.

a: El estudio PERFECT (Nathan 2024) se compone de un estudio principal y un análisis post-hoc.

Anexo 3.2 Estudios excluidos y razones de exclusión

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
1	Anderson, 2017	Tapit treatment of pulmonary hypertension associated COPD with inhaled treprostinil: An open label, pilot study	Tipo de publicación equivocado
2	Blanco, 2023	Effect of Targeted Pulmonary Arterial Hypertension Therapy on Arterial Oxygenation in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Lung Disease: A Systematic Review and Meta-analysis	Tipo de publicación equivocado

3	Cullivan, 2025	Inhaled treprostinil in group 3 pulmonary hypertension associated with lung disease: results of the INCREASE and PERFECT studies.	Diseño de estudio equivocado
4	Farmakis, 2021	Haemodynamic effects of PAH-targeted therapies in pulmonary hypertension due to lung disease: a systematic review and meta-analysis	Intervención equivocada
5	Harder, 2022	Acute vasoreactivity in group 3 pulmonary hypertension and implications for inhaled treprostinil response	Tipo de publicación equivocado
6	Schiro, 2011	Inhaled treprostinil therapy in patients with pulmonary hypertension and parenchymal lung disease	Tipo de publicación equivocado
7	Steger, 2024	Survival and response to pulmonary vasodilator therapies in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary vascular phenotype	Intervención equivocada (no veo treprostinil)
8	Takano, 2025	The clinical impact of acute vasoreactivity testing in patients with severe pulmonary hypertension associated with lung disease: A retrospective exploratory analysis	Población equivocada (incluye todos los que tengan HP grupo 3)
9	Zamanian, 2016	An observational study of inhaled-treprostinil respiratory-related safety in patients with pulmonary arterial hypertension	Población equivocada
10	Liquidia Technologies, Inc., NAa	Safety and Tolerability of Inhaled Treprostinil in Adult PH Due to COPD	Tipo de publicación equivocado
11	United Therapeutics, NAa	A Phase 3 Adaptive Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Inhaled Treprostinil in Participants With Pulmonary Hypertension (PH) Due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Tipo de publicación equivocado
12	Le Bon, 2025	Effect of Targeted Pulmonary Arterial Hypertension Therapy on Arterial Oxygenation in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Lung Disease: A Systematic Review and Meta-analysis	Alto riesgo de sesgos

a: Referencia que corresponde a registro en ClinicalTrials.gov

Anexo 4. Evaluación de riesgo de sesgo de estudios incluidos

Revisiones sistemáticas de la literatura

Se realizó por medio de la herramienta *Risk of Bias of Systematic Reviews* (RoBIS) cuyos dominios son:

- Dominio 1: preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios.
- Dominio 2: preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios.
- Dominio 3: preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios.
- Dominio 4: preocupaciones respecto a la síntesis y resultados.
- Revisión: riesgo de sesgos en la revisión.

En cada uno de los dominios el juicio puede ser:  bajo riesgo de sesgo;  riesgo de sesgo poco claro,  alto riesgo de sesgo.

Auto/año (Ref)	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Revisión
Alqarni, 2023		 a			

A: Los autores de la revisión no incluyeron búsquedas de información en otros repositorios de información (literatura gris).

Experimentos clínicos aleatorizados

Se realizó por medio de la herramienta Risk of Bias v2.0 (RoB) cuyos dominios son:

- Dominio 1: sesgo derivado del proceso de aleatorización.
- Dominio 2: sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.
- Dominio 3: sesgo debido a la falta de datos de resultados.
- Dominio 4: sesgo en la medición del resultado.
- Dominio 5: sesgo en la selección del resultado informado.

En cada uno de los dominios el juicio puede ser: bajo riesgo de sesgo= ; riesgo de sesgo poco claro= , alto riesgo de sesgo = . En el archivo "Evaluación de sesgo ECA" se puede ver la evaluación detallada de cada uno de los dominios.

Desenlace	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Global
Nathan, 2024 ^a						
Caminata 6 Min	 b		 c			
Eventos adversos	 b		 c			

A: Incluye Nathan 2024 y Nathan 2024 Post-Hoc (son el mismo estudio).

B: no se describe la forma de aleatorización del estudio

C: Los autores describen que hubo alto número de pérdidas en el estudio que inclusive impidió la evaluación de otros desenlaces y esta pérdida pudo estar relacionada con la intervención.

Evaluación de riesgo de sesgo estudios de series de casos con herramienta JBI.

Pregunta	Bajwa, 2017	Faria-Urbina, 2018
1. ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la serie de casos?	S	S
2. ¿Se midió la condición de manera válida y confiable?	S	S
3. ¿Los métodos utilizados para la identificación de la condición en todos los participantes incluidos en la serie de casos son válidos?	S	S
4. ¿Se realizó una inclusión consecutiva de los participantes?	NC	NC
5. ¿Se realizó una inclusión completa de los participantes?	NC	NC
6. ¿Se reportó de forma clara la información demográfica de los participantes?	S	S
7. ¿Se reportó de forma clara la información clínica de los participantes?	S	S
8. ¿Se reportó de forma clara los desenlaces o el seguimiento de los participantes?	S	S
9. ¿Se reportó de forma clara la información demográfica del sitio o clínica?	S	S
10. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	S	S

S: Sí; N: NO; NC: No claro

Anexo 5. Perfiles GRADE

Desenlace	Efectos de la intervención	Número de participantes y numero de estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
Cambios en 6MWD	ECA: el cambio medio fue $-4,5 \pm 39,0$ m en intervención y de $-5,1 \pm 50,7$ en control.	1 ECA, 76 participantes	Muy serio	Muy serio	Serio	Muy serio	⊕○○○ Muy bajo	Ninguno
	Observacionales: 204 m $\pm$ 199 de forma basal y de 301 m $\pm$ 142 a las 16 semanas, sin diferencias ($p = 0,063$)	1 serie de casos, 8 participantes	Muy serio	Muy serio	Muy serio	Muy serio	⊕○○○ Muy bajo	No se reporta la otra serie de casos por no tener análisis estadístico.
Cambios hemodinámicos	ECA: No reportó el desenlace.	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	Observacional: PAP estimada de 68 ± 20 en el basal y de 56 ± 27 a las 16 semanas ($p: 0,385$)	1 serie de casos, 8 participantes	Serio	Serio	No es serio	Serio	⊕○○○ Muy bajo	No se reporta la otra serie de casos por no tener análisis estadístico.
Cambios en la oxigenación	ECA: No reportó diferencias	1 ECA, 76 participantes	Serio	Serio	No es serio	Serio	⊕○○○ Muy bajo	Ninguno
	Observacional: diferencia en la saturación basal de $90\% \pm 9$ y de 93 ± 7 ($p = 0,035$)	1 serie de casos, 8 participantes	Muy serio	Muy serio	Muy serio	Muy serio	⊕○○○ Muy bajo	No se reporta la otra serie de casos por no tener análisis estadístico.

Desenlace	Efectos de la intervención	Número de participantes y numero de estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
Cambios en NT-proBNP	ECA: educación de $\geq 20\%$ en NT-proBNP en el 28.8% (19/66) de los participantes expuestos a iTRE a la Semana 6.	1 ECA, 76 participantes	Serio	Serio	No es serio	Serio	⊕○○○ Muy bajo	Ninguno
	Observacionales: no reportado	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cambios en síntomas (escala de Borg)	ECA: No reportó el desenlace.	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Observacional: puntaje basal de 0,5 (rango de 0-5), 40 (0-3) a las 4 semanas, 0 (0-3) a las 8 semanas, 1(0-6) a las 12 semanas y de 1 (0,7) a las 16 semanas.	1 serie de casos, 9 participantes	No es serio	No es serio	Serio	Serio	⊕○○○ Muy bajo	Se reporta la serie de casos que no tuvo comparaciones estadísticas.
Calidad de vida (SGRQ)	ECA: No reportó el desenlace.	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Observacionales: no reportó el desenlace.	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
EA serios	ECA: La incidencia con iTRE fue de 25,8% contra 10,3% con placebo. ue mayor con el tratamiento activo (25.8%) con respecto con el placebo (10,3%).	1 ECA, 76 participantes	Serio	Serio	Serio	Serio	Muy bajo	Ninguno

Desenlace	Efectos de la intervención	Número de participantes y numero de estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Observacionales: no reportó el desenlace.	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
EA específicos	ECA: tos (16,7%) y la hipotensión (6,1%) con iTRE que con placebo (5,2% y 1,7%, respectivamente)	1 ECA, 76 participantes	Serio	Serio	Serio	Serio	⊕○○○ Muy bajo	Ninguno
Mortalidad	ECA: 7,58% que recibieron iTRE, sin mortalidad en el grupo placebo.	1 ECA, 76 participantes	Serio	Serio	Serio	Serio	⊕○○○ Muy bajo	Ninguno
	Observacionales: no reportó el desenlace.	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Anexo 6. Tabla para reporte de resultados de la revisión de la evidencia enviada por el nominador para treprostinil inhalado o de las objeciones, observaciones o aportes realizados con respecto a la nominación

Referencia o descripción de la evidencia	¿Es evidencia científica? Si /No	¿Da respuesta a criterio de nominación? Si /No	Conclusión de estudio	Incluido
Nathan SD, Argula R, Trivieri MG, Aziz S, Gay E, Medarov B, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension associated with COPD: PERFECT study results. Eur Respir J. junio de 2024;63(6).	Sí	Sí	Los autores indican que el riesgo beneficio no apoyaba la continuación del estudio PERFECT. Los resultados del estudio no soportan el uso de treprostinil inhalado como un tratamiento viable para el tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar obstructiva crónica.	Sí