

La carga económica de la hipertensión arterial en Colombia: un análisis de microcosteo

The economic burden of pulmonary arterial hypertension in Colombia: a micro-costing analysis

Fabián Hernández¹, Julieta Larrosa², Jéssica Nacazume³, Claudio Villaquirán⁴, Rafael Conde⁵, Catalina Rozo⁶, Sarah Franco-Watanabe³, Jorge Álvarez⁶ y André Morais⁶

¹IQVIA Colombia, Bogotá, Colombia; ²IQVIA México. Ciudad de México, México; ³IQVIA Brazil. Sao Paulo, Brasil; ⁴Departamento de Neumología y Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia; ⁵Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá, Colombia; ⁶Janssen-Cilag Ltd., Bogotá, Colombia

Resumen

Introducción: De acuerdo con el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, la hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad huérfana. Aunque existen estudios de costo de la HAP en Colombia, es necesario hacer una actualización del costo de enfermedad. **Materiales y método:** Este estudio estimó el costo anual de la HAP en Colombia utilizando metodologías de los manuales de evaluación de tecnologías. **Resultados:** Según la consulta a expertos clínicos y líderes de opinión, alrededor del 81% de los pacientes se encontraban en estadio moderado de la enfermedad (FC II y III) y la terapia más frecuente es sildenafil en monoterapia o combinación. El costo de diagnóstico promedio en Colombia fue de COP \$2,904,724.51, mientras que el costo anual de tratamiento promedio asciende a COP \$71,410,480. En general, los costos y hospitalizaciones son mayores en etapas avanzadas de la enfermedad. **Conclusiones:** Según este estudio, aunque la medicación para el tratamiento de la HAP tiene un alto costo, administrar la terapia adecuada puede mejorar la calidad de vida y reducir la progresión de la enfermedad, las hospitalizaciones y el requerimiento de medicación adicional, lo cual lleva a reducir el costo asociado a la enfermedad. Esto requiere la creación de centros de referencia, y la difusión de información sobre esta patología a los profesionales de la salud.

Palabras clave: Hipertensión arterial pulmonar. Costo de enfermedad. Colombia.

Abstract

Introduction: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an orphan disease according to the Colombian Ministry of Health. Although there is evidence of studies assessing the cost of PAH in Colombia, update of the cost of illness estimation is necessary. **Method:** This study's objective was to estimate the annual cost of PAH in Colombia using the Colombian's Health Technology Assessment Agency methodology. **Results:** Clinical experts and opinion leaders consulted indicated that about 81% of the patients were in a moderate stage of the disease (FC II and III) and that the most frequent therapy is sildenafil in monotherapy or in combination. The average cost of diagnosing the disease in Colombia was US \$ \$2,088.23(COP \$ 2,904,724.51), while the average annual treatment cost amounts to US \$51,337.52(COP \$71,410,480). Overall, costs and hospital admissions are

***Correspondencia:**

Fabián Hernández
E-mail: fabian.hernandez1@iqvia.com

Fecha de recepción: 27-01-2023
Fecha de aceptación: 13-09-2023
DOI: 10.24875/RCCAR.M23000224

Disponible en internet: 13-05-2024
Rev Colomb Cardiol. 2024;31(2):78-84
www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2023 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

higher in advanced stages of the disease. **Conclusions:** The results of this study indicate that even though drug therapy in PAH is expensive, administering adequate therapy can lead to an improvement in quality of life, a reduction in disease progression, hospitalizations and need for additional medication; reducing costs associated with the disease. This requires the creation of reference centers, and the dissemination of information about this pathology to health care professionals.

Keywords: Pulmonary arterial hypertension. Cost of illness. Colombia.

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad caracterizada por un aumento en la resistencia vascular pulmonar y disfunción ventricular derecha, lo cual lleva a insuficiencia cardiaca derecha y muerte¹. Se caracteriza por una presión arterial pulmonar (PAP) > 20 mm Hg, una presión en cuña de la arteria pulmonar \leq 15 mm Hg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) \geq 3 unidades Woods (UW)²⁻⁴. Entre los mecanismos fisiopatológicos que llevan a la HAP se encuentran la vasoconstricción, la inflamación y la remodelación de los vasos pulmonares⁵.

En Colombia existen algunos estudios que estiman la prevalencia de HAP, oscilando entre 28 y 52 casos por millón de habitantes^{5,6}. Además, la HAP ha sido considerada una enfermedad huérfana por el Ministerio de Salud y Protección Social; por tanto, los pacientes diagnosticados con HAP están cubiertos por un reglamento especial que garantiza la atención en salud por parte del gobierno colombiano⁷.

El diagnóstico de HAP generalmente incluye técnicas imagenológicas, como la ecocardiografía Doppler o la tomografía para medir la RVP y la presión en cuña de la arteria pulmonar, y la literatura sugiere que las pruebas genéticas son útiles para descartar la HAP hereditaria (la mayoría de los casos de HAP hereditaria están asociados a mutaciones del gen *BMPR2*)^{8,9}. Sin embargo, se requiere un cateterismo cardíaco derecho (CCD) para establecer el diagnóstico, ya que se utiliza para medir la PAP⁹. La clasificación clínica y el examen de pronóstico generalmente se hacen por medición de las características clínicas, el estado hemodinámico, la capacidad de ejercicio y el péptido natriurético cerebral⁸. Además de los parámetros pronósticos mencionados anteriormente, la respuesta a las intervenciones terapéuticas es una variable importante para establecer un pronóstico^{10,11}.

Los tratamientos están dirigidos a la modificación de tres vías fisiopatológicas: la vía de la endotelina-1, abordada por los antagonistas de los receptores de la endotelina (bosentán, ambrisentán, macitentan)¹²; la vía del óxido nítrico, abordada por los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil, tadalafil) y los estimulantes

de la guanilato ciclasa (riociguat)^{13,14} y la vía de la prostaciclina, abordada por los análogos de la prostaciclina (iloprost, treprostnil, epoprostenol) y los agonistas del receptor de prostaciclina (selexipag)^{15,16}. En Colombia, solo el selexipag no se encuentra disponible.

El diagnóstico, la clasificación, el tratamiento y el seguimiento son elementos generadores de costos que, en el país, son pagados por un tercero, a saber, el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS). Algunos estudios han intentado estimar el costo asociado al diagnóstico y tratamiento de la HAP en Colombia. Por ejemplo, se llevó a cabo un estudio en el 2013 en el que se estimó el costo del diagnóstico de la HAP en USD \$112.52 (COP \$217.788, de acuerdo con la tasa de cambio utilizada en ese estudio) por paciente. Para pacientes en clase funcional (CF) I, el costo total anual de la enfermedad por paciente fue de USD \$1,248.75 (alrededor de COP \$2.3 millones), de USD \$91,839 (alrededor de COP \$174 millones) para pacientes en CF II y III, y de USD \$183,777.61 (alrededor de COP \$349 millones) para pacientes en CF IV¹⁷. Sin embargo, debido a los cambios en los protocolos de tratamiento, especialmente respecto a las combinaciones iniciales y a los abordajes secuenciales¹⁸, cobra relevancia que los médicos y los responsables de la toma de decisiones analicen los costos farmacológicos y no farmacológicos actuales del tratamiento de la HAP en Colombia. Por tanto, el objetivo de este estudio es estimar la carga económica de la HAP en Colombia bajo la perspectiva del tercero pagador.

Materiales y método

El siguiente es un análisis de micro-costeo enfocado en estimar la carga económica de la HAP bajo la perspectiva del tercero pagador colombiano (SGSSS); por lo tanto, solo se incluyeron los costos médicos directos. Con el fin de incluir todos los costos relevantes, se realizó una fase inicial de estimación de la utilización de recursos sanitarios (URS), seguido por una fase de estimación de costos, utilizando las fuentes recomendadas de costos para las evaluaciones económicas en Colombia¹⁹.

Estimación de la utilización de recursos sanitarios

La URS se estimó por medio de entrevistas en profundidad con expertos clínicos. Para guiar estas entrevistas, se desarrolló un cuestionario con preguntas acerca de la URS a través de todas las fases del manejo de la HAP. Específicamente, las preguntas apuntaban a reunir datos acerca del diagnóstico, tratamiento farmacológico, seguimiento ambulatorio y tratamiento hospitalario. Las preguntas se elaboraron con base en las guías actuales de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) para el tratamiento de la HAP³. Por otra parte, también se les preguntó a los expertos clínicos acerca del perfil del paciente, el cual estaba relacionado con la CF de la OMS o la clasificación de riesgo de la ESC/ERS y las herramientas necesarias para el diagnóstico.

Enfoque de microcosteo

El costo de cada recurso sanitario y medicamento identificado en la fase previa se obtuvo de fuentes públicas, de acuerdo con las guías para las evaluaciones económicas publicadas por el Instituto para la Evaluación de Tecnologías en Salud (IETS)¹⁸. El costo de los procedimientos, las hospitalizaciones y las consultas se obtuvo del manual de tarifas del Instituto de Seguros Sociales (ISS)²⁰ más un incremento del 30%, de acuerdo con las guías del IETS. Los costos de los medicamentos se obtuvieron de la base de datos SISMED. El costo se expresa en dólares estadounidenses (USD) del año 2022, ajustado por la paridad de poder adquisitivo (PPA), ya que esta medida es menos sensible a los cambios en oferta y demanda. En el 2022, 1 USD ajustado a la PPA era equivalente a COP \$1.390,99. En este análisis se consideraron las siguientes categorías: el diagnóstico, el seguimiento ambulatorio, otros tratamientos ambulatorios, las hospitalizaciones, los eventos adversos (EA) y el tratamiento farmacológico.

Resultados

Se entrevistaron cuatro neumólogos con un promedio de 18 años de experiencia en el tratamiento de HAP, constituyendo un universo de 342 pacientes tratados con esta enfermedad. En su consulta, la mayoría de los pacientes cursaban con HAP idiopática (170; 49.7%), seguida de HAP asociada a cardiopatías congénitas (74; 21.6%) y HAP asociada a las

enfermedades del tejido conectivo (44; 12.9%); esto refleja el entorno de centro de excelencia y alta complejidad en el cual trabajan los expertos en HAP entrevistados. En cuanto a la distribución de la CF de los pacientes, 21 (6%), 154 (45%), 123 (36%) y 44 (13%) de los pacientes se encontraban en CF I, II, III y IV, respectivamente, indicando que la mayoría de los pacientes se diagnostican en etapas moderadas de la enfermedad.

El costo anual del diagnóstico se estimó en USD \$2,088.23, siendo el CCD y la angiografía pulmonar los procedimientos más costosos en esta etapa. El costo promedio anual de seguimiento se estimó en USD \$1,960.68, del cual casi la mitad estaba asociado al CCD. En cambio, el costo anual de otros tratamientos ambulatorios se estimó en USD \$444.27 y se relacionó principalmente a la oxigenoterapia. Por otra parte, el costo total anual de los EA por paciente fue de USD \$13.28, y las cefaleas fueron los eventos que más costos generaron (Tabla 1).

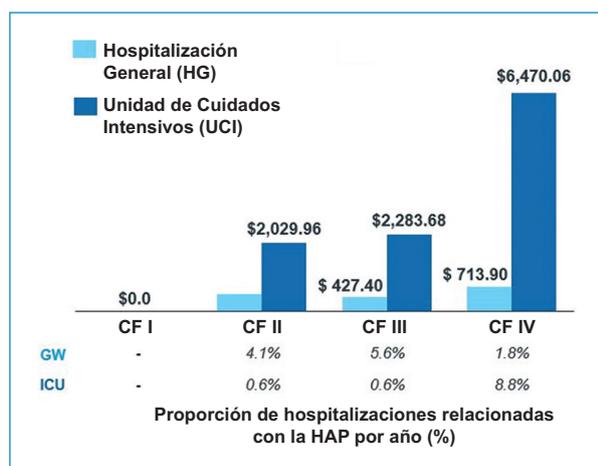
Se encontraron diferencias en el número de hospitalizaciones, el costo y el tiempo de estancia hospitalaria (TDEH) entre las diferentes etapas de CF (Fig. 1). Por ejemplo, el TDEH para pacientes en CF II fue de 7.5 y 4.0 días en hospitalización general (HG) y unidad de cuidados intensivos (UCI), respectivamente. De manera similar, en los pacientes en CF III, el TDEH fue de 6.3 y 4.5 días en HG y UCI, mientras que el TDEH en los pacientes en CF IV fue de 11.0 y 12.8 días en HG y UCI, respectivamente. Los expertos clínicos no reportaron hospitalizaciones de pacientes en CF I.

Respecto a la terapia farmacológica específica para la HAP, los datos sugieren que en todas las CF, los pacientes son tratados mayormente con terapia combinada dual; 5 (23.8%), 8 (38.1%) y 8 (38.1%) de los pacientes en CF I fueron tratados con monoterapia, terapia combinada de inicio y abordajes secuenciales, respectivamente. En el caso de los pacientes en CF II, esta proporción fue de 46 (30%), 83 (54%) y 25 (16%), respectivamente. En CF III, la división de pacientes fue de 16 (13%), 72 (59%) y 35 (28%), mientras que los 44 pacientes en CF IV recibieron terapia combinada de inicio. Por tanto, la combinación de inicio parece ser la opción preferida con relación a la terapia combinada.

Por otro lado, el sildenafil, tanto como monoterapia como en combinación, es por mucho el tratamiento farmacológico más frecuente en todas las fases de CF, seguido por los antagonistas de los receptores de la endotelina (Fig. 2). En general, el tratamiento farmacológico específico para la HAP representó

Tabla 1. Procedimientos y exámenes principales para cada paso del manejo

Procedimiento	Cantidad	Proporción	Costo anual por paciente (PPA)
Procedimientos diagnósticos			
CCD: cateterismo cardíaco derecho	1	100.0%	\$ 452.54
Angiografía pulmonar	1	100.0%	\$ 284.27
CCD de ejercicio	1	58.5%	\$ 264.64
CCI: cateterismo cardíaco izquierdo	1	70.2%	\$ 150.81
Ecocardiografía transesofágica	1	73.7%	\$ 144.86
Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión	1	100.0%	\$ 126.67
Volumen de llenado	1	73.7%	\$ 97.25
TAC: tomografía axial computarizada	1	96.5%	\$ 91.07
PM6M: prueba de marcha de seis minutos	1	100.0%	\$ 73.71
ECG: electrocardiograma	1	88.3%	\$ 64.02
Otros procedimientos	1	-	\$ 338.38
Seguimiento ambulatorio			
CCD: cateterismo cardíaco derecho	2	100.0%	\$ 905.07
PM6M: prueba de marcha de seis minutos	4	100.0%	\$ 294.86
Prueba de BNP	3	100.0%	\$ 196.56
Ecocardiografía transtorácica	2.5	100.0%	\$ 147.69
ECG: electrocardiograma	1.5	100.0%	\$ 108.74
PCPE: prueba cardiopulmonar de ejercicio	1	100.0%	\$ 73.71
Pruebas de función hepática	2.5	100.0%	\$ 66.32
Valoración médica y determinación de la CF	4	100.0%	\$ 46.77
Prueba de electrolitos	1.5	100.0%	\$ 30.50
Prueba de troponina	0.5	100.0%	\$ 18.34
Otros procedimientos	-	100.0%	\$ 72.11
Eventos adversos			
Cefalea	1	60.6%	\$12.24
Hipotensión	1	4.1%	\$0.50
Elevación de transaminasas	1	1.5%	\$0.18
Dolor en el sitio de aplicación	1	0.3%	\$0.06
Hinchazón de los nudillos	1	0.3%	\$0.04
Otros tratamientos ambulatorios			
Oxigenoterapia	1	63.0%	\$ 279.55
Consulta médica – especialista en HAP	4.6	100.0%	\$ 53.90
Vacuna contra el neumococo	1	54.0%	\$ 25.73
Actividad física y rehabilitación supervisada en el hospital/ entrenamiento en un centro especializado de rehabilitación	1.6	100.0%	\$ 28.38
Vacuna contra la influenza	1	95.00%	\$ 19.56
Consulta médica – otros especialistas	0.9	100.00%	\$ 10.29
Asistencia social	1.4	100.00%	\$ 7.51
Formulación de hierro por anemia	1	77.00%	\$ 7.50
Asistencia psicológica	1.2	100.00%	\$ 7.10
Otros profesionales de la salud (p. ej. enfermeras, nutricionistas)	0.9	100.00%	\$ 4.76

**Figura 1.** Costos promedio de hospitalización por paciente.

aproximadamente el 89% del costo de la enfermedad que fue, en promedio, de USD \$51,337.52 por paciente (Fig. 3). El tratamiento coadyuvante consistió principalmente de anticoagulantes, diuréticos y digoxina, y tuvo poco impacto en el costo general de la enfermedad.

Los costos de hospitalización parecen ser una importante fuente de costos no-farmacológicos para los pacientes en CF IV (Fig. 4).

Discusión

El diagnóstico de HAP requiere de un abordaje multidisciplinario compuesto, como mínimo, de cardiología,

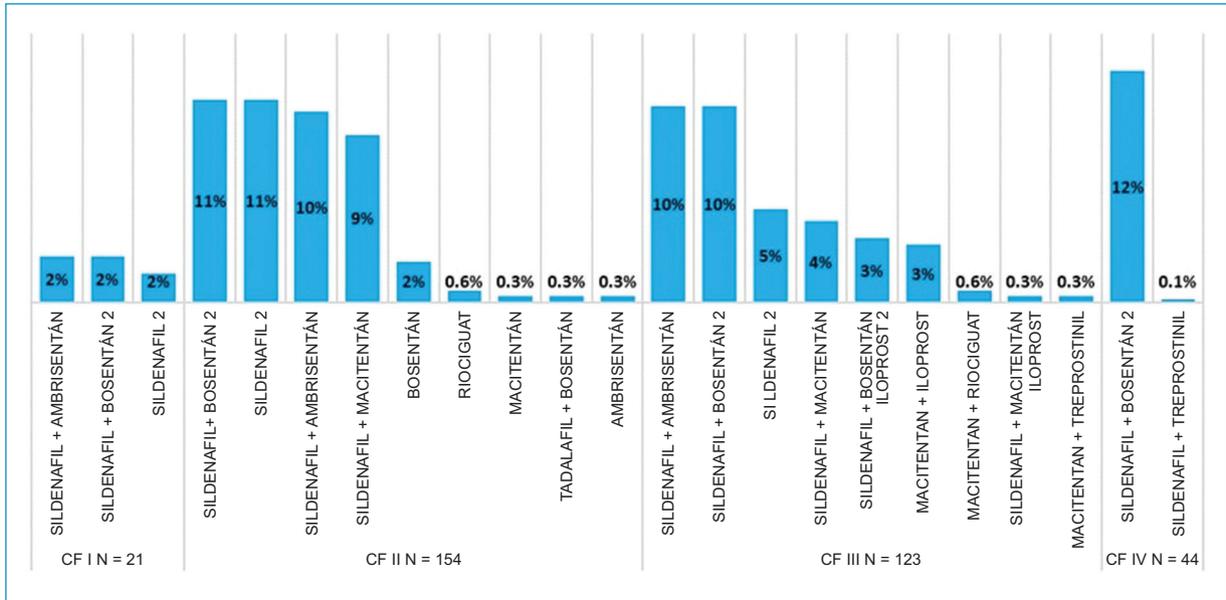


Figura 2. Distribución del tratamiento farmacológico a través de todas las etapas de CF.

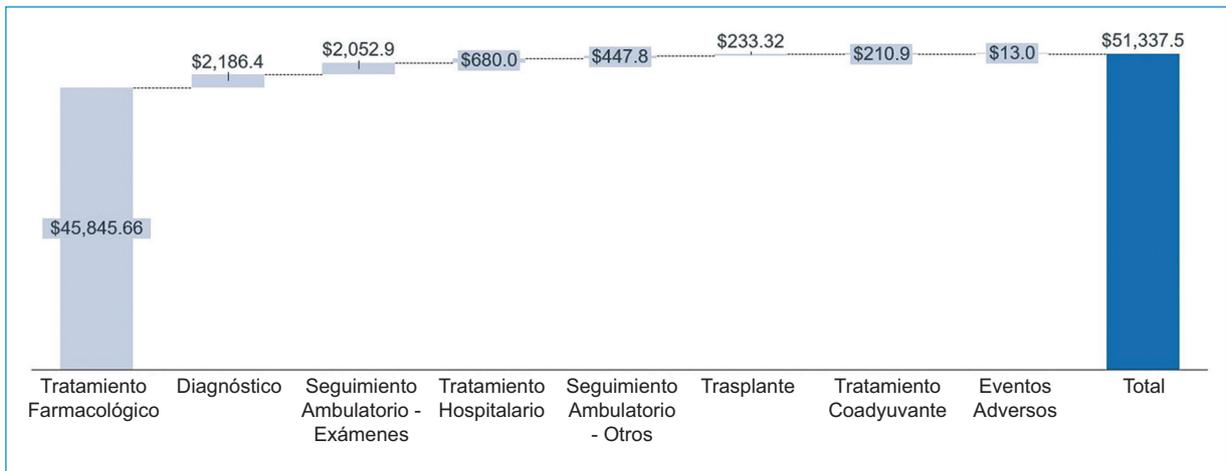


Figura 3. Costo promedio anual de HAP por paciente.

neumología, CCD e imagenología³, como lo indican los procedimientos principales identificados. Además, se requieren centros de excelencia dentro de las instituciones de atención en salud para asegurar un diagnóstico y seguimiento de la enfermedad adecuado y oportuno.

Por otra parte, el tamizaje de pacientes en riesgo puede llevar a un diagnóstico más oportuno y a la iniciación temprana de la terapia farmacológica, lo cual se asocia con mejores desenlaces y calidad de vida²¹. En Colombia ya se ha implementado el abordaje de tamizaje activo, lo cual lleva a la identificación de HAP en un 25% de los pacientes con esclerosis sistémica,

en 51% de los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal y en 27.9% de los pacientes con cirrosis e indicación de trasplante de hígado²². Este estudio indica que, en esta muestra de la población colombiana con HAP, el 49% de los pacientes están en CF III y IV, que se pueden considerar etapas moderadas a avanzadas de la enfermedad. Esto evidencia que los pacientes aún son diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad, cuando el pronóstico es peor y los costos del tratamiento hospitalario y ambulatorio son mayores, resaltando así la importancia del diagnóstico precoz y el tamizaje en poblaciones y grupos con

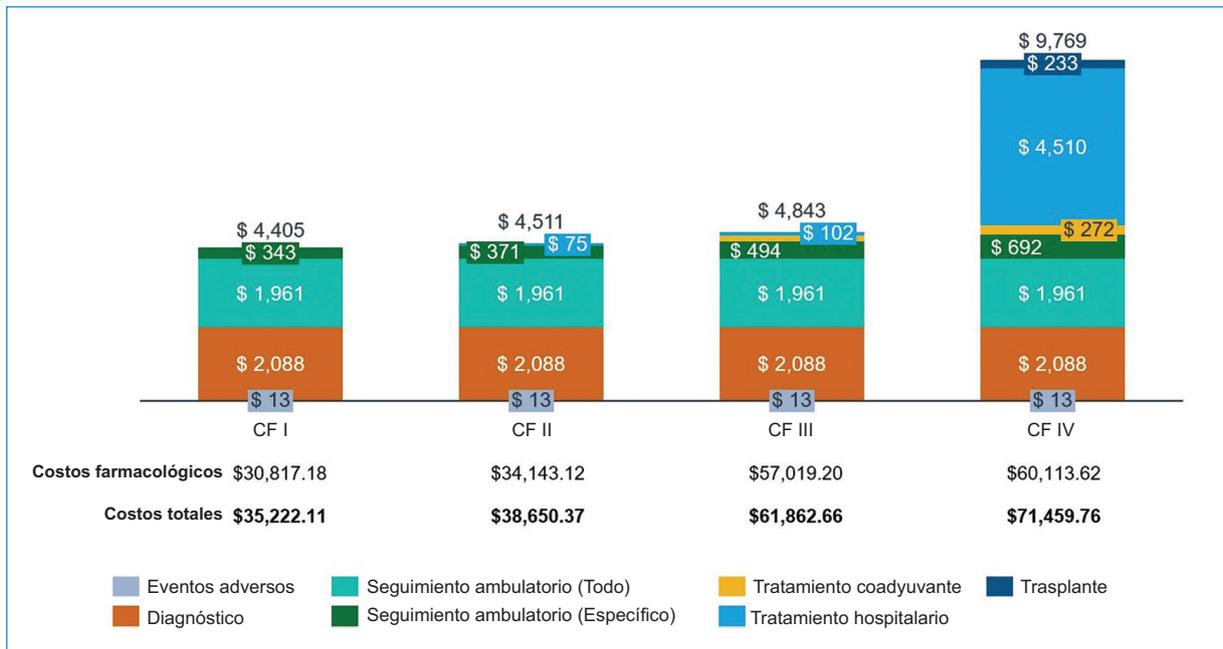


Figura 4. Componentes de los costos no-farmacológicos.

factores de riesgo conocidos, lo cual se asocia con una mejor supervivencia a largo plazo^{21,23}. Aunque este estudio mostró que el CCD generaba altos costos en el diagnóstico de HAP, tiene un papel importante en la certeza y oportunidad diagnóstica, permitiendo así un tratamiento farmacológico más adecuado y menor probabilidad de progresión de la enfermedad, lo que, a su vez, lleva a un mejor manejo de los recursos de la salud. Sin embargo, para alcanzar estas metas diagnósticas, se deben implementar centros de excelencia dentro de las instituciones prestadoras de salud para suministrar cuidado experto de manera integral e interdisciplinaria²⁴.

Los resultados también indican que, independientemente de la clase funcional, la mayoría de los pacientes reciben terapia combinada, tal como se recomienda en las guías de consenso de expertos, con un menor porcentaje de pacientes tratados con terapia de combinación secuencial y monoterapia. Este porcentaje disminuye a medida que la clase funcional empeora, donde solo un 13% de los pacientes en CF III recibían monoterapia, mientras que el 30% de pacientes en CF II tenían esta terapia, y ningún paciente en clase IV tenía monoterapia. En cuanto a la terapia secuencial, en la CF I es donde más se usa, siendo igual de frecuente como la combinación de inicio (38%). Además, en pacientes en CF IV, solo el 9.1% recibía análogos de prostaciclina parenterales, mientras que el otro 90.9% fue tratado con sildenafil más un antagonista de

los receptores de la endotelina. Esto contrasta notablemente con lo que se recomienda actualmente en las guías clínicas, que indican que los pacientes en CF IV deben empezar con análogos de la prostaciclina por vía endovenosa o subcutánea³.

Finalmente, las limitaciones de este estudio están relacionadas con su diseño y las fuentes de información, ya que el universo de pacientes explorado fue un subconjunto pequeño de la población nacional diagnosticada con HAP, seleccionado de manera no aleatoria. Por tanto, no podemos asegurar que sea representativo del panorama colombiano de HAP. Por otra parte, dado que este estudio está basado principalmente en la opinión de expertos, el sesgo de la práctica clínica tiene una alta representación en los estimados de proporción y URS; por consiguiente, es probable que los patrones de tratamiento y otras URS no sean representativas de la práctica clínica nacional. Finalmente, dado que este estudio se llevó a cabo antes de que redactaran las guías actualizadas de la ESC/ERS del 2022⁴, la estratificación de los pacientes y los resultados se presentaron de acuerdo con las guías del 2015³.

Conclusiones

Este estudio muestra que los pacientes con HAP se diagnostican en CF III y IV, que son fases moderadas

a avanzadas de la enfermedad y, que a medida que esta progresa, los costos de hospitalización aumentan, y en CF IV la estancia hospitalaria, junto con la necesidad de UCI, se incrementan. Aunque la terapia farmacológica en HAP es costosa, su uso se justifica ya que es efectiva para mejorar la supervivencia y la calidad de vida, y muestra un perfil de seguridad razonable. Por ende, es esencial que los pacientes apropiados reciban la terapia correcta, y que se realice seguimiento y tratamientos oportunos para evitar desenlaces adversos, tales como la hospitalización, la necesidad de más medicamentos, trasplantes y, con menos frecuencia, la muerte. Sin embargo, este es un abordaje inicial para develar una realidad frecuentemente desconocida de una enfermedad de baja prevalencia en Colombia.

Financiamiento

El desarrollo de este estudio fue financiado por Janssen Pharmaceuticals.

Conflicto de intereses

Fabián Hernández, Julieta Larrosa, Jéssica Nacazume, Claudio Villaquirán, Rafael Conde, Catalina Roza, Sarah Franco-Watanabe, Jorge Álvarez y André Morais recibieron becas de Janssen Pharmaceuticals durante el desarrollo del estudio. Catalina Roza, Jorge Álvarez y André Morais declaran que trabajan para Janssen Pharmaceuticals.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y el consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Barst R, Ertel S, Beghetti M, Ivy D. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. *Eur Resp J.* 2011;37(3):665-77.

2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Resp J.* 2019;53(1).
3. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119.
4. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Bida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Resp J.* 2023;61(1):2200879.
5. Humbert M. Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pathophysiology. *European Respiratory Review.* 2010;19(115):59-63.
6. Miranda-Machado P, Baños-Alvarez I, Alvarez-Barrios A. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in the Colombian Caribbean. *Pulmonary Circulation.* 2019;9(2):2045894019847643.
7. Ministerio de Salud y Protección Social - Colombia. Resolución 0430 de 20132013.
8. Badesch DB, Champion HC, Gomez Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1S):S55-S66.
9. Morales-Blanhir JE, Carmona-Rubio AE, de Jesús Rosas-Romero M, de Márquez GSV, Arbo-Oze-de-Morvil GA. Hipertensión arterial pulmonar, una entidad rara. *Revista de Investigación Clínica i es c i enero-febrero.* 2014;66(1):65-78.
10. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Resp J.* 2009;34(6):1219-63.
11. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J.* 2017;50(2):1700889.
12. Correale M, Ferraretti A, Monaco I, Grazioli D, Di Biase M, Brunetti ND. Endothelin-receptor antagonists in the management of pulmonary arterial hypertension: where do we stand? *Vascular Health and Risk Management.* 2018;14:253.
13. Barnes H, Brown Z, Burns A, Williams T. Phosphodiesterase 5 inhibitors for pulmonary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019(1).
14. Wardle AJ, Seager MJ, Wardle R, Tulloh RM, Gibbs JSR. Guanylate cyclase stimulators for pulmonary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016(8).
15. Gombert-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J.* 2008;31(4):891-901.
16. Asaki T, Kuwano K, Morrison K, Gatfield J, Hamamoto T, Clozel M. Selexipag: an oral and selective IP prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *ACS Publications;* 2015.
17. Londoño D, Villaquirán C, Dueñas R, Gómez E, Coral P. Determinación de los costos directos e indirectos en hipertensión pulmonar en Colombia. *Rev Colomb Neumol.* 2013;25(3).
18. Griffin M, Trow TK. The evolving landscape of combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease.* 2017;11(2):91-5.
19. Instituto de Evaluación Tecnológica en S. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014. p. 1-36.
20. Instituto de Seguros Sociales. Manual De Tarifas De La Entidad Promotora De Salud Del Seguro Social "EPS-ISS" 2001:1-208.
21. Humbert M, Coghlan JG, Khanna D. Early detection and management of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Review.* 2012;21(126):306-12.
22. Londoño D, Claudio Villaquirán M, Figueroa EM. Búsqueda de pacientes con hipertensión pulmonar en el Hospital Universitario San Ignacio. *Rev Colomb Neumol.* 2013;25(3).
23. Lau EM, Humbert M, Celermajer DS. Early detection of pulmonary arterial hypertension. *Nature Reviews Cardiology.* 2015;12(3):143-55.
24. Elrod JK, Fortenberry JL. Centers of excellence in healthcare institutions: what they are and how to assemble them. *BMC health services research.* 2017;17(1):15-24.