

**PATRONES DE PRESCRIPCIÓN DE BOSENTAN EN HIPERTENSIÓN  
ARTERIAL PULMONAR DESDE EL INICIO DE SU COMERCIALIZACIÓN EN  
COLOMBIA.**

**AUTORES**

**LAURA TOVAR ROJAS  
CAROLINA GARCIA BARCO  
NUBIA BALLEEN GUZMAN**

**INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA UNICOC  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACIÓN GERENCIA EN SERVICIOS DE SALUD  
BOGOTÁ COLOMBIA  
2016**

**PATRONES DE PRESCRIPCIÓN DE BOSENTAN EN HIPERTENSIÓN  
ARTERIAL PULMONAR DESDE EL INICIO DE SU COMERCIALIZACIÓN EN  
COLOMBIA.**

**AUTORES**

LAURA TOVAR ROJAS  
CAROLINA GARCIA BARCO  
NUBIA BALLEEN GUZMAN

**Propuesta de trabajo para optar al título de: Especialista en gerencia en  
servicios de Salud**

**Asesor**

OSWALDO SANCHEZ VILLALOBOS

**INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA UNICOC  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACIÓN EN GERENCIA EN SERVICIOS DE SALUD  
BOGOTÁ COLOMBIA**

**2016**

**Nota de aceptación**

---

---

---

---

---

**Firma de jurado 1**

**Diciembre 15 de 2016.**

El trabajo de grado denominado **“PATRONES DE PRESCRIPCIÓN DE BOSENTAN EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR DESDE EL INICIO DE SU COMERCIALIZACIÓN EN COLOMBIA”**. Elaborado por LAURA TOVAR ROJAS, CAROLINA GARCIA BARCO, NUBIA ROCIO BALLEEN, ha sido aprobado como requisito parcial para optar el título de: Especialista en gerencia en servicios de Salud.

---

**DR. OSWALDO SANCHEZ VILLALOBOS**

**Epidemiólogo**

**Asesor Metodológico**

---

**ANTONIO GOMEZ RODRIGUEZ**

**Director de la especialización**

**Gerencia en salud**

## **Patrones de prescripción de Bosentan en Hipertensión Arterial Pulmonar desde el inicio de su comercialización en Colombia.\***

Nubia Roció Ballén †

Laura Tovar Rojas ‡

Carolina García Barco§

Julieth Correa Royero \*\*

Oswaldo Sánchez Villalobos††

---

\* Artículo de investigación. Nombre del proyecto: *Evaluación de los patrones de prescripción de Bosentan*. Este trabajo no ha sido presentado en congresos, eventos académicos ni otro medio de difusión. El presente estudio fue un trabajo realizado por los estudiantes de Gerencia en Servicio de Salud de la Universidad Unión de Colegios Colombianos e Investigadores de Audifarma S.A., a partir de las bases de datos de dicha Institución. Por lo tanto, la financiación recibida para este estudio fue interna, sin embargo, no hay ningún conflicto de interés, debido a que los resultados proporcionados y su respectiva interpretación, no busca promover ningún producto ni favorecer a ninguna institución, este estudio presenta el análisis realizado a unas bases de datos de dispensación entre Abril de 2008 hasta Abril de 2016.

† Administradora de Empresas de la Universidad de Cundinamarca. Candidata a Especialización en Gerencia de Servicios de Salud

‡ Odontóloga de la Universidad del Bosque, candidata a Especialización en Gerencia de Servicios de Salud

§ Odontóloga de UNICOC (Colegio Odontológico), candidata a Especialización en Gerencia de Servicios de Salud

\*\* Química Farmacéutica, MSc en Ciencias Básicas Biomédicas de la Universidad de Antioquia. Profesional de Farmacoeconomía de Audifarma S.A.

†† Médico General de la Universidad San Martín, Especialista en Epidemiología de la Universidad del Bosque. Coordinador de Farmacoeconomía de Audifarma S.A. Autor de la correspondencia:

Dirección: Calle 56 #14-29; Teléfono: 3008491709; Correo electrónico:

[oswaldo.sanchez@audifarma.com.co](mailto:oswaldo.sanchez@audifarma.com.co).

## RESUMEN

**Introducción:** La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) es una enfermedad sistémica, incapacitante, con un alto índice de mortalidad, la cual se determina por el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar, esta limita el paso del flujo sanguíneo desde el ventrículo derecho del corazón hacia los pulmones. Entre los medicamentos específicos para tratar esta enfermedad se encuentra Bosentan, medicamento de alto costo el cual fue aprobado en Colombia en el 2008 (marca Tracleer) y regulado e incluido en el POS posteriormente. De acuerdo con las guías, el tratamiento de pacientes nuevos y con riesgo bajo o intermedio, se puede dar en monoterapia o terapia combinada, siendo esta última opción la más utilizada. **Objetivo:** Determinar los patrones de prescripción de Bosentan en pacientes con HAP. **Método:** Se realizó un estudio descriptivo observacional sobre el esquema y cambios en el tratamiento con Bosentan en monoterapia o combinado a otros tratamientos, en pacientes con HAP, durante el periodo Abril 2008 – Abril 2016. La información sobre las dispensaciones y datos sociodemográficos (edad, sexo, ciudad) fueron obtenidos mediante la herramienta de negocios Business Object de Audifarma S.A., la base de datos para los respectivos análisis fue construida en Microsoft Excel 2016. **Resultados:** Se obtuvo una población total de 359 pacientes que se les había dispensado Bosentan, a 177 pacientes (49%) se le dispensó Bosentan en monoterapia, en tanto que a 182 (83%) se le dispensó Bosentan combinado. Las terapias combinadas fueron: Bosentan+Sildenafil (83%), seguido de Bosentan+Sildenafil+Iloprost (11%) y en menores porcentajes Bosentan+Iloprost y Bosentan+Ambrisentan (5% y 1%, respectivamente). **Conclusión:** En este estudio no se encontró diferencia considerable en pacientes que iniciaron terapia con Bosentan en monoterapia o combinado a otro medicamento, también se observó un incremento en el consumo de Bosentan desde abril del 2008 hasta abril de 2016, este incremento puede estar relacionado con el tiempo de inclusión del medicamento por parte del INVIMA en el 2008, y posteriormente con la regulación de precio del medicamento e inclusión de este en el POS en los años 2010 y 2011 respectivamente.

**Palabras clave:** Hipertensión Arterial Pulmonar, Bosentan, terapia combinada, monoterapia

## INTRODUCCIÓN

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) es una enfermedad sistémica, incapacitante, con un alto índice de mortalidad, la cual se determina por el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar, esta limita el paso del flujo sanguíneo desde el ventrículo derecho del corazón hacia los pulmones (1) (2). El tratamiento no farmacológico está orientado a evitar los cambios de presión atmosférica, recomendando domicilios inferiores a 2.000 mts sobre el nivel del mar, el control de natalidad en las mujeres y el incremento de la actividad física. La terapia farmacológica específica de la HAP, incluye medicamentos dirigidos a las anomalías patobiológicas, como bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de la PDE-5 (sildenafil, tadalafil y vardenafil), análogos de la prostaciclina (epoprostenol, iloprost, treprostnil y beraprost), estimuladores de la guanilato ciclasa (riociguat), agonistas de los receptores IP (selexipag) y antagonistas de receptores de endotelina (ambrisentan, bosentan y macitentan)(3)

De este último grupo, Bosentan fue la primera molécula que se sintetizó; la dosis comúnmente utilizada es de 125 mg dos veces al día, después de un período de titulación de semanas con 62,5 mg dos veces al día (4). Según Guo y col (2011) refieren que este medicamento ha demostrado una mejoría en cuanto a la capacidad de ejercicio, la clase funcional (CF), la hemodinámica, las variables ecocardiográficas y el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico, algunos de los eventos adversos a largo plazo incluye un aumento de las enzimas hepáticas en el 11% de los pacientes, la cual es dependiente de la dosis y reversible tras la reducción o suspensión del tratamiento (5), también es considerado teratogénico, por lo que está contraindicado en mujeres en embarazo (7).

Bosentan fue autorizado para su comercialización por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2001 (7), en Colombia el Instituto de vigilancia de Medicamentos autorizó el registro sanitario (INVIMA) para Tracleer ® en abril del 2008, que inicialmente fue incluido dentro de la regulación directa de precios mediante circular 004 y 5229 del 2010 en \$1.810 y \$1.18 pesos por miligramo respectivamente y posteriormente incluido dentro del plan de beneficios en el acuerdo 029 del 2011. A partir del 201 el INVIMA ha autorizado el registro sanitario de 8 marcas de bosentan para su comercialización en Colombia (Usenta, Bosentas, Bioxentas, Bosentan, Safebo, Sulmida, Monotan, Tabosen) y el Ministerio de Salud regulo el precio de venta, mediante las circulares 7p y 1 del 201, en \$717 y \$772 peso por miligramo.

Para el tratamiento de HAP, Bosentan puede ser formulado en monoterapia o terapia combinada con otros medicamentos, siendo esta última la opción más atractiva para el manejo de los múltiples mecanismos fisiopatológicos que están combinados a la enfermedad (8; 9). El presente estudio tiene como objetivo describir el comportamiento de la prescripción de Bosentan en monoterapia y

en terapia combinada y la migración de pacientes de un esquema a otro, en un entorno real. Esta investigación se llevó a cabo en personas afiliadas al Sistema General de Seguridad Social en Salud (GSSS) en Colombia a las cuales Audifarma S.A. dispensa sus medicamentos.

## **METODOLOGÍA**

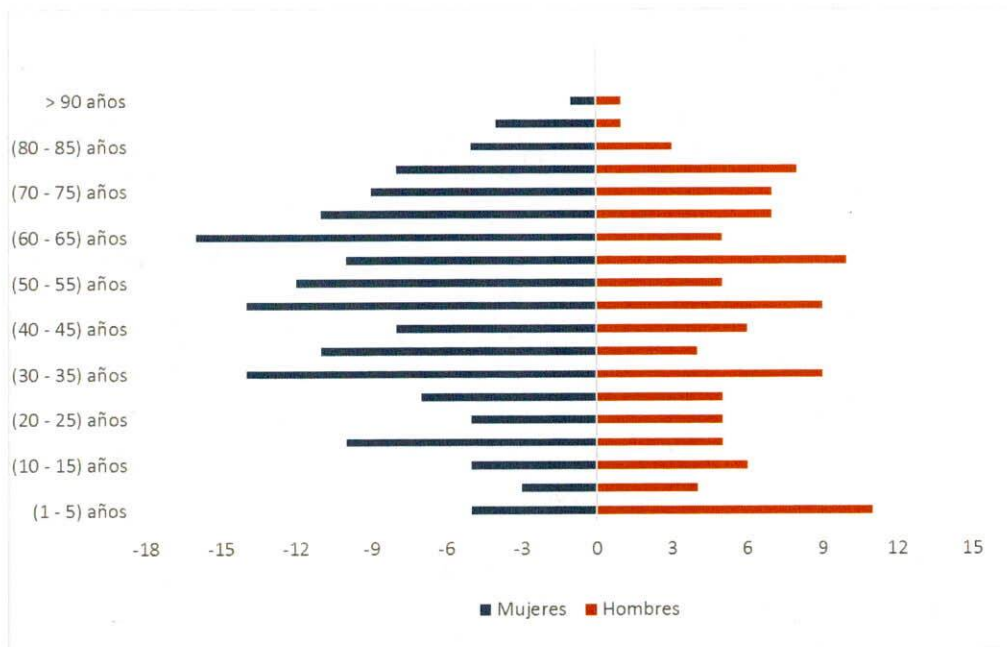
Se realizó un estudio descriptivo observacional sobre el esquema y cambios en el tratamiento con Bosentan en monoterapia o combinado a otros tratamientos, en pacientes con HAP, durante el periodo abril 2008 – abril 2016. La información sobre las dispensaciones y datos sociodemográficos (edad, sexo, ciudad) fueron obtenidos mediante la herramienta de negocios Business Object de Audifarma S.A., la base de datos para los respectivos análisis fue construida en Microsoft Excel 2016 (r). Las variables sociodemográficas fueron descritas mediante estadísticos de tendencia central y dispersión.

Para cada paciente se extrajo la información de la primera dispensación de Bosentan (en monoterapia o combinado con otro medicamento) y la última dispensación que tuvo el paciente durante el periodo analizado, y se obtuvo el porcentaje de cambio o continuación con la terapia. Adicionalmente, se obtuvo el índice de efectividad de dispensación del medicamento (IED), el cual corresponde a:  $[(\text{Cantidad entregadas} / \text{Cantidad esperadas}) \times 100]$ . Este fue clasificado bajo el siguiente esquema: a) menor al 0%; b) entre 0% y 60%; c) entre 60% y 80% y d) mayor al 80%.

## **RESULTADOS**

Se obtuvo una población total de 359 pacientes, de los cuales 193 (5%) fueron mujeres y 166 (6%) hombres, con edad promedio de  $43.3 \pm 25.4$  años. En la Figura 1 se muestra la distribución por sexo y edad, teniendo en cuenta que no se contó con los datos de edad de 90 pacientes (55 hombres y 35 mujeres) que representan el 25% de la población total estudiada.

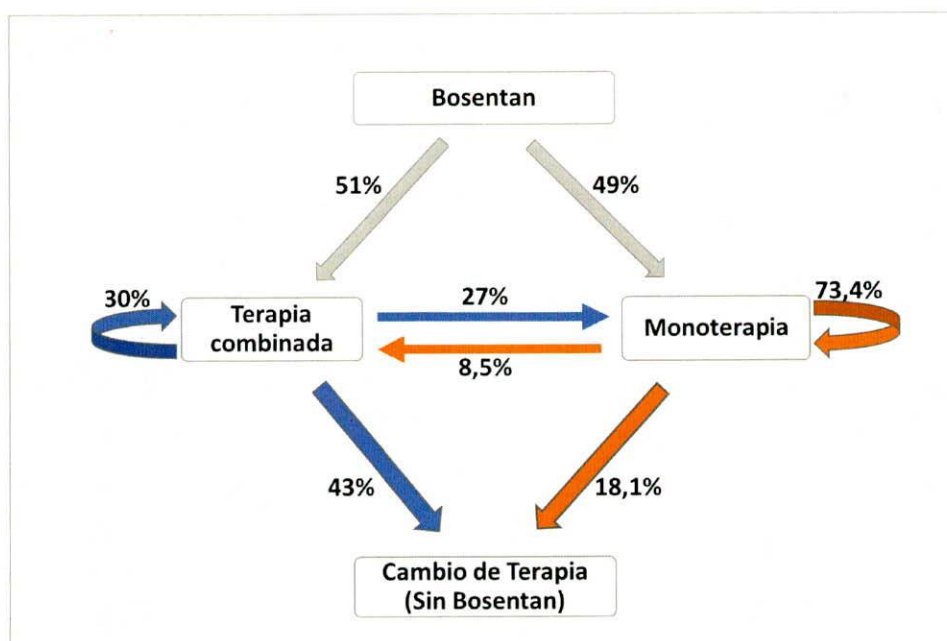
**Figura 1. Distribución de 269 pacientes tratados con Bosentan, por edad y sexo**



**Fuente:** elaboración de los autores, 2016

Durante el periodo de estudio (abril 2008 a Abril de 2016), se realizó seguimiento al total de la población y se obtuvo la fecha de inicio con Bosentan (fecha de la primera dispensación de Bosentan). Al inicio de la terapia con Bosentan, se clasificó a los pacientes en dos categorías: Monoterapia (pacientes que sólo recibieron Bosentan para el tratamiento de la HAP) y Terapia Combinada (pacientes que recibieron Bosentan y uno o más medicamentos para el tratamiento de la HAP). Posterior a ello, se realizó seguimiento a los pacientes y se obtuvo la fecha final de tratamiento, la cual corresponde a la fecha en la que el paciente dejó de recibir tratamiento para la HAP o el final del tiempo del estudio (abril 2016), con estos datos, se clasificó a los pacientes en tres categorías: Monoterapia, Terapia Combinada y Cambio de Terapia (pacientes que al final del tratamiento no tenían Bosentan como tratamiento para la HAP). En la Figura 2 se resume el esquema terapéutico de los pacientes que iniciaron con Bosentan para el tratamiento de la HAP durante el periodo del estudio.

**Figura 2. Esquema terapéutico de los pacientes en tratamiento con Bosentan**



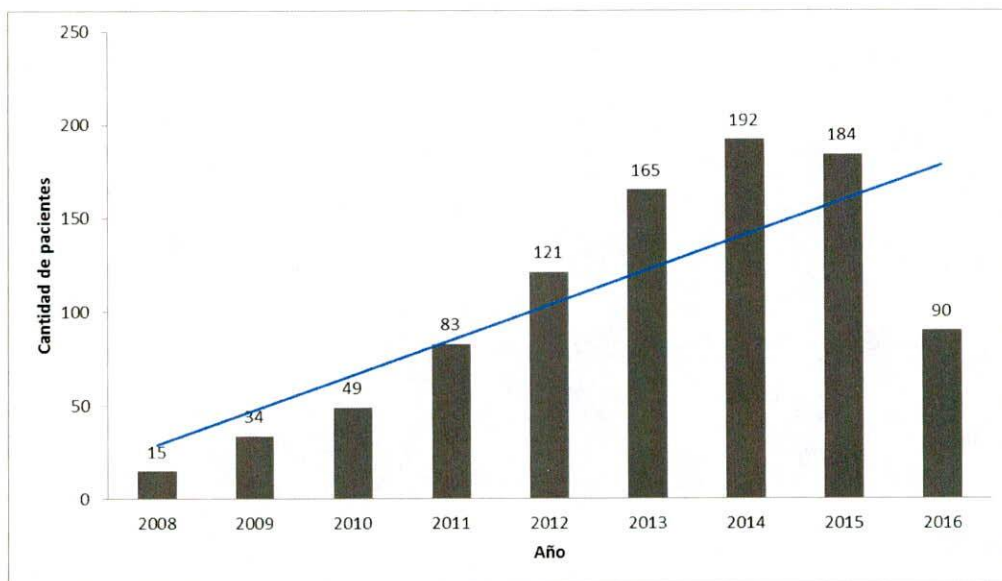
**Fuente:** Elaboración de los autores, 2016.

Del total de pacientes del estudio, a 177 (49%) se le dispensó Bosentan en monoterapia, en tanto que a 182 (83%) se le dispensó Bosentan combinado. Las terapias combinadas fueron: Bosentan+Sildenafil (83%), seguido de Bosentan+Sildenafil+Iloprost (11%) y en menores porcentajes Bosentan+Iloprost y Bosentan+Ambrisentan (5% y 1%, respectivamente).

Los pacientes en monoterapia tenían tres posibilidades continuar en monoterapia, asociar un nuevo medicamento a la terapia o cambiar de esquema terapéutico (Figura 2), de acuerdo a lo anterior, se encontró que 130 pacientes (73.5%) se mantuvieron en monoterapia, mientras que 32 (18.1%) cambió de esquema terapéutico y 15 pacientes (8.5%) se le asoció otro medicamento. El medicamento encontrado con mayor frecuencia en el cambio de esquema fue Sildenafil (25 pacientes (78%), seguido por Iloprost y Riociguat (ambos con el 9%) y el 3% fue Ambrisentan. En cuanto a la terapia combinada, las asociaciones más frecuentes fueron Bosentan+Sildenafil (60%, 9 pacientes) y Bosentan+Iloprost (20%), seguidas de Bosentan+Sildenafil+Iloprost (13%) y Bosentan+Sildenafil+Riociguat (7%).

En cuanto a los pacientes que iniciaron con terapia combinada, el 3% presentó cambio de terapia, un 30% se mantuvo en terapia combinada y un 27% pasó a monoterapia. En el cambio de terapia, Sildenafil es el medicamento con mayor porcentaje de dispensación (81%) respecto a Iloprost (8%), Riociguat (3%) y Ambrisentan (1%) y las combinaciones observadas en este mismo grupo de pacientes, fueron Sildenafil+Iloprost y Sildenafil+Ambrisentan, con el 6% y 1%, respectivamente.

**Figura 3. Dispensación de Bosentan durante el año 2008 a 2016.**



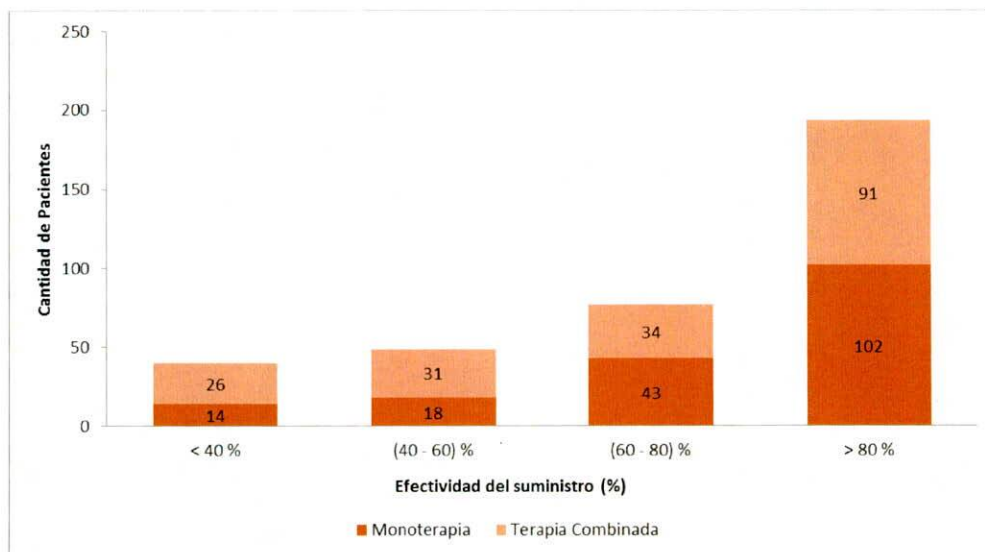
**Fuente:** Elaboración de los autores, 2016.

Nota: durante el año 2008, la medición se realizó desde Abril a diciembre; del año 2009 a 2015 la medición fue desde enero a diciembre y en el año 2016 solo se incluyeron los datos del mes de enero a abril.

En la Figura 3. Se observó un aumento progresivo de la cantidad de pacientes que se encontraban utilizando Bosentan desde el 2008 hasta el 2014, siendo el 2014 el año con mayor cantidad de pacientes en tratamiento con Bosentan. En el 2016, la cantidad de pacientes fue inferior a los años anteriores, esto se debe a que el periodo del estudio fue hasta abril de este año.

En la figura 4, se muestra la cantidad de pacientes vs el porcentaje de efectividad en el suministro, de acuerdo a la categoría de monoterapia y terapia combinada con Bosentan. En general, se observó que la mayoría de pacientes tuvieron una efectividad de suministro por encima del 80% y que no hay una diferencia tan alta entre los pacientes con Bosentan en monoterapia y los de terapia combinada.

**Figura 4. Efectividad de suministro del medicamento Bosentan en los pacientes con monoterapia y terapia combinada.**



**Fuente:** Elaboración de los autores, 2016.

## DISCUSIÓN

La HAP es una enfermedad de causa idiopática, hereditaria o familiar y de baja frecuencia. En Colombia esta enfermedad tiene la designación de enfermedad huérfana, según la resolución 2048 de 2015 del MSPS (10) y en la actualidad, no se conocen estimaciones puntuales sobre la incidencia o prevalencia de esta enfermedad en el país. En nuestro estudio, la edad promedio de los pacientes fue  $43.3 \pm 25.4$  años, este dato concuerda con lo reportado por la Española de Cardiología (2005), donde la prevalencia es mayor en la tercera y cuarta década de la vida y la edad media del diagnóstico es de 36 años (8). De acuerdo con el estudio de Galie y col (2016) y Tan y col (2015) (3) (11) en cuanto a la distribución por género, estos autores refieren mayor frecuencia de esta enfermedad en mujeres, tanto en adultos como infantil lo cual, concuerda con nuestros resultados. Sin embargo, hay que aclarar que en nuestro estudio la frecuencia en hombres es mayor en la edad de 1 – 5 años (con una relación 2.2 respecto a las mujeres).

De acuerdo con la guía de la ESC/ERS, el inicio de la monoterapia o terapia combinada oral con los medicamentos aprobados, está recomendada en el tratamiento de pacientes nuevos y pacientes con riesgo bajo o intermedio. Por su parte, la terapia combinada secuencial está recomendada en pacientes con inadecuada respuesta a la monoterapia o terapia combinada inicial (3). En nuestro estudio, los porcentajes de pacientes que iniciaron en monoterapia y terapia

combinada fueron similares; no obstante, se observó mayor probabilidad de realizar cambio de esquema terapéutico en los pacientes que iniciaron Bosentan en terapia combinada que en monoterapia. Un alto porcentaje (73.5%) de pacientes que iniciaron Bosentan en monoterapia, se mantuvieron en monoterapia, sólo un porcentaje bajo (18.1%) realizó cambio de terapia y el 8.5% restante se le asoció otro fármaco. El tiempo de tratamiento de los pacientes que se mantuvieron en monoterapia varió entre 2 y 9 meses, con un promedio de  $16.7 \pm 20.8$  meses. Resultados similares fueron reportados por Grignola y Gomez, (2009), donde el 85 y 70% de los pacientes que iniciaron tratamiento con Bosentan permanecían estables con este medicamento en monoterapia al cabo del primer y segundo año, respectivamente y el 19% de los pacientes recibieron tratamiento combinado con prostanoïdes (9).

Por otra parte, la terapia combinada inicial más utilizada fue Bosentan+Sildenafil (83%), de la cual Sitbon y col. (2014) reportaron evidencia de la efectividad superior respecto a la monoterapia con alguno de estos medicamentos por separado (13). Sin embargo, se encontró que un 67% de los pacientes que venían siendo tratados con esta asociación, pasaron a monoterapia con Sildenafil o Bosentan (35% y 29%, respectivamente) y un 25% se mantuvo con la misma terapia. Lo cual, indica que si bien la terapia combinada puede funcionar inicialmente, es posible desescalonar a estos pacientes a monoterapia manteniendo aún la efectividad por separado de estos medicamentos.

Por su parte, la terapia combinada secuencial está recomendada en pacientes con inadecuada respuesta a la monoterapia o terapia combinada inicial (3). Según IETS, este tipo de terapia es más realizada en la actualidad en Colombia, la cual consta de inicio con Sildenafil, adición de Bosentan y adición de Iloprost (10). Sin embargo, en nuestro trabajo encontramos que sólo un 7% del total de la población se encontraba utilizando esta terapia, la mayoría de ellos fueron pacientes que el inicio de dispensación de Bosentan fue en terapia combinada.

En este estudio se observó un incremento en el consumo de Bosentan desde abril del 2008 hasta abril de 2016, este incremento puede estar relacionado con el tiempo de inclusión del medicamento por parte del INVIMA en el 2008, y posteriormente con la regulación de precio del medicamento e inclusión de este en el POS. La marca principal de Bosentan durante el 2008 a 2014 fue Tracleer, no obstante en el 2015 se empezó a observar la dispensación de otras marcas, tales como Bosentan MK y Bosentas.

No se encontró ninguna diferencia entre la efectividad de suministro del medicamento Bosentan en los pacientes con monoterapia y los pacientes con terapia combinada, por lo cual, se podría asumir que este factor no influye sobre el resultado terapéutico. En la literatura, no se encuentran reportados estudios donde se evaluó la efectividad de suministro como parámetro en el desenlace clínico de esta enfermedad.

## CONCLUSIONES

1. En este estudio no se encontró una alta diferencia en pacientes que iniciaron terapia con Bosentan en monoterapia o combinado a otro medicamento.
2. La terapia combinada con mayor frecuencia que se encontró fue Bosentan + Sildenafil, seguida de Bosentan + Sildenafil + Iloprost.
3. Se observó un incremento en el consumo de Bosentan desde abril del 2008 hasta abril de 2016, este incremento puede estar relacionado con el tiempo de inclusión del medicamento por parte del INVIMA en el 2008, y posteriormente con la regulación de precio del medicamento e inclusión de este en el POS en los años 2010 y 2011 respectivamente.

## BIBLIOGRAFIA

1. Sociedad Argentina de cardiología. (2011). Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la hipertension pulmonar. *Revista argentina de cardiología*, 79(2), 1-2c.
2. Ordoñez, L., Montes, C., Mora, J., & Sanchez, J. (2015). Hipertension Arterial Pulmonar. *El Residente*, 10(1), 18-30.
3. Galie N., Humbert M., Vachiery JL., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G., Peacock A., Vonk Noordegraaf A., Beghetti M., Ghofrani A., Gomez Sanchez MA., Hansmann G., Klepetko W., Lancellotti P., Matucci M., McDonagh T., Pierard LA., Trindade PT., Zompatori M., Hoeper M., 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). (2016). *Eur Respir J*, 6(), 903-75.
4. Doganc, S., Yildirim, V., Yesildal, V., Erol, G., Kadan, M., et al. (2015). Comparison of angiogenic and proliferative effects of three commonly used agents for pulmonary artery hypertension (sildenafil, iloprost, bosentan): is angiogenesis always beneficial?. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19, 1900-1906.
5. Guo, L., LIU, Y., XIE, Z. (201) Safety and tolerability evaluation of oral bosentan in adult congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 18, 638-65.
6. McLaughlin, V., Channick, R., Ghofrani, H., Lemarié, J., Naeije, R., Packer, M, Souza R, Tapson, V., et al. ( 2015). Pulmonary vascular diseases; Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmpnary. *Eur Respir J*, 8, 05–13.
7. Galie, N., Palazzini, M., Leci, E., & Manes, A. (2010). Estrategia terapéuticas actuales en la hipertensión arterial pulmonar. *Revista española de cardiología*, 63 (6), 708- 72.
8. *Revista Española de Cardiología*. (2005). Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, 58(5), 523-66.
9. Grignola, J., & Gómez, M. (2009) .Bosentan Rol en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, *Insuf Cardíaca*, ( 1), 11-22
10. Romano, G; Ávila A; Díaz, M H. (2016) Análisis de impacto presupuestal de las terapias combinadas bosentan + sildenafil, ambrisentan + tadalafil e iloprost + bosentan en pacientes diagnosticados con hipertensión pulmonar grupo 1 (HAPG1 idiopática-HAPI y combinada-HAPA) de clase funcional II, III y IV de la NYHA/WHO en Colombia, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Reporte No. 156.

11. Tran, K; Coyle, K; Mohammed, F; Coyle ,D; Boucher ,M; Mielniczuk, L; Rabb, D; Cimon, K, Blouin, j; Innes, M.(2015) Drugs for Pulmonary Arterial Hypertension: Comparative Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness — Recommendations Report [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,1-25.
12. Igarashi, A. , Inoue, S., Ishii, T., Kiichiro, M. And Watanabe, H. (2016). Comparative Effectiveness of Oral Medications for Pulmonary Arterial Hypertension. Network meta-analysis for oral pah medications, 57 (), 66-72.
13. Sitbon ,O; Jaïs ,X; Savale, L; Cottin ,V; Bergot ,E; Macari ,EA; Bouvaist, H; Dauphin, C; Picard, F; Bulifon S; Montani ,D; Humbert ,M; Simonneau,G. (2014) Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. Eur Respir J. 3(6):1691-7.
14. Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema Integral de Información de la Protección Social. (2016). visible en SISPRO Bogotá D.C. Recuperado de <http://www.sispro.gov.co/>.