Eficacia y seguridad de la angioplastia pulmonar con balón en el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Efficacy and Safety of Balloon Pulmonary Angioplasty in the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

MINISTERIO DE SANIDAD

Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

AXENCIA GALEGA DE COÑECEMENTO EN SAÚDE

Eficacia y seguridad de la angioplastia pulmonar con balón en el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Efficacy and Safety of Balloon Pulmonary Angioplasty in the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

MINISTERIO DE SANIDAD

RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

AXENCIA GALEGA DE COÑECEMENTO EN SAÚDE

VÁZQUEZ CASTELO, ANA MARÍA

Eficacia y seguridad de la angioplastia pulmonar con balón en el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica/ Ana María Vázquez Castelo, ... [et al.] . — Madrid: Ministerio der Sanidad; Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS, Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; 2025.
1 archivo pdf; — (Informes, Estudios e Investigación)
NIPO: 133-25-114-X
1. Angioplastia pulmonar con balón. 2. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica 3. Planes y Programas de Salud I. Puñal Riobóo, Janet. II. Casal Acción, Beatriz. III. Faraldo Vallés, María José. IV. España. Ministerio de Sanidad. V. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Edición: 2025

Edita: Ministerio de Sanidad.

Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS

Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t.

NIPO: 133-25-114-X

Contacto: Avalia_t.Acis@sergas.es

Maquetación: Gráficas Anduriña

Este documento ha sido realizado por la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t, de la Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 15 de junio 2022.

Para citar este informe:

Vázquez Castelo AM, Puñal Riobóo J, Casal Acción B, Faraldo Vallés MJ. Eficacia y seguridad de la angioplastia pulmonar con balón en el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Madrid: Ministerio de Sanidad. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS, Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico; Avalia-t; 2025.

MINISTERIO DE SANIDAD

RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

AXENCIA GALEGA DE COÑECEMENTO EN SAÚDE

Índice

Lista de abreviaturas **7**
Lista de tablas **9**
Lista de figuras **10**
Resumen **11**
Resumo **15**
Summary **19**
Justificación **23**
1. Introducción **24**
1.1. Descripción del problema de salud 24
1.1.1. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica 24
1.1.2. Manejo actual de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica 26
1.1.3. Población diana 29
1.2. Descripción y características técnicas de la angioplastia con catéter balón 29
1.2.1. Características de la tecnología 29
1.2.2. Regulación: licencias y autorizaciones 31
1.2.3. Utilización 32
1.2.4. Requerimientos de la técnica 32
2. Alcance y objetivo **34**
2.1. Alcance 34
2.2. Objetivos 34
3. Método **35**
3.1. Metodología de elaboración del informe 35
3.1.1. Pregunta de investigación en formato PICOD 35
3.1.2. Estrategia de búsqueda bibliográfica 36
3.1.3. Criterios de selección de estudios 36
3.1.4. Síntesis de la evidencia 37
3.1.5. Valoración de la evidencia 37
3.1.6. Desviación del protocolo. 38
4. Resultados **39**
4.1. Descripción de la evidencia disponible 39
4.1.1. Resultados de la búsqueda 39
4.1.2. Descripción y calidad de los estudios seleccionados 40
4.2. Seguridad de la tecnología 43
4.2.1. Seguridad del paciente 43
4.3. Efectividad clínica de la tecnología 45

4.3.1. Mortalidad y supervivencia 45
4.3.2. Capacidad funcional 46
4.3.2.1. Prueba de la marcha de 6 minutos 46
4.3.2.2. Escala de Borg CR10 47
4.3.2.3. Escala funcional de la OMS 47
4.2.3.4. Terapia de oxígeno en casa 48
4.3.3. Parámetros hemodinámicos 48
4.3.3.1. Presión arterial pulmonar y gasto cardíaco 48
4.3.3.2. Otros parámetros hemodinámicos 49
4.3.4. Calidad de vida 52
4.3.5. Satisfacción y aceptabilidad del paciente 52
4.4. Estudios en marcha 52
4.4.1. Descripción de los estudios primarios en marcha 52
5. Consideraciones de implementación 53
5.1. Aspectos económicos 53
5.1.1. Estimación del impacto presupuestario 53
5.1.2. Eficiencia de la tecnología 54
5.2. Aspectos organizativos 54
6. Discusión 57
6.1. Discusión del método 57
6.1.1. Discusión sobre la estrategia de búsqueda y los criterios de selección 57
6.1.2. Discusión sobre la validez de los estudios y limitaciones metodológicas 58
6.2. Discusión de los resultados de seguridad 58
6.3. Discusión de los resultados de efectividad 59
6.4. Discusión de los aspectos económicos y organizativos 60
7. Conclusiones 62
Contribución 63
Referencias bibliográficas 64
Anexos 68
Anexo A. Estrategia de búsqueda 68
Anexo B. Tablas de evidencia 70
Anexo C. Calidad de la evidencia 80
Anexo D. Criterios revisados, acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como de referencia del Sistema Nacional de Salud, actualizados según los criterios homologados por el Consejo Interterritorial 86
Anexo E. Artículos excluidos 94

Lista de abreviaturas

ABAP: Angioplastia con balón de las arterias pulmonares

AHA: *American Heart Association*

ACOD: Anticoagulantes orales directos

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

BNP: Péptido natriurético (del inglés *Brain natriuretic peptide*)

BOJA: *Boletín Oficial de la Junta de Andalucía*

CC.AA.: Comunidades autónomas

CCD: Cateterismo cardíaco derecho

CSUR: Centros, servicios y unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud

DE: Desviación estándar

DM: Diferencia de medias

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

ECMO: Oxigenación por membrana extracorpórea

ERS: *European Respiratory Society*

ESC: *European Society of Cardiology*

ETS: Evaluación de tecnologías sanitarias

GC: Guanilato ciclasa

GMPc: Guanosina monofosfato cíclica

GPC: Guías de práctica clínica

HAPI: Hipertensión arterial pulmonar idiopática

HP: Hipertensión pulmonar

HPTEC: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

IC: Intervalo de confianza

INE: Instituto Nacional de Estadística

IPC: Índice de precios de consumo

MA: Metanálisis

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

NT-proBNP: B Propéptido natriurético cerebral N-terminal tipo B (del inglés *N-terminal pro-brain natriuretic peptide type*)

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds ratio

PAP: Presión arterial pulmonar

PCHP: Paro circulatorio hipotérmico profundo

PICOD: *Patient-Intervention-Comparison-Outcomes- study Design*

RCEI: Razón de coste-efectividad incremental

RedETS: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

REec: Registro Español de Estudios Clínicos

REHAP: Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar

RS: Revisión sistemática

RVP: Resistencia vascular pulmonar

SEC: Sociedad Española de Cardiología

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SNS: Sistema Nacional de Salud

TC: Tomografía computarizada

TEP: Tromboendarterectomía pulmonar

UCI: Unidad de cuidados intensivos

V/Q: Ventilación/perfusión

Lista de tablas

Tabla 1. Pregunta de investigación (PICOD) 35
Tabla 2. Bases de datos electrónicas de literatura biomédica..... 36
Tabla 3. Criterios de selección de estudios 37
Tabla 4. Características generales de los estudios primarios incluidos para seguridad y efectividad. 41
Tabla 5. Otras características de los pacientes incluidos en los estudios primarios. 41
Tabla 6. Eventos adversos y eventos adversos graves reportados en los dos ECA. 43
Tabla 7. Complicaciones relacionadas con la ABAP 44
Tabla 8. Resultados de supervivencia..... 45
Tabla 9. Resultados de la prueba de la marcha en los ECA revisados. 47
Tabla 10. Resultados de la escala de Borg CR10 en los ECA revisados..... 47
Tabla 11. Resultados de la escala funcional de la OMS en los ECA revisados 48
Tabla 12. Parámetros hemodinámicos reportados en los ECA incluidos 49
Tabla 13. Otros parámetros hemodinámicos reportados en los ECA incluidos..... 51
Tabla 14. Estudios en marcha 52
Tabla 15. Uso de recursos sanitarios y coste de las estancias hospitalarias. 53

Lista de figuras

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. 25
Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la HPTEC. 28
Figura 3: Diagrama de flujo de selección de estudios. 39
Figura 4: Resumen de riesgo de sesgo y gráfico de riesgo de sesgo de estudios aleatorizados mediante herramienta RoB 2. 42
Figura 5: Riesgo de sesgo de estudios no aleatorizados mediante herramienta ROBINS 42

Resumen

Introducción: La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es una complicación poco frecuente del embolismo pulmonar, caracterizada por la aparición de trombos fibróticos organizados que ocluyen las arterias pulmonares y por una microvasculopatía en los pequeños vasos pulmonares, lo que lleva a un incremento de la resistencia vascular pulmonar y a una insuficiencia cardíaca derecha progresiva. Esta condición ha sido clasificada en el grupo 4 por la Organización Mundial de la Salud y, a diferencia de otras formas de hipertensión pulmonar, es la única que puede curarse quirúrgicamente mediante una intervención conocida como tromboendarterectomía pulmonar (TEP).

El diagnóstico temprano es complicado, con un tiempo medio de 14 meses desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico. La incidencia de esta enfermedad se estima entre 0,1 % y 9,1 % tras un episodio de embolia pulmonar aguda, mientras que anualmente, en Estados Unidos y Europa, puede haber hasta 3-5 casos por cada 100.000 habitantes. Aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de la cirugía, entre el 30 % y el 45 % son inoperables debido a alto riesgo quirúrgico o trombos no accesibles.

Para aquellos pacientes considerados inoperables, los tratamientos alternativos son la angioplastia con balón de las arterias pulmonares (ABAP) y la terapia médica con vasodilatadores pulmonares como riociguat, treprostinilo o macitentan. La ABAP ha demostrado eficacia en reducir síntomas y mejorar la calidad de vida, pero requiere de centros especializados para su implementación. La selección de pacientes para TEP y ABAP es compleja y debe ser realizada por equipos multidisciplinarios experimentados.

Objetivos: Evaluar la efectividad y seguridad de la ABAP en el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica frente al tratamiento farmacológico estándar en pacientes no candidatos a tromboendarterectomía pulmonar. Además, se analiza el impacto económico a nivel de uso de recursos y costes, así como el impacto organizativo que supondría la implementación de la ABAP.

Métodos: Se diseñó una estrategia de búsqueda bibliográfica específica para evaluar la efectividad y seguridad de la angioplastia con balón de arterias pulmonares en el tratamiento de la HPTEC, en comparación con el tratamiento farmacológico estándar. La búsqueda se realizó en bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas (RS) e informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), organismos elaboradores de guías de práctica clínica (GPC), bases de datos generales y bases de datos de proyectos de investigación.

La búsqueda sistemática se ejecutó en octubre de 2023, sin límite temporal, pero restringida a publicaciones en inglés y español. La última actualización de la búsqueda se realizó en abril de 2024. Tras la revisión de títulos y resúmenes, se seleccionaron aquellos estudios que contestaban a la pregunta de investigación en formato PICOD. Solo se incluyeron en nuestro análisis aquellos estudios con adultos (≥ 18 años) de ambos sexos diagnosticados con HPTEC y que presentaban alguna de las siguientes características: afectación de ramas segmentarias o subsegmentarias no operables, alto riesgo quirúrgico o hipertensión pulmonar residual tras intervención quirúrgica. Además, los estudios seleccionados debían incluir grupos

de tratamiento que recibieron angioplastia con balón en comparación con el tratamiento farmacológico estándar, que incluye fármacos vasodilatadores.

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales con grupo comparador que presentaban resultados de eficacia (mortalidad, supervivencia, parámetros hemodinámicos) y/o seguridad del tratamiento. Se excluyeron estudios primarios sin grupo de comparación, revisiones narrativas y estudios de un solo caso.

La selección de estudios, la extracción de datos y el proceso de síntesis de la evidencia se llevaron a cabo de manera ciega y consensuada en la plataforma DistillerSR, siguiendo criterios predefinidos de inclusión y exclusión. La calidad de la evidencia se evaluó a través de distintas escalas según el diseño del estudio: la escala RoB 2 para ensayos clínicos aleatorizados y ROBINS para estudios observacionales.

Resultados: La comparación entre la ABAP y el tratamiento con fármacos vasodilatadores se basa en tres estudios primarios: dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudio observacional retrospectivo, de pacientes incluidos consecutivamente. Los ECA, multicéntricos, incluyeron a 57 y 105 pacientes, respectivamente, mientras que el estudio observacional abarcó un total de 227 pacientes con un seguimiento entre 2013 y 2019. La calidad metodológica de los tres estudios fue evaluada como moderada.

En términos de efectividad, los pacientes sometidos a ABAP mostraron tasas de supervivencia superiores frente a aquellos tratados con fármacos vasodilatadores en diferentes intervalos de tiempo. Además, los pacientes tratados con ABAP presentaron una mejora significativa en la capacidad funcional, medida mediante la prueba de marcha de 6 minutos, y una reducción más pronunciada en la percepción de disnea, evaluada con la escala de Borg. En cuanto a los parámetros hemodinámicos, se observaron reducciones más marcadas en la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular pulmonar en el grupo ABAP, mientras que el gasto cardíaco fue superior en los pacientes tratados con riociguat. La calidad de vida, valorada con el cuestionario EQ-5D-3L, reflejó mayores avances en el grupo ABAP comparado con el tratamiento farmacológico.

En cuanto a seguridad, las complicaciones asociadas con la ABAP incluyeron eventos graves como lesiones pulmonares (hemoptisis, hemorragias pulmonares, inflamación de vías respiratorias y edema periférico). Por otro lado, los eventos adversos del riociguat fueron más comunes, pero de menor gravedad, destacándose efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) y manifestaciones relacionadas con la hipotensión, como mareos, síncope o cefaleas.

Desde el punto de vista económico, la ABAP representa una intervención de alto coste, principalmente debido a la necesidad de múltiples sesiones, hospitalización prolongada y posibles complicaciones asociadas al procedimiento. Aunque no se han identificado estudios específicos sobre su impacto presupuestario en España, datos extrapolados de un análisis realizado en Francia estiman un coste medio de 21.245 € por paciente. Aplicando las tarifas hospitalarias actuales del sistema sanitario español, se estima que el coste total podría situarse en torno a los 28.946 € por paciente. Este valor puede aumentar significativamente en pacientes con mayor complejidad clínica o comorbilidades. Además, la experiencia del equipo médico y del centro influye directamente en la eficiencia del procedimiento, pudiendo reducir la duración de la estancia hospitalaria y los costes asociados.

La HPTEC en España requiere atención especializada en Centros, servicios y unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud (CSUR) que cumplan con criterios específicos de volumen de pacientes, recursos humanos, equipamiento y actividad investigadora. Las guías y declaraciones de la ESC/ERS, SEPAR/SEC y AHA subrayan la importancia de la formación en centros de alto volumen y la realización de procedimientos en centros con experiencia. La ABAP ha evolucionado de tratamiento experimental a opción estándar para HPTEC inoperable, destacando la necesidad de continuar investigando y estableciendo criterios para centros especializados.

Discusión: Los estudios revisados presentan diversas limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los resultados. La variabilidad en el número de angioplastias por paciente y el diseño retrospectivo del estudio observacional afectan la consistencia y la generalización de los hallazgos. Mientras que los ECA compararon directamente la ABAP con riociguat, el grupo de tratamiento farmacológico en el estudio observacional incluyó alternativas más heterogéneas, como inhibidores de la fosfodiesterasa y antagonistas de la endotelina, además de riociguat.

La calidad metodológica de los estudios fue evaluada como moderada, influida por la dificultad de ocultar la asignación y cegar los procedimientos invasivos repetidos, propios de la ABAP. Además, se destacaron diferencias importantes entre las poblaciones estudiadas y los criterios de control utilizados, lo que podría introducir sesgos y limitar la comparabilidad entre estudios.

Los ECA revelaron que, al tratarse de una técnica invasiva, la ABAP tiene una mayor incidencia de eventos adversos graves, principalmente lesiones pulmonares. Por otro lado, los efectos adversos del riociguat son más comunes y suelen ser trastornos gastrointestinales como dispepsia, diarrea, náuseas y vómitos, así como mareos y cefalea, relacionados con la relajación de las células musculares lisas de la vasculatura. Tanto la ABAP como el riociguat han mostrado mejoras significativas en los parámetros hemodinámicos y la capacidad funcional en pacientes con HPTEC, aunque sus mecanismos de acción son muy distintos. En términos de parámetros hemodinámicos, la ABAP mostró mayores mejoras en la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular pulmonar, aunque el riociguat fue más efectivo en el gasto cardíaco. Estos resultados sugieren que ABAP y riociguat no son mutuamente excluyentes y podrían ser complementarios para tratar la HPTEC inoperable.

La implementación de la ABAP para tratar la HPTEC implica importantes consideraciones organizativas y económicas. Aunque no hay estudios específicos sobre el impacto económico en España, el análisis realizado en Francia indica que la ABAP requiere altos recursos y varias sesiones. Serían necesarios estudios de coste-efectividad para comparar la ABAP con el riociguat, considerando factores como eventos adversos, supervivencia y calidad de vida. Desde una perspectiva organizativa, los centros que implementen la ABAP deben cumplir criterios de especialización, contar con equipos multidisciplinarios y realizar actividades de investigación. Las sociedades médicas recomiendan que estos procedimientos se realicen en centros de referencia para minimizar riesgos y complicaciones.

Conclusiones: La evidencia disponible, proveniente de dos ECA de 57 y 105 pacientes y de un estudio observacional retrospectivo de 227 pacientes, presenta una calidad moderada. Respecto a la eficacia, los dos ECA muestran que la ABAP es más eficaz que el riociguat

en la mejora de la calidad de vida, de la clase funcional según la Organización Mundial de la Salud (OMS), así como de varios parámetros hemodinámicos, entre ellos la resistencia vascular pulmonar y la presión arterial pulmonar. En cuanto a la supervivencia, el estudio observacional sugiere mejores resultados con la ABAP. Por otro lado, el riociguat ha mostrado una mayor mejora en el gasto cardíaco. Respecto a la seguridad, los ECA muestran que la ABAP presenta un mayor riesgo de complicaciones graves, como hemorragias pulmonares y lesiones pulmonares, en comparación con los efectos adversos reportados para riociguat, que incluyen principalmente hipotensión y efectos de naturaleza gastrointestinal. El riesgo de complicaciones puede ser mayor en pacientes con un compromiso hemodinámico grave, que indica la importancia de una selección cuidadosa de los pacientes. El seguimiento extendido del ensayo *RACE* (105 pacientes) muestra que el pretratamiento con riociguat podría reducir la incidencia de eventos adversos graves. La ABAP para la HPTEC en España está limitada a centros CSUR especializados. Los centros deben cumplir con criterios como un volumen adecuado de actividad, entrenamiento adecuado del equipo multidisciplinario y equipamiento especializado.

Resumo

Introdución: A hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) é unha complicación pouco frecuente do embolismo pulmonar, caracterizada pola aparición de trombos fibróticos organizados que bloquean as arterias pulmonares e por unha microvasculopatía nos pequenos vasos pulmonares, o que leva a un incremento da resistencia vascular pulmonar e a unha insuficiencia cardíaca dereita progresiva. Esta condición foi clasificada no grupo 4 pola Organización Mundial da Saúde e, a diferenza doutras formas de hipertensión pulmonar, é a única que pode curarse mediante unha ciruxía coñecida como tromboendarterectomía pulmonar (TEP).

O diagnóstico temperán é complicado, cun tempo medio de 14 meses desde o inicio dos síntomas ata o diagnóstico. A incidencia desta enfermidade estímase entre 0,1 % e 9,1 % tras un episodio de embolia pulmonar aguda, mentres que anualmente, en Estados Unidos e Europa, pode haber ata 3-5 casos por cada 100.000 habitantes. Aínda que algúns pacientes poden beneficiarse da cirurxía, entre o 30 % e o 45 % son inoperables debido a alto risco cirúrxico ou a trombos non accesibles.

Para aqueles pacientes considerados inoperables, os tratamentos alternativos son a anxioplastia con balón das arterias pulmonares (ABAP) e a terapia médica con vasodilatadores pulmonares como riociguat, treprostinilo ou macitentan. A ABAP demostrou eficacia en reducir síntomas e mellorar a calidade de vida, pero require de centros especializados para a súa implementación. A selección de pacientes para TEP e ABAP é complexa e debe ser realizada por equipos multidisciplinarios experimentados.

Obxectivos: Avaliar a efectividade e seguridade da ABAP no tratamento da hipertensión pulmonar tromboembólica crónica fronte ao tratamento farmacolóxico estándar en pacientes non candidatos a tromboendarterectomía pulmonar. Ademais, analízase o impacto económico a nivel de uso de recursos e custos, así como o impacto organizativo que supoñería a implementación da ABAP.

Métodos: Deseñouse unha estratexia de busca bibliográfica específica para avaliar a efectividade e seguridade da anxioplastia con balón de arterias pulmonares no tratamento da HPTEC, en comparación co tratamento farmacolóxico estándar. A busca realizouse en bases de datos especializadas en revisións sistemáticas (RS) e informes de avaliación de tecnoloxías sanitarias (ETS), organismos elaboradores de guías de práctica clínica (GPC), bases de datos xerais e bases de datos de proxectos de investigación.

A busca sistemática realizouse en outubro de 2023, sen límite temporal, pero restrinxida a publicacións en inglés e español. A última actualización da busca realizouse en abril de 2024. Tras a revisión de títulos e resumos, seleccionáronse aqueles estudos que contestaban a pregunta de investigación en formato PICOD. Só se incluíron na nosa análise aqueles estudos con adultos (≥ 18 anos) de ambos os sexos diagnosticados con HPTEC e que presentaban algunha das seguintes características: afectación de ramas segmentarias ou subsegmentarias non operables, alto risco cirúrxico ou hipertensión pulmonar residual tras intervención cirúrxica. Ademais, os estudos seleccionados debían incluír grupos de tratamento que recibiron anxioplastia con balón en comparación co tratamento farmacolóxico estándar, que inclúe fármacos vasodilatadores.

Incluíronse ensaios clínicos aleatorizados e estudos observacionais con grupo comparador que presentaban resultados de eficacia (mortalidade, supervivencia, parámetros hemodinámicos) e/ou seguridade do tratamento. Excluíronse estudos primarios sen grupo de comparación, revisións narrativas e estudos dun só caso.

A selección de estudos, a extracción de datos e o proceso de síntese da evidencia leváronse a cabo de maneira cega e consensuada na plataforma DistillerSR, seguindo criterios predefinidos de inclusión e exclusión. A calidade da evidencia avaliouse a través de distintas escalas segundo o deseño do estudo: a escala RoB2 para ensaios clínicos aleatorizados e ROBINS para estudos observacionais.

Resultados: A comparación entre a ABAP e o tratamento con fármacos vasodilatadores baséase en tres estudos primarios: dous ensaios clínicos aleatorizados (ECA) e un estudo observacional retrospectivo, de pacientes incluídos consecutivamente. Os ECA, multicéntricos, incluíron 57 e 105 pacientes, respectivamente, mentres que o estudo observacional abarcou un total de 227 pacientes cun seguimento entre 2013 e 2019. A calidade metodolóxica dos tres estudos foi avaliada como moderada.

En termos de efectividade, os pacientes sometidos a ABAP mostraron taxas de supervivencia superiores fronte a aqueles tratados con fármacos vasodilatadores en diferentes intervalos de tempo. Ademais, os pacientes tratados con ABAP presentaron unha mellora significativa na capacidade funcional, medida mediante a proba de marcha de 6 minutos, e unha redución máis pronunciada na percepción de dipsnea avaliada coa escala de Borg. En canto aos parámetros hemodinámicos, observáronse reducións máis marcadas na presión arterial pulmonar e a resistencia vascular pulmonar no grupo ABAP, mentres que o gasto cardíaco foi superior nos pacientes tratados con riociguat. A calidade de vida, valorada co cuestionario EQ-5D-3L, reflectiu maiores avances no grupo ABAP comparado co tratamento farmacolóxico.

En canto a seguridade, as complicacións asociadas coa ABAP incluíron eventos graves como lesións pulmonares (hemoptisis, hemorraxias pulmonares, inflamación de vías respiratorias e edema periférico). Doutra banda, os eventos adversos do riociguat foron máis comúns, pero de menor gravidade, destacándose efectos gastrointestinais (náuseas, vómitos, diarrea) e manifestacións relacionadas coa hipotensión, como mareos, síncope ou cefaleas.

Desde o punto de vista económico, a ABAP representa unha intervención de alto custo, principalmente debido á necesidade de múltiples sesións, hospitalización prolongada e posibles complicacións asociadas ao procedemento. Aínda que non se identificaron estudos específicos sobre o seu impacto orzamentario en España, datos extrapolados dunha análise realizada en Francia estiman un custo medio de 21.245 € por paciente. Aplicando as tarifas hospitalarias actuais do sistema sanitario español, estímase que o custo total podería situarse ao redor dos 28.946 € por paciente. Este valor pode aumentar significativamente en pacientes con maior complexidade clínica ou comorbilidades. Ademais, a experiencia do equipo médico e do centro inflúe directamente na eficiencia do procedemento, o que pode reducir a duración da estancia hospitalaria e os custos asociados.

A HPTEC en España require atención especializada en Centros, servizos e unidades de Referencia do Sistema Nacional de Saúde (CSUR) que cumpran con criterios específicos

de volume de pacientes, recursos humanos, equipamento e actividade investigadora. As guías e declaracións da ESC/ERS, SEPAR/SEC e AHA subliñan a importancia da formación en centros de alto volume e a realización de procedementos en centros con experiencia. A ABAP evolucionou de tratamento experimental a opción estándar para HPTEC inoperable, destacando a necesidade de continuar investigando e establecendo criterios para centros especializados.

Discusión: Os estudos revisados presentan diversas limitacións que deben ser consideradas ao interpretar os resultados. A variabilidade no número de anxioplastias por paciente e o deseño retrospectivo do estudo observacional afectan a consistencia e a xeneralización dos achados. Mentres que os ECA compararon directamente a ABAP con riociguat, o grupo de tratamento farmacolóxico no estudo observacional incluíu alternativas máis heteroxéneas, como inhibidores da fosfodiesterasa e antagonistas da endotelina, ademais de riociguat.

A calidade metodolóxica dos estudos foi avaliada como moderada, influída pola dificultade de ocultar a asignación e cegar os procedementos invasivos repetidos, propios da ABAP. Ademais, destacáronse diferenzas importantes entre as poboacións estudadas e os criterios de control utilizados, o que podería introducir nesgos e limitar a comparabilidad entre estudos.

Os ECA revelaron que, ao tratarse dunha técnica invasiva, a ABAP ten unha maior incidencia de eventos adversos graves, principalmente lesións pulmonares. Doutra banda, os efectos adversos do riociguat son máis comúns e adoitan ser trastornos gastrointestinais como dispepsia, diarrea, náuseas e vómitos, así como mareos e cefalea, relacionados coa relaxación das células musculares lisas da vasculatura. Tanto a ABAP como o riociguat mostraron melloras significativas nos parámetros hemodinámicos e a capacidade funcional en pacientes con HPTEC, aínda que os seus mecanismos de acción son moi distintos. En termos de parámetros hemodinámicos, a ABAP mostrou maiores melloras na presión arterial pulmonar e a resistencia vascular pulmonar, aínda que o riociguat foi máis efectivo no gasto cardíaco. Estes resultados suxiren que ABAP e riociguat non son mutuamente excluíntes e poderían ser complementarios para tratar a HPTEC inoperable.

A implementación da ABAP para tratar a HPTEC implica importantes consideracións organizativas e económicas. Aínda que non hai estudos específicos sobre o impacto económico en España, a análise realizada en Francia indica que a ABAP require altos recursos e varias sesións. Serían necesarios estudos de custo-efectividade para comparar a ABAP co riociguat, considerando factores como eventos adversos, supervivencia e calidade de vida. Desde unha perspectiva organizativa, os centros que implementen a ABAP deben cumprir criterios de especialización, contar con equipos multidisciplinarios e realizar actividades de investigación. As sociedades médicas recomendan que estes procedementos se realicen en centros de referencia para minimizar riscos e complicacións.

Conclusións: A evidencia dispoñible, procedente de dous ECA de 57 e 105 pacientes e dun estudo observacional retrospectivo de 227 pacientes, presenta unha calidade moderada. Respecto á eficacia, os dous ECA mostran que a ABAP é máis eficaz que o riociguat na mellora da calidade de vida, da clase funcional segundo a Organización Mundial da Saúde (OMS), así como de varios parámetros hemodinámicos, entre eles a resistencia vascular pulmonar e a presión arterial pulmonar. En canto á supervivencia, o estudo observacional

suxire mellores resultados coa ABAP. Doutra banda, o riociguat mostrou unha maior mellora no gasto cardíaco. Respecto á seguridade, os ECA mostran que a ABAP presenta un maior risco de complicacións graves, como hemorraxias pulmonares e lesións pulmonares, en comparación cos efectos adversos reportados para riociguat, que inclúen principalmente hipotensión e efectos de natureza gastrointestinal. O risco de complicacións pode ser maior en pacientes cun compromiso hemodinámico grave, que indica a importancia dunha selección coidadosa dos pacientes. O seguimento estendido do ensaio *RACE* (105 pacientes) mostra que o pretratamento con riociguat podería reducir a incidencia de eventos adversos graves. A ABAP para a HPTEC en España está limitada a centros CSUR especializados. Os centros deben cumprir con criterios como un volume adecuado de actividade, adestramento adecuado do equipo multidisciplinario e equipamento especializado.

Summary

Introduction: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a rare complication of pulmonary embolism, characterised by the development of organised fibrotic thrombi that occlude pulmonary arteries and by microvascular disease in small pulmonary vessels, leading to an increase in pulmonary vascular resistance and progressive right heart failure. This condition has been classified as group 4 by the World Health Organization and, unlike other forms of pulmonary hypertension, is the only one that can be surgically cured by a procedure known as pulmonary thromboendarterectomy (PTE).

Early diagnosis is complex, with an average time of 14 months from the onset of symptoms to diagnosis. The incidence of this disease is estimated to be between 0.1 % and 9.1 % after an episode of acute pulmonary embolism, while in the United States and Europe there may be up to 3–5 cases per 100,000 people every year. Although some patients may benefit from surgery, between 30 % and 45 % are inoperable due to high surgical risk or inaccessible thrombi.

For those patients considered inoperable, the alternative treatments include balloon pulmonary angioplasty (BPA) and medical therapy with pulmonary vasodilators such as riociguat, treprostinil or macitentan. BPA has shown efficacy in reducing symptoms and improving quality of life, but it requires specialised centres for its implementation. Patient selection for PTE and BPA is complex and should be carried out by experienced multidisciplinary teams.

Objectives: To evaluate the effectiveness and safety of BPA in the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension versus standard pharmacological treatment in patients who are not candidates for pulmonary thromboendarterectomy. Also, the economic impact in terms of resource use and costs, as well as the organisational impact that BPA implementation would entail, are analysed.

Methods: A specific literature search strategy was designed to evaluate the effectiveness and safety of balloon pulmonary artery angioplasty in the treatment of CTEPH compared with standard pharmacological treatment. The search was conducted in databases specialised in systematic reviews (SRs) and health technology assessment (HTA) reports, clinical practice guideline (CPG) development bodies, general databases and research project databases.

The systematic review was carried in October 2023, without a time limit, but restricted to publications in English and Spanish. The last search update was done in April 2024. After reviewing the titles and abstracts, those studies that answered the research question in PICOD format were selected. Our analysis included only studies with adults (≥18 years) of both sexes, diagnosed with CTEPH, with any of the following characteristics: involvement of inoperable segmentary or subsegmentary branches, high surgical risk or residual pulmonary hypertension following a surgical intervention. Also, the studies selected needed to include treatment groups who had received balloon angioplasty compared with standard pharmacological treatment, which includes vasodilating agents.

Randomised clinical trials and observational studies with a comparison group that presented efficacy results (mortality, survival, haemodynamic parameters) and/or treatment safety were included. Primary studies without a comparison group, narrative reviews and single-case studies were excluded.

Study selection, data extraction and the evidence synthesis process were carried out in a blind, consensual manner on the platform DistillerSR, following predefined inclusion and exclusion criteria. The quality of evidence was evaluated through different scales depending on study design: the RoB 2 scale for randomised clinical trials, and ROBINS for observational studies.

Results: The comparison between BPA and treatment with vasodilating agents is based on three primary studies: two randomised clinical trials (RCTs) and one retrospective observational study, with patients included consecutively. The RCTs, which were multicentre, included 57 and 105 patients, respectively, while the observational study encompassed a total of 227 patients with follow-up between 2013 and 2019. The methodological quality of the three studies was assessed as moderate.

In terms of effectiveness, the patients who had undergone BPA showed higher survival rates versus those treated with vasodilating agents at different time intervals. Also, patients treated with BPA showed a significant increase in functional capacity, as measured by the 6-minute walk test, and a more marked reduction in the perception of dyspnoea as assessed through the Borg scale. With regard to haemodynamic parameters, more marked reductions in pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance were seen in the BPA group, while cardiac output was higher in patients treated with riociguat. Quality of life, assessed through the EQ-5D-3L questionnaire, reflected greater progress in the BPA group compared with pharmacological treatment.

As to safety, BPA-associated complications included serious events such as lung lesions (haemoptysis, pulmonary haemorrhages, airway inflammation and peripheral oedema). On the other hand, the adverse events due to riociguat were more common, but less serious, and included notably gastrointestinal effects (nausea, vomiting, diarrhoea) and hypotension-related manifestations, such as dizziness, syncope or headache.

From the economic point of view, BPA is a high-cost intervention, owing mainly to the need for multiple sessions, prolonged hospitalisation and possible procedure-associated complications. Although no specific studies on its budget impact in Spain have been identified, data extrapolated from an analysis carried out in France estimate an average cost of €21,245 per patient. Applying the current hospital fees of the Spanish healthcare system, it is estimated that the total cost might be around €28,946 per patient. This figure may increase significantly in patients with higher clinical complexity or comorbidities. Also, the experience of the medical team and the centre has a direct impact on the efficiency of the procedure, and may reduce hospital length of stay and the associated costs.

CTEPH in Spain requires specialised care in reference centres (CSUR: *centros, servicios y unidades de referencia* [reference centres, departments and units]) that meet specific criteria in terms of volume of patients, human resources, equipment and research activity. ESC/ERS, SEPAR/SEC and AHA guidelines and statements underscore the importance of training at

high-volume centres and performing procedures at experienced centres. BPA has evolved from being an experimental treatment to being the standard option for inoperable CTEPH, which highlights the need to continue researching and establishing criteria for specialised centres.

Discussion: The studies reviewed have several limitations that should be considered when interpreting the results. Variability in the number of angioplasties per patient and the retrospective design of the observational study affect the consistency and generalisation of the findings. While the RCTs directly compared BPA with riociguat, the pharmacological treatment group in the observational study included more heterogeneous alternatives, such as phosphodiesterase and endothelin antagonists, in addition to riociguat.

The methodological quality of the studies was assessed as moderate, influenced by the difficulty of concealing the allocation and blinding repeated invasive procedures, which are typical of BPA. Also, important differences were highlighted between the populations under study and the control criteria used, which might introduce biases and limit comparability between studies.

The RCTs revealed that, as it is an invasive technique, BPA has a higher incidence of serious adverse events, including mainly lung lesions. On the other hand, the adverse effects of riociguat are more common and usually consist in gastrointestinal disorders such as dyspepsia, diarrhoea, nausea and vomiting, as well as dizziness and headache, related to relaxation of the smooth-muscle cells of the vasculature. Both BPA and riociguat have shown significant improvements in haemodynamic parameters and functional capacity in patients with CTEPH, although their mechanisms of action are very different. In terms of haemodynamic parameters, BPA showed greater improvements in pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance, although riociguat was more effective in cardiac output. These results suggest that BPA and riociguat are not mutually exclusive and might be complementary to treat inoperable CTEPH.

The implementation of BPA to treat CTEPH implies major organisational and economic considerations. Although there are no specific studies on its economic impact in Spain, the analysis carried out in France indicates that BPA requires a high level of resources and several sessions. Cost-effectiveness studies would be necessary to compare BPA with riociguat, considering factors such as adverse events, survival and quality of life. From an organisational perspective, the centres that implement BPA should meet specialisation criteria, have multidisciplinary teams and carry out research activities. Medical societies recommend that these procedures be performed at reference centres to minimise risks and complications.

Conclusions: The available evidence, from two RCTs with 57 and 105 patients and one retrospective observational study with 227 patients, is of moderate quality. Regarding efficacy, the two RCTs show that ABAP is more effective than riociguat in improving quality of life, WHO functional class, and several hemodynamic parameters, including pulmonary vascular resistance and pulmonary arterial pressure. As to survival, the observational study suggests better results with BPA. On the other hand, riociguat has shown greater improvement in cardiac output. In terms of safety, the RCTs show that BPA involves a higher risk of serious complications, such as pulmonary haemorrhages and lung lesions, compared with

the adverse effects reported for riociguat, which include mainly hypotension and effects of a gastrointestinal nature. The risk of complications may be higher in patients with serious haemodynamic compromise, which indicates the importance of careful patient selection. The extended follow-up of the *RACE* trial (105 patients) shows that pretreatment with riociguat might reduce the incidence of serious adverse events. BPA for CTEPH in Spain is limited to specialised CSUR centres. The centres should meet certain criteria, such as appropriate activity volume, appropriate training of the multidisciplinary team and specialised equipment.

Justificación

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es una complicación poco frecuente del embolismo pulmonar, que provoca un remodelado obstructivo de las arterias pulmonares. Esta condición se caracteriza principalmente por la estenosis crónica y la oclusión de las arterias pulmonares, debida al depósito intraluminal de material fibrótico. Este proceso, junto con una microvasculopatía en los vasos pequeños, conduce a un incremento de la resistencia vascular pulmonar y a una insuficiencia cardíaca derecha progresiva.

La incidencia de la HPTEC en la población general no está claramente establecida, ya que sigue siendo una enfermedad infradiagnosticada. Los estudios epidemiológicos estiman una incidencia anual en los Estados Unidos y Europa de hasta 3-5 casos por cada 100.000 habitantes, mientras en Japón se reporta una tasa de 1,9 casos por cada 100.000 habitantes.

La tromboendarterectomía pulmonar (TEP) es la técnica de elección para el tratamiento de los pacientes con HPTEC. No obstante, hasta un 40 % de los pacientes no son candidatos a esta intervención debido al elevado riesgo quirúrgico o a la presencia de trombos no accesibles. Ante esta situación, han surgido tratamientos alternativos, como la angioplastia con balón de las arterias pulmonares (ABAP). Este procedimiento percutáneo consiste en la realización de varias angioplastias en las arterias pulmonares con el objetivo de aliviar la obstrucción macrovascular asociada a la HPTEC.

La ABAP se presenta como una opción terapéutica para los pacientes inoperables, al demostrar mejoras en la hemodinámica, la función cardíaca y la capacidad de ejercicio, con un perfil de seguridad favorable, siempre que se realice en centros especializados, al minimizar las complicaciones graves asociadas al procedimiento.

En el manejo farmacológico actual de los pacientes que no son candidatos para cirugía, se emplean fármacos vasodilatadores pulmonares. Entre estos destacan dos medicamentos aprobados específicamente para tratar la HPTEC inoperable, persistente o recurrente: el riociguat, de administración oral, y el treprostinilo, de administración subcutánea. Asimismo, también se utilizan otros medicamentos empleados para la hipertensión pulmonar, como el sildenafilo, el macitentan o el bosentan.

Este informe de evaluación ha sido realizado a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de trabajo anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS) y prestaciones del Sistema Nacional de Salud (SNS). Su objetivo es realizar una comparación de la seguridad y la efectividad clínica de la ABAP frente al tratamiento farmacológico estándar con vasodilatadores, en pacientes con HPTEC inoperable o con alto riesgo quirúrgico.

1. Introducción

1.1. Descripción del problema de salud

1.1.1. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

¿Cómo se define y clasifica la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica?

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es una forma específica de hipertensión pulmonar (HP) que resulta de la remodelación obstructiva de las arterias pulmonares, como consecuencia de la tromboembolia en los grandes vasos. Esta condición se caracteriza por la acumulación progresiva de material trombótico en las arterias pulmonares, lo que incrementa la resistencia vascular pulmonar (RVP), ocasiona insuficiencia cardíaca derecha y, en ausencia de tratamiento, puede conducir a la muerte (1).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la hipertensión pulmonar se clasifica en cinco grandes grupos, basándose en las causas subyacentes de la enfermedad y los mecanismos fisiopatológicos implicados (2):

- Grupo 1: hipertensión arterial pulmonar (HAP).
- Grupo 2: hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda.
- Grupo 3: hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxia.
- Grupo 4: hipertensión pulmonar asociada a obstrucciones arteriales pulmonares, subdividida en:
  - 4.1. HP tromboembólica crónica.
  - 4.2. Otras obstrucciones arteriales pulmonares.
- Grupo 5: hipertensión pulmonar con mecanismo incierto o multifactorial.

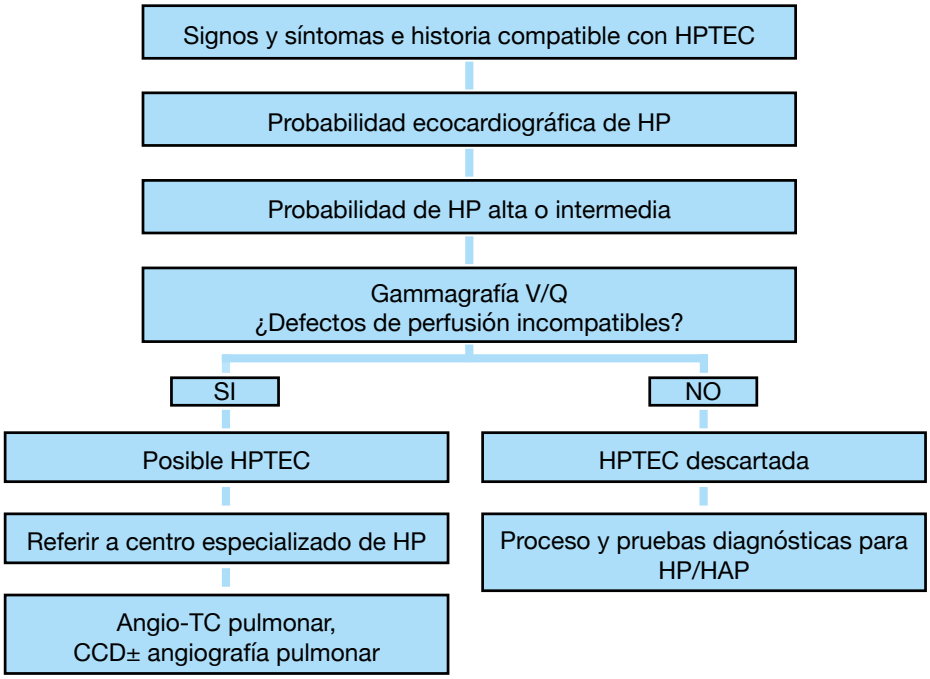
La identificación de pacientes con HPTEC tiene gran importancia clínica, ya que es el único subtipo clínico, dentro del conjunto sindrómico de la HP, que puede ser tratado y curado quirúrgicamente mediante tromboendarterectomía pulmonar (TEP) (3). No obstante, su diagnóstico temprano suele ser complicado, con un tiempo promedio de 14 meses desde la aparición de los síntomas hasta su confirmación en centros especializados (1).

La HPTEC se diagnostica mediante la evaluación de parámetros hemodinámicos, obtenidos tras la realización de un cateterismo cardíaco derecho. Los valores fundamentales para confirmar el diagnóstico son: una presión arterial pulmonar media (PAPm) >20 mmHg, una presión de cuña arterial pulmonar ≤15 mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) > 2 unidades Wood (UW).

Estos criterios se asocian con la identificación de defectos de perfusión segmentarios en la gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión (V/Q) y con signos específicos detectados en la angiografía pulmonar, considerada el estándar de oro para identificar la localización de lesiones y posibles complicaciones.

La Sociedad Respiratoria Europea (ERS) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) recomiendan un algoritmo diagnóstico que incluye ecocardiograma transtorácico, gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión (V/Q) y cateterismo cardíaco derecho (CCD) (Figura 1) (2, 4).

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.



Abreviaturas: HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar por tromboembolia pulmonar crónica; HAP: hipertensión arterial pulmonar, TC: tomografía computarizada; CCD: cateterismo cardíaco derecho; V/Q: ventilación/perfusión.
Fuente: Payares-Jardim C. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Revista Colombiana de Cardiología 2017;24(S1):48-54. Publicada bajo licencia Creative Commons (BY NC ND). (4)

Los síntomas de la HPTEC, cuando se manifiestan, pueden ser similares a los de la embolia pulmonar aguda o la hipertensión pulmonar idiopática (HAPI). Sin embargo, ciertas características pueden diferenciarlas: el edema y la hemoptisis son más frecuentes en la HPTEC, mientras que el síncope es más común en la HAPI (5).

En las etapas iniciales, los síntomas suelen ser inespecíficos o incluso estar ausentes durante meses o años, lo que dificulta un diagnóstico temprano (4). Los síntomas incluyen disnea de esfuerzo, fatiga, dolor torácico, síncope, mareos y hemoptisis (5).

La probabilidad de desarrollar HPTEC aumenta en presencia de ciertos factores de riesgo o condiciones asociadas, entre los cuales destacan: el implante de dispositivos intravasculares permanentes (marcapasos, vías centrales a largo plazo, derivaciones ventriculoauriculares), la esplenectomía previa, síndromes mielodisplásicos incluyendo trombocitosis esencial, síndrome antifosfolipídico, la terapia de reposición tiroidea, el cáncer y las enfermedades crónicas inflamatorias (2, 4, 6).

¿Cuál es el impacto y la carga de la hipertensión pulmonar crónica en pacientes no susceptibles de tromboendarterectomía pulmonar?

La HPTEC es una enfermedad que frecuentemente se encuentra infradiagnosticada, lo que dificulta la determinación de su incidencia exacta en la población (5). La edad media de diagnóstico es de 63 años, con una incidencia similar en hombres y mujeres, siendo los casos pediátricos poco comunes (1).

Los estudios epidemiológicos estiman una incidencia anual de HPTEC de 3-5 casos por cada 100.000 habitantes en Estados Unidos y Europa, mientras que Japón registra una tasa más baja, de 1,9 casos por cada 100.000 habitantes (5). En los dos años posteriores a un episodio agudo de embolia pulmonar, la incidencia acumulada puede variar entre el 0,1 % y el 9,1 %, lo cual refleja dificultad para diferencias esta enfermedad de la embolia pulmonar aguda. Además, la falta de síntomas en etapas tempranas y las diferencias en los criterios diagnósticos empleados contribuyen a esta variabilidad (5).

Aunque la prevalencia global exacta de la HPTEC es desconocida, algunos datos indican que podría afectar aproximadamente a 5 casos por millón de habitantes al año (1, 7). Sin embargo, los datos registrados a nivel internacional muestran diferencias significativas en prevalencia, alcanzando los 38 casos por millón de habitantes en el Reino Unido según el registro del UK National Audit de Hipertensión Pulmonar (8), 19 casos por millón de habitantes en Japón, entre 30 y 50 casos por millón de habitantes en Estados Unidos y 47 casos por millón de habitantes en Francia (8).

En España, los datos del registro REHAP indican un aumento notable en la incidencia, pasando de 0,9 casos por millón de habitantes en 2007 a 1,7 casos por millón en 2018. En paralelo, la prevalencia incrementó de 3,2 casos por millón en 2007 a 22,5 casos por millón en 2018 (9).

El diagnóstico tardío de la HPTEC no solo puede conducir a un uso ineficaz de recursos médicos en tratamientos inadecuados, sino que también permite la progresión de la enfermedad. Esta evolución agrava la vasculopatía de los pequeños vasos pulmonares, incrementando el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca derecha. Dicho deterioro se ha asociado con peores resultados quirúrgicos, incluyendo un mayor riesgo operativo y una reducción en la eficacia para resolver la hipertensión pulmonar (5).

En cuanto al tratamiento, la tromboendarterectomía pulmonar (TEP) ofrece una tasa de supervivencia a cinco años del 86 % en pacientes operados, en contraste con el 65 % en pacientes tratados únicamente con medicamentos. No obstante, en los casos inoperables, los tratamientos farmacológicos presentan limitaciones significativas, sin lograr mejoras notables en el estado funcional ni en los parámetros hemodinámicos (10).

En consecuencia, la HPTEC impone una carga significativa en términos de calidad de vida y supervivencia, especialmente en pacientes no aptos para cirugía.

1.1.2. Manejo actual de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

¿Cuál es el manejo terapéutico de hipertensión pulmonar crónica no susceptible de tromboendarterectomía pulmonar?

La TEP es el tratamiento de elección para la HPTEC, ya que tiene el potencial de curar la enfermedad y normalizar la hemodinámica pulmonar (11). Este procedimiento está indicado en pacientes con lesiones proximales, como trombos organizados en arterias pulmonares principales, lobares o segmentarias, que son quirúrgicamente accesibles (4, 11). La cirugía se realiza a través de una intervención abierta bilateral, durante la cual se accede a la capa media de las arterias pulmonares bajo condiciones de hipotermia profunda y paro circulatorio, sin necesidad de perfusión cerebral (8).

Aunque la TEP es un tratamiento altamente efectivo y con bajas tasas de mortalidad, sobre todo en centros de alto volumen, existen pacientes con HPTEC para los cuales este

procedimiento está contraindicado, por lo que se deben considerar alternativas terapéuticas (5). La operabilidad de los pacientes se determina por una serie de factores que incluyen la idoneidad clínica del paciente, la experiencia del equipo médico y los recursos disponibles en el centro de tratamiento. En muchos casos, los pacientes son excluidos de la cirugía debido a la afectación distal de las arterias pulmonares, que resulta técnicamente inaccesible, la coexistencia de comorbilidades graves que generan una relación riesgo-beneficio desfavorable, o la negativa del propio paciente a someterse a la intervención (2, 12).

Para los pacientes inoperables, actualmente existen dos principales opciones terapéuticas disponibles: la angioplastia con balón de las arterias pulmonares (ABAP) y la terapia farmacológica con vasodilatadores pulmonares (13).

La ABAP es una intervención para tratar la HPTEC en sus formas segmentarias y subsegmentarias. Este procedimiento utiliza la técnica estándar de angioplastia con balón para dilatar arterias pulmonares seleccionadas, con el objetivo de reabrir los vasos ocluidos por membranas y bandas tromboembólicas durante la angiografía (4).

Según las guías de práctica clínica de 2022 de la ESC y la ERS, la ABAP es una alternativa terapéutica en pacientes técnicamente inoperables o con hipertensión residual tras la TEP, especialmente en aquellos con obstrucciones distales tratables (2).

En el ámbito farmacológico, actualmente se dispone de dos medicamentos aprobados para la HPTEC: riociguat y treprostinilo.

Riociguat, un estimulador de la guanilato ciclasa soluble, actúa promoviendo la síntesis de guanosina monofosfato cíclica (GMPc), una molécula esencial en la regulación del tono vascular, la fibrosis y la inflamación (14). Ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos en clase funcional II a III de la OMS con HPTEC inoperable; así como para aquellos con HPTEC persistente o recurrente después de tratamiento quirúrgico, con el objetivo de mejorar la capacidad para realizar ejercicio físico (14). Este medicamento es el primero que no solo mejora la hemodinámica pulmonar sino también la capacidad física de los pacientes con HPTEC inoperables (15). Esta afirmación se basa en los datos del ensayo CHEST-1, que demostró un aumento significativo en la prueba de la marcha 6 minutos y una disminución de la resistencia vascular pulmonar (6). A pesar de ser el primer medicamento en demostrar estos beneficios, no es curativo y puede no ser bien tolerado por todos los pacientes, lo que destaca la necesidad de nuevas alternativas terapéuticas (11).

Por otro lado, el treprostinilo subcutáneo, un análogo de la prostaciclina aprobado en la Unión Europea en 2020, está indicado para mejorar la capacidad funcional en pacientes con HPTEC inoperable o persistente en clases funcionales avanzadas III o IV, según la OMS (16, 17). Este fármaco también ha mostrado beneficios significativos en la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos y en la capacidad física general (16). Sin embargo, su uso puede limitarse debido a efectos adversos como el dolor y la inflamación en el sitio de infusión, lo que puede requerir ajustes terapéuticos (18).

Además, la similitud histológica entre la vasculopatía de pequeño vaso observada en la HPTEC y otras formas de HP, ha respaldado el uso *off label* de medicamentos comúnmente utilizados en HP. Sin embargo, a pesar de uso en este contexto, aún no se han obtenido resultados clínicos comparables a los observados con otros tratamientos específicos para la HPTEC (3, 11). Entre los fármacos se encuentran, por ejemplo, el bosentan, un antagonista del receptor endotelial, o el sildenafilo, un inhibidor de la fosfodiesterasa-5. Ambos han

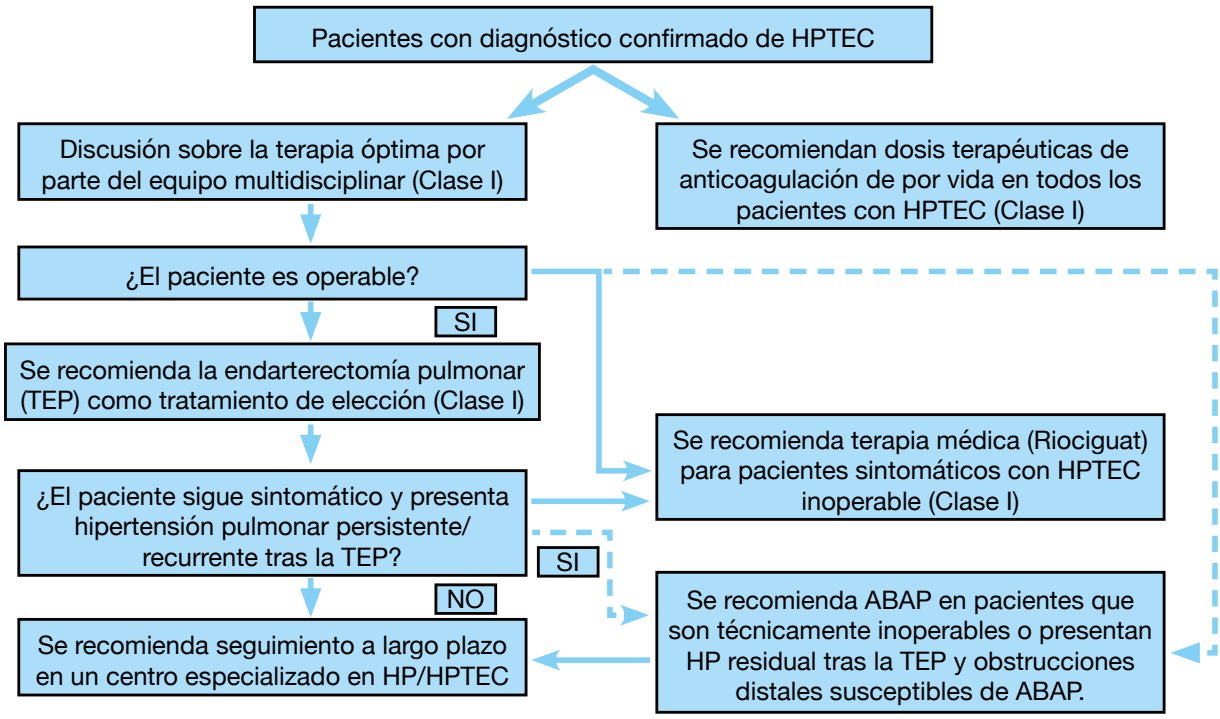
demostrado mejorar la hemodinámica pulmonar, aunque sin cambios significativos en la capacidad funcional (15).

Otros fármacos en investigación, como el selexipag y el macitentan, han mostrado resultados prometedores (19). Este último mostró mejoras en la resistencia vascular pulmonar y la capacidad funcional en un estudio en fase 2. Actualmente, se evalúa su seguridad y eficacia en un ensayo de fase 3 con dosis más altas para HPTEC inoperable o persistente/recurrente (2).

El tratamiento complementario incluye el uso de diuréticos y oxigenoterapia en casos de insuficiencia cardíaca e hipoxemia, así como terapia anticoagulante de forma crónica para prevenir complicaciones tromboembólicas recurrentes (1, 6). Aunque los antagonistas de la vitamina K han sido tradicionalmente utilizados (20), los anticoagulantes orales directos (ACOD) están ganando aceptación debido a su menor riesgo de sangrado, pese a la falta de datos específicos en esta población (19). Sin embargo, el tratamiento exclusivo con anticoagulantes no resulta suficiente para mejorar la supervivencia a largo plazo, que se estima en apenas un 10 % a los tres años (21).

En la figura 2 se presenta un esquema que resume el algoritmo actual para el manejo de la HPTEC:

Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la HPTEC.



Abreviaturas: TEP: endarterectomía pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; HP: hipertensión pulmonar; ABAP: angioplastia con balón de las arterias pulmonares.
Fuente: Simeone B. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: the therapeutic assessment. Front Cardiovasc Med. 2024;11:1439411. Publicado bajo licencia Creative Commons Attribution (CC BY). Imagen adaptada y traducida con fines académicos. (22)

1.1.3. Población diana

¿Cuáles de los pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica se podrían beneficiar de la angioplastia con catéter balón?

Los pacientes adultos (≥18 años) diagnosticados con HPTEC que podrían beneficiarse de la ABAP incluyen tanto a hombres como mujeres que presenten contraindicaciones que les impidan ser candidatos a la TEP, ya sea por riesgos clínicos desfavorables o por comorbilidades graves que aumenten el riesgo quirúrgico. Este procedimiento también está indicado en pacientes con hipertensión pulmonar residual tras la cirugía de TEP, así como en aquellos con afectación de las ramas segmentarias o subsegmentarias de las arterias pulmonares, que son técnicamente inoperables (1, 5).

¿Qué número potencial anual de pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica no son susceptibles de tromboendarterectomía pulmonar?

Las guías de tratamiento establecen que todos los pacientes con HPTEC deben ser evaluados por un equipo interdisciplinario en un centro de tratamiento experto y experimentado para determinar su elegibilidad para la TEP (11). Sin embargo, la selección de pacientes para TEP en casos de HPTEC es un proceso complejo, ya que las decisiones sobre la viabilidad de la cirugía y la relación beneficio-riesgo son subjetivas y carecen de estándares claramente definidos (11).

Se estima que entre el 30 % y el 45 % de los pacientes con HPTEC no son candidatos para la TEP, que es el tratamiento estándar para esta condición (12). La inelegibilidad generalmente se debe a la presencia de enfermedad distal, que resulta predominantemente inaccesible para la cirugía, o a comorbilidades graves que contraindican la intervención (21).

En el caso de España, los datos del registro REHAP reflejan un incremento en la prevalencia de HPTEC, que pasó de 3,2 casos por millón en 2007 a 22,5 casos por millón en 2018 (8, 9). Según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) (23), la población total española a 1 de octubre 2024 se sitúo en 48.946.035 habitantes. Basándonos en estas cifras, se puede estimar que el número de casos aproximado en España es de 1101 pacientes.

En cuanto al número potencial anual de pacientes con HPTEC que no son susceptibles de TEP, y considerando que entre el 30 % y el 45 % de estos pacientes no son candidatos a cirugía, se estima que el rango estaría entre 330 pacientes (30 %) y 495 pacientes (45 %).

1.2. Descripción y características técnicas de la angioplastia con catéter balón

1.2.1. Características de la tecnología.

¿En qué consiste la angioplastia de arterias pulmonares con catéter balón?

En los últimos años, la ABAP ha evolucionado significativamente, consolidándose como un componente esencial en el algoritmo de tratamiento de HPTEC. Este avance se basa en estudios desarrollados en Japón desde 2012 (24). Este procedimiento, menos invasivo que la TEP, tiene como objetivo desintegrar el material fibrótico organizado en las arterias pulmonares, mejorando así, el flujo sanguíneo vascular pulmonar (11). La técnica se realiza bajo anestesia

local, accediendo al vaso a través de la vena femoral (preferida) o la vena yugular interna (25). En casos en los que no sea posible acceder a través de estas vías, también se puede recurrir a la vena braquial.

Durante el procedimiento, se introduce un catéter equipado con una guía y un balón en la arteria pulmonar, específicamente a través de uno de los dos lóbulos inferiores (generalmente el que más daño presente), dado que son los lóbulos con mayor cantidad de tejido pulmonar (25). El catéter se introduce entre el material fibrótico y, a continuación, se infla el balón. Este inflado provoca la rotura del depósito de material fibrótico, que queda adherido a la pared vascular, eliminando así la obstrucción en la zona. Durante el procedimiento se administra oxígeno para mantener un nivel de saturación superior al 92 % (26).

La ABAP se basa en el uso de balones semicompliantes ajustados al tamaño de las ramas segmentarias y subsegmentarias afectadas para recuperar el flujo pulmonar (26). Para este procedimiento se utilizan catéteres coronarios terapéuticos habituales de 6 Fr, siendo los más utilizados los catéteres multipropósito (MP1 y 2), así como los Judkins derecho e izquierdo (JR 4, JL 3,5) (27).

Además, se utilizan guías de angioplastia coronaria de 0,014 pulgadas, fabricadas en material polimérico y con bajo peso en la punta, como el modelo Pilot 50 o Whisper, que permiten una mayor facilidad para atravesar el entramado de membranas fibróticas. La dilatación comienza con balones de menor tamaño, para luego avanzar con balones de mayor tamaño hasta alcanzar un tamaño igual o inferior al 80 % del calibre del vaso. Este enfoque se implementa con el fin de minimizar el riesgo de lesiones en la pared vascular y reducir la posibilidad de rotura (10).

En la mayoría de los casos, los pacientes que se someten a ABAP requieren más de una sesión, ya que intentar tratar demasiadas lesiones en una sola sesión puede aumentar el riesgo de complicaciones (11). El número total de sesiones y los resultados hemodinámicos alcanzados dependen en gran medida de la experiencia del equipo médico (2), siendo necesario un promedio de 4,8 sesiones por paciente para mejorar los parámetros hemodinámicos y la función ventricular derecha (12). Los intervalos entre sesiones pueden variar de una semana a un mes, según las características clínicas del paciente y el protocolo del centro (19).

La ERS destaca los beneficios de la ABAP, que incluyen mejoras significativas en los síntomas, la calidad de vida, la clase funcional, la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos y la supervivencia, con una baja mortalidad cuando el procedimiento se realiza en centros especializados (8).

Aunque la ABAP es eficaz, algunas revisiones narrativas, como las realizadas por Ghofrani et al. (11) y Nakazato et al. (28), enfatizan que este tratamiento no está exento de riesgos. Entre las complicaciones más relevantes destacan las lesiones vasculares, las cuales pueden manifestarse con hemoptisis y/o hipoxemia (11). La complicación más grave asociada a la ABAP es la hemorragia pulmonar, que puede ocurrir tanto durante el procedimiento como en el periodo posterior. La probabilidad de desarrollar complicaciones graves aumenta significativamente en pacientes con afecciones preexistentes, como hipoxemia severa o insuficiencia del ventrículo derecho (28).

1.2.2. Regulación: licencias y autorizaciones

¿Cuál es el estado de las licencias de comercialización de la tecnología y sus indicaciones aprobadas?

Los dispositivos empleados para la realización de la ABAP son los mismos que habitualmente se emplean en la angioplastia coronaria transluminal percutánea.

Desde 2014, se ha establecido un programa de ABAP en dos centros de la red sanitaria francesa, donde se han utilizado estos dispositivos médicos para llevar a cabo los procedimientos descritos en el estudio de Jaïs et al. (29):

- Hiryu™: Catéter de dilatación diseñado para ser utilizado en procedimientos de angioplastia coronaria transluminal percutánea, en pacientes con lesiones complejas, con el objetivo de mejorar la perfusión del miocardio al restablecer la luz interna de las coronarias. El fabricante de este dispositivo es Terumo Japón. Clase III.
- RYUJIN™ PLUS PTCA 2-4 mm: Catéter de dilatación para angioplastia coronaria transluminal percutánea de las coronarias con el objetivo de mejorar el flujo sanguíneo miocárdico en las estenosis localizadas de las arterias coronarias. El fabricante de este dispositivo es Terumo Japón. Clase III.
- Sprinter® Legend 2-6mm: Catéter de dilatación con balón de intercambio rápido diseñado para la angioplastia coronaria transluminal percutánea. El fabricante de este dispositivo médico es Medtronic Inc, EE.UU., Clase III.
- Sterling™ Monorail™ 5-7 mm: Catéter de dilatación con balón de intercambio rápido para angioplastia transluminal percutánea, diseñado para indicaciones periféricas. El fabricante de este dispositivo médico es Boston Scientific Corporation, EE.UU., Clase III.
- RX MusoR 5-7 mm: Catéter de dilatación con balón de intercambio rápido para angioplastia transluminal percutánea, está diseñado específicamente para la dilatación de estenosis arteriales, venosas o de vasos artificiales en regiones que no sean cefálicas, cervicales o cardíacas. Tiene un globo que se infla a un diámetro y una longitud predeterminados a una presión dada. El fabricante de este dispositivo es Terumo Japón. Clase IIa.
- EuphoraTM: Catéter de dilatación con balón de intercambio rápido indicado para angioplastia coronaria transluminal percutánea. El fabricante de este dispositivo médico es Medtronic Inc, EE.UU., Clase III.
- Trek RX y Mini TREK RX: Catéter de dilatación coronaria equipados con un sistema de cuerpo integrado y un balón en su extremo distal. El globo se infla a un diámetro y una longitud predeterminados a una presión dada. Estos dispositivos son fabricados por Abbott, EE.UU., Clase III.
- TAZUNA: Catéter de dilatación coronaria indicado para la angioplastia transluminal percutánea de las coronarias con el objetivo de mejorar el flujo sanguíneo en las estenosis localizadas de las arterias coronarias. El fabricante de este dispositivo es Terumo Japón.
- VIATRAC 14: Catéter de dilatación periférica, equipado con un sistema de cuerpo integrado y globo cerca del extremo distal.

1.2.3. Utilización

¿Cuál es nivel de utilización de la angioplastia de las arterias pulmonares con catéter balón?

En España, la ABAP se realiza exclusivamente en los Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) para el tratamiento de la hipertensión pulmonar compleja. Entre los CSUR destinados a esta patología se incluyen, para adultos, el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid y el Hospital Clínic de Barcelona (30).

El Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid está llevando a cabo un programa formativo de ABAP en el marco de un estudio de investigación. Este programa tiene como objetivo capacitar a centros no expertos para que puedan realizar esta técnica, siguiendo un protocolo de trabajo coordinado con el CSUR de referencia, en respuesta a la creciente demanda de este procedimiento. Los centros participantes deben cumplir una serie de requisitos, como contar con una unidad de hipertensión pulmonar con experiencia en diagnóstico y tratamiento farmacológico, además de conocimientos en cuidados intensivos para manejar posibles complicaciones de la ABAP. Actualmente, entre los hospitales colaboradores en este programa se encuentran algunos situados en Galicia, Andalucía y el País Vasco (31).

A nivel internacional, aunque no se dispone de información exacta sobre la implementación de la ABAP, se sabe que su uso ha ido expandiéndose globalmente en los últimos años. Se ha establecido un registro internacional de ABAP, cuyo objetivo es definir mejor la técnica, evaluar su aplicación y comparar los resultados y las complicaciones entre centros especializados en Japón, Europa y Estados Unidos (8). En el marco de las Redes Europeas de Referencia, existe la red ERN-LUNG, que es una red europea de centros de atención sanitaria que trata enfermedades pulmonares raras a través de colaboración interdisciplinaria y recursos compartidos. Esta red incluye 79 centros en 19 países como Miembros de pleno derecho, además de la participación socios afiliados (aproximadamente 9 centros en 5 países). En total, la ERN-LUNG cuenta con 88 proveedores de asistencia sanitaria, lo que facilita el diagnóstico y tratamiento a través de una plataforma centralizada (32).

1.2.4. Requerimientos de la técnica

¿Quién administra y en qué contexto y nivel de la práctica clínica se utiliza la angioplastia con catéter balón?

La ABAP es un procedimiento cada vez más utilizado en el tratamiento de la HPTEC. Sin embargo, debido a sus riesgos, debe ser realizado exclusivamente por profesionales altamente experimentados en centros especializados que ofrezcan diversas modalidades de tratamiento para esta condición (8).

El manejo de la HP requiere la intervención de distintos especialistas y el uso de procedimientos diagnósticos y terapéuticos de alta complejidad, que requieren experiencia en su ejecución. Por lo tanto, si tras los exámenes iniciales se sospecha que el paciente puede padecer HP, se recomienda su derivación a unidad o centro de referencia especializado (3).

El éxito de la ABAP depende, en gran medida, de una adecuada selección de pacientes, realizada por un equipo multidisciplinario de HP que considere todas las modalidades de tratamiento disponibles (8). Este equipo debe incluir varios médicos (especializados en cardiología, neumología y cirugía cardíaca), dos profesionales de enfermería especializados, un radiólogo con experiencia en imágenes de HP, un cardiólogo con experiencia en ecocardiografía, anestesistas,

apoyo de profesional psiquiátrico y psicólogo, y un trabajador social o terapeuta ocupacional. Además, es recomendable la presencia de un especialista en programas de rehabilitación en pacientes con HPTEC (2, 8).

La práctica clínica sugiere que, para establecer un programa de ABAP, es indispensable la mentoría directa de un centro con alto volumen de procedimientos. Tras esta etapa de formación inicial, se recomienda que el equipo acumule experiencia en al menos 50 procedimientos para garantizar resultados satisfactorios sin un exceso de morbilidad o mortalidad (8). Dado que esta técnica conlleva elevados riesgos, es necesario contar con personal formado en su uso, en la selección de los pacientes adecuados y en la evaluación y manejo de los posibles riesgos (5).

¿Qué tipo de instalaciones especiales y suministros son necesarios para el uso de la angioplastia con catéter balón?

La realización de la ABAP requiere centros especializados que dispongan de instalaciones avanzadas y equipamiento adecuado. Estos centros deben contar con una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para proporcionar atención inmediata en caso de emergencias relacionadas con el procedimiento. En términos de diagnóstico, es esencial disponer de herramientas avanzadas como ecocardiografía, tomografía computarizada (TC), ultrasonido, pruebas de ejercicio, pruebas de función pulmonar y equipos para cateterización cardíaca (1).

¿Cuál es el nivel de cobertura de la tecnología?

La angioplastia con balón está incluida en la Cartera de Servicios del SNS dentro del Anexo III del RD 1030/2006, Apartado 5.1.7: Técnicas y procedimientos precisos para el diagnóstico y tratamiento médico y quirúrgico de las siguientes patologías clasificadas según la Clasificación Internacional de Enfermedades como enfermedades del sistema circulatorio: fiebre reumática aguda, enfermedad cardíaca reumática, enfermedad hipertensiva, cardiopatía isquémica, enfermedades de la circulación pulmonar, otras formas de enfermedad cardíaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedades de las arterias, arteriolas y capilares y enfermedades de venas y linfáticos y otras enfermedades del aparato circulatorio (33).

2. Alcance y objetivo

2.1. Alcance

El presente informe se centra en el análisis de la efectividad y seguridad de la realización de la angioplastia de ramas arteriales pulmonares con catéter de balón (ABAP) en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) no candidatos a tromboendarterectomía pulmonar y en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica residual.

Además, se analizarán las consideraciones de implementación, aspectos económicos y organizativos derivados de la ABAP en esa indicación, así como la satisfacción y perspectivas de los pacientes.

No se evaluarán los aspectos éticos, sociales y legales ya que no se han identificado cuestiones relevantes al respecto que puedan condicionar la implementación de la tecnología objeto de evaluación. No es objeto de este documento establecer recomendaciones clínicas sobre la tecnología evaluada.

2.2. Objetivos

- Evaluar la efectividad de la ABAP en el tratamiento de la HPTEC frente al tratamiento farmacológico estándar en pacientes no candidatos a tromboendarterectomía pulmonar.
- Comparar la seguridad en términos de eventos adversos de la ABAP frente al tratamiento farmacológico estándar en pacientes no candidatos a tromboendarterectomía pulmonar.
- Evaluar el impacto económico a nivel de uso de recursos y costes, así como el impacto organizativo que supondría la implementación de la ABAP.

3. Método

3.1. Metodología de elaboración del informe

El informe se realizó siguiendo la metodología descrita en la "Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias" desarrollada dentro de la línea de desarrollos metodológicos de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del SNS (RedETS) (34).

3.1.1. Pregunta de investigación en formato PICOD

Para dar respuesta a los objetivos planteados en el presente informe se ha definido la siguiente pregunta de investigación o PICOD (*Patient-Intervention-Comparison-Outcomes-study Design*) (tabla 1).

Tabla 1. Pregunta de investigación (PICOD)

Descripción	Alcance
Población	Pacientes adultos (≥ 18 años) de ambos sexos con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) que presentan algunas de las siguientes características: • Afectación de ramas segmentarias o subsegmentarias no operables. • Alto riesgo quirúrgico. • Hipertensión pulmonar residual tras intervención quirúrgica.
Intervención	Angioplastia con balón de arterias pulmonares
Comparación	Tratamiento farmacológico estándar con vasodilatadores.
Resultados	**Efectividad:** Mortalidad, supervivencia, capacidad funcional, calidad de vida percibida por los pacientes y parámetros hemodinámicos (presión arterial pulmonar y gasto cardíaco).
	Seguridad: Mortalidad periprocedimiento, complicaciones relacionadas con el daño en el árbol vascular pulmonar (hipoxemia, hemoptisis, necesidad de ventilación mecánica, necesidad de soporte con sistemas de circulación-oxigenación extracorpóreos) y complicaciones relacionadas con el acceso vascular (hematomas, hemorragias, fístulas).
	Aceptabilidad y satisfacción: Preferencias de los pacientes y preferencias de los profesionales sanitarios.
	Impacto económico: Uso de recursos y coste del procedimiento, razón de coste-efectividad incremental (RCEI).
	Organizativo y estructural: Formación, capacitación y curva de aprendizaje. Necesidades de la ABAP, como tiempo de realización o número de profesionales sanitarios implicados.
Diseño de estudios	**Efectividad:** Informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) o metanálisis (MA) que incluyan estudios de comparación, ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios de cohortes, y estudios de casos y controles en los que se compare la ABAP con el tratamiento estándar (tratamiento con vasodilatadores).
	Seguridad: Informes de ETS, RS, MA, ECA, estudios de cohortes, y estudios de casos y controles en los que se compare la ABAP con el tratamiento estándar (tratamiento con vasodilatadores).
	Aceptabilidad y satisfacción: Informes de ETS, RS, MA, ECA, estudios de cohortes, y estudios de casos y controles, estudios transversales y estudios cualitativos.
	Impacto económico: Informes de ETS con dominio económico. Estudios de coste-efectividad, estudios de coste-utilidad y estudios de usos de recursos y costes.
	Impacto organizativo: Informes de ETS con dominio organizativo, guías de práctica clínica (GPC), documentos de posicionamiento y consenso de organismos oficiales o sociedades científicas de profesionales.

Abreviaturas: HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, ABAP: angioplastia con balón de las arterias pulmonares, RCEI: razón de coste-efectividad incremental, ETS: evaluación de tecnologías sanitarias, RS: revisiones sistemáticas, MA: metanálisis, ECA: ensayo clínico aleatorizado, GPC: guías de práctica clínica.
Fuente: elaboración propia.

3.1.2. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Para dar respuesta a los objetivos de este informe se diseñó una estrategia de búsqueda bibliográfica específica en las principales bases de datos y repositorios de literatura: bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas (RS) e informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), metabuscadores y organismos elaboradores de guías de práctica clínica (GPC), bases de datos generales y bases de datos de proyectos de investigación en marcha, como se muestran en la tabla 2.

La búsqueda sistemática se ejecutó en octubre de 2023 sin límite temporal ni de idioma, aunque sí se eliminaron comentarios, editoriales, cartas y comunicaciones a congresos. La última actualización de la búsqueda se realizó en abril de 2024. Los resultados de la búsqueda se volcaron en un gestor de referencias bibliográficas EndNote 20, con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental.

En la estrategia de la búsqueda se emplearon diferentes descriptores y términos libres como: *balloon angioplasty, chronic thromboembolic pulmonary hypertension.* En el Anexo A se pueden consultar las estrategias completas empleadas en cada una de las bases de datos.

Tabla 2. Bases de datos electrónicas de literatura biomédica

Tipos	Bases
Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas, informes de evaluación y repositorios de guías de práctica clínica	• Cochrane Library (Wiley) • International HTA database • Epistemonikos • Guidelines International Network • NICE
Bases de datos generales	• Medline (Ovid) • Embase (Ovid)
Bases de datos de proyectos de investigación en curso	• Clinicaltrials.gov • International Clinical Trials Registry Platform (OMS)

Abreviaturas: NICE: National Institute for Health Care Excellence; OMS: Organización Mundial de la Salud.
Fuente: elaboración propia.

3.1.3. Criterios de selección de estudios

La selección de estudios se realizó en la plataforma DistillerSR, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión definidos previamente (Tabla 3). En el primer nivel de cribado, los resultados identificados en la búsqueda bibliográfica se seleccionaron según título y resumen, para proceder posteriormente a la lectura a texto completo de los textos seleccionados.

El proceso de selección de estudio fue realizado de manera independiente y ciega por dos investigadores. En caso de discrepancias entre los revisores, estas se resolvieron mediante discusión y consenso.

Tabla 3. Criterios de selección de estudios

Aspecto considerado	Criterios de inclusión/exclusión
Diseño del estudio	**Inclusión:** informes ETS, RS, MA, GPC, y estudios con grupo de comparación como: ECA, estudios cuasi-experimentales, estudios de cohortes, y estudios de casos y controles. **Exclusión:** revisiones narrativas, estudios primarios sin grupo de comparación, estudios de un solo caso.
Tipos de publicación	**Inclusión:** se considerarán artículos originales de investigación publicados en revistas con revisión por pares e informes de evaluación de tecnologías sanitarias para el análisis de efectividad y seguridad. Las GPC y documentos de posicionamiento y consenso se tendrán en cuenta para los aspectos organizacionales. **Exclusión:** artículos de opinión, cartas, editoriales y comunicaciones a congresos.
Características de los pacientes	**Inclusión:** adultos ≥ 18 años de ambos sexos con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica que no es susceptible de tromboendarterectomía. **Exclusión:** población infantil o pacientes susceptibles de cirugía.
Intervención	**Inclusión:** angioplastia con catéter de balón de arterias pulmonares. **Exclusión:** angioplastia con catéter balón de otros vasos.
Comparación	**Inclusión:** tratamiento farmacológico estándar con vasodilatadores. **Exclusión:** otros comparadores.
Variables de resultado	**Efectividad:** mortalidad, supervivencia, capacidad funcional, calidad de vida percibida por los pacientes y parámetros hemodinámicos (presión arterial pulmonar y gasto cardíaco). **Seguridad:** mortalidad periprocedimiento, complicaciones relacionadas con el daño en el árbol vascular pulmonar (hipoxemia, hemoptisis, necesidad de ventilación mecánica, necesidad de soporte con sistemas de circulación-oxigenación extracorpóreos) y complicaciones relacionadas con el acceso vascular (hematomas, hemorragias, fístulas). Seguridad del personal sanitario y el medio ambiente. **Impacto económico:** uso de recursos y coste del procedimiento, razón de coste-efectividad incremental (RCEI), etc. **Aspectos organizativos:** formación, capacitación y curva de aprendizaje. Necesidades de la ABAP, como tiempo de realización o número de profesionales sanitarios implicados.
Idioma	**Inclusión:** castellano e inglés. **Exclusión:** otros idiomas.
Límite temporal	**Inclusión:** desde 2012 hasta la actualidad.

Abreviaturas: ABAP: angioplastia con balón de las arterias pulmonares, ETS: evaluación de tecnologías sanitarias, RS: revisiones sistemáticas, MA: metanálisis, GPC: guías de práctica clínica, RCEI: razón de coste-efectividad incremental; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

Fuente: elaboración propia.

3.1.4. Síntesis de la evidencia

La extracción y síntesis de información relevante de los estudios incluidos se realizó por pares, siguiendo una metodología sistemática. La extracción de datos se realizó mediante un formulario de extracción predefinido y diseñado para cubrir los aspectos relevantes del estudio, utilizando la plataforma DistillerSR. La información se volcó en tablas de evidencia que se anexaron al informe (Anexo B).

Se realizó un análisis cualitativo de los resultados reportados en los estudios. Para las variables de seguridad no se consideró la realización de un análisis agregado de los datos (metanálisis) ya que no se disponía de al menos tres estudios para realizarlo. En el caso de las variables de efectividad, los tres estudios recuperados evalúan la mortalidad, pero los seguimientos de los estudios fueron muy dispares (desde 6 meses a 7 años), por lo que no se consideró adecuado metodológicamente realizar un análisis agregado de los resultados.

3.1.5. Valoración de la evidencia

La evaluación del riesgo de sesgo se llevó a cabo siguiendo la recomendación de la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias desarrollado dentro de la línea de trabajos metodológicos de la RedETS (34).

En ella se recomienda el uso de las siguientes herramientas en función del diseño de los estudios:

- Herramienta de colaboración Cochrane (RoB 2) para la evaluación de ensayos clínicos aleatorizados (35).
- Herramienta ROBINS para el resultado de estudios observacionales (36).

En el Anexo C se recogen las valoraciones de las escalas de sesgos empleadas en función del tipo de estudio incluido. La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales se realizó por pares, de manera estructurada, independiente y ciega. Las posibles discrepancias se resolvieron por consenso, y en caso necesario, con la ayuda de un tercer revisor.

3.1.6. Desviación del protocolo

En la versión inicial del protocolo de este informe, los criterios de inclusión para el dominio de seguridad contemplaban estudios sin grupo comparador, como son las series de casos y los registros consecutivos. Sin embargo, durante el proceso de selección de estudios, se decidió alinear estos criterios con los de efectividad, donde solo se consideró la eficacia comparada. Por lo tanto, se tomó la decisión de excluir dichos estudios, ya que la evidencia que podrían aportar no se consideró relevante.

Según la literatura revisada y, en particular, el seguimiento ampliado del estudio de Jaïs et al. (29), se identificó que la combinación de ABAP y tratamiento farmacológico ya había sido evaluada. Esto llevó a la decisión de modificar el análisis, ampliando su alcance para examinar tanto la efectividad como la seguridad de ABAP en combinación con riociguat en pacientes que ya estaban recibiendo dicho tratamiento.

4. Resultados

4.1. Descripción de la evidencia disponible

4.1.1. Resultados de la búsqueda

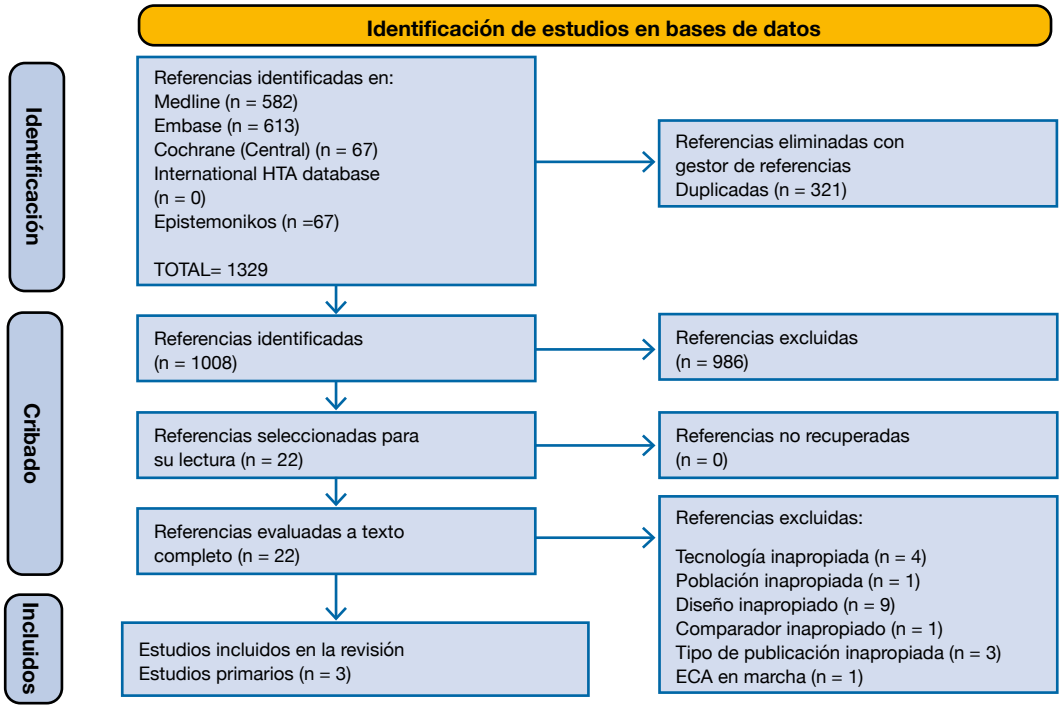
La última actualización de la búsqueda bibliográfica, llevada a cabo en abril de 2024, proporcionó un total de 1008 referencias una vez eliminados los duplicados. Posteriormente, se llevó a cabo un cribado basado en título y resumen, lo que permitió seleccionar 22 estudios para su lectura a texto completo. A pesar de que no se hallaron RS, se identificaron 3 estudios primarios que respondían a la pregunta de investigación planteada para el dominio de efectividad y seguridad. Los estudios excluidos y sus motivos pueden consultarse en el anexo D.

De los tres estudios seleccionados, dos presentan un diseño de ECA (13, 29), y proporcionan información sobre las variables de eficacia y seguridad. Además, se identificó un estudio observacional retrospectivo, de pacientes incluidos consecutivamente (37), el cual aportó información exclusivamente en el ámbito de la eficacia, enfocándose de manera específica en las variables de supervivencia y mortalidad.

Por otra parte, la consulta en las bases de datos de estudios en investigación en marcha localizó un total de 40 referencias, de las cuales solo una cumplía con los criterios de selección previamente establecidos. Las principales características de este estudio se recogen en el apartado 4.4 de este documento.

Los resultados de la búsqueda bibliográfica descritos se reflejan en el diagrama de flujo (figura 3), elaborado conforme al formato PRISMA.

Figura 3: Diagrama de flujo de selección de estudios



Fuente: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.

4.1.2. Descripción y calidad de los estudios seleccionados

Las tablas de evidencia, donde se recogen las principales características y resultados de los estudios incluidos en este informe, se encuentran en el Anexo B. La evidencia científica analizada proviene de dos ECA (13, 29) y un estudio observacional de cohortes retrospectivo (37).

Los ensayos clínicos, realizados por Kawakami et al. (13) y Jaïs et al. (29), fueron multicéntricos. El primero se llevó a cabo en cuatro centros japoneses con un alto volumen de pacientes con HPTEC, mientras que el segundo se realizó en 23 centros franceses especializados en el manejo de la HP. En ambos estudios (13, 29), los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 a dos grupos: uno sometido a angioplastia pulmonar y otro tratado con vasodilatadores pulmonares, siendo el riociguat el fármaco de elección para este último grupo.

Por otro lado, el estudio de cohortes retrospectivo realizado por Hu et al. (37), se llevó a cabo en un único centro en China. Este estudio incluyó a pacientes consecutivos hospitalizados con diagnóstico reciente de HPTEC, quienes fueron tratados mediante TEP, ABAP o con fármacos vasodilatadores (como inhibidores de la fosfodiesterasa, antagonistas del receptor de endotelina, análogos de prostaciclina y estimuladores de la guanilato ciclasa). Cabe destacar que el riociguat fue el fármaco menos utilizado en este estudio debido a su disponibilidad limitada en China, donde no estuvo accesible hasta junio de 2018. Dado que la cohorte fue seguida desde mayo de 2013 hasta mayo de 2019, únicamente dos pacientes utilizaron riociguat dentro del grupo tratado con medicación dirigida.

En cuanto al tamaño muestral de los estudios revisados, el ECA de Kawakami et al. (13) incluyó 57 pacientes, el ECA de Jaïs et al. (29) a 105 pacientes, y el estudio de cohortes de Hu et al. (37) a un total de 227 pacientes.

Además de los datos principales analizados en los estudios incluidos en este informe, el seguimiento extendido realizado por Jaïs et al. (29) proporciona información adicional sobre la eficacia y seguridad de la ABAP y del riociguat como opciones terapéuticas. Este análisis, que amplió la duración del ensayo clínico aleatorizado (ECA) original a 52 semanas, incluyó a pacientes que, en la semana 26 del estudio, presentaban clase funcional II o superior según la OMS y una resistencia vascular pulmonar (RVP) mayor a 320 dyn·s/cm^5 (29).

Durante este seguimiento, los pacientes mantuvieron su tratamiento inicial y tuvieron la posibilidad de añadir una terapia complementaria según su grupo asignado. En el grupo que recibió ABAP inicialmente, el 35 % (18 de 51) incorporó riociguat como tratamiento adicional. En el grupo tratado inicialmente con riociguat, el 75 % (36 de 48) añadió ABAP entre la semana 26 y la semana 52 (29).

Esto permitió evaluar parámetros clínicos y hemodinámicos, como la resistencia vascular pulmonar, la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos, la clase funcional de la OMS y los niveles de NT-proBNP. Asimismo, se registraron eventos adversos y eventos adversos graves relacionados con ABAP con el objetivo de comparar su perfil de seguridad entre los distintos grupos (29).

Respecto a las características demográficas, el estudio de Kawakami et al. (13) mostró una predominancia femenina, con un 77 % de mujeres en el grupo de intervención y un 88 % en el grupo de tratamiento farmacológico. En contraste, el estudio de Jaïs et al. (29 presentó una distribución equitativa por género, con un 50 % de mujeres en el grupo de intervención y un 51 % en el grupo comparador, tendencia que también se observó en el estudio de Hu et al. {37).

Por otra parte, la edad media fue similar entre los grupos de intervención (63,9 años) y comparación (62,7 años).

Las características generales de los estudios incluidos para evaluar la efectividad y seguridad de la ABAP se muestran en las tablas 4 y 5.

Tabla 4. Características generales de los estudios primarios incluidos para seguridad y efectividad.

Estudio (autor/ año/país)	Diseño	Tamaño muestral (n)	Edad (años)	Sexo (mujeres), N (%)	Seguimiento
Kawakami et al. 2022 (13) Japón	ECA	GI: 31 GC: 26	GI: 68 GC: 65,7	GI: 24 (77 %) GC: 23 (88 %)	6 meses y 12 meses
Jaïs et al. 2022 (29) Francia	ECA	GI: 52 GC: 53	GI: 68,1 GC: 66,8	GI: 26 (50 %) GC: 27 (51 %)	26 semanas (≈ 6 meses)
Hu et al. 2022 (37) China	Cohortes retrospectivo	GI: 121 GC: 106	GI: 55,8 GC: 55,7	GI: 65 (53,7) GC: 49 (46,2)	Desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte o última observación, la mediana fue de 51,2 meses.

Abreviaturas: ECA: ensayo clínico aleatorizado; GI: grupo intervención, GC: grupo comparador.
Fuente: elaboración propia con base en datos de Kawakami et al. (13), Jaïs et al. (29) y Hu et al. (37).

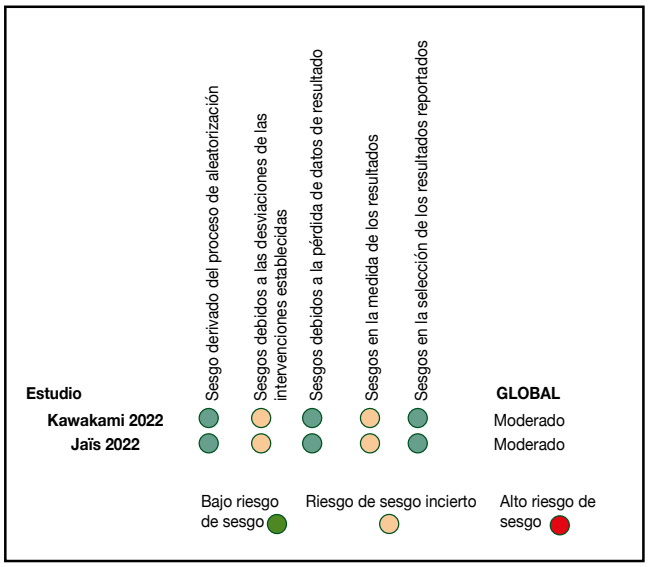
Tabla 5. Otras características de los pacientes incluidos en los estudios primarios.

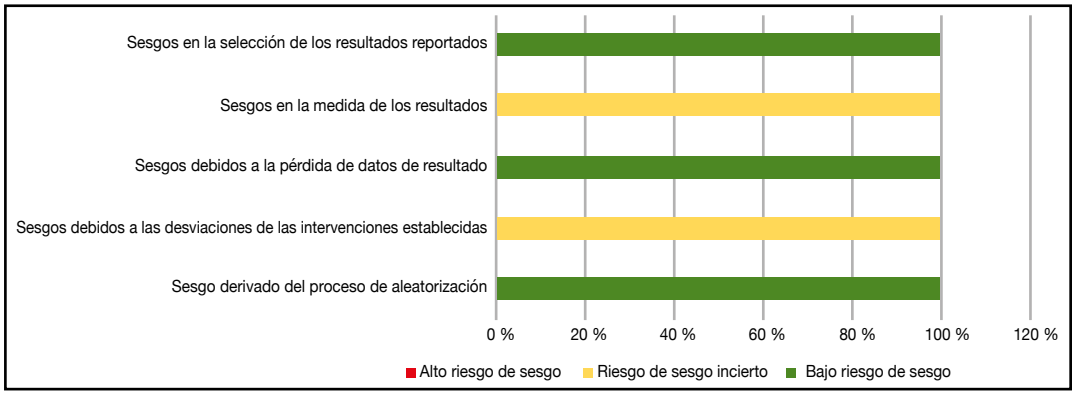
	Kawakami et al. 2022 (13) Japón	Jaïs et al. 2022 (29) Francia	Hu et al. 2022 (37) China
Índice de masa corporal (kg/m^2)	GI: 23,7 GC: 23,8	GI: 26,3 GC:27,3	GC: 23,81 GC: 24,19
Clase funcional OMS I (nº pacientes)	GI: 0; GC: 0	NR	NR
Clase funcional OMS II (nº pacientes)	GI: 9 (29 %) GC: 11 (42 %)	GI: 12 (23 %) GC: 10 (19 %)	NR
Clase funcional OMS III (nº pacientes)	GI: 22 (71 %) GC: 15 (58 %)	GI: 38 (73 %) GC: 43 (81 %)	NR
Clase funcional OMS IV (nº pacientes)	GI: 0 GC: 0	GI: 2 (4 %) GC: 0	NR
Clase funcional OMS III/IV (nº pacientes)	NR	NR	GI: 81; GC: 71
Prueba de la marcha de 6 min (m)	GI: 364 GC: 343,2	GI: 379,9 GC: 389,7	GI: 384 GC: 360
Gasto cardíaco (L/min)	GI: 4,3; GC: 4,6	GI: 4,2; GC: 4,4	GI: 4,5; GC: 4,4
Índice cardíaco (L/min por m^2)	NR	GI: 2,3; GC: 2,4	GI: 2,54; GC: 2,45
Presión arterial pulmonar (mmHg)	GI: 38,1; GC: 37,5	NR	NR

Abreviaturas: GI: grupo intervención, GC: grupo comparador, NR: información no reportada; OMS: Organización Mundial de la Salud; mmHg: milímetros de mercurio; m: metros; min: minutos.
Fuente: elaboración propia con base en datos de Kawakami et al. (13), Jaïs et al. (29) y Hu et al. (37).

Finalmente, la evaluación de la calidad metodológica de los estudios primarios se llevó a cabo utilizando la herramienta RoB 2 para valoración de los ECA y ROBINS para los estudios observacionales, tal y como se detalla en el apartado de métodos. Los resultados del análisis de calidad de cada uno de los estudios se pueden consultar en las tablas del anexo C. Este análisis de riesgo de sesgo mostró un riesgo moderado para los tres estudios seleccionados (13, 29, 37) (figuras 4 y 5).

Figura 4: Resumen de riesgo de sesgo y gráfico de riesgo de sesgo de estudios aleatorizados mediante herramienta RoB 2.

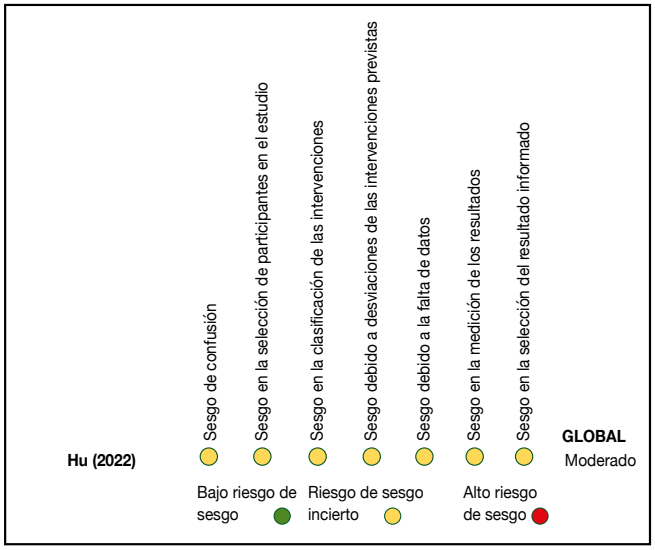




La primera figura muestra el resumen de juicio de riesgo y la segunda figura muestra el gráfico de juicio de riesgo de sesgo.

Fuente: elaboración propia.

Figura 5: Riesgo de sesgo de sesgo de estudios no aleatorizados mediante herramienta ROBINS.



Resumen de juicio de riesgo de sesgo.

Fuente: elaboración propia.

4.2. Seguridad de la tecnología

4.2.1. Seguridad del paciente

Para el análisis de seguridad, solo se consideraron estudios con grupo de comparación que reportaran datos sobre eventos adversos y complicaciones. De los tres estudios incluidos, solo los ensayos de Kawakami et al. (13) y Jaïs et al. (29) proporcionaron información detallada para ambas intervenciones

En ambos estudios (13, 29), se identificaron efectos adversos específicos de cada tratamiento. En el caso de la ABAP, los eventos adversos más frecuentes fueron lesiones pulmonares, como hemoptisis, hemorragia pulmonar, inflamación de las vías respiratorias y edema periférico. Por su parte, el tratamiento con riociguat estuvo asociado con hipotensión acompañada de síncope y trastornos gastrointestinales, como náuseas, vómitos y mareos.

En el estudio de Kawakami et al. (13), la hemoptisis, el esputo sanguinolento o la hemorragia pulmonar fueron los eventos adversos más comunes en el grupo de ABAP, afectando al 44 % de los pacientes (14 de 32). En el grupo tratado con riociguat, el dolor de cabeza fue el evento adverso más frecuente, con una incidencia del 23 % (6 de 26 pacientes).

En cuanto a los eventos adversos graves, en el estudio de Kawakami et al. (13) solo un caso de hemorragia pulmonar en el grupo de ABAP fue clasificado como grave, requiriendo ventilación no invasiva y prolongación de la hospitalización. Por otro lado, en el estudio de Jaïs et al. (29), los eventos adversos graves fueron más frecuentes en el grupo de ABAP, afectando al 42 % de los pacientes, mientras que en el grupo de riociguat solo se registraron en el 9 %. La lesión pulmonar fue la complicación más común en ABAP, presente en 18 pacientes (35 %), mientras que en el grupo de riociguat predominó la hipotensión severa con síncope, reportada en 2 pacientes (4 %). La frecuencia de estas complicaciones se detalla en la tabla 6.

Tabla 6. Eventos adversos y eventos adversos graves reportados en los dos ECA.

Estudio País	Eventos	ABAP		Riociguat	
		Eventos adversos[a]	Eventos adversos graves[c]	Eventos adversos[b]	Eventos adversos graves[c]
Kawakami et al. 2022 (13) Japón **ECA** **N:57 (ABAP =32, Riociguat = 26)**	Hemoptisis, o hemorragia pulmonar	14 (44 %)	1 (3 %)	1 (4 %)	0
	Inflamación de las vías respiratorias superiores	6 (19 %)	0	2 (8 %)	0
	Dislipedemia	3 (9 %)	0	1 (4 %)	0
	Anemia	2 (6 %)	0	1 (4 %)	0
	Hipoxia	2 (6 %)	0	0	0
	Influenza	2 (6 %)	0	0	0
	Hemorragia conjuntival	1 (3 %)	0	2 (8 %)	0
	Dolor de cabeza	0	0	6 (23 %)	0
	Nauseas/vómitos	0	0	5 (19 %)	0
	Estreñimiento	0	0	4 (15 %)	0
	Mareo	0	0	4 (15 %)	0
	Dolor de espalda	0	0	2 (8 %)	0
	Gastritis	0	0	2 (8 %)	0
	Insomnio	0	0	2 (8 %)	0
	Reflujo gastroesofágico	0	0	2 (8 %)	0

Estudio País	Eventos	ABAP		Riociguat	
		Eventos adversos[a]	Eventos adversos graves[c]	Eventos adversos[b]	Eventos adversos graves[c]
Jaïs et al. 2022 (29) **Francia** **ECA** **N: 105**	Hemoptisis	8 (15 %)	0	0	0
	Lesión pulmonar	8 (15 %)	18 (35 %)	0	0
	Edema periférico	4 (8 %)	0	6 (11 %)	0
	Infección del tracto respiratorio	3 (6 %)	0	2 (4 %)	0
	Palpitaciones	3 (6 %)	0	1 (2 %)	0
	Reflujo gastroesofágico	0	0	10 (19 %)	0
	Mareos	1 (2 %)	0	9 (17 %)	0
	Hipotensión severa con síncope	0	0	0	2 (4 %)
	Dolor de cabeza	0	0	8 (15 %)	0
	Vómitos	0	0	8 (15 %)	0
	Tos	0	0	7 (13 %)	0
	Nauseas	0	0	5 (9 %)	0
	Diarrea	1 (2 %)	0	5 (9 %)	0
	Estreñimiento	0	0	3 (6 %)	0

[a] En el estudio de Jaïs et al. (29) solo se han incluido en la tabla los eventos adversos que afectaron a tres o más pacientes.
[b] En el estudio de Kawakami et al. (13) solo se han incluido en la tabla los eventos adversos que afectaron a dos o más pacientes.
[c] En el apartado de eventos adversos graves solo se recogen aquellos eventos adversos graves que están relacionados con el tratamiento.
[d] Los eventos adversos se calcularon en un total de 32 pacientes, ya que el análisis incluyó a todos los inscritos y asignados aleatoriamente a uno de los tratamientos del estudio, que además habían recibido parcial o totalmente dichos tratamientos.
Abreviaturas: ABAP: angioplastia con balón de las arterias pulmonares; ECA: ensayo clínico aleatorizado.
Fuente: elaboración propia con base en datos de Kawakami et al. (13) y Jaïs et al. (29).

Además de los eventos adversos reportados, el estudio de Kawakami et al. (13) presentó un análisis exhaustivo sobre las complicaciones asociadas a la ABAP en un grupo de 31 pacientes que se sometieron a un total de 147 procedimientos. Entre las complicaciones más relevantes se observó que la hemoptisis afectó al 19 % de los pacientes y se registró en el 9 % de los procedimientos. Asimismo, el uso de ventilación no invasiva con presión positiva se presentó en el 3 % de los pacientes y el 1 % de los procedimientos. Cabe destacar que no se reportaron casos de neumotórax, lesión vascular en el sitio de punción, transfusiones de sangre ni muertes relacionadas con la ABAP. Estos resultados se presentan en la tabla 7.

Tabla 7. Complicaciones relacionadas con la ABAP

Complicaciones relacionadas con la ABAP	Número de pacientes: 31*	Número de procedimientos: 147
Hemoptisis	6 (19 %)	13 (9 %)
Uso de ventilación no invasiva con presión positiva	1 (3 %)	2 (1 %)

***pacientes** con análisis completo
Abreviaturas: ABAP: angioplastia con balón de las arterias pulmonares.
Fuente: elaboración propia con base en datos de Kawakami et al. (13).

Seguimiento extendido de Jaïs et al. (29)

En el contexto del seguimiento extendido del estudio realizado por Jaïs et al. (29), se realizó una evaluación más detallada de la seguridad del tratamiento durante un periodo extendido de 52 semanas. De manera específica, se analizó la incidencia de eventos adversos graves relacionados con la ABAP en diferentes grupos de tratamiento.

Entre los pacientes que comenzaron el tratamiento con ABAP, el 42 % (22 de 52) presentó al menos un evento adverso grave. En contraste, en el grupo que recibió riociguat como tratamiento inicial antes de la ABAP, la frecuencia de eventos adversos graves fue notablemente menor, afectando al 14 % de los pacientes (5 de 36) (29).

¿Cuál es el grupo de paciente con mayor susceptibilidad de presentar eventos adversos debido al uso de la angioplastia de balón pulmonar?

Los estudios incluidos no proporcionan información sobre el grupo de pacientes más susceptible de sufrir eventos adversos debido a la ABAP. No obstante, en el seguimiento extendido del estudio de Jaïs et al. (29), se observa que el pretratamiento con riociguat podría mejorar el estado hemodinámico previo al procedimiento, lo que potencialmente reduciría el riesgo de complicaciones graves asociadas a la ABAP.

4.3. Efectividad clínica de la tecnología

Para el estudio de la efectividad, se analizaron únicamente los estudios que contaban con un grupo de comparación. Las variables consideradas incluyeron: mortalidad, supervivencia, capacidad funcional, calidad de vida percibida por los pacientes y parámetros hemodinámicos como la presión arterial pulmonar y el gasto cardíaco.

4.3.1. Mortalidad y supervivencia

El estudio de cohortes de Hu et al. (37), evaluó la supervivencia y mortalidad en los pacientes sometidos a ABAP en comparación con aquellos que recibieron tratamiento farmacológico. La supervivencia fue analizada en distintos intervalos de tiempo: al año, a los 3 años, a los 5 años y a los 7 años. En términos de supervivencia anual, el grupo sometido a ABAP mostró una tasa de supervivencia del 98,4 % (IC 95 %: 96,1-100 %), en contraposición al grupo que recibió tratamiento farmacológico, que registró una supervivencia del 92, 5 % (IC 95 %: 87,4-97,5 %).

En la tabla 8 se presentan los resultados de supervivencia a 3, 5 y 7 años en ambos grupos. Los datos muestran consistentemente una mayor tasa de supervivencia en el grupo de ABAP durante todo el periodo analizado, destacando la ventaja potencial de esta tecnología:

Tabla 8. Resultados de supervivencia

Supervivencia	ABAP	Tratamiento farmacológico
3 años	97,4 % (IC 95 %: 94,5-100 %)	81,9 % (IC 95 %: 74,5-89,3 %)
5 años	95,3 % (IC 95 %: 90,3-100 %)	70,1 % (IC 95 %: 60,8-79,4 %)
7 años	89,3 % (IC 95 %: 77,1-100 %)	66,8 % (IC 95 %: 56,9-76,7 %)

Abreviaturas: ABAP: angioplastia con balón de las arterias pulmonares.
Fuente: elaboración propia con base en datos de Hu et al. (37).

Al finalizar el seguimiento, se registraron un total de 45 pacientes fallecidos por diversas causas. De estos, 6 (5,0 %) pertenecían al grupo de ABAP y 33 pacientes (31,1 %) pertenecían al grupo que fue tratado únicamente con fármacos vasodilatadores. Se registró un mayor número de fallecimientos en el grupo con tratamiento farmacológico en comparación con los otros dos grupos (TEP y ABAP) (37).

Por otro lado, en los ECA de Jaïs et al. (29) y Kawakami et al. (13), no se registraron fallecimientos durante los periodos de seguimiento respectivos. En el estudio de Jaïs et al. (29), que abarcó 26 semanas, un paciente del grupo ABAP discontinuó el tratamiento por decisión

personal, mientras que en el grupo de riociguat cinco pacientes abandonaron el estudio, tres de ellos por decisión propia y dos debido a empeoramiento clínico. En el estudio de Kawakami et al. (13), con seguimientos a 6 y 12 meses, solo se registraron dos discontinuaciones, una en cada grupo, motivadas por la necesidad de iniciar terapia combinada.

¿Varía la mortalidad en función de las diferentes generaciones de dispositivos, habilidad/ experiencia de los usuarios de la tecnología o niveles de organización sanitaria en la que se emplee?

Los estudios incluidos no recogen información sobre si la mortalidad varía en función de los dispositivos utilizados, la habilidad y experiencia de los usuarios de la tecnología, o los niveles de organización sanitaria en los que se emplee.

4.3.2. Capacidad funcional

La capacidad funcional de los pacientes fue evaluada en los estudios de Kawakami et al. (13) y Jaïs et al. (29) mediante diversas pruebas, como la prueba de la marcha de 6 minutos, la escala Borg CR10, la clase funcional de la OMS y la necesidad de oxígeno domiciliario. Mientras Kawakami et al. (13) registraron estas métricas a los 6 y 12 meses desde el inicio del estudio, Jaïs et al. (29) las evaluó a las 26 semanas y realizó un seguimiento adicional hasta la semana 52

Durante este **seguimiento extendido,** los pacientes cambiaron sus tratamientos según su régimen inicial. Aquellos que recibieron ABAP en la primera fase podían añadir riociguat como terapia complementaria, mientras que los tratados inicialmente con riociguat tenían la opción de someterse a ABAP. Esto permitió evaluar el efecto de la combinación secuencial de ambos tratamientos y su impacto en la evolución clínica de los pacientes (29).

4.3.2.1. Prueba de la marcha de 6 minutos

En el estudio de Kawakami et al. (13), se observó una mejora en la capacidad funcional de los pacientes en ambos grupos, reflejada en un aumento de la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos. Esta mejora fue estadísticamente significativa a los 6 meses, con una DM de 38,6 metros (IC 95 %: 2,4 a 74,7; p=0,037), aunque no alcanzó significancia estadística a los 12 meses (43,0 metros, IC 95 %: -3,0 a 89,0; p=0,066) (tabla 9).

De forma similar, en el estudio de Jaïs et al. (29), también se observó un aumento en la distancia recorrida en ambos grupos. Sin embargo, la DM entre los grupos fue de 6,14 metros con un IC 95 % (-18,12 a 30,40), sin alcanzar significancia estadística (p=0,62) (tabla 9).

En el seguimiento extendido hasta la semana 52 (29), la prueba de la marcha de 6 minutos no mostró diferencias significativas entre los dos tratamientos.

Tabla 9. Resultados de la prueba de la marcha en los ECA revisados.

Variable de resultado	Kawakami et al. 2022 (13) Japón			Jaïs et al. 2022 (29) Francia		
	ABAP	Riociguat	DM (IC 95 %)	ABAP	Riociguat	DM (IC 95 %)
Prueba de la marcha de 6 min (m)	Basal: 364 (104,6) 6 meses: 419,4 (106,9) 12 meses: 427,4 (116,8)	Basal: 343,2 (112,9) 6 meses: 369,3 (106,9) 12 meses: 372,5 (111,3)	6 meses: 38,6 (2,4 a 74,7), p=0,037 12 meses: 43,0 (-3,0 a 89,0), p=0,066	Basal: 379,9 (103,3) Cambio a las 26 semanas: 50,3 (8,64)	Basal: 389,7 (123,6) Cambio a las 26 semanas: 44,1 (8,64)	6,14 (-18,12 a 30,40); p=0,62

Abreviaturas: ABAP: angioplastia con balón de las arterias pulmonares, DM: diferencia de medias, IC: intervalo de confianza; min: minutos; m: metros.
Fuente: elaboración propia con base en datos de Kawakami et al. (13) y Jaïs et al. (29).

4.3.2.2. Escala de Borg CR10

En los estudios realizados por Kawakami et al. (13) y Jaïs et al. (29), se utilizó la escala Borg CR10 para medir la percepción del esfuerzo durante el ejercicio. Ambos trabajos mostraron una disminución progresiva de las puntuaciones en la escala con el tiempo, indicando una menor percepción de esfuerzo o disnea al realizar actividades físicas. Sin embargo, mientras Kawakami et al. (13) no encontraron diferencias significativas entre los dos grupos a los 6 y 12 meses (p>0,05), Jaïs et al. (29) identificaron una diferencia media significativa (p<0,0001), sugiriendo que la disminución de la disnea fue más pronunciada en el grupo sometido a angioplastia pulmonar en comparación con el grupo tratado con riociguat (tabla 10).

Tabla 10. Resultados de la escala de Borg CR10 en los ECA revisados

Variable de resultado	Kawakami et al. 2022 (13) Japón			Jaïs et al. 2022 (29) Francia		
	ABAP	Riociguat	DM (IC 95 %)	ABAP	Riociguat	DM (IC 95 %)
Escala de Borg CR10	Basal: 3,85 (2,50) 6 meses: 2,93 (1,83) 12 meses: 3,10 (1,76)	Basal: 3,25 (1,67) 6 meses: 2,92 (1,72) 12 meses: 2,96 (1,89)	6 meses: -0,11 (-0,92 a 0,71), p=0,79 12 meses: 0,09 (- 0,58 a 0,76), p=0,78	Basal: 3,7 (1,62) Cambio a las 26 semanas : -1,18 (0,26)	Basal: 3,2 (1,65) Cambio a las 26 semanas:0,52 (0,27)	-1,70 (-2,44 a -0,95); p<0,0001

Abreviaturas: ABAP: angioplastia con balón de las arterias pulmonares, DM: diferencia de medias, IC: intervalo de confianza
Fuente: elaboración propia con base en datos de Kawakami et al. (13) y Jaïs et al. (29).

4.3.2.3. Escala funcional de la OMS

En el estudio de Kawakami et al. (13), la evaluación de la clase funcional de la OMS mostró una mejora progresiva de los síntomas de la HPTEC en ambos grupos, con una transición hacia clases funcionales más bajas. A los 6 y 12 meses, se observó una proporción significativamente mayor de pacientes en la clase I en el grupo sometido a angioplastia pulmonar (p<0,05), indicando una mejora clínica superior frente al otro grupo (tabla 11).

De manera similar, el estudio de Jaïs et al. (29) confirmó esta tendencia hacia clases funcionales más bajas en ambos grupos, reflejando una mejora de los síntomas de insuficiencia cardíaca. La odds ratio (OR) obtenida fue significativa (p<0,0001), destacando que los pacientes que tratados con angioplastia pulmonar experimentaron una mejora más marcada en comparación con los tratados con riociguat (tabla 11).

Además, el seguimiento extendido hasta la semana 52 evidenció que los pacientes que iniciaron el tratamiento con ABAP mantuvieron una evolución más favorable en la clase funcional de la OMS (29).

Tabla 11. Resultados de la escala funcional de la OMS en los ECA revisados

Kawakami et al. 2022 (13) Japón			
Variable	ABAP	Riociguat	p valor
Clase funcional OMS I	Basal: 0 6 meses: 10 (32 %) 12 meses: 10 (32 %)	Basal: 0 6 meses: 0 12 meses: 2 (8 %)	6 meses: p=0,0003 12 meses: p=0,0012
Clase funcional OMS II	Basal: 9 (29 %) 6 meses: 19 (61 %) 12 meses: 20 (65 %)	Basal: 11 (42 %) 6 meses: 15 (58 %) 12 meses:14 (54 %)	NR
Clase funcional OMS III	Basal: 22 (71 %) 6 meses: 2 (6 %) 12 meses: 1 (3 %)	Basal: 15 (58 %) 6 meses: 11 (42 %) 12 meses: 10 (38 %)	NR
Clase funcional OMS IV	Basal: 0 6 meses: 0 12 meses: 0	Basal: 0 6 meses: 0 12 meses:0	NR
Clase funcional OMS	Basal: 13 (23 %) en clase II, 38 (73 %) en clase III y 2 (4 %) en clase IV. Cambio: 46 (88 %) mejoraron, 6 (12 %) no cambiaron y 0 empeoraron.	Basal: 10 (19 %) en clase II, 43 (81 %) en clase II y 0 en clase IV. Cambio a las 26 semanas: 26 (49 %) mejoraron, 26 (49 %) no cambiaron y 1 (2 %) empeoraron	9,4 (3,2-27,2); p<0,0001

Abreviaturas: ABAP: angioplastia con balón de las arterias pulmonares, IC: intervalo de confianza, OMS: Organización Mundial de la Salud; OR: odds ratio, NR: información no reportada.
Fuente: elaboración propia con base en datos de Kawakami et al. (13) y Jaïs et al. (29).

4.3.2.4. Terapia de oxígeno en casa

En el estudio de Kawakami et al. (13), se observó una reducción progresiva en el número de pacientes que requerían terapia de oxígeno domiciliario en ambos grupos, lo que refleja una mejora general en su estado de salud general. Aunque a los 6 meses no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p=0,059), el análisis a los 12 meses mostró un valor de p=0,031, evidenciando una ventaja significativa para el grupo tratado con angioplastia pulmonar.

4.3.3. Parámetros hemodinámicos

4.3.3.1. Presión arterial pulmonar y gasto cardíaco

El estudio de Kawakami et al. (13) mostró una disminución significativa en la presión arterial pulmonar (PAP) en ambos grupos de tratamiento a lo largo de 12 meses. Sin embargo, la intervención con ABAP produjo una reducción más pronunciada en comparación con el grupo tratado con riociguat. La DM a los 12 meses fue de -9,3 (IC 95 %: -12,7 a -5,9), con un valor

de p<0,0001, indicando que la reducción de la PAP presenta una diferencia estadísticamente significativa a favor de ABAP (tabla 12).

Respecto al gasto cardíaco, tanto Kawakami et al. (13) y Jaïs et al. (29) observaron mejoras en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, en ambos estudios, el grupo tratado con riociguat mostró un aumento más destacado en el gasto cardíaco en comparación con ABAP. En el estudio de Kawakami et al. (13), a los 12 meses, el gasto cardíaco en el grupo de riociguat aumentó a 5,32 L/min frente a los 4,44 L/min en el grupo de ABAP, con una DM de -0,80 (IC 95 %: -1,28 a -0,33) y un valor de p=0,0013. De manera similar, Jaïs et al. (29) reportó un cambio de 1,1 L/min en el grupo de riociguat frente a 0,7 L/min en el grupo de ABAP, con una DM de -0,39 (IC 95 %: -0,75 a -0,03) y un valor de p=0,033, destacando una mejora significativa a favor de riociguat (tabla 12).

Tabla 12. Parámetros hemodinámicos reportados en los ECA incluidos

Variables de resultado	Kawakami et al. 2022 (13) Japón			Jaïs et al. 2022 (29) Francia		
	ABAP	Riociguat	DM (IC 95 %)	ABAP	Riociguat	Medida de efecto p valor
Presión arteria pulmonar (mmHg)	Basal: 38,1 (7,9) 6 meses: 22,3 (5,1) 12 meses: 21,4 (4,7)	Basal: 37,5 (8,5) 6 meses: 31,5 (7,8) 12 meses: 30,9 (8,2)	6 meses: -10,0 (-12,6 a -7,5), p<0,0001 12 meses: -9,3 (-12,7 a -5,9), p<0,0001	NR	NR	NR
Gasto cardíaco (L/min)	Basal: 4,29 (1,31) 6 meses: 4,33 (0,97) 12 meses: 4,44 (0,90)	Basal: 4,62 (1,55) 6 meses: 4,93 (1,07) 12 meses: 5,32 (1,24)	6 meses: -0,48 (-0,98 a 0,01), p=0,057 12 meses: -0,80 (-1,28 a -0,33), p=0,0013	Basal: 4,2 (0,9) Cambio a las 26 semanas: 0,7 (0,9)	Basal: 4,4 (1,2) Cambio a las 26 semanas: 1,1 (0,9)	DM (IC 95 %) -0,39 (-0,75 a -0,03); p=0,033

Abreviaturas: ABAP: angioplastia con balón de las arterias pulmonares, DM: diferencia de medias, IC: intervalo de confianza; NR: información no reportada.
Fuente: elaboración propia con base en datos de Kawakami et al. (13) y Jaïs et al. (29).

4.3.3.2. Otros parámetros hemodinámicos

Los estudios de Kawakami et al. (13) y Jaïs et al. (29) analizaron diversos parámetros hemodinámicos, aunque con diferencias específicas en las variables evaluadas. En cuanto a la resistencia vascular pulmonar (RVP), Kawakami et al. (13) observaron una disminución significativa en ambos grupos, con una reducción más pronunciada en el grupo tratado con ABAP. A los 12 meses, la DM fue de -104,1 (IC 95 %: -159,5 a -48,7; p=0,0004), destacando la superioridad de ABAP en este aspecto.

La presión media de la aurícula derecha disminuyó en ambos grupos en Kawakami et al. (13), con un descenso significativo a los 6 meses en el grupo ABAP (p=0,0080), aunque sin alcanzar significancia a los 12 meses (p=0,078). En el estudio de Jaïs et al. (29), también se observó una disminución, y la intervención con ABAP mostró una ventaja significativa frente a riociguat (p=0,0048).

La saturación de oxígeno mostró un aumento en ambos grupos a los 6 y 12 meses. El tratamiento con ABAP resultó en una mejora significativa en comparación con el riociguat, tal como indican los valores de p que señalan que estas diferencias son estadísticamente significativas (13). De manera similar, la presión parcial de oxígeno también aumentó en ambos grupos a los 6 y 12 meses. Sin embargo, la intervención con ABAP resultó en una mejora significativamente mayor en comparación con riociguat. A los 6 meses, DM fue de 10,3 (IC 95 %: 5,8 a 14,9), con

un valor de p<0,0001, y a los 12 meses, la DM fue de 10,0 (IC 95 %: 5,4 a 14,6), con un valor de p<0,0001, indicando una diferencia estadísticamente significativa a favor de ABAP (13).

Por su parte, el estudio de Jaïs et al. (29) registró una disminución en la resistencia vascular pulmonar (RVP) en reposo en ambos grupos a las 26 semanas. El tratamiento con ABAP presentó una reducción más significativa de la RVP en comparación con riociguat (p<0,0001). En cuanto a la presión media en cuña de la arteria pulmonar, esta permaneció relativamente estable en ambos grupos sin diferencias significativas, indicando que ABAP no tuvo un impacto relevante en esta variable. Por el contrario, los resultados de la presión media de la arteria pulmonar favorecieron a ABAP, con una disminución más pronunciada frente a riociguat (p<0,0001).

En el ensayo *RACE* (29), el seguimiento extendido hasta la semana 52, mostró que la media geométrica de la RVP se redujo al 35 % del valor basal (IC 95 %: 31,7-38,7) en el grupo de ABAP, (con una disminución promedio de 508,0 dyn·s/cm^5) y al 38,6 % en el grupo tratado con riociguat (con una disminución de 398,4 dyn·s/cm^5). A pesar de la eficacia en ambos tratamientos, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas (p=0,18).

El análisis adicional mostró diferencias según el compromiso hemodinámico inicial. Los pacientes tratados exclusivamente con riociguat presentaban una RVP basal más baja (451,3 dyn·s/cm^5) en comparación con aquellos tratados solo con ABAP (729,4 dyn·s/cm^5). Sin embargo, al finalizar la semana 52, ambos subgrupos alcanzaron valores similares de RVP (231,6 dyn·s/cm^5 y 241,5 dyn·s/cm^5, respectivamente) (29).

Los pacientes sometidos a un tratamiento combinado secuencial de ABAP y riociguat presentaban inicialmente valores de RVP más elevados que los grupos tratados de forma exclusiva. Aquellos tratados primero con ABAP y luego con riociguat mostraban una RVP basal de 864,2 dyn·s/cm^5, mientras que los que iniciaron con riociguat y posteriormente recibieron ABAP tenían un valor basal de 758,9 dyn·s/cm^5. A la semana 52, ambos grupos mostraron mejoras significativas, aunque los tratados con ABAP seguido de riociguat mantuvieron una resistencia ligeramente más alta (295,5 dyn·s/cm^5) respecto a los tratados con riociguat seguido de ABAP (255,6 dyn·s/cm^5) (29).

En relación con los péptidos natriuréticos, Kawakami et al. (13) mostró una disminución en los niveles del péptido natriurético cerebral (BNP, de sus siglas en inglés *Brain natriuretic peptide*) en ambos grupos a lo largo de 12 meses, aunque sin diferencias estadísticamente significativas (p>0,05). Por otro lado, Jaïs et al. (29) reportó una disminución en los niveles del propéptido natriurético cerebral N-terminal tipo B (NT-proBNP, de sus siglas en inglés *N-terminal pro-brain natriuretic peptide type B*) en ambos grupos, siendo la intervención con ABAP significativamente más efectiva. La relación entre los grupos fue de 0,37, con un valor de p<0,0001, subrayando la superioridad del tratamiento con ABAP en la reducción de NT-proBNP. Durante el seguimiento extendido entre la semana 26 y la semana 52, se observó que los niveles de NT-proBNP continuaron disminuyendo en ambos grupos de tratamiento, aunque sin diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos (29).

Los resultados detallados pueden consultarse en la Tabla 13.

Tabla 13. Otros parámetros hemodinámicos reportados en los ECA incluidos

Variables de resultado	Kawakami et al. 2022 (13) Japón			Jaïs et al. 2022 (29) Francia		
	ABAP	Riociguat	DM (IC 95 %)	ABAP	Riociguat	Medida de efecto p valor
Resistencia vascular pulmonar (dyn·s/cm^5)	Basal: 645 (266,7) 6 meses: 283,1 (93,2) 12 meses: 260,9 (63,3)	Basal: 565,2 (234,7) 6 meses: 386,8 (164,4) 12 meses: 344,7 (177,6)	6 meses: -139,5 (-194,1 a -84,9), p<0,0001 12 meses: -104,1 (-159,5 a -48,7), p=0,0004	NR	NR	NR
Presión media aurícula derecha (mmHg)	Basal: 5,13 (3,30) 6 meses: 3,57 (2,87) 12 meses: 4 (2,64)	Basal: 4,92 (3,05) 6 meses: 5,20 (2,10) 12 meses: 5,12 (2,86)	6 meses: -1,62 (-2,81 a -0,44), p=0,0080 12 meses: -1,11 (-2,35 a 0,13), p=0,078	Basal: 8,7 (3,9) Cambio a las 26 semanas: -3,3 (4,1)	Basal: 8 (3,4) Cambio a las 26 semanas: -1 (4,1)	DM (IC 95 %) -1,85 (-3,12 a -0,58); p=0,0048
BNP ln (pg/mL)	Basal: 4,10 (1,15) 6 meses: 2,80 (1,01) 12 meses:2,86 (0,95)	Basal: 3,39 (1,20) 6 meses: 3,03 (0,88) 12 meses: 2,98 (0,91)	6 meses: -0,39 (-0,83 a 0,05), p=0,078 12 meses: -0,34 (-0,80 a 0,12), p=0,15	NR	NR	NR
Saturación de oxígeno (%)	Basal: 91,9 (3,2) 6 meses: 94,9 (2) 12 meses: 94,6 (2)	Basal: 90,8 (4,3) 6 meses: 91,4 (4,9) 12 meses: 90,6 (5,7)	6 meses: 2,9 (1,4 a 4,5), p=0,0005 12 meses: 3,5 (1,6 a 5,4), p=0,0006	NR	NR	NR
Presión parcial de oxígeno (%)	Basal: 63,6 (9,2) 6 meses: 75 (9,1) 12 meses: 73,2 (7,3)	Basal: 62,1 (10,2) 6 meses: 64 (10,2) 12 meses: 62,3 (12,1)	6 meses: 10,3 (5,8 a 14,9), p<0,0001 12 meses: 10,0 (5,4 a 14,6), p<0,0001	NR	NR	NR
Resistencia vascular pulmonar en reposo (dyn·s/cm^5)	NR	NR	NR	Basal: 767,2 (251,2) Cambio: -458,4 (234,4)	Basal: 679,2 (272,8) Cambio a las 26 semanas: -200,8 (172,8)	Ratio* 0,60 (0,5-0,69); p<0,0001
NT-proBNP (pg/mL)	NR	NR	NR	Basal: 1886,7 (2369,7) Cambio: -1534,2 (2314,4)	Basal: 1455,3 (1701) Cambio a las 26 semanas: -422,2 (1429)	Ratio* 0,37(0,25-0,55); p<0,0001
Presión media arteria pulmonar (mmHg)	NR	NR	NR	Basal: 46,5 (8,4) Cambio: -18,7 (9,3)	Basal: 44,7(10) Cambio a las 26 semanas: -5,1 (7,9)	DM (IC 95 %) -13,03 (-16,19 a -9,86); p<0,0001
Presión media en cuña de la arteria pulmonar (mmHg)	NR	NR	NR	Basal: 8,7 (2,9) Cambio: 0,8 (3,4)	Basal: 9,8 (3) Cambio a las 26 semanas: 0,2 (3,4)	DM (IC 95 %) -0,049 (-1,26 a 1,16); p=0,94

*__Ratio__: El efecto del tratamiento expresado como la diferencia de las medias de los mínimos cuadrados (ABAP menos riociguat) se calculó mediante un análisis de covarianza para el cambio desde el inicio hasta la semana 26, incluyendo el tratamiento y el valor de inicio como covariables.

Abreviaturas: ABAP: angioplastia con balón de las arterias pulmonares, DM: diferencia de medias, IC: intervalo de confianza, NR: información no reportada, BNP: pruebas de péptidos natriuréticos, NT-proBNP: Propéptido natriurético cerebral N-terminal tipo B; mmHg: milímetros de mercurio.

Fuente: elaboración propia con base en datos de Kawakami et al. (13) y Jaïs et al. (29).

4.3.4. Calidad de vida

El estudio de Kawakami et al. (13) evaluó la calidad de vida de los pacientes utilizando el cuestionario EQ-5D-3L. Se observó que las puntuaciones en este cuestionario aumentaban con el tiempo en ambos grupos, lo que sugiere una mejora en la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, esta mejora fue notablemente más significativa en el grupo que se sometió a angioplastia pulmonar, tanto a los 6 meses ($p< 0,043$) como a los 12 meses ($p<0,0081$).

Por lo tanto, el tratamiento con ABAP reflejó una mejora significativa en la calidad de vida de los pacientes, medida a través del cuestionario EQ-5D-3L, en comparación con el tratamiento con riociguat, en ambos períodos de seguimiento.

4.3.5. Satisfacción y aceptabilidad del paciente

No se han encontrado estudios que informen sobre la aceptabilidad del procedimiento por parte de los pacientes ni de los profesionales sanitarios.

4.4. Estudios en marcha

4.4.1. Descripción de los estudios primarios en marcha

En las bases de datos de estudios en marcha se han identificado 40 estudios de los cuales uno cumple con los criterios de inclusión (tabla 14). Se trata de un estudio observacional prospectivo, cuyo reclutamiento está estimado en 1500 pacientes y la fecha de finalización está prevista para diciembre 2027.

Tabla 14. Estudios en marcha

Nº Identificador País	Características
NCT05311072 China	Título: *Change-a Multi-center Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) Database in China* Tipo y diseño del estudio: Estudio observacional prospectivo. Nº de pacientes: 1500 pacientes. Intervención/ comparación: Cohorte TEP, cohorte ABAP y cohorte de pacientes con medicación específica para para HPTEC. Objetivo: Evaluar diversos aspectos relacionados con la HPTEC como la epidemiología, el diagnóstico, examinar la efectividad y resultados de las diferentes modalidades de tratamiento (TEP, ABAP y tratamiento farmacológico) y el pronóstico a largo plazo. Estado: Reclutando Feche de finalización primaria: 31/12/2027 Promotor: China-Japan Friendship Hospital URL: Study Details | Change-a Multi-center Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) Database in China | ClinicalTrials.gov

Abreviaturas: HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, ABAP: angioplastia con balón de las arterias pulmonares, TEP: tromboendarterectomía pulmonar.
Fuente: elaboración propia.

5. Consideraciones de implementación

5.1. Aspectos económicos

5.1.1. Estimación del impacto presupuestario

En la literatura revisada, no se identificaron estudios que analizaran específicamente el impacto presupuestario de la implementación de la ABAP en el manejo de la HPTEC. No obstante, se localizó un estudio realizado por Cottin et al. (38), que consistió en un análisis de recursos y costes enfocado en los gastos hospitalarios asociados a las sesiones de ABAP en pacientes con HPTEC. Este estudio retrospectivo analizó a 191 pacientes adultos hospitalizados para ABAP en dos centros franceses entre enero de 2014 y junio de 2016. Se evaluaron los costes directos desde la perspectiva del Seguro Nacional de Salud francés, ajustados a valores de 2017 (38) (tabla 15).

Tabla 15. Uso de recursos sanitarios y coste de las estancias hospitalarias.

ABAP	Sesión a la inclusión	Sesiones durante el seguimiento	Complicaciones
Número de pacientes, n	191 (100 %)	146 (76,4 %)	2 (1 %)
Número de estancias por paciente, n	1,0	1,8	1,0
Hospitalizaciones diurnas, n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Hospitalizaciones nocturnas, n (%)	191 (100,0 %)	270 (100,0 %)	2 (100,0 %)
Duración media de la hospitalización nocturna, en días, media (DE)	7,8 (4,5)	6,0 (2,3)	2,0 (1,4)
Coste por estancia, media (DE)		8764 € (3435 €)	
	9328 € (3989 €)	8414 € (2890 €)	2261 € (1702 €)
Coste por paciente, media (DE) *		21.245 € (12.843 €)	
	9328 € (3989 €)	15.560 € (10.108 €)	2261 € (1702 €)

*Para el coste por estancia y el coste por paciente, la primera fila proporciona un coste combinado de las estancias de inclusión, durante el seguimiento y para el manejo de complicaciones; la segunda fila proporciona un coste por tipo de estancia respectivamente.
Abreviaturas: ABAP: angioplastia con balón de las arterias pulmonares, UCI: unidad de cuidados intensivos, DE: desviación estándar.
Fuente: Cottin at al. Hospital costs of Balloon Pulmonary Angioplasty (BPA) procedure and management for CTEPH patients: An observational study based on the French national hospital discharge database (PMSI). PLOS ONE 2021 Vol. 16 Issue 12 (38).

Durante el periodo de seguimiento de 6 meses, los pacientes tuvieron un promedio de 2,8 estancias adicionales para sesiones de ABAP, incluyendo la sesión inicial. Todas las hospitalizaciones fueron nocturnas, y el 88,5 % de los pacientes requirieron atención en la unidad de cuidados intensivos (UCI). La duración media de las primeras estancias con sesiones de ABAP fue de 7,8 días (DE: 4,5), con una estancia media en UCI de 4,8 días (DE: 3,6). Las estancias de las sesiones durante el seguimiento tuvieron una duración media de 6 días (DE: 2,3) (38).

La ABAP tuvo un coste medio hospitalario de 8764 € por estancia y 21.245 € por paciente. Se observó una leve disminución de los costes y de la duración de las estancias a lo largo de los años, sugiriendo una curva de aprendizaje entre los profesionales. Los pacientes más vulnerables, como los de mayor edad y aquellos con comorbilidades hepáticas, presentaron costes más elevados (38).

Estimación de uso de recursos y costes a nivel de España

Basándonos en los datos del estudio previo (38), podemos extrapolar los costes de la ABAP al contexto español utilizando las tarifas nacionales actualizadas. Esto nos permite estimar los costes hospitalarios y de recursos asociados con la ABAP en pacientes con HPTEC dentro del contexto del sistema de salud español. Las fuentes de costes empleadas provienen de tarifas públicas de comunidades autónomas recopiladas en la base de datos CONCEPT-COSTS (CONCEPT-COSTS. Compendium of Healthcare Costs in Spain, CONCEPT-COSTS Database; zenodo.org), complementadas con literatura especializada y bases de datos regionales. De esta base de datos, pudimos extraer los valores de costes de hospitalización y estancia en UCI, cuyos valores medios son (39):

- Día de hospitalización: 661,13 €.
- Día de estancia en UCI: 1593,06 €.

Utilizando estas tarifas actualizadas al año 2024, hemos calculado los costes de hospitalización y de estancia en UCI para España. La duración media de la hospitalización nocturna durante la sesión inicial es de 7,8 días, con una tarifa diaria de 661,13 €, resultando en un coste total de 1983,39 € para los días en hospitalización estándar y 7646,69 € para los días en UCI, sumando un coste total de 9629,98 € para la primera sesión.

Durante las sesiones de adicionales, la duración media de hospitalización es de 6,0 días. Para estas estancias adicionales, el 60 % de los pacientes requirieron atención en la UCI, con una duración media de 3,6 días en UCI y 2,4 días en hospitalización estándar. Esto genera un coste de 5735,02 € para los días en UCI y 1586,71 € para los días en hospitalización estándar, sumando un coste total de 7321,73 € por estancia adicional. Con un promedio de 1,8 estancias adicionales por paciente, el coste total de las estancias adicionales es de aproximadamente 13.179,11 €.

En cuanto al precio de la realización de la técnica, se han revisado los boletines oficiales con las tarifas públicas de varias CC.AA. En el Boletín Oficial de la Junta de Andalucía (BOJA), se hace referencia a una técnica denominada "angioplastia de arterias pulmonares bilateral", especificada dentro del Anexo B3.2: Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos, con un coste de 2191,84 € (40). Este es el único boletín que aporta información específica sobre los costes asociados a la angioplastia pulmonar.

Utilizando las tarifas actualizadas de 2024, se estima que el coste total de la ABAP por paciente en España, incluyendo la estancia hospitalaria inicial, las sesiones adicionales y el procedimiento de angioplastia en cada sesión, es de aproximadamente 28.946,34 €.

5.1.2. Eficiencia de la tecnología

En la literatura revisada no se ha localizado ningún estudio que evalúe la eficiencia de la tecnología en comparación con las alternativas disponibles y su impacto económico.

5.2. Aspectos organizativos

La hipertensión pulmonar, en particular las formas de hipertensión arterial pulmonar (HAP) y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), requiere un alto grado de especialización en su manejo y tratamiento (41). Tanto las guías de la ESC y la ERS (1), como el documento de consenso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC) (18) destacan la importancia de establecer centros

especializados o unidades de referencia para el tratamiento de esta condición, aunque no especifican las necesidades concretas de la ABAP.

En España, los centros de referencia, conocidos como CSUR, cumplen criterios definidos por especialistas y asociaciones científicas, aprobados por el Comité de Designación y ratificados por el Consejo Interterritorial del SNS, con el Ministerio de Sanidad actuando como Secretaría del comité. Estos criterios, detallados en el Anexo D, incluyen los requisitos esenciales que deben cumplir estos centros (7):

1. **Volumen de actividad:** Las unidades de referencia deben cumplir con un volumen mínimo de actividad para validar su capacidad de atención (7):

   Si la Unidad atiende adultos:

   - 24 pacientes nuevos (>14 años) con HP grupos 1 y 4 al año, de media en los 3 últimos años.
   - 50 pacientes en seguimiento (>14 años) con HP grupos 1 y 4 en el año, de media en los 3 últimos años.
   - 5 cirugías de endarterectomía pulmonar al año en pacientes con HPTEC, de media en los 3 últimos años.
   - El servicio de cirugía cardiovascular debe realizar 450 intervenciones de cirugía cardíaca al año en pacientes > 14 años.
   - 15 arteriografías selectivas al año, de media en los 3 últimos años en pacientes > 14 años.

2. **Recursos humanos:** La unidad debe estar formada por un equipo multidisciplinar que incluya al menos (7):

   Si la Unidad atiende adultos:

   - Un coordinador asistencial (cardiólogo/neumólogo/pediatra).
   - Atención continuada las 24 horas los 365 días al año de: cardiología y neumología, y un equipo quirúrgico localizado las 24 horas, junto a personal correctamente formado. El centro debe contar con un protocolo, consensuado por la Unidad y el Servicio de Urgencias y autorizado por la Dirección del centro, para la actuación coordinada de ambos cuando un paciente con HP acude a Urgencias
   - Resto de personal de la Unidad: 2 cardiólogos/ y o neumólogos, 2 cirujanos cardíacos, 2 perfusionistas, 1 anestesista y/ o intensivista, 1 internista y/o reumatólogo, además de personal de enfermería, quirófano y hemodinámica.

3. **Formación básica de los miembros del equipo:**

   - El coordinador de la Unidad (cardiólogo/neumólogo/pediatra) debe tener una experiencia mínima de 5 años en el manejo de pacientes con HP y de trabajo en equipo.
   - Si la Unidad atiende adultos: cardiólogos y/o neumólogos con experiencia mínima de 3 años en la atención específica a pacientes con HP; cirujanos cardíacos con experiencia en el manejo quirúrgico de la HP, y haber realizado, al menos uno de los cirujanos, un mínimo de 30 cirugías de endarterectomía pulmonar en los últimos 5 años; perfusionistas con experiencia en ECMO e hipotermia profunda; anestesista y/o intensivista con experiencia en ECMO y en hipotermia profunda,

e internista y/o reumatólogo con experiencia en enfermedades del tejido conectivo.

Además de, personal de enfermería, quirófano y hemodinámica con experiencia en el manejo de pacientes con HP y con al menos 1 enfermera con experiencia en el manejo de dispositivos de administración de fármacos.

4. **Equipamiento y recursos disponibles:** Los centros deben contar con unidades especializadas en ecocardiografía, hemodinámica, laboratorio de función pulmonar, entre otros, así como acceso a unidades de cuidados intensivos y hospitalización en neumología o cardiología (7).

5. **Actividad investigadora y formativa:** La unidad debe participar en actividades de investigación que contribuyan al avance del conocimiento sobre la hipertensión pulmonar. Esto implica la participación en proyectos de investigación, estudios clínicos y publicaciones científicas. La Unidad debe participar en el programa MIR del Centro y contar con unidades docentes acreditadas para neumología, cardiología, cirugía cardíaca y si atiende niños pediatría. Es importante que realice sesiones clínicas multidisciplinares quincenales, que incluyan todas las unidades implicadas en la atención a pacientes con HP para la toma conjunta de decisiones y coordinación y planificación de tratamientos. Además, debe tener programas de formación continuada en hipertensión pulmonar para profesionales de la Unidad, sanitarios del hospital y atención primaria, así como para pacientes y familias, todos ellos autorizados por la dirección del centro (7).

Recomendaciones internacionales sobre la ABAP

La declaración de la ERS sobre la HPTEC (8) establece recomendaciones clave dirigidas tanto a la práctica clínica como a la formación en ABAP subraya la relevancia de la mentoría en centros de alto volumen, destacando que realizar al menos 50 procedimientos bajo la supervisión de expertos puede generar resultados favorables con mínimas tasas de morbilidad y mortalidad. Esto enfatiza la necesidad de que los centros que implementen programas de ABAP cumplan estrictamente con estándares de calidad y adopten protocolos de formación continua.

Para asegurar la viabilidad y éxito de la ABAP, es necesario realizar investigaciones que establezcan umbrales de éxito y tasas aceptables de complicaciones. También se debe fomentar la colaboración interprofesional e integrar todas las modalidades de tratamiento para ofrecer un enfoque holístico en el cuidado de pacientes con HPTEC (8).

Según la declaración de la American Heart Association (AHA) (42), los programas de ABAP deben llevarse a cabo únicamente en centros con experiencia en HPTEC que ofrezcan procedimientos de TEP como parte del tratamiento. Las primeras sesiones deberían centrarse en pacientes con lesiones de menor riesgo y pocas comorbilidades para garantizar resultados óptimos. A medida que se adquiere experiencia, se pueden abordar lesiones más complejas en pacientes con mayor riesgo. La orientación de centros experimentados es crucial para suavizar la curva de aprendizaje de los nuevos programas.

Con el tiempo, la ABAP ha evolucionado de ser un tratamiento experimental a convertirse en una opción estándar para los pacientes con HPTEC inoperable, clasificándose como recomendación de clase I para pacientes con HPTEC inoperable y residual (42). Esto resalta la necesidad de continuar investigando y estableciendo criterios que definan con precisión lo que constituye un centro especializado en ABAP, asegurando su calidad y efectividad (8).

6. Discusión

6.1. Discusión del método

El presente informe se ha llevado a cabo siguiendo la metodología de la *Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias* (34). El objetivo es evaluar la efectividad y seguridad de la realización de la ABAP en pacientes con HPTEC sintomática no candidatos a TEP y en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica residual, así como los aspectos económicos y organizativos derivados de la ABAP en ambas indicaciones.

6.1.1. Discusión sobre la estrategia de búsqueda y los criterios de selección

Para dar respuesta a los objetivos del informe, se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas (Cochrane Library, Epistemonikos) y bases de datos generales (Medline, Embase). Se emplearon términos libres y descriptores pertinentes, y se revisaron todos los recursos disponibles según los manuales metodológicos, con el fin de no omitir ningún estudio relevante (43).

Para identificar estudios en marcha, se ha hecho la búsqueda sin límite temporal para no perder ningún ensayo de investigación que pudiese seguir en curso. Para garantizar la exhaustividad de la búsqueda, se revisaron las referencias de los estudios incluidos para identificar posibles estudios adicionales que pudieran haber sido omitidos en las búsquedas iniciales en las bases de datos. Además, se establecieron actualizaciones mensuales de la búsqueda con el fin de no perder ningún estudio hasta la fecha de publicación del presente informe. Por todos estos motivos la estrategia de búsqueda no se considera una limitación al estudio.

Los criterios de inclusión se centraron en pacientes adultos (≥ 18 años), de ambos sexos, con HPTEC que presentan alguna de las siguientes características: afectación de ramas segmentarias o subsegmentarias no operables, alto riesgo quirúrgico o hipertensión pulmonar residual tras intervención quirúrgica. Estos criterios permitieron seleccionar la de evidencia más relevante para evaluar la angioplastia pulmonar con balón en esta población, sin limitar la recuperación de estudios.

Los tres estudios incluidos (13, 29, 37) utilizaron criterios diagnósticos recogidos en las guías de 2015 de la ESC y la ERS, que establecían una presión arterial pulmonar media ≥25 mmHg y una presión de cuña arterial pulmonar ≤15 mmHg (1). Aunque las guías de 2022 actualizaron este umbral a ≥20 mmHg con resistencia vascular >2 unidades Wood (2), los estudios seleccionados siguen siendo pertinentes dado que los pacientes analizados cumplen con el perfil clínico actual.

En relación con los criterios para determinar la elegibilidad quirúrgica, estos pueden variar entre países. Mientras que en el estudio de Hu et al. (37) se indica que los criterios fueron similares a los de Japón, aunque no se especifican en detalle. En el estudio de Kawakami et al. (13) describe una decisión enmascarada e independiente siguiendo los criterios generales en Japón. En contraste, el estudio de Jaïs e al. (29) confirma que la valoración se realizó en un centro de referencia francés.

Respecto al diseño de los estudios, se incluyeron aquellos que presentaban un grupo comparador para evaluar la efectividad y seguridad. Respecto al grupo comparador, se incluyó el tratamiento farmacológico estándar con fármacos vasodilatadores. Se excluyeron revisiones narrativas, estudios primarios sin grupo de comparación, estudios de un solo caso, series de casos y registros consecutivos, ya que no permiten establecer una comparación adecuada entre intervenciones.

6.1.2. Discusión sobre la validez de los estudios y limitaciones metodológicas

Nuestra búsqueda identificó dos ECA (13, 29) y un estudio de cohortes retrospectivo con grupo comparador (37). La calidad metodológica de los ECA (13, 29) fue modera debido a limitaciones en la ocultación de la asignación y el cegamiento, aspectos difíciles de garantizar al comparar una terapia oral con una intervención invasiva y repetida. Por su parte, el estudio retrospectivo (37) también fue considerado de calidad metodológica moderada, debido a las limitaciones inherentes a este tipo de diseño, como el sesgo de memoria y la falta de datos sobre variables no recolectadas de manera prospectiva.

La comparabilidad entre los estudios se vio afectada por las diferencias en los grupos de control. En el estudio de Hu et al. (37), la disponibilidad limitada de riociguat en China (junio 2018) y su alto coste restringieron su uso en la cohorte de tratamiento farmacológico. Solamente dos pacientes de esta cohorte tuvieron prescrito riociguat, mientras que en los dos ECA (13, 29), el comparador fue exclusivamente riociguat. Esto significa que los pacientes no tuvieron igualdad de condiciones para acceder a todas las opciones terapéuticas disponibles. Asimismo, el estudio de Jaïs et al. (29) no logró reclutar el número de participantes previsto debido a restricciones de tiempo y financiación.

La generalizabilidad de los resultados también se ve condicionada por el contexto geográfico y la especialización de los centros participantes. El estudio de Hu et al. (37) se realizó en un único centro en China, lo cual podría limitar la representatividad de los hallazgos. De manera similar, el estudio de Kawakami et al. (13), llevado a cabo en centros especializados en Japón, podría condicionar la aplicabilidad de sus resultados a otros contextos sanitarios, especialmente fuera de Asia, debido a posibles diferencias en características demográficas y en los sistemas sanitarios. En contraste, el estudio de Jaïs et al. (29) se realizó en 23 centros franceses, proporcionando una perspectiva más amplia.

En cuanto al seguimiento, se observaron diferencias notables entre los estudios. Mientras que los ECA (13, 29) siguieron a los pacientes durante al menos 6 meses, el estudio de Hu et al. (37) presentó una media de seguimiento de 51,2 meses desde el diagnóstico hasta la muerte o última observación. Esta heterogeneidad en el periodo de seguimiento puede dificultar la comparación de los resultados. Sobre las pérdidas de seguimiento, Kawakami et al. (13) reportaron dos casos: un paciente en el grupo de ABAP por una lesión pulmonar tardía relacionada con el procedimiento y otro en el grupo de riociguat debido a la necesidad de terapia combinada. En el estudio de Hu et al. (37), se reportó una pérdida de 14 pacientes desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte o última observación.

6.2. Discusión de los resultados de seguridad

La seguridad de los pacientes con HPTEC sometidos a ABAP o a tratamiento farmacológico fue evaluada mediante el análisis de los datos reportados sobre los efectos adversos de ambas intervenciones. Los ECA (13, 29) analizaron específicamente la seguridad de la técnica, considerando tanto las complicaciones derivadas del acceso vascular, como hematomas y hemorragias, así como aquellas relacionadas con el daño vascular, como la hemoptisis y la necesidad de soporte vital mediante circulación extracorpórea.

En términos generales, la ABAP mostró una mayor incidencia de complicaciones pulmonares, que reflejan el carácter invasivo del procedimiento. En el estudio de Kawakami et al. (13), el 44 % de los pacientes tratados con ABAP presentaron hemoptisis, esputo hemático o hemorragia pulmonar. De manera similar, en el estudio de Jaïs et al. (29), los eventos adversos más frecuentes se registraron en el grupo de ABAP, afectando al 42 % de los pacientes.

Por otro lado, el tratamiento farmacológico con riociguat presentó un perfil de seguridad distinto, caracterizado principalmente por eventos adversos relacionados con la hipotensión, debido a la relajación de la musculatura lisa vascular. En el estudio de Kawakami et al. (13), dos pacientes (4 %) tratados con riociguat experimentaron hipotensión severa con síncope.

Asimismo, en el grupo tratado con riociguat, el dolor de cabeza fue el evento adverso más frecuente, con una incidencia del 23 % (6 de 26 pacientes) (13). Esta tendencia se observa también en el estudio de Nieves-Sedano et al. (44), donde se reportaron efectos secundarios como náuseas, vómitos, cefaleas y mareos. Aunque la mayoría de estos eventos adversos fueron leves, un pequeño porcentaje de pacientes tuvo que suspender el tratamiento. En este estudio, el 34 % de los pacientes presentó eventos adversos relacionados con el sistema digestivo, valores comparables a los reportados en los ECA revisados, y un paciente tuvo que suspender el tratamiento debido a un síncope.

Además, en las series de casos, Ikeda et al. (45) identificaron que la morfología de las lesiones tratadas fue el único factor predictivo de complicaciones en la ABAP, mientras que los parámetros hemodinámicos no mostraron relación con la frecuencia de eventos adversos. La mayoría de las complicaciones fueron atribuidas a la técnica de los operadores, destacando la importancia de la experiencia en la ejecución del procedimiento. Asimismo, la tomografía computarizada sin contraste posterior a la ABAP demostró ser útil para identificar hemorragias pulmonares y prever la aparición de hemoptisis.

Jaïs et al. (29) evaluaron el efecto de combinar el tratamiento con riociguat previo a la ABAP, observando que esta estrategia reducía la incidencia de eventos adversos graves en comparación con la ABAP como tratamiento inicial. La extensión de este estudio proporciona datos sobre cómo esta secuencia terapéutica puede influir en la seguridad del procedimiento, disminuyendo el impacto de las complicaciones pulmonares y mejorando la tolerabilidad del tratamiento.

Finalmente, la experiencia del equipo médico y las características específicas de las lesiones tratadas emergen como factores clave en la reducción de complicaciones. Estudios como los de Feinstein et al. (46) y Brenot et al. (47) evidencian que, a medida que los operadores acumulan experiencia y se implementan mejoras en las prácticas hospitalarias, la incidencia de complicaciones disminuye significativamente, destacando la importancia de la curva de aprendizaje y de un enfoque multidisciplinario para garantizar mejores resultados. En este sentido, Velázquez et al. (10) subrayan la relación entre la gravedad del estado clínico del paciente y la incidencia de complicaciones, mientras que Ikeda et al. (45) confirman la influencia del tipo de lesión tratada en el riesgo de eventos adversos.

6.3. Discusión de los resultados de efectividad

Tanto la ABAP como el tratamiento farmacológico con riociguat han demostrado ser opciones terapéuticas eficaces para la HPTEC, mejorando parámetros hemodinámicos, la capacidad funcional y, en algunos casos, la supervivencia. A pesar de sus mecanismos de acción distintos, ambos enfoques pueden complementarse en el tratamiento integral de la enfermedad, adaptándose a las necesidades clínicas de los pacientes.

Estudios como el de Hu et al. (37) documentaron que los pacientes tratados con ABAP presentaron una tasa de supervivencia significativamente superior a aquellos tratados con riociguat, alcanzando un 98,4 % a un año y un 89,3 % a los siete años frente al 92,5 % y 66,8 %, respectivamente. Estas diferencias sugieren que la ABAP tiene un impacto duradero en la supervivencia, con resultados más consistentes a largo plazo. De forma consistente, el "Worldwide CTEPH Registry" (48) documentó una supervivencia a tres años del 92 % en pacientes tratados con ABAP, comparado con el 71 % en aquellos sin intervención mecánica ($p<0,001$).

En relación con la calidad de vida, los datos disponibles sugieren mejoras significativas asociadas a la ABAP. En el estudio de Kawakami et al. (13), se observaron incrementos relevantes en los puntajes del cuestionario EQ-5D-3L tras la intervención, reflejando una mejor percepción general del estado de salud después del tratamiento. Sin embargo, debido a la naturaleza invasiva de la ABAP y sus riesgos potenciales, su aplicación requiere una evaluación cuidadosa en cada caso (13).

La ABAP, debido a su naturaleza mecánica, es especialmente eficaz en la reducción de la resistencia vascular pulmonar (RVP) y la presión arterial pulmonar media, al eliminar obstáculos fijos al flujo sanguíneo. En contraste, el riociguat actúa a nivel celular como un potente vasodilatador pulmonar, promoviendo la relajación de la musculatura vascular lisa, lo que lo convierte en una alternativa para pacientes con microvasculopatías o aquellos inoperables para intervenciones mecánicas (29).

Esto coincide con los resultados reportados en la revisión sistemática de Wang et al. (49) donde se observó que la ABAP mejoraba los parámetros hemodinámicos como la PAP media y la RVP, pero no en el caso del gasto cardíaco y el índice cardíaco en comparación con la terapia con riociguat.

En cuanto a la prueba de la marcha de 6 minutos, los pacientes tratados con ABAP experi-mentaron aumentos significativos en la distancia recorrida. Aunque no siempre hubo diferencias significativas respecto a los tratados con riociguat, ambos enfoques demostraron beneficios funcio-nales notables.

Respecto, al gasto cardíaco, el tratamiento con riociguat parece ser más efectivo. En el estudio de Kawakami et al. (13), el riociguat aumentó el gasto cardíaco a 5,32 L/min frente a 4,44 L/min en el grupo ABAP, con una DM de -0,80 (IC 95 %: -1,28 a -0,33; p=0,0013). Resultados similares se observaron en el estudio de Jaïs et al. (29), donde el riociguat presentó un aumento de 1,1 L/min frente a 0,7 L/min en ABAP (DM de -0,39; IC 95 %: -0,75 a -0,03; p=0,033). Este hallazgo refuerza el papel del riociguat en pacientes para los que las intervenciones mecánicas no son factibles.

El seguimiento extendido del ensayo *RACE*, realizado por Jaïs et al. (29), refuerza la eficacia tanto de ABAP como de riociguat en la reducción de la RVP. A la semana 52, ambos tratamientos demostraron reducciones significativas de la RVP desde el valor basal, con un 35 % de reducción para ABAP y un 38,6 % para riociguat, aunque sin diferencias significativas entre ambos grupos. Además, los pacientes tratados con ambos enfoques de manera secuencial mostraron mejoras significativas, especialmente aquellos que comenzaron con riociguat antes de someterse a ABAP.

En conclusión, tanto la ABAP como el riociguat son estrategias efectivas y complementarias en el tratamiento de la HPTEC. La ABAP ha demostrado mejoras en supervivencia y capacidad funcional, mientras que el riociguat ofrece beneficios en parámetros hemodinámicos, como el gasto cardíaco. La combinación de ambas intervenciones puede contribuir a mejorar los resultados clínicos y funcionales en pacientes con HPTEC severa, adaptándose a las características individuales de cada caso.

6.4. Discusión de los aspectos económicos y organizativos

La implementación de la ABAP en el tratamiento de la HPTEC plantea importantes consideraciones tanto organizativas como económicas que deben ser analizadas de manera integral. Aunque no existen estudios específicos que evalúen el impacto presupuestario o la relación coste-efectividad en el contexto español, el estudio de Cottin et al. (38) aporta datos sobre los recursos y costes asociados al procedimiento en pacientes con HPTEC. Dicho estudio

revela que la ABAP conlleva un alto consumo de recursos, ya que es un procedimiento que requiere múltiples sesiones y puede ocasionar complicaciones que impliquen reingresos hospitalarios. Sin embargo, los datos disponibles presentan ciertas limitaciones, ya que el estudio se basa en costes hospitalarios registrados en centros especializados en Francia entre 2014 y 2016. Con diferencias en los sistemas sanitarios, el volumen de pacientes tratados y los recursos disponibles, los resultados del estudio podrían haberse visto influenciados, lo que sugiere una posible sobrestimación de los costes al extrapolarlos al contexto español. Además, no se han incluido otros factores como consultas de atención primaria, seguimiento clínico o medicación para hipertensión pulmonar (38).

Extrapolando los datos al contexto español, el coste total de la ABAP por paciente, incluyendo la estancia hospitalaria inicial, sesiones adicionales y el procedimiento de angioplastia, es de aproximadamente 28.946,36 €. Este coste refleja la complejidad y los recursos intensivos necesarios para la ABAP. La necesidad de múltiples sesiones implica varias estancias hospitalarias, y las posibles complicaciones, al ser una técnica invasiva, aumentan aún más los costes. Es importante destacar que los costes estimados incluyen tanto los días de hospitalización en régimen estándar como las estancias en UCI, así como el coste del procedimiento de angioplastia, que se ha tomado del BOJA, ya que es la única fuente encontrada que proporciona un valor específico para esta técnica.

Por otro lado, aunque no se dispone de estudios que analicen el impacto presupuestario de la ABAP frente al tratamiento con riociguat, es importante considerar el posible ahorro derivado de la reducción en el uso de vasodilatadores pulmonares tras la realización del procedimiento. Dado que estos fármacos tienen un coste elevado, su disminución podría contribuir a compensar el gasto sanitario asociado a la ABAP. No obstante, hasta la fecha no existen estudios que cuantifiquen este ahorro ni su repercusión económica a largo plazo. Para evaluar con precisión este aspecto, serían necesarios análisis de coste-efectividad que incluyan variables como supervivencia, calidad de vida y consumo de fármacos post-ABAP.

Desde el enfoque organizativo, los centros que implementen la ABAP deben cumplir con una serie de rigurosos criterios de especialización. Esto incluye un volumen adecuado de actividad, la formación y composición de un equipo multidisciplinario, los equipos necesarios y la realización de actividades de investigación (41). Las recomendaciones de sociedades médicas de Europa y América subrayan la importancia de establecer centros de referencia con experiencia, donde los procedimientos se realicen bajo supervisión adecuada para minimizar riesgos y complicaciones (8). Además, la colaboración interprofesional y la integración de diferentes terapias son vitales para ofrecer un enfoque integral en el manejo de la HPTEC.

Adicionalmente, los estándares internacionales sugieren que un centro integral debe alcanzar tasas de mortalidad hospitalaria inferiores al 5 % en TEP y tasas menores al 3 % en centros expertos. Para la ABAP, la mortalidad relacionada con el procedimiento no debe superar el 3 %, mientras que los centros de excelencia reportan tasas inferiores al 1 %. Se destaca que una mayor cantidad de procedimientos realizados puede correlacionarse con mejores resultados, lo que subraya la importancia de consolidar experiencia y volumen de casos (50).

En conclusión, la viabilidad y el éxito en la implementación de la ABAP no solamente dependen de una planificación económica adecuada, sino también de la creación de centros especializados que respeten los estándares necesarios para proporcionar atención de calidad y avanzar en la comprensión de esta patología. A pesar de la ausencia de estudios específicos sobre su impacto presupuestario en España, la evaluación de costes y el posible ahorro derivado de la reducción de fármacos deben ser considerados en futuras investigaciones.

7. Conclusiones

- La evidencia disponible proviene de dos ECA, de 57 y 105 pacientes, y de un estudio observacional retrospectivo de 227 pacientes; todos ellos presentan una calidad moderada.
- Respecto a la eficacia en el manejo de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, los dos ECA muestran que la ABAP es más eficaz que el riociguat en la mejora de la calidad de vida, de la clase funcional según la OMS y de varios parámetros hemodinámicos, como la resistencia vascular pulmonar y la presión arterial pulmonar. En cuanto a la supervivencia, los datos que provienen del estudio observacional sugieren mejores resultados con la ABAP. Por otro lado, el riociguat ha mostrado una mayor mejora en el gasto cardíaco.
- Respecto a la seguridad, los ECA muestran que la ABAP presenta un mayor riesgo de complicaciones graves, como hemorragias pulmonares y lesiones pulmonares, en comparación con los efectos adversos reportados para riociguat, que incluyen principalmente hipotensión y efectos de naturaleza gastrointestinal. El riesgo de complicaciones puede ser mayor en pacientes con un compromiso hemodinámico más grave, por lo que es importante una selección cuidadosa de los pacientes. El seguimiento extendido del ensayo *RACE* (105 pacientes) muestra que el pretratamiento con riociguat podría reducir la incidencia de eventos adversos graves.
- La ABAP como tratamiento de la HPTEC está limitado a los centros CSUR especializados, que cumplen con los criterios como el volumen adecuado de actividad, la formación adecuada del equipo multidisciplinario y equipamiento especializado.
- Por lo expuesto, la ABAP parece tener una ventaja sobre el riociguat en la mejora de parámetros hemodinámicos clave, como la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular pulmonar. Sin embargo, la decisión entre estos tratamientos debe considerar el perfil individual del paciente, su tolerancia a los procedimientos invasivos y la disponibilidad de centros especializados en ABAP. El riociguat es una opción a tener en cuenta, especialmente para aquellos pacientes que no son candidatos ideales para la ABAP, ya que es un tratamiento de fácil administración.

Contribución

Autoría:

Ana María Vázquez Castelo. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Selección de estudios, análisis y síntesis de datos, lectura crítica de los estudios incluidos y redacción del documento.

Janet Puñal Riobóo. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Diseño del protocolo, selección de estudios, análisis y síntesis de datos, lectura crítica de los estudios incluidos, redacción parcial y aceptación del documento.

Beatriz Casal Acción. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Diseño y realización de la búsqueda bibliográfica, redacción parcial y aceptación del documento.

María José Faraldo Vallés. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Diseño del protocolo, selección de estudios, revisión y aceptación del documento.

Declaración de intereses:

Los autores y revisores de este documento declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en su realización.

Revisión externa:

Maite Velázquez Martín. Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre. Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España. CIBERCV. En representación de la Sociedad Española de Cardiología (SEC).

Isabel Blanco Vic. Cap Unitat de Hipertensión Pulmonar. Hospital Clínic de Barcelona. En representación de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

María Rodríguez Reyes. En representación de Hipertensión Pulmonar España Organización de Pacientes (HPE-ORG).

Revisión interna

María del Carmen Maceira Rozas. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.

Secretaría:

Noemí Raña Villar. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.

Agradecimientos:

Sociedad Española de Cardiología (SEC)

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

Fundación Contra la Hipertensión Pulmonar (FCHP)

Hipertensión Pulmonar España Organización de Pacientes (HPE-ORG)

Referencias bibliográficas

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, 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). European Heart Journal. 2016 37(1):67-119. PubMed PMID: 26320113.

2. 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. European Heart Journal. 2022;43(38):3618-731. PubMed PMID: 36017548.

3. Otero Candelera R, Jara Palomares L, Elías Hernández T. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Cardiocore. 2013;48(2):60-4.

4. Payares-Jardim C. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Revista Colombiana de Cardiología. 2017;24:48-54.

5. de Perrot M, Gopalan D, Jenkins D, Lang IM, Fadel E, Delcroix M, et al. Evaluation and management of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension - consensus statement from the ISHLT. Journal of Heart and Lung Transplantation. 2021;40(11):1301-26. PubMed PMID: 34420851.

6. Delcroix M, Belge C, Maleux G, Godinas L. Monographic Issue on Pulmonary Hypertension: Medical and Interventional Treatment for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. 2023;44(06):840-50.

7. Ministerio de Sanidad. Criterios revisados, acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como de referencia del Sistema Nacional de Salud, actualizados según los criterios homologados por el Consejo Interterritorial. Hipertensión pulmonar compleja. Madrid: Ministerio de Sanidad. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/docs/Fesp/Fesp59.pdf.

8. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, Sitbon O, Klok FA, Lang I, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. European Respiratory Journal. 2021;57(6). PubMed PMID: 33334946.

9. Martínez-Santos P, Velázquez-Martín MT, Barberá JA, Fernández Pérez C, López-Meseguer M, López-Reyes R, et al. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en España: una década de cambio. Revista Española de Cardiología. 2021;74(5):384-92.

10. Velázquez M, Albarrán A, Hernández I, López-Gude MJ, Sarnago F, Martín R, et al. Angioplastia pulmonar con balón en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica no operable. Estudio observacional en una unidad de referencia. Revista Española de Cardiología. 2019;72(3):224-32.

11. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Kim NH, Mayer E, Simonneau G. Interventional and pharmacological management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Respiratory Medicine. 2021;177:106293.

12. Ruaro B, Baratella E, Caforio G, Confalonieri P, Wade B, Marrocchio C, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: An Update. Diagnostics (Basel). 2022;12(2):135.

13. Kawakami T, Matsubara H, Shinke T, Abe K, Kohsaka S, Hosokawa K, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MR BPA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2022;10(10):949-60. PubMed PMID: 35926544.

14. Informe de posicionamiento terapéutico de riociguat (Adempas®) en el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad, 2015. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-riociguat-Adempas-GCPT.pdf.

15. Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Adameit MSD, Breithecker A, Haas M, Kriechbaum S, et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Pulm Circ. 2018;8(3):2045894018783996. PubMed PMID: 29939102.

16. European Medicines Agency. Trepulmix (treprostinilo). Información general sobre Trepulmix y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE. 2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/overview/trepulmix-epar-medicine-overview_es.pdf.

17. CIMA [Base de datos en línea]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2020. [actualizado 07 abr 2021; consultado 04 oct 2024] Trepulmix 1 mg/ml Solución para perfusión. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191419001/FT_1191419001.html.pdf.

18. Barberà JA, Escribano P, Morales P, Ángel Gómez M, Oribe M, Martínez Á, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Archivos de Bronconeumologia. 2008;44(2):87-99.

19. Tyagi S, Batra V, Gautam A. Review of Advances on Management of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. International Journal of Angiology. 2023;32(04):207-14.

20. Martin-Suarez S, Loforte A, Cavalli GG, Gliozzi G, Botta L, Mariani C, et al. Therapeutic alternatives in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from pulmonary endarterectomy to balloon pulmonary angioplasty to medical therapy. State of the art from a multidisciplinary team. Ann Cardiothorac Surg. 2022;11(2):120-7. PubMed PMID: 35433353.

21. Hirani N, Brunner NW, Kapasi A, Chandy G, Rudski L, Paterson I, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Thoracic Society Position Statement on Pulmonary Hypertension. Canadian Journal of Cardiology. 2020;36(7):977-92. PubMed PMID: 32682511.

22. Simeone B, Maggio E, Schirone L, Rocco E, Sarto G, Spadafora L, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: the therapeutic assessment. Front Cardiovasc Med. 2024;11:1439411. PubMed PMID: 39171327.

23. Instituto Nacional de Estadística. Estadística Continua de Población (ECP) [Internet]. Madrid: INE; 2024 [consultado 04 oct 2024]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/Prensa/es/ECP3T24.htm.

24. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. European Respiratory Journal. 2019;53(1). PubMed PMID: 30545969.

25. Banaszkiewicz M, Kurzyna P, Kubikowska N, Mucha M, Rudnik A, Gąsecka A, et al. Emerging Role of Balloon Pulmonary Angioplasty in Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease—Insights from the 2022 ESC Guidelines. J Clin Med [Internet]. 2023; 12(16).

26. Lang IM, Andreassen AK, Andersen A, Bouvaist H, Coghlan G, Escribano-Subias P, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical consensus statement of the ESC working group on pulmonary circulation and right ventricular function. European Heart Journal. 2023;44(29):2659-71. PubMed PMID: 37470202.

27. Sigismondi A, Gómez Menchero A, Morgado García De Polavieja J, Manovel Sánchez A, Roa Garrido J, Díaz Fernández JF. Angioplastia pulmonar en hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Un último pero eficaz recurso. REC: CardioClinics. 2019;54(1):57-9.

28. Nakazato K, Sugimoto K, Oikawa M, Takeishi Y. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension:its history and development, and regional medical cooperation in Fukushima. Fukushima Journal of Medical Science. 2023;69(3):167-76.

29. Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, Jevnikar M, Canuet M, Chabanne C, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. Lancet Respir Med. 2022;10(10):961-71. PubMed PMID: 35926542.

30. Ministerio de Sanidad. Centros, servicios y unidades de referencia del sistema nacional de salud [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; [consultado 05 jun 2024]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/CentrosCSUR.htm.

31. Velázquez Martín M, Gómez Menchero A, González Ferreiro R, Andrés Morist A, Maneiro Melón N, Escribano Subias P. Centro experto y angioplastia pulmonar en red en hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Eficacia y seguridad de una experiencia pionera. Revista Española de Cardiología. 2024;77(6):490-3.

32. European Reference Network for Respiratory Diseases (ERN-LUNG). ERN-LUNG [Internet]. European Commission; [consultado 16 dic 2024]. Disponible en: https://ern-lung.eu/.

33. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Boletín Oficial del Estado, núm. 222 (16-09-2006).

34. Puñal Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Santiago de Compostela: Axencia Galega para a Xestión do Coñecemento en Saúde, ACIS, 2016. Informe Nº.: avalia-t 2015/10. Disponible en: https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=detalle&id=610.

35. Cochrane Scientific Committee. Risk of Bias 2 (RoB 2) tool [Internet]. London: Cochrane; 2020 [consultado 10 mar 2023]. Disponible en: https://methods.cochrane.org/risk-bias-2.

36. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016;355:i4919. PubMed PMID: 27733354.

37. Hu S, Tan JS, Liu S, Guo TT, Song W, Peng FH, et al. The long-term survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: experience from a single center in China. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2022;53(4):926-33. PubMed PMID: 34705198.

38. Cottin V, Bensimon L, Raguideau F, Chaize G, Hakmé A, Levy-Bachelot L, et al. Hospital costs of Balloon Pulmonary Angioplasty (BPA) procedure and management for CTEPH patients: An observational study based on the French national hospital discharge database (PMSI). PloS One. 2021;16(12):e0260483. PubMed PMID: 34874972.

39. Valcárcel-Nazco C, Rodríguez-Díaz B, Guirado-Fuentes C, García-Pérez L, Estupiñan-Romero F. CONCEPT-COSTS. Compendium of Healthcare Costs in Spain (CONCEPT-COSTS Database) 2024 [consultado 23 oct 2024]. Disponible en: https://zenodo.org/records/11387757.

40. Orden de 24 de mayo de 2024, por la que se establece el importe de los servicios, actividades y bienes de naturaleza sanitaria, prestados en centros sanitarios del Sistema Sanitario Público de Andalucía, que deben ser retribuidos mediante precios públicos por los terceros obligados legalmente al pago. Boletin Oficial de la Junta de Andalucía, núm. 108 (05-06-2024).

41. Barberà JA, Escribano P, Morales P, Gómez MÁ, Oribe M, Martínez Á, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Revista Española de Cardiología. 2008;61(2):170-84.

42. Aggarwal V, Giri J, Visovatti SH, Mahmud E, Matsubara H, Madani M, et al. Status and Future Directions for Balloon Pulmonary Angioplasty in Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease With and Without Pulmonary Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2024;149(15):e1090-e107. PubMed PMID: 38450477.

43. Hausner E, Waffenschmidt S, Hafstad E, Harboe I, Isabel-Gómez R. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2019

44. Nieves-Sedano M, Caro-Teller JM, Ferrari-Piquero JM. Interacciones medicamentosas y perfil de seguridad en pacientes tratados con riociguat. OFIL·ILAPHAR 2019;29(1):35-41.

45. Ikeda N, Kubota S, Okazaki T, Iijima R, Hara H, Hiroi Y, et al. The predictors of complications in balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2019;93(6):E349-e56. PubMed PMID: 30773792.

46. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation. 2001;103(1):10-3. PubMed PMID: 11136677.

47. Brenot P, Jaïs X, Taniguchi Y, Garcia Alonso C, Gerardin B, Mussot S, et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. European Respiratory Journal. 2019;53(5). PubMed PMID: 31023842.

48. Delcroix M, Pepke-Zaba J, D'Armini AM, Fadel E, Guth S, Hoole SP, et al. Worldwide CTEPH Registry: Long-Term Outcomes With Pulmonary Endarterectomy, Balloon Pulmonary Angioplasty, and Medical Therapy. Circulation. 2024;150(17):1354-65.

49. Wang W, Wen L, Song Z, Shi W, Wang K, Huang W. Balloon pulmonary angioplasty vs riociguat in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. Clinical Cardiology. 2019;42(8):741-52.

50. Kim NH, D'Armini AM, Delcroix M, Jaïs X, Jevnikar M, Madani MM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary disease. European Respiratory Journal. 2024;64(4):2401294.

Anexos

Anexo A. Estrategia de búsqueda

La revisión bibliográfica se ha realizado en octubre de 2023 y actualizada en abril de 2024 con una estrategia de búsqueda específica, en las siguientes bases de datos:

BASES DE DATOS ESPECIALIZADAS EN REVISIONES SISTEMÁTICAS

International HTA database

ID	Términos de búsqueda	N.º de ítems
1	thromoembolic pulmonary hypertension	0

Cochrane Library (Wiley)

ID	Términos de búsqueda	N.º de ítems
#1	MeSH descriptor: [Pulmonary Arterial Hypertension] explode all trees	84
#2	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all trees	1495
#3	(pulmon* or lung):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	120642
#4	(hypertension or hypertensive or disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	573547
#5	#1 OR #2	1495
#6	#3 AND #4	62106
#7	#5 OR #6	62110
#8	MeSH descriptor: [Pulmonary Embolism] explode all trees	1339
#9	MeSH descriptor: [Thromboembolism] explode all trees	3579
#10	(thromboembol* or embol*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21425
#11	#8 OR #9 OR #10	21507
#12	MeSH descriptor: [Angioplasty, Balloon] explode all trees	4977
#13	(Angioplas*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10066
#14	#12 OR #13	10066
#15	#7 AND #11 AND #14 in Trials	67
#16	#7 AND #11 AND #14 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	0
#17	#15 OR #16	67

Epistemonikos

ID	Términos de búsqueda	N.º de ítems
1	(title:(pulmon* OR lung) OR abstract:(pulmon* OR lung)) AND (title:(hypertension OR hypertensive OR disease) OR abstract:(hypertension OR hypertensive OR disease)) AND (title:(thromboembol* OR embol*) OR abstract:(thromboembol* OR embol*)) AND (title:(Angioplas* AND balloon) OR abstract:(Angioplas* AND balloon))	67

BASES DE DATOS ESPECÍFICAS DE GPC

Organizaciones que desarrollan GPC y centros que las recopilan.

Guidelines International Network

ID	Términos de búsqueda	N.º de ítems
1	pulmonary hypertension	3
2	angioplasty balloon	0

Cochrane Library (Wiley)

Embase <1974 to 2024 April 22>		
Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to April 22, 2024>		
ID	**Términos de búsqueda**	**N.º de ítems**
1	chronic thromboembolic pulmonary hypertension/	5752
2	angioplasty/ or (Angioplas* and Balloon).ab,kf,ti.	72693
3	1 and 2	1018
4	3 use oemezd	1018
5	Pulmonary Arterial Hypertension/ or Pulmonary Hypertension/	147460
6	Angioplasty, Balloon/	46766
7	Thromboembolism/	106168
8	5 and 6 and 7	47
9	8 use medall	23
10	(pulmon* or lung).ab,kf,ti.	2960518
11	(thromboembol* or embol*).ab,kf,ti.	563491
12	(hypertension or hypertensive or disease).ab,kf,ti.	10782461
13	chronic.ab,kf,ti.	3542629
14	10 and 11 and 12 and 13	19947
15	2 and 14	1781
16	4 or 15	1825
17	9 or 15	1785
18	limit 17 to (comment or congress or consensus development conference or consensus development conference, nih or editorial or letter)	117
19	17 not 18	1668
20	19 use medall	582
21	limit 16 to (conference abstract or conference paper or "conference review" or editorial or letter or note)	632
22	16 not 21	1193
23	22 use oemezd	613
24	20 or 23	1195

Anexo B. Tablas de evidencia

<table>
<tr><th>Autor/ año</th><th>Estudio</th><th>Pregunta de investigación</th><th>Método</th><th>Resultados</th><th>Conclusiones</th><th>Riesgo de sesgo</th></tr>
<tr>
<td>Jaïs 2022 (29)</td>
<td>Diseño: Ensayo clínico RACE, multicéntrico y abierto.
Objetivos: Comparar la eficacia y seguridad de la ABAP y el riociguat en el tratamiento de pacientes HPTEC inoperables.
Localización y periodo de realización:
Estudio multicéntrico realizado Francia.
Entre 19 Enero 2016 y el 18 de Enero 2019.</td>
<td>Población: Adultos de 18 a 80 años, con HPTEC considerados como no operables pero elegibles para ABAP y riociguat, por un comité multidisciplinario, con resistencia vascular pulmonar > 320 dyn·s/cm5 y PAP media>25 mmHg y PWP ≤ 15 mmHg medido al menos 3 meses después del inicio de la anticoagulación completa.
Intervención: Angioplastia pulmonar con balón.
Comparación: Riociguat.
Resultados analizados: Resultados primarios: Cambio de resistencia vascular pulmonar en la semana 26.
Los resultados secundarios fueron los cambios desde el inicio hasta la semana 26 en los siguientes parámetros: prueba de la marcha 6 min, puntuación de disnea de Borg, clase funcional de la OMS, concentración plasmática del BNP, y tiempo de empeoramiento clínico.</td>
<td>Nº participantes: 105 pacientes randomizados.
ABAP: 52.
Riociguat: 53.
Intervención grupo experimental: La ABAP fue realizada en centros de referencia por uno de los 4 cardiólogos intervencionistas. Se realiza cateterismo cardíaco derecho cada 2-3 semanas y se repite la angioplastia hasta que se alcanza una presión pulmonar arterial inferior a 30 mmHg o no se observan más lesiones que dilatar.
Intervención grupo control:
Riociguat, tres veces al día, que se inicia con 1 mg/día, se incrementa a razón de 0,5 mg (tres veces/día) cada 2 semanas hasta un máximo de 2,5 mg si la presión arterial sistólica se mantiene en 95 mmHg.</td>
<td>Características basales:
<table>
<tr><th>Variables</th><th>Intervención</th><th>Comparador</th></tr>
<tr><td>Edad media</td><td>68,1 (9,4)</td><td>68,1 (9,4)</td></tr>
<tr><td>Sexo femenino</td><td>26 (50 %)</td><td>26 (50 %)</td></tr>
<tr><td>Clase Funcional OMS II</td><td>12 (23 %)</td><td>12 (23 %)</td></tr>
<tr><td>Clase Funcional OMS III</td><td>38 (73 %)</td><td>38 (73 %)</td></tr>
<tr><td>Clase Funcional OMS IV</td><td>2 (4 %)</td><td>2 (4 %)</td></tr>
<tr><td>Prueba de la marcha 6 min (m)</td><td>379,9 (103,3)</td><td>379,9 (103,3)</td></tr>
<tr><td>NT-proBNP (pg/mL)</td><td>1886,7 (2369,7)</td><td>1886,7 (2369,7)</td></tr>
<tr><td>Presión media en la aurícula derecha (mm Hg)</td><td>8,7 (3,9)</td><td>8,7 (3,9)</td></tr>
<tr><td>Presión media en la arteria pulmonar (mm Hg)</td><td>46,5 (8,4)</td><td>46,5 (8,4)</td></tr>
<tr><td>Gasto cardíaco (L/min)</td><td>4,2 (0,9)</td><td>4,2 (0,9)</td></tr>
</table>
Efectos clínicos beneficiosos:
<table>
<tr><th>Variables</th><th>Intervención</th><th>Comparador</th><th>Medida de efecto</th><th>Valor</th></tr>
<tr><td>Clase funcional OMS</td><td>Basal: 13 (23 %) en clase II, 38 (73 %) en clase III y 2 (4 %) en clase IV. Cambio: 46 (88 %) mejoraron, 6 (12 %) no cambiaron y 0 empeoraron</td><td>Basal: 10 (19 %) en clase II, 43 (81 %) en clase II y 0 en clase IV. Cambio: 26 (49 %) mejoraron, 26 (49 %) no cambiaron y 1 (2 %) empeoraron</td><td>OR (IC 95 %)</td><td>9,4 (3,2-27,2); p<0,0001</td></tr>
</table>
</td>
<td>Conclusiones:
La ABAP no es un sustituto para la terapia médica con riociguat en pacientes con HPTEC inoperable, sino que más bien llena un vacío de intervención para aquellos casos de HPTEC no elegibles para cirugía. Por lo tanto, la ABAP podría considerarse como una modalidad de tratamiento complementario para su uso en conjunto con la terapia médica, especialmente cuando los pacientes presentan un compromiso hemodinámico severo asociado con un mayor riesgo de lesión pulmonar inducida por ABAP. Por lo tanto, en lugar de oponerse a una o ambas terapias para su uso en aislamiento, es posible que los enfoques de multimodalidad se conviertan en la estrategia preferida para ofrecer un manejo personalizado con base en los hallazgos clínicos, de imagen y hemodinámicos. Se están realizando o planificando ensayos adicionales, incluyendo un ensayo de fase 2b (NCT04780932), en un intento de ofrecer estrategias de tratamiento seguras y eficaces para pacientes con HPTEC inoperable que presentan un compromiso hemodinámico severo.</td>
<td>Moderada</td>
</tr>
</table>

Autor/ año	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Riesgo de sesgo
		Tiempo de seguimiento: 26 semanas.	**Método enmascaramiento:** Estudio abierto open label. **Pérdidas post aleatorización:** De los 105 pacientes aleatorizados, dentro del grupo de riociguat 5 pacientes discontinuaron prematuramente (2 por decisión propia y 3 por empeoramiento clínico) y dentro de los pacientes asignados a ABAP, 1 paciente discontinuo por decisión propia.	**Efectos clínicos beneficiosos:**	**Comentarios:** **Limitaciones:** -El estudio no fue enmascarado porque comparaba una terapia oral con un enfoque intervencionista que implica procedimientos invasivos repetidos durante varias semanas. - El ensayo RACE inicialmente planeó reclutar a 124 pacientes en un período de 2 años y se prolongó a 3 años; sin embargo, no fue posible una extensión adicional debido a la falta de financiación y el estudio se detuvo antes de alcanzar el objetivo de aleatorización. - Se excluyó a los pacientes con hipertensión pulmonar persistente o recurrente después de la TEP, aunque el riociguat y el ABAP pueden ser beneficiosos en estos pacientes. -La ABAP se realizó en dos centros de alto volumen con experiencia. Esto está de acuerdo con la declaración de la Sociedad Respiratoria Europea sobre la HPTEC, que claramente indicó que la ABAP es un procedimiento arriesgado que debe limitarse a centros de alto volumen expertos. **Conflicto interés:** Varios autores (XJ, PB, HB, MJ, LS, OS, FP, CP, LG, EF, DM, MH y GS) recibieron subvenciones del Ministerio de Salud francés y Bayer HealthCare durante el estudio. Algunos también recibieron subvenciones, honorarios personales y apoyos	

Variables	Intervención	Comparador	Medida de efecto	Valor
Disnea de Borg	Basal: 3,7 (1,62); Cambio:-1,18 (0,26)	Basal: 3,2(1,65) Cambio: 0,52 (0,27)	DM (IC 95 %)	-1,70 (-2,44 a -0,95); p<0,0001
Cambio: 0,52 (0,27)	Basal: 4,2 (0,9); Cambio: 0,7 (0,9)	Basal: 4,4 (1,2); Cambio: 1,1 (0,9)	DM (IC 95 %)	-0,39 (-0,75 a -0,03); p=0,033
NT-proBNP (pg/mL)	Basal: 1886,7 (2369,7); Cambio: -1534,2 (2314,4)	Basal: 1455,3 (1701); Cambio: -422,2 (1429)	Ratio	0,37 (0,25 a 0,55); p<0,0001
Presión media arteria pulmonar (mm Hg)	Basal: 46,5 (8,4); Cambio: -18,7 (9,3)	Basal: 44,7(10); Cambio: -5,1 (7,9)	DM (IC 95 %)	-13,03 (-16,19 a -9,86); p<0,0001
Presión media aurícula derecha (mm Hg)	Basal: 8,7 (3,9); Cambio: -3,3 (4,1)	Basal: 8 (3,4); Cambio: -1 (4,1)	DM (IC 95 %)	-1,85 (-3,12 a -0,58); p=0,0048
Presión media cuña arteria pulmonar (mm Hg)	Basal: 8,7 (2,9); Cambio: 0,8 (3,4)	Basal: 9,8 (3); Cambio: 0,2 (3,4)	DM (IC 95 %)	-0,049 (-1,26 a 1,16); p=0,94
Prueba de la marcha 6 min (m)	Basal: 379,9 (103,3); Cambio: 50,3 (8,64)	Basal: 389,7(123,6); Cambio: 44,1 (8,64)	DM (IC 95 %)	6,14 (-18,12 a 30,40); p=0,62
Resistencia vascular pulmonar en reposo (dyn·s/cm5)	Basal: 767,2 (251,2); Cambio: -458,4 (234,4)	Basal: 679,2 (272,8); Cambio: -200,8 (172,8)	Ratio	0,60 (0,52 a 0,69); p<0,0001

Autor/ año	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Riesgo de sesgo
				Información adicional: En la semana 52 se realizó una evaluación clínica completa, incluyendo pruebas de laboratorio y cateterización del corazón derecho, en todos los pacientes del estudio de seguimiento complementario de 26 semanas. El análisis exploratorio de la población por intención de tratar mostró una disminución significativa de la resistencia vascular pulmonar (RVP) en ambos grupos: en el grupo ABAP se redujo al 35 % del valor inicial (–508,0 ± 251,2 din·s/cm^5), y en el grupo riociguat al 38,6 % (–398,4 ± 265,5 din·s/cm^5). No se observaron diferencias significativas entre grupos en cuanto a la distancia recorrida en 6 minutos ni en los niveles de NT-proBNP, aunque sí se evidenció una mejora en la clase funcional OMS en favor del grupo ABAP. En el análisis de casos con datos completos (n=49 ABAP, n=45 rioci-guat), los pacientes tratados solo con riociguat presentaban menor compromiso hemodinámico al inicio (RVP: 451,3 vs. 729,4 din·s/cm^5), aunque ambos subgrupos alcanzaron valores similares en la semana 52 (231,6 vs. 241,5 din·s/cm^5). Por otro lado, los pacientes que recibieron tratamiento secuencial (ABAP + riociguat o riociguat + ABAP) mostraron el deterioro hemodinámico más severo al inicio (RVP: 864,2 y 758,9 din·s/cm^5, respectivamente). A la semana 52, ambos subgrupos mostraron mejoría, aunque con valores algo mayores en el grupo ABAP + riociguat (295,5 vs. 255,6 din·s/cm^5). **Efectos adversos:** **Variables** / **Intervención** / **Comparador** **Pacientes con ≥ 1 evento adverso**: 33 (63 %) / 38 (72 %) **Pacientes con ≥ 1 evento adverso serio**: 26 (50 %) / 14 (26 %) **Pacientes con ≥1 evento adverso grave relacionado con el tratamiento**: 22 (42 %) / 5 (9 %) **Eventos adversos más frecuentes (≥3 pacientes en cualquiera de los grupos)** **Reflujo gastroesofágico**: 0 / 10 (19 %) **Mareos**: 1 (2 %) / 9 (17 %) **Hemoptisis**: 8 (15 %) / 0 **Dolor de cabeza**: 0 / 8 (15 %) **Vómitos**: 0 / 8 (15 %) **Tos**: 0 / 7 (13 %) **Lesión pulmonar**: 8 (15 %) / 0	no financieros de diversas compañías farmacéuticas como Janssen, MSD, GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, Acceleron, y otras, tanto durante como fuera del estudio. Otros autores declararon honorarios personales y apoyos no financieros relacionados con estas y otras compañías. El resto de los autores no reportaron conflictos de interés. **Financiación:** Financiación Programa Hospitalario de Investigación Clínica del Ministerio de Sanidad francés y Bayer HealthCare. Uno de los autores (MH) recibió financiación del programa Investissement d'Avenir gestionado por French National Research Agency. Los autores señalan que los financiadores del estudio no participaron en el diseño, recogida, análisis e interpretación de datos, así como, en la redacción del manuscrito.	

Autor/ año	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Riesgo de sesgo
				Eventos adversos más frecuentes (≥3 pacientes en cualquiera de los grupos) **Edema periférico** 4 (8 %) 6 (11 %) **Dispepsia** 0 6 (11 %) **Náuseas** 0 5 (9 %) **Diarrea** 1 (2 %) 5 (9 %) **Dolor en el pecho** 1 (2 %) 5 (9 %) **Palpitaciones** 3 (6 %) 1 (2 %) **Epistaxis** 2 (4 %) 3 (6 %) **Infección del tracto respiratorio inferior** 3 (6 %) 2 (4 %) **Estreñimiento** 0 3 (6 %) **Infección del tracto urinario** 3 (6 %) 0 **Información adicional:** El estudio complementario permitió evaluar la seguridad del tratamiento con ABAP comparando dos grupos: pacientes que lo recibieron como tratamiento de primera línea (asignados a ABAP en el ensayo RACE) y aquellos que recibieron riociguat durante 26 semanas antes de añadir ABAP. Durante las 26 semanas de seguimiento, se registraron eventos adversos y graves relacionados con ABAP en ambos grupos. Los pacientes del grupo ABAP presentaron una mayor incidencia de eventos adversos graves (22 de 52 pacientes; 33 eventos en 400 sesiones, equivalente al 42 % y 8 %, respectivamente) en comparación con aquellos que recibieron ABAP tras riociguat (5 de 36 pacientes; 5 eventos en 201 sesiones; 14 % y 2 %). Antes del primer procedimiento de ABAP, los pacientes pretratados con riociguat mostraban un compromiso hemodinámico significativamente menor, con mejor gasto cardíaco, clase funcional OMS, distancia en 6MWD y menor resistencia vascular pulmonar, en comparación con los pacientes tratados directamente con ABAP. Entre los 88 pacientes que recibieron ABAP, un análisis de regresión logística identificó como factores de riesgo de eventos adversos graves: presión arterial pulmonar media >45 mmHg (OR: 1,20; IC 95 %: 1,05–1,38) y recibir ABAP como tratamiento de primera línea (OR: 3,03; IC 95 %: 1,12–8,14). Se reportó una muerte por neumonía en un paciente tratado únicamente con riociguat.		

Abreviaturas: ABAP: angioplastia con balón de las arterias pulmonares, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, DM: diferencia de medias, GI: grupo intervención, GC: grupo comparador, HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, OMS: organización mundial de la salud, m: metros, min: minutos, PAP: presión arterial pulmonar; m: metros; mmHg: milímetros de mercurio.

Autor/ año	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Riesgo de sesgo
Kawa-kami 2022 (13)	**Diseño:** Ensayo clínico MR-BPA, multicéntrico y abierto. **Objetivos:** Comparar la eficacia y seguridad de la ABAP y el riociguat en el tratamiento de pacientes HPTEC inoperables. **Localización y periodo de realización:** Estudio multicéntrico. realizado en Japón. Entre 8 Enero 2016 y el 31 de Octubre 2019.	**Población:** Adultos ≥ 20 años o <80 años, diagnosticados con HPTEC según los criterios diagnósticos de las guías de la Sociedad Japonesa de Circulación de 2012, con una clase funcional II o III de la OMS y con presión pulmonar arterial de ≥25 a <60 mmHg y presión de cuña de la arteria pulmonar de ≤15 mmHg en la cateterización del corazón. **Intervención:** Angioplastia pulmonar con balón **Comparación:** Riociguat. **Resultados analizados:** Resultados primarios: Cambio en la presión arterial pulmonar media desde el inicio hasta los 12 meses. Los resultados secundarios incluyeron: - Cambios desde el inicio hasta los 12 meses en los siguientes parámetros: resistencia vascular pulmonar, presión auricular derecha media, puntuación Borg CR10, clase funcional de la OMS, concentración plasmática de péptido natriurético cerebral, saturación de oxígeno	**Nº participantes:** 57 pacientes randomizados. ABAP: 31 Riociguat: 26 **Intervención grupo experimental:** ABAP se repite hasta que la presión arterial pulmonar media disminuyera a menos de 25 mmHg. La frecuencia de ABAP depende de la dificultad y número de lesiones. **Intervención grupo control:** Administración de 1 mg de riociguat por vía oral tres veces al día. Si la presión arterial sistólica se mantiene en 95 mmHg o superior, se incrementa la dosis 0.5mg tres veces al día cada 2 semanas hasta un máximo de 2.5 mg tres veces al día. **Método enmascaramiento:** Estudio abierto open label. **Pérdidas durante el seguimiento:** Un paciente del grupo ABAP discontinuó debido a que	**Características:** **Variables** / **Intervención** / **Comparador** **Edad media**: 68 (9,1) / 65,7 (10,9) **Sexo femenino**: 24 (77 %) / 23 (88 %) **BNP ln(pg/mL)**: 4,10 (1,15) / 3,39 (1,20) **Clase Funcional OMS I**: 0 / 0 **Clase Funcional OMS II**: 9 (29 %) / 11 (42 %) **Clase Funcional OMS III**: 22 (71 %) / 15 (58 %) **Clase Funcional OMS IV**: 0 / 0 **Presión arterial pulmonar (mm Hg)**: 38,1 (7,9) / 37,5 (8,5) **Presión arterial derecha (mm Hg)**: 5,1 (3,3) / 4,9 (3,3) **Presión capilar pulmonar de enclavamiento (mm Hg)**: 6,8 (2,7) / 7,7 (3,8) **Resistencia vascular periférica (dyn·s/cm5)**: 645 (266,7) / 565,2 (234,7) **Gasto cardíaco (L/min)**: 4,3 (1,3) / 4,6 (1,6) **Saturación de oxígeno arterial (%)**: 91,9 (3,2) / 90,8 (4,3) **Prueba de la marcha 6 min (m)**: 364 (104,6) / 343,2 (112,9) **Efectos clínicos beneficiosos:** **Variables** / **ABAP** / **Riociguat** / **Medida de efecto** / **Valor** **Presión arterial pulmonar (mm Hg)** / Basal: 38,1 (7,9); 6 meses: 22,3 (5,1); 12 meses: 21,4 (4,7) / Basal: 37,5 (8,5); 6 meses: 31,5 (7,8); 12 meses: 30,9 (8,2) / DM (IC 95 %) / 6 meses: -10,0 (-12,6 a -7,5), p<0,0001; 12 meses: -9,3 (-12,7 a -5,9), p<0,0001	En conclusión, la ABAP resultó en una mayor mejora en la presión arterial pulmonar media y otros parámetros clínicamente relevantes que el riociguat en monoterapia, aunque se informaron complicaciones relacionadas con el procedimiento. Por lo tanto, la ABAP podría ser una opción razonable para el HPTEC inoperable con o sin terapia médica en centros experimentados, prestando atención a las complicaciones relacionadas con el procedimiento. Sin embargo, la ABAP y el riociguat no son mutuamente excluyentes y, más bien, podrían ser tratamientos complementarios para el HPTEC inoperable, porque la terapia médica puede tratar esas lesiones microvasculares que no pueden ser alcanzadas por un catéter de ABAP. Por lo tanto, el tratamiento de combinación basado en ABAP, la terapia adicional, o el tratamiento secuencial con pretratamiento de riociguat podría ser beneficioso para los pacientes con HPTEC inoperable. De hecho, se ha informado que el tratamiento secuencial con riociguat y ABAP mejora la presión arterial pulmonar media y otros parámetros hemodinámicos, y disminuye las complicaciones relacionadas con la ABAP. Se requieren más estudios para refinar la estrategia de tratamiento para el HPTEC inoperable.	Moderada

Autor/ año	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Riesgo de sesgo
		arterial (SaO2), presión parcial de oxígeno arterial (PaO2), prueba de la marcha de 6 min, gasto cardíaco y calidad de vida (EQ-ED-3L). **Tiempo de seguimiento:** 6 meses y 12 meses después del inicio del tratamiento.	necesitaba terapia combinada ABAP+ riociguat. Un paciente del grupo de riociguat discontinuó porque necesitaba tratamiento con ABAP debido al empeoramiento de la hipertensión pulmonar. En los dos casos donde se interrumpió la intervención del estudio (un paciente en el grupo de ABAP y otro en el grupo de riociguat), los pacientes continuaron siendo seguidos.	**Efectos clínicos beneficiosos:** **Variables** / **ABAP** / **Riociguat** / **Medida de efecto** / **Valor** **Resistencia vascular pulmonar (dyn·s/cm5)** / Basal: 645 (266,7); 6 meses: 283,1 (93,2); 12 meses: 260,9 (63,3) / Basal: 565,2 (234,7); 6 meses: 386,8 (164,4); 344,7 (177,6) / DM (IC 95 %) / 6 meses: -139,5 (-194,1 a -84,9), p<0,0001; 12 meses: -104,1 (-159,5 a -48,7), p=0,0004 **Presión media aurícula derecha (mmHg)** / Basal: 5,13 (3,30); 6 meses: 3,57 (2,87); 12 meses: 4 (2,64) / Basal: 4,92 (3,05); 6 meses: 5,20 (2,10); 12 meses: 5,12(2,86) / DM (IC 95 %) / 6 meses: -1,62 (-2,81 a -0,44), p= 0,0080; 12 meses: -1,11 (-2,35 a 0,13), p= 0,078 **Gasto cardíaco (L/min)** / Basal: 4,29 (1,31); 6 meses: 4,33(0,97); 12 meses: 4,44 (0,90) / Basal: 4,62 (1,55); 6 meses: 4,93 (1,07); 12 meses: 5,32 (1,24) / DM (IC 95 %) / 6 meses: -0,48 (-0,98 a 0,01), p=0,057; 12 meses: -0,80 (-1,28 a -0,33), p=0,0013 **Prueba de la marcha 6 min (m)** / Basal: 364 (104,6); 6 meses: 419,4 (106,9); 12 meses: 427,4 (116,8) / Basal: 343,2 (112,9); 6 meses:369,3 (106,9); 12 meses: 372,5 (111,3) / DM (IC 95 %) / 6 meses: 38,6 (2,4 a 74,7), p=0,037; 12 meses: 43,0 (-3,0 a 89,0), p=0,066 **Escala Borg CR10** / Basal: 3,85 (2,50); 6 meses: 2,93(1,83); 12 meses: 3,10 (1,76) / Basal:3, 25 (1,67); 6 meses: 2,92 (1,72); 12 meses: 2,96 (1,89) / DM (IC 95 %) / 12 meses: 0,09 (-0,58 a 0,76), p=0,78	**Comentarios:** **Limitaciones:** - Falta de enmascaramiento, lo que podría haber introducido sesgo en los procedimientos de ABAP o en el ajuste de dosis de riociguat. - Interrupción de la intervención del estudio: Un paciente en el grupo de ABAP y otro en el grupo de riociguat interrumpieron la intervención del estudio por diversas razones. - Retirada del consentimiento: Tres pacientes asignados al grupo de riociguat retiraron su consentimiento después de la inscripción y la aleatorización. - Generalización de los hallazgos: Todas las instituciones de investigación en este estudio eran centros expertos en ABAP en Japón, lo que podría afectar la generalización de los hallazgos. Además, las características demográficas de los pacientes con HPTEC en Japón eran diferentes a las de otras partes del mundo, lo que también podría afectar la generalización de los hallazgos. - Determinación de la operabilidad: La determinación de la operabilidad para cada participante individual se realizó de manera independiente, en una forma enmascarada, según los criterios generales en Japón. Sin embargo, estos criterios podrían diferir de los de otros países.	

Autor/ año	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Riesgo de sesgo
				Efectos clínicos beneficiosos:	**Conflicto interés:** Varios autores recibieron subvenciones, financiamiento para investigación y honorarios personales de múltiples compañías farmacéuticas y de salud, incluyendo Bayer Yakuhin, Daiichi Sankyo, Actelion Pharmaceuticals Japan, Nippon Shinyaku, Mochida Pharmaceutical, GlaxoSmithKline, Pfizer, Novartis, Bristol-Myers Squibb, y otras. Algunos también participaron en cursos o investigaciones financiadas por estas entidades. Cinco autores (TS, YY, MK, MM y KF) declararon no tener conflictos de interés. **Financiación:** Bayer Yakuhin aportó financiación para el estudio, así como, apoyo para la asistencia técnica y redacción medica del manuscrito. Los autores declaran que el financiador del estudio no participó en el diseño, recogida, análisis e interpretación de los datos o la redacción del manuscrito.	

Variables	ABAP	Riociguat	Medida de efecto	Valor
Clase funcional OMS I	Basal: 0; 6 meses: 10 (32 %); 12 meses: 10 (32 %)	Basal: 0; 6 meses: 0; 12 meses: 2 (8 %)	p valor	6 meses: p=0,0003; 12 meses: p=0,0012
Clase funcional OMS II	Basal: 9 (29 %); 6 meses: 19 (61 %); 12 meses: 20 (65 %)	Basal: 11 (42 %); 6 meses: 15 (58 %); 12 meses:	NR	NR
Clase funcional OMS III	Basal: 22 (71 %); 6 meses: 2 (6 %); 12 meses: 1 (3 %)	Basal: 15 (58 %); 6 meses: 11 (42 %); 12 meses: 10 (38 %)	NR	NR
Clase funcional OMS IV	Basal: 0; 6 meses: 0; 12 meses: 0	Basal: 0; 6 meses: 0; 12 meses:0	NR	NR
Péptido natriurético cerebral	Basal: 4,10 (1,15); 6 meses: 2,80 (1,01); 12 meses:	Basal: 3,39 (1,20); 6 meses: 3,03 (0,88); 12 meses: 2,98 (0,91)	DM (IC 95 %)	6 meses: -0,39 (-0,83 a 0,05), p=0,078; 12 meses: -0,34 (-0,80 a 0,12), p=0,15
Terapia oxígeno en casa	Basal: 18 (58 %); 6 meses: 8 (26 %); 12 meses: 7 (23 %)	Basal: 14 (54 %); 6 meses: 13 (50 %); 12 meses: 13 (50 %)	p valor	6 meses: p=0,059; 12 meses: p=0,031
EQ-5D-3L	Basal: 0,72 (0,16); 6 meses: 0,89 (0,15), 12 meses: 0,90 (0,16)	Basal: 0,70 (0,18); 6 meses: 0,78 (0,17); 12 meses: 0,77 (0,17)	DM (IC 95 %)	6 meses: 0,07 (0 a 0,14), p= 0,043; 12 meses: 0,10 (0,03 a 0,18), p=0,0081

Autor/ año	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Riesgo de sesgo
				Efectos adversos:		

Variables	ABAP	Riociguat
Hemoptisis o hemorragia pulmonar	14 (44 %)	1 (4 %)
Inflamación de las vías respiratorias superiores	6 (19 %)	2 (8 %)
Dislipidemia	3 (9 %)	1 (4 %)
Anemia	2 (6 %)	1 (4 %)
Hipoxia	2 (6 %)	0
Hemorragia conjuntival	1 (3 %)	2 (8 %)
Cistitis bacterial	1 (3 %)	1 (4 %)
Osteoporosis	1 (3 %)	1 (4 %)
Neumonía	1 (3 %)	1 (4 %)
Dolor de cabeza	0	6 (23 %)
Nausea/Vómitos	0	5 (19 %)
Estreñimiento	0	4 (15 %)
Mareo	0	4 (15 %)
Dolor de espalda	0	2 (8 %)
Diarrea	0	2 (8 %)
Gastritis	0	2 (8 %)
Reflujo gastroesofágico	0	2 (8 %)
Insomnio	0	2 (8 %)

Abreviaturas: ABAP: angioplastia con balón de las arterias pulmonares, DM: diferencia de medias, IC: intervalo de confianza, ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea, GI: grupo intervención, GC: grupo comparador, HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, NR: no reporta, OMS: Organización Mundial de la Salud, m: metros, min: minutos.

Tabla de evidencia de estudios observacionales

<table>
<tr><th>Autor/ año</th><th>Estudio</th><th>Pregunta de investigación</th><th>Método</th><th>Resultados</th><th>Conclusiones</th><th>Riesgo de sesgo</th></tr>
<tr>
<td>Hu 2021 (37)</td>
<td>Diseño: Estudio de cohortes retrospectiva
Objetivos: Informar sobre la supervivencia a largo plazo de los pacientes con HPTEC en un centro experto capaz de realizar tanto TEP como ABAP.
Localización y periodo de realización:
Estudio unicentrico realizado en China. Los pacientes fueron reclutados desde mayo 2013 hasta mayo 2019.</td>
<td>Población: Pacientes hospitalizados consecutivamente que fueron diagnosticados por primera vez con HPTEC en el centro de trombosis del Hospital Fuwai.
Intervención: Angioplastia pulmonar de catéter balón (ABAP).
Comparación: Fármacos vasodilatadores.
Resultados analizados: Supervivencia y mortalidad
Tiempo de seguimiento: Desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte o la última observación, la mediana del período de seguimiento fue de 51,2 (rango: 0,3-93,9) meses. Los datos de seguimiento se registraron mediante visitas ambulatorias, hospitalizaciones o por teléfono anualmente. La última fecha de seguimiento fue el 22 de febrero de 2021.</td>
<td>Nº participantes: 350 pacientes. ABAP: 121. Medicación: 106.
Intervención grupo experimental: La ABAP se consideró en pacientes técnicamente inoperables o con una relación beneficio/riesgo desfavorable para TEP.
Al inicio del estudio, el 85,4 % y el 95,9 % pacientes recibían tratamiento farmacológico.
Tratamiento concomitante: anticoagulantes.
Intervención grupo control: Medicación dirigida, que incluye inhibidores fosfodiesterasa tipo 5, antagonistas del receptor de endotelina, análogos de prostaciclina y estimulador de la guanilato ciclasa (riociguat).
Tratamiento concomitante: anticoagulantes.</td>
<td>Características:
<table>
<tr><th>Variables</th><th>Intervención</th><th>Comparador</th></tr>
<tr><td>Edad media</td><td>55,8±15,5</td><td>55,7±14,7</td></tr>
<tr><td>Sexo femenino</td><td>65 (53,7)</td><td>49 (46,2)</td></tr>
<tr><td>Clase Funcional OMS III/IV</td><td>81</td><td>71</td></tr>
<tr><td>Prueba de la marcha 6 min (m)</td><td>384</td><td>360</td></tr>
<tr><td>Presión arterial sistólica (mmHg)</td><td>83,23±23,74</td><td>85,83±22,32</td></tr>
<tr><td>Presión arterial diastólica (mmHg)</td><td>31,00</td><td>32,00</td></tr>
<tr><td>Presión de la arteria pulmonar en cuña (mmHg)</td><td>10,00 [8,00, 12,00]</td><td>10,00 [8,00, 13,00]</td></tr>
<tr><td>Resistencia vascular pulmonar (UW)</td><td>8,78 [6.08, 11.82]</td><td>8,73 [6.45, 11.84]</td></tr>
<tr><td>Gasto cardíaco (L/min)</td><td>4,50 [3.67, 5.30]</td><td>4,40 [3.70, 5.17]</td></tr>
<tr><td>Índice cardíaco (L/(min m2)</td><td>2,54 [2.08, 3.02]</td><td>2,45 [2.06, 2.76]</td></tr>
<tr><td colspan="3">Fármaco dirigido al diagnóstico</td></tr>
<tr><td>No tratamiento</td><td>0</td><td>5 (4,1)</td></tr>
<tr><td>Monoterapia</td><td>26 (21,5)</td><td>56 (52,8)</td></tr>
<tr><td>Terapia combinada</td><td>90 (74,4)</td><td>50 (47,2)</td></tr>
<tr><td>Anticoagulantes</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Warfarina</td><td>28 (23,1)</td><td>43 (40,5)</td></tr>
<tr><td>Anticoagulante oral no vitamina K (NOAC)</td><td>62 (58,5)</td><td>93 (76,9)</td></tr>
</table></td>
<td>Conclusiones:
La supervivencia estimada de los pacientes con HPTEC para toda la cohorte (TEP, ABAP y tratamiento farmacológico solo) a 1, 3, 5 y 7 años fue del 97,1 %, 93,3 %, 86,9 % y 82,0 %, respectivamente. Los métodos de intervención de revascularización, incluyendo TEP y ABAP, fueron preferidos en lugar del tratamiento con medicamentos dirigidos únicamente, desde el punto de vista del pronóstico a largo plazo de HPTEC.
Comentarios:
Fortalezas:
Los autores indican que se trata de pacientes consecutivos.
Limitaciones:
- Estudio de naturaleza retrospectiva, que solo recopila los datos de línea de base.
- Estudio unicéntrico
Conflicto interés:
Los autores declaran que no hay conflicto de interés.
Financiación:
Este estudio fue financiado por subvenciones del fondo de innovación para ciencias médicas de CAMS y el Centro Nacional de Investigación Clínica para Enfermedades Cardiovasculares, Hospital Fuwai, Academia China de Ciencias Médicas.</td>
<td>Moderada</td>
</tr>
</table>

Autor/ año	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Riesgo de sesgo
			Pérdidas n/grupo: Desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte o última observación, el periodo de seguimiento medio de 51,2 meses, y se perdieron 14 pacientes.	**Efectos clínicos beneficiosos:**		

Variables	Intervención	Comparador	Valor
Mortalidad (93,9 meses, 7,8 años)	6 (5,0)	33 (33,1)	<0,001
Supervivencia a los 3 años	97,4 % (IC 95 %: 94,5-100 %)	81,9 % (IC 95 %: 74,5-89,3 %)	<0,001
Supervivencia a los 5 años	95,3 %(IC 95 %: 90,3-100 %)	70,1 % (IC 95 %: 60,8-79,4 %)	<0,001
Supervivencia a los 7 años	89,3 (IC 95 %: 77,1-100 %)	66,8 % (IC 95 %: 56,9-76,7 %)	<0,001
Supervivencia al año	98,4 % (IC 95 %: 96,1-100 %)	92,5 % (IC 95 %: 87,4-97,5 %)	<0,001

Abreviaturas: ABAP: angioplastia con balón de las arterias pulmonares; OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, GI: grupo intervención, GC: grupo comparador, HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, TEP: tromboendarterectomía pulmonar, m: metros, min: minutos; mmHg: milímetros de mercurio.

Anexo C. Calidad de la evidencia

Valoración de la calidad de ECA, mediante escala RoB 2

Ensayo controlado aleatorizado	**Kawakami 2022 (13)**	**Objetivo**	**Comparar la eficacia y seguridad de la angioplastia mediante balón y el riociguat en el tratamiento de pacientes HPTEC inoperables**		
Grupo Experimental	Angioplastia pulmonar con balón	**Comparador**	Riociguat	**Fuente**	Artículo
Variables de resultado	Eficacia (PAP, RVP, PMAD, gasto cardíaco, prueba de la marcha 6 min, escala Borg CR10, clase funcional OMS, péptido natriurético cerebral, presión parcial de oxígeno, terapia oxígeno en casa y cuestionario de calidad de vida) y seguridad (eventos adversos)				
Dominio	**Preguntas**			**Respuesta**	**Comentarios**
1) Sesgo derivado del proceso de aleatorización	1.1 ¿Fue la secuencia de asignación generada de forma aleatoria?			SI	La asignación fue 1:1 realizada mediante un programa informático situado en el centro de registro usando un método de minimización con asignación de moneda sesgada.
	1.2 ¿Fue la secuencia oculta hasta que los participantes fueron reclutados y asignados a las intervenciones?			SI	
	1.3 Las diferencias entre las características basales de los grupos ¿sugiere un problema en el proceso de aleatorización?			NO	
	Valoración de riesgo de sesgo			**BAJO**	
2) Sesgos debidos a las desviaciones de las intervenciones establecidas	2.1. ¿Los participantes conocían su intervención asignada durante el ensayo?			SI	No fue posible el enmascaramiento del tratamiento para los pacientes o investigadores. Se trata de un diseño de estudio abierto.
	2.2. ¿Eran los cuidadores y los que realizan la intervención conocedores de la intervención asignada a los pacientes durante el ensayo?			SI	
	2.3. Si: S/PS/NI para 2.1 o 2.2. ¿Se produjeron desviaciones de la intervención asignada debido al contexto experimental?			NO	No hubo cruces entre los grupos asignados. Los pacientes parecen haber recibido la intervención según lo fijado en protocolo.
	2.4. Si: S/PS para 2.3. ¿Estas desviaciones podrían haber afectado a los resultados?			NA	
	2.5. Si: S/PS/NI para 2.4. ¿Fueron estas desviaciones de la intervención asignada equilibradas entre los grupos?			NA	
	2.6 ¿Se utilizó un análisis apropiado para estimar el efecto de la asignación de la intervención?			NA	No se realiza un análisis por intención de tratar. Los autores indican que incluyen en el análisis los pacientes, que siendo aleatorizados, al menos son evaluados en un seguimiento tras la aleatorización.
	2.7. Si N/PN/NI para 2.6. ¿Existe un impacto potencial importante en los resultados por no analizar a los participantes en el grupo al que habían sido aleatorizados?			PN	
	Valoración de riesgo de sesgo			**Moderado**	**Se trata de un estudio abierto, donde no es posible enmascarar la intervención al tratarse de un procedimiento quirúrgico. Además, no se realizó un análisis por intención de tratar para compensar la pérdida de pacientes.**

Ensayo controlado aleatorizado	Kawakami 2022 (13)	Objetivo	Comparar la eficacia y seguridad de la angioplastia mediante balón y el riociguat en el tratamiento de pacientes HPTEC inoperables	
3) Sesgos debidos a la pérdida de datos de resultado	3.1. ¿Están disponibles todos (o casi todos) los datos de los participantes aleatorizados?		SI	Dentro del grupo de intervención (ABAP), hubo un paciente excluido (no se recogieron datos para el objetivo primario). Una vez iniciado el estudio, dos pacientes abandonaron el estudio, pero continuaron en seguimiento.
	3.2. Si N/PN/NI para 3.1. ¿Hay evidencia de que el resultado no estuvo sesgado por la pérdida de datos?		NA	
	3.3. Si N/PN/ para 3.2. ¿podrían las pérdidas estar asociadas al valor real*? *Valor real del resultado (true value of the outcome): es el valor del resultado que debería medirse pero que no pudo realizarse por pérdidas de datos. Si N/PN to 3.2: ¿Podrían las pérdidas en los resultados depender de su valor real?		NA	
	3.4 Si: S/PS/NI para 3.3. ¿Es probable que la pérdida sobre el resultado dependa de su valor real?		NA	
	Valoración de riesgo de sesgo		**BAJO**	
4) Sesgos en la medida de los resultados	4.1 ¿Fue inapropiado el método para medir el resultado?		NO	Las técnicas empleadas para la medición de las variables de resultados son las adecuadas.
	4.2 ¿La medida o evaluación del resultado pudo haber diferido dependiendo del grupo de intervención?		NO	Se utilizó el mismo método para medir los resultados de todos los grupos de intervención.
	4.3 ¿Los evaluadores del resultado fueron conocedores de la intervención recibida por los participantes del estudio?		SI	Se indica que los investigadores eran conocedores de la intervención que recibía el paciente.
1) Sesgo derivado del proceso de aleatorización	4.4 Si S/PS/NI para 4.3 ¿El conocimiento de la intervención recibida podría influir en la evaluación de los resultados?		NO	
	4.5. Si S/PS/NI para 4.4 ¿Es posible el conocimiento de la intervención recibida influyera en la evaluación del resultado? (Esta pregunta diferencia entre situaciones en las que 1) el conocimiento del estado de la intervención podría haber influenciado, pero no hay razón para creerlo ("algunas precauciones) de 2) conocimiento de que el estado de la intervención probablemente influya en la evaluación del resultado.		NA	
	Valoración del riesgo de sesgos		**Moderado**	**Los evaluadores de los resultados conocían la intervención recibida por los pacientes.**

Ensayo controlado aleatorizado	Kawakami 2022 (13)	Objetivo	Comparar la eficacia y seguridad de la angioplastia mediante balón y el riociguat en el tratamiento de pacientes HPTEC inoperables	
2) Sesgos debidos a las desviaciones de las intervenciones establecidas	5.1 Los datos que generaron este resultado ¿fueron analizados de acuerdo con el plan de análisis preliminar, anterior al desenmascaramiento de los datos del resultado?		SI	Los datos se analizaron de acuerdo con el plan de análisis establecido.
	5.2. ¿El resultado numérico fue seleccionado con base en múltiples medidas del resultado (escalas, definiciones, puntos de seguimiento, etc.) en el dominio de resultados?		NO	
	5.3 ¿Es probable que el resultado numérico evaluado haya sido seleccionado con base en múltiples análisis de datos disponibles?		NO	No hubo cruces entre los grupos asignados. Los pacientes parecen haber recibido la intervención según lo fijado en protocolo.
	Valoración del riesgo de sesgos		BAJO	
Sesgo global	**Valoración del riesgo de sesgos**		**Moderado**	**A pesar de que la mayoría de los dominios mostraron un bajo riesgo de sesgo, se encontraron preocupaciones moderadas en algunos dominios. Esto se debe principalmente a su diseño abierto y a la falta de un análisis por intención de tratar.**

Ensayo controlado aleatorizado	Jaïs 2022 (29)	Objetivo	Comparar la eficacia y seguridad de la angioplastia mediante balón y el riociguat en el tratamiento de pacientes HPTEC inoperables		
Grupo Experimental	Angioplastia pulmonar con balón	**Comparador**	Riociguat	**Fuente**	Artículo
Variables de resultado	Eficacia (resistencia vascular pulmonar en reposo, prueba de la marcha de 6 min, disnea de Borg, clase funcional de la OMS, presión media aurícula derecha, presión media en la arteria pulmonar, presión media en la cuña de la arteria pulmonar y gasto cardíaco), y seguridad (eventos adversos).				

Dominio	Preguntas	Respuesta	Comentarios
1) Sesgo derivado del proceso de aleatorización	1.1 ¿Fue la secuencia de asignación generada de forma aleatoria?	SI	La aleatorización fue 1:1 asignada mediante un sistema web. Aleatorización por bloques para reducir el riesgo. Sin estratificación por centro.
	1.2 ¿Fue la secuencia oculta hasta que los participantes fueron reclutados y asignados a las intervenciones?	SI	
	1.3 Las diferencias entre las características basales de los grupos ¿sugiere un problema en el proceso de aleatorización?	NO	
	Valoración de riesgo de sesgo	**Bajo**	
2) Sesgos debidos a las desviaciones de las intervenciones establecidas	2.1. ¿los participantes conocían su intervención asignada durante el ensayo?	SI	El ensayo no pudo ser enmascarado, al compararse una intervención oral con una intervención quirúrgica. Se trata de un estudio de diseño abierto.
	2.2. ¿Eran los cuidadores y los que realizan la intervención conocedores de la intervención asignada a los pacientes durante el ensayo?	SI	
	2.3. Si: S/PS/NI para 2.1 o 2.2. ¿Se produjeron desviaciones de la intervención asignada debido al contexto experimental?	NO	No hubo cruces entre los grupos. Los autores indicaron en el suplemento del artículo que los pacientes del grupo de angioplastia fueron sometidos a una angiografía pulmonar en cada sesión de dilatación con el balón. Aunque se considera que esta intervención no debería influir en los resultados reportados para este grupo.
	2.4. Si: S/PS para 2.3. ¿Estas desviaciones podrían haber afectado a los resultados?	NA	
	2.5. Si: S/PS/NI para 2.4. ¿Fueron estas desviaciones de la intervención asignada equilibradas entre los grupos?	NA	
	2.6 ¿Se utilizó un análisis apropiado para estimar el efecto de la asignación de la intervención?	NA	Se empleó el análisis de intención de tratar.
	2.7. Si N/PN/NI para 2.6. ¿Existe un impacto potencial importante en los resultados por no analizar a los participantes en el grupo al que habían sido aleatorizados?	NA	
	Valoración de riesgo de sesgo	**Moderado**	Ensayo abierto, no se ha podido enmascarar la intervención.
3) Sesgos debidos a la pérdida de datos de resultado	3.1. ¿Están disponibles todos (o casi todos) los datos de los participantes aleatorizados?	SI	Se ha tenido acceso a la mayoría de los datos de los participantes que fueron aleatorizados en el estudio.
	3.2. Si N/PN/NI para 3.1. ¿Hay evidencia de que el resultado no estuvo sesgado por la pérdida de datos?	SI	
	3.3. Si N/PN/ para 3.2. ¿podrían las pérdidas estar asociadas al valor real*? *Valor real del resultado (true value of the outcome): es el valor del resultado que debería medirse pero que no pudo realizarse por pérdidas de datos. Si N/PN to 3.2: ¿Podrían las pérdidas en los resultados depender de su valor real?	NO	

Ensayo controlado aleatorizado	Jaïs 2022 (29)	Objetivo	Comparar la eficacia y seguridad de la angioplastia mediante balón y el riociguat en el tratamiento de pacientes HPTEC inoperables	
	3.4 Si: S/PS/NI para 3.3. ¿Es probable que la pérdida sobre el resultado dependa de su valor real?			
	Valoración de riesgo de sesgo		**Bajo**	
4) Sesgos en la medida de los resultados	4.1 ¿Fue inapropiado el método para medir el resultado?		NO	Las técnicas empleadas para la medición de las variables de resultados son las adecuadas.
	4.2 ¿La medida o evaluación del resultado pudo haber diferido dependiendo del grupo de intervención?		NO	Se utilizó el mismo método para medir los resultados de todos los grupos de intervención.
	4.3 ¿Los evaluadores del resultado fueron conocedores de la intervención recibida por los participantes del estudio?		SI	Se indica que el estudio es abierto.
	4.4 Si S/PS/NI para 4.3 ¿El conocimiento de la intervención recibida podría influir en la evaluación de los resultados?		NO	Se trata de variables objetivas, no sujetas a interpretaciones personales.
	4.5. Si S/PS/NI para 4.4 ¿Es posible el conocimiento de la intervención recibida influyera en la evaluación del resultado? (Esta pregunta diferencia entre situaciones en las que 1) el conocimiento del estado de la intervención podría haber influenciado, pero no hay razón para creerlo ("algunas precauciones) de 2) conocimiento de que la que el estado de la intervención probablemente influya en la evaluación del resultado.		NA	
	Valoración de riesgo de sesgos		**Moderado**	Los evaluadores de los resultados conocían la intervención recibida por los pacientes.
5) Sesgos en la selección de los resultados reportados	5.1 Los datos que generaron este resultado ¿fueron analizados de acuerdo con el plan de análisis preliminar, anterior al desenmascaramiento de los datos del resultado?		PN	Los autores recogieron en el suplemento del articulo las modificaciones realizadas respecto del plan de análisis inicial. Se indicó que uno de los análisis de la resistencia pulmonar estratificada por centro no pudo realizarse.
	5.2. ¿El resultado numérico fue seleccionado con base en múltiples medidas del resultado (escalas, definiciones, puntos de seguimiento, etc.) en el dominio de resultados?		NO	
	5.3 ¿Es probable que el resultado numérico evaluado haya sido seleccionado con base en múltiples análisis de datos disponibles?		NO	
	Valoración de riesgo de sesgo		**Moderado**	A pesar de que la mayoría de los dominios del estudio mostraron un bajo riesgo de sesgo, se encontraron preocupaciones moderadas en algunos. El diseño abierto del estudio podría haber introducido sesgos, pero se tomaron medidas, como el uso de variables objetivas y la recopilación completa de datos, para minimizar su impacto.

Valoración riesgo de sesgo estudios observacionales, mediante la herramienta ROBINS-1

Hu 2022 (37)		
Dominio	Valoración	**Comentarios**
Pre-intervención		
Sesgo por confusión	Riesgo moderado	Aunque los pacientes seleccionados para el estudio no presentan diferencias significativas en sus características basales, lo que sugiere que los grupos son comparables en términos de factores de confusión conocidos, el estudio no emplea ningún método de ajuste para los factores de confusión.
Sesgo en la selección de participantes en el estudio	Riesgo moderado	El estudio incluyó a pacientes hospitalizados consecutivamente y tiene criterios de inclusión claros, lo que minimiza el sesgo de selección. Sin embargo, la recopilación retrospectiva de datos y el seguimiento a largo plazo podrían introducir un sesgo moderado debido a la posible inexactitud de los registros médicos y a la pérdida de seguimiento de algunos pacientes.
En la intervención		
Sesgo en la clasificación de las intervenciones	Riesgo moderado	Aunque el estudio clasifica a los pacientes en grupos (TEP, ABAP y con fármacos vasodilatadores), la falta de detalles específicos sobre el tipo de fármaco que cada paciente está tomando introduce cierta incertidumbre. Esta falta de especificidad puede afectar la precisión de los resultados del estudio, ya que diferentes medicamentos pueden tener diferentes efectos.
En la intervención		
Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas	Información no disponible	El estudio no proporciona información sobre posibles desviaciones de las intervenciones previstas. Es decir, no se reporta si hubo diferencias entre la intervención que se planeó y la que se implementó realmente.
Sesgo debido a la falta de datos	Riesgo moderado	Durante el seguimiento del estudio, se perdió el rastro de 14 de los 364 pacientes, lo que equivale a cerca del 3.8 % de la muestra total. Aunque este porcentaje de pérdida es relativamente pequeño, la incertidumbre surge debido a que el estudio no especifica a qué grupos pertenecían los pacientes perdidos.
Sesgo en la medición de los resultados	Riesgo moderado	Aunque las variables de medición de los resultados son objetivas, la evaluación de los resultados no está cegada.
Sesgo en la selección del resultado informado	Riesgo moderado	El estudio no especifica en su metodología las variables que se van a analizar, ni proporciona un protocolo para su consulta. Esta falta de transparencia puede introducir un sesgo moderado en la selección del resultado informado.
Nivel de sesgo	**Moderado**	

Anexo D. Criterios revisados, acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como de referencia del Sistema Nacional de Salud, actualizados según los criterios homologados por el Consejo Interterritorial (7).

HIPERTENSIÓN PULMONAR COMPLEJA

La hipertensión pulmonar (HP) se define por el incremento anómalo de presión arterial pulmonar (presión arterial pulmonar media >25 mmHg).

Actualmente la HP se clasifica en 5 grandes grupos que incluyen procesos clínicos distintos:

- **Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar (HAP)**, incluye:
  - HAP idiopática y hereditaria.
  - HAP asociada a: 1) enfermedades del tejido conectivo, 2) infección por VIH, 3) consumo de fármacos y síndrome de aceite tóxico, 4) cardiopatías congénitas, y 5) hipertensión portopulmonar.
  - Un grupo con características especiales que incluye la enfermedad venoclusiva pulmonar y la hemangiomatosis capilar pulmonar.

  En la HAP se produce el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar que conduce a la insuficiencia ventricular derecha y la muerte precoz. El pronóstico está condicionado por las interacciones fisiopatológicas complejas entre la tasa de progresión de los cambios obstructivos en la microcirculación pulmonar y la respuesta del ventrículo derecho sobrecargado.

  Actualmente se dispone de ocho fármacos para el tratamiento de la HAP que actúan en 3 vías distintas: 1) vía de la endotelina: antagonistas de los receptores de endotelina; 2) vía del óxido nítrico: inhibidores de fosfodiesterasa-5 y activadores de guanilatociclasa soluble; y 3) vía de la prostaciclina: prostanoides. Mientras que los fármacos de las dos primeras vías pueden administrarse por vía oral, los prostanoides requieren dispositivos especiales para su administración: inhalada, en perfusión intravenosa continua a través de un catéter central permanente y en perfusión subcutánea continua a través de un catéter subcutáneo. Estos fármacos producen efecto vasodilatador y antiproliferativo en la microcirculación pulmonar. Cuando el deterioro clínico no responde al tratamiento médico, debe considerarse el trasplante bipulmonar. Un reducido número de casos con lesión cardiaca irreversible pueden ser candidatos a trasplante cardiopulmonar.

  En la edad pediátrica hay un menor conocimiento sobre la eficacia y seguridad de los fármacos empleados para su tratamiento (la mayoría son de uso “compasivo”, por la dificultad para reclutar pacientes pediátricos en los ensayos clínicos).

- **Grupo 2: HP asociada a enfermedad cardiaca izquierda (HPCI):** es la forma más común de HP.

- **Grupo 3: HP asociada a enfermedad respiratoria y/o a hipoxemia:** es la segunda forma más frecuente de HP.

- **Grupo 4: HP tromboembólica crónica (HPTBEC):** se produce como complicación de la embolia pulmonar (2-9 % de los casos). Se caracteriza por HP persistente tras más de 3 meses de anticoagulación correcta tras el episodio agudo. Es debida a la resolución incompleta de los trombos que obstruyen el árbol vascular pulmonar y la aparición en grado variable de cambios obstructivos en la microcirculación pulmonar similares a la HAP.

  El tratamiento de elección es la cirugía de endarterectomía pulmonar, procedimiento dirigido a la extracción del material trombótico de la parte más interna de la pared vascular engrosada. El procedimiento permite reinstaurar la circulación y revertir la hipertensión en la mayoría de las ocasiones. La cirugía requiere que los trombos sean accesibles (40-60 % de los casos). Si la afectación es únicamente distal a nivel de vasos segmentarios o subsegmentarios se aconseja tratamiento médico similar a la HAP, con escasa evidencia de momento, la mayoría de los casos se dan como uso compasivo.

  En España la HP tromboembólica crónica está infradiagnosticada y el número de pacientes que son operados es claramente inferior al recomendado en las guías clínicas, dado que sólo un 30 % de los pacientes con HP tromboembólica crónica son operados.

HIPERTENSIÓN PULMONAR COMPLEJA
■ **Grupo 5: HP por mecanismos poco claros o multifactorial:** incluye entidades poco frecuentes que en casos graves pueden requerir el manejo en centros de referencia. Actualmente se recomienda la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos. Sólo el 10 % de los pacientes con HP corresponden a los grupos 1 y 4 de la clasificación. Sin embargo, constituyen los pacientes con peor pronóstico. El diagnóstico suele establecerse en fases avanzadas de la enfermedad. La edad media al diagnóstico en el grupo1 es de 45 ±17 años y en el grupo 4 es de 61 ±15 años. Actualmente en el registro español de hipertensión arterial pulmonar (REHAP) se observa una supervivencia en la HP conjunta de los grupos 1 y 4 del 87 % en el 1er año, 75 % en el 3er año y 54 % en el 5º año (similar a la observada en otros registros poblacionales europeos y USA). La **HP en la edad pediátrica** presenta rasgos específicos: 1) un 38 % de casos se asocian cromosomopatías/síndromes polimalformativos, 2) el 30 % de casos presentan varios mecanismos etiopatogénicos, 3) su mal pronóstico (supervivencia a 3 años 74 % para los niños con HP severa, y del 86 % para la HAP (Grupo 1), según datos del registro español REHIPED. Algunos de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos empleados en los **grupos 1 y 4**, tienen una complejidad elevada y requieren de experiencia en su ejecución, por lo que existe consenso en las sociedades científicas en que los pacientes sean concentrados en determinados hospitales que tengan un volumen de pacientes y una dedicación suficiente a esta patología que permita garantizar la excelencia asistencial.
Asimismo, el "European Union Committe of experts on rare diseases" incorpora la HP severa como una enfermedad rara que requiere una organización específica, en centros de referencia nacional y centros de competencia regionales o autonómicos, como primer paso para establecer posteriormente una red de centros de referencia para esta enfermedad a nivel europeo. La creación de servicios y unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud para HP estaría indicada para la orientación diagnóstica y terapéutica de los casos más complejos y atender las situaciones especiales.

A. Justificación de la propuesta

► **Datos epidemiológicos** de la enfermedad (incidencia y prevalencia).	La prevalencia de HAP en la edad adulta en España es de 16 casos/millón de habitantes adultos y la incidencia de 3.2 casos/millón de habitantes adultos por año en 2008. Según el registro español en este momento (diciembre-2013), se encuentran en seguimiento 1.008 pacientes con HAP adultos (prevalencia estimada de 27 casos por millón de habitantes, censo 2013). La prevalencia en los distintos registros poblacionales europeos varía entre 15-50 casos/ millón y la incidencia entre 2.4-8 casos/millón/año. En HPTBEC únicamente disponemos de datos de registro poblacional en España, en 2008 la prevalencia era de 3.2 casos/millón de habitantes y la incidencia de 0.89 casos/millón/año. En diciembre de 2013 se encuentran en seguimiento activo 342 pacientes (prevalencia estimada de 9 casos por millón de habitantes). Según los datos de la auditoria de Reino Unido de los centros de referencia 2012, la prevalencia estimada es: 15-19 casos por millón (más alta en Inglaterra y menor en Gales). El registro Español de HP pediátrica (REHIPED) en 2013, ha reportado una incidencia para la HAP de 2,5 casos/millón/año y prevalencia de 14 casos/millón La HP asociada a cardiopatía congénita supone el 80 % de los casos. En los distintos registros poblacionales publicados la cardiopatía congénita es el grupo mayoritario.

B. Criterios que deben cumplir los Centros, Servicios o Unidades para ser designados como de referencia para la atención de la hipertensión pulmonar compleja

► **Experiencia del CSUR:**
 	
- **Actividad:**
• Número de pacientes atendidos y procedimientos realizados necesarios para garantizar una atención adecuada de la hipertensión pulmonar compleja:
	- Si la Unidad atiende adultos:
	  - 24 pacientes nuevos (>14 años) con HP grupos 1 y 4 al año, de media en los 3 últimos años.
	  - 50 pacientes en seguimiento (>14 años) con HP grupos 1 y 4 en el año, de media en los 3 últimos años.
	  - 5 cirugías de endarterectomía pulmonar al año en pacientes con HP tromboembólica crónica (HPTBEC), de media en los 3 últimos años.
	  - El servicio de cirugía cardiovascular debe realizar 450 intervenciones de cirugía cardiaca al año en >14 años.
	  - 15 arteriografías selectivas al año, de media en los 3 últimos años en >14 años.
	- Si la Unidad atiende niños:
	  - 4 pacientes nuevos (≤14 años) con HP grupo 1 en los 3 últimos años.
	  - 18 paciente s en seguimiento (≤14 años) con HP grupo 1 en el año, de media en los 3 últimos años.
	  - 150 procedimientos en cardiopatías congénitas (intervenciones quirúrgicas e intervencionismo percutáneo) al año en ≤18 años.

- **Otros datos: I**nvestigación en esta materia, actividad docente postgrado, formación continuada, publicaciones, sesiones multidisciplinares, etc.:	- Docencia postgrado acreditada: participación de la Unidad en el programa MIR del Centro.
	- El centro cuenta con unidades docentes o dispositivos docentes acreditados para neumología, cardiología, cirugía cardiaca y si atiende niños pediatría.
	- La Unidad participa en proyectos de investigación en este campo, siendo deseable su incorporación a redes de investigación.
	  • El centro dispone de un Instituto de Investigación acreditado por el Instituto Carlos III con el que colabora la Unidad.
	- La Unidad participa en publicaciones en este campo.
	- La Unidad realiza sesiones clínicas multidisciplinares, quincenales, que incluyan todas las Unidades implicadas en la atención de los pacientes con HP para la toma conjunta de decisiones y coordinación y planificación de tratamientos.
	  • Cuando la Unidad atiende niños y adultos al menos realizará dos sesiones anuales conjuntas con los profesionales que atienden ambos tipos de pacientes.
	  • El CSUR debe garantizar la presentación de todos los pacientes de la unidad en sesión clínica multidisciplinar.
	  • La Unidad recoge en las Historias Clínicas de los pacientes la fecha, conclusiones y actuaciones derivadas del estudio de cada caso clínico en la sesión clínica multidisciplinar.
	- La Unidad tiene un Programa de formación continuada en HP para los profesionales de la Unidad estandarizado y autorizado por la dirección del centro.
	- La Unidad tiene un Programa de formación en HP, autorizado por la dirección del centro, dirigido a profesionales sanitarios (médicos y enfermeras) del propio hospital, de otros hospitales y de atención primaria (fundamentalmente de los centros que trabajan de forma coordinada con el centro de referencia nacional) para facilitar el trabajo en equipo.
	- La Unidad tiene un Programa de formación en HP dirigido a pacientes y familias, autorizado por la dirección del centro, impartido por personal médico y de enfermería (charlas, talleres, jornadas de diálogo,…).

► **Recursos específicos del CSUR:**	- El CSUR debe garantizar la continuidad de la atención cuando el paciente infantil pasa a ser adulto mediante un acuerdo de colaboración firmado por el Gerente/s de/ los centro/s y los coordinadores de las unidades pediátricas y de adultos. *(Aquellos CSUR que atiendan a población en edad pediátrica, para la derivación de pacientes de la unidad, deberán estar coordinados con recursos similares de atención de adultos. Aquellos CSUR que atiendan a población adulta deben garantizar la accesibilidad a la unidad desde cualquier otra unidad pediátrica)*

	- El acuerdo de colaboración incluye un protocolo, autorizado por el Gerente/s de/los centro/s y los coordinadores de las unidades pediátricas y de adultos que garantiza la continuidad de la atención cuando el paciente infantil pasa a ser adulto, ocurra esto en el mismo o en diferente hospital y opte la Unidad a ser CSUR para la atención de niños o de adultos o de ambos. El CSUR para la atención de los pacientes con HP tendrá carácter multidisciplinar y estará formado por una Unidad básica y diversas Unidades que colaboran en la atención de estos pacientes que actuarán de forma coordinada.
- **Recursos humanos** necesarios para la adecuada atención de la hipertensión pulmonar compleja:	La **Unidad multidisciplinar básica** debe estar formada, como mínimo, por: - Un coordinador asistencial, cardiólogo/neumólogo/pediatra, que garantizará la coordinación de la atención de los pacientes y familias por parte del equipo clínico de la Unidad multidisciplinar básica y las Unidades que colaboran en la atención de estos pacientes. El coordinador será uno de los miembros de la Unidad. - Atención continuada las 24 horas los 365 días del año de: • Cardiología y neumología, con personal correctamente formado. • Equipo quirúrgico localizado las 24 horas, todos los días del año, con personal correctamente formado. • Si la Unidad atiende niños, además: - Pediatría, con personal correctamente formado. • El centro cuenta con un protocolo, consensuado por la Unidad y el Servicio de Urgencias y autorizado por la Dirección del centro, de la actuación coordinada de ambos cuando acude a Urgencias un paciente con HP. - Resto personal de la Unidad: • Si la Unidad atiende adultos: - 2 cardiólogos y/o neumólogos, al menos uno con dedicación preferente a la Unidad. - 2 cirujanos cardiacos, con dedicación parcial a la Unidad. - 2 perfusionistas con dedicación parcial a la Unidad. - 1 anestesista y/o intensivista con dedicación parcial a la Unidad. - 1 internista y/o reumatólogo con dedicación parcial a la Unidad. • Si la Unidad atiende niños: - 2 cardiólogos y/o pediatras, al menos uno con dedicación preferente a la Unidad y a cardiopatías congénitas del niño, al menos uno dedicado a cardiología intervencionista. - 2 cirujanos con dedicación total o parcial a cirugía cardiaca neonatal e infantil. - 2 perfusionistas con dedicación total o parcial a cirugía cardiaca neonatal e infantil. - 1 anestesista y/o intensivista con dedicación parcial a la Unidad. • Personal de enfermería, quirófano y hemodinámica.
- **Formación básica de los miembros** del equipo[a]:	- El coordinador de la Unidad (cardiólogo/neumólogo/pediatra) debe tener una experiencia mínima de 5 años en el manejo de pacientes con HP y de trabajo en equipo. • Si la Unidad atiende adultos: - Cardiólogos y/o neumólogos con experiencia mínima de 3 años en la atención específica a pacientes con HP. - Cirujanos cardiacos con experiencia en el manejo quirúrgico de la HP, y haber realizado, al menos uno de los cirujanos, un mínimo de 30 cirugías de endarterectomía pulmonar en los últimos 5 años. - Perfusionistas con experiencia en ECMO e hipotermia profunda. - Anestesista y/o intensivista con experiencia en ECMO y en hipotermia profunda. - Internista y/o reumatólogo con experiencia en enfermedades del tejido conectivo. • Si la Unidad atiende niños: - Cardiólogos y/o pediatras, con experiencia y dedicación en los últimos 3 años a la atención de pacientes infantiles con patología cardiaca congénita e HP.

[a] *Experiencia avalada mediante certificado del gerente del hospital.*

	- Cirujanos con experiencia de 5 años en cirugía de cardiopatías congénitas, al menos uno de ellos debe haber realizado un total de 200 cirugías en los últimos 5 años. - Equipo de cardiología intervencionista con experiencia de haber realizado un mínimo de 130 procedimientos intervencionistas en cardiopatías congénitas, en los 2 últimos años. - Perfusionistas con experiencia en el manejo de pacientes infantiles con cardiopatías congénitas, ECMO (oxigenación con membrana extracorpórea) y asistencia circulatoria. - Personal de enfermería, quirófano y hemodinámica con experiencia en el manejo de pacientes con HP y con al menos 1 enfermera con experiencia en el manejo de dispositivos de administración de fármacos y en la educa-ción sanitaria específica de estos pacientes. Si la Unidad atiende niños, el personal de enfermería, quirófano y hemodinámica debe tener experiencia en el manejo de pacientes infantiles con cardiopatías congénitas.
- **Equipamiento específico** necesario para la adecuada atención de la hipertensión pulmonar compleja:	- Hospitalización: • Disponibilidad de hospitalización en la planta de cardiología, neumología o pediatría. - Consulta de HP. - Equipamiento para el estudio de respuesta al esfuerzo: ergometría, prueba de esfuerzo incremental con consumo de oxígeno, pulsioximetría. - Equipamiento ecocardiográfico: ecocardiograma transesofágico y transtorácico disponible para todas las edades. - Equipamiento quirúrgico: • Equipamiento habitual de cirugía cardiaca: Circulación extracorpórea, equipo de hipotermia, control de gases, iones y pH, monitorización completa. • Tecnología para la realización de parada circulatoria en hipotermia profunda de forma segura incluyendo sistema de monitorización cerebral. • Instrumental quirúrgico “ad hoc” especifico (aspiradores/disectores romos con diferentes ángulos) para la técnica de tromboendarterectomía pulmonar. - Sistema de videotoracoscopia. - Disponibilidad inmediata de sistemas de asistencia ventricular y ECMO. - Sala de hemodinámica con equipamiento para el estudio de la respuesta vasodilatadora con óxido nítrico inhalado y respuesta hemodinámica a la sobrecarga hídrica o al esfuerzo. - Laboratorio de función pulmonar. - Equipamiento y logística necesaria para la administración de los fármacos específicos para la HP, especialmente los prostanoides por vía sistémica o inhalada: dispositivos para su administración, personal de enfermería en-trenado y con capacidad de dar soporte a pacientes y familiares 24h. - Accesibilidad directa de los pacientes y de los centros donde habitualmente tratan al paciente a los recursos de la Unidad, mediante vía telefónica, e-mail o similar. - Además, acceso directo del paciente al centro de referencia por teléfono y/o email de 24 horas para consultar problemas con los dispositivos de administración de fármacos.
► **Recursos de otras unidades o servicios ade-más de los del propio CSUR** necesarios para la adecuada atención de la hipertensión pulmonar compleja a:	El hospital donde está ubicada la Unidad debe disponer de los siguientes Servicios/Unidades: - Si la Unidad atiende niños los Servicios o Unidades que se relacionan a continuación deberán tener experiencia en la atención del paciente pediátrico con cardiopatía congénita e HP. - Servicio/Unidad de cuidados intensivos con experiencia en el manejo de pacientes con HP, postoperatorios de cirugía cardiaca y entrenados en ECMO. - Servicio/Unidad de anestesia con experiencia en el manejo de HP. - Servicio/Unidad de medicina interna. - Servicio/Unidad de neumología. - Unidad para el estudio de la patología del sueño. - Servicio/Unidad de digestivo. - Servicio/Unidad de reumatología. - Servicio/Unidad de nefrología. - Servicio/Unidad de enfermedades infecciosas con experiencia en HIV. - Servicio/Unidad de pediatría, con experiencia en la atención de enfermedades metabólicas congénitas y nutrición.

	- Servicio/Unidad de pediatría, con experiencia en la atención de enfermedades metabólicas congénitas y nutrición. - Servicio/Unidad de cirugía pediátrica. - Servicio/Unidad de ginecología y obstetricia, con experiencia en contracepción y embarazo de alto riesgo. - Servicio/Unidad de diagnóstico por imagen, con capacidad para realizar estudios de imagen cardiaca. Contará con RM cardiaca, arteriografía pulmonar y TC multidetector. - Servicio/Unidad de medicina nuclear que realice gammagrafía ventilación perfusión. - Servicio/Unidad de psiquiatra y/o psicología clínica. - Servicio/Unidad de genética. - Servicio/Unidad de rehabilitación, con al menos un fisioterapeuta con experiencia en el manejo de pacientes con HP. - Servicio/Unidad de trabajadores sociales. - Programa, autorizado por la dirección del centro, para el transporte y acomodación de los pacientes de alto riesgo, en coordinación con el Servicio de Urgencias y unidades de transporte. - Disponibilidad de un programa de trasplante pulmonar, cardiopulmonar y hepático autorizado de acuerdo con el RD 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad, que permita dar respuesta y continuidad a necesidades derivadas del tratamiento de los pacientes con hipertensión pulmonar e hipertensión portopulmonar (complicaciones o mala evolución).
► **Seguridad del paciente** La seguridad del paciente es uno de los componentes fundamentales de la gestión de la calidad. Más allá de la obligación de todo profesional de no hacer daño con sus actuaciones, la Unidad debe poner en marcha iniciativas y estrategias para identificar y minimizar los riesgos para los pacientes que son inherentes a la atención que realiza:	- La Unidad tiene establecido un procedimiento de identificación inequívoca de las personas atendidas en la misma, que se realiza por los profesionales de la unidad de forma previa al uso de medicamentos de alto riesgo, realización de procedimientos invasivos y pruebas diagnósticas. - La Unidad cuenta con dispositivos con preparados de base alcohólica en el punto de atención y personal formado y entrenado en su correcta utilización, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. El Centro realiza observación de la higiene de manos con preparados de base alcohólica, siguiendo la metodología de la OMS, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. - La Unidad conoce, tiene acceso y participa en el sistema de notificación de incidentes relacionados con la seguridad del paciente de su hospital. El hospital realiza análisis de los incidentes, especialmente aquellos con alto riesgo de producir daño. - La Unidad tiene implantado un programa de prevención de bacteriemia por catéter venoso central (BCV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos). - La Unidad tiene implantado un programa de prevención de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos). - La Unidad tiene implantado el programa de prevención de infección urinaria por catéter (ITU-SU). - La Unidad tiene implantada una lista de verificación de prácticas quirúrgicas seguras (aplicable en caso de unida-des con actividad quirúrgica). - La Unidad tiene implantado un procedimiento para garantizar el uso seguro de medicamentos de alto riesgo. - La Unidad tiene implantado un protocolo de prevención de úlceras de decúbito (aplicable en caso de que la unidad atienda pacientes de riesgo).

► **Existencia de un sistema de información adecuado:** (Tipo de datos que debe contener el sistema de información para permitir el conocimiento de la actividad y la evaluación de la calidad de los servicios prestados)	- Se recomienda la participación de la Unidad en el registro español de hipertensión pulmonar adultos y población pediátrica (REHAP/REHIPED). - El hospital, incluida la Unidad de referencia, deberá codificar con la CIE.10.ES e iniciar la recogida de datos del registro de altas de acuerdo a lo establecido en el Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada (RAE-CMBD). • Cumplimentación del RAE-CMBD de alta hospitalaria en su totalidad. - La Unidad dispone de un registro de paciente con HP, que al menos debe contar con: • Código de Identificación Personal. • Nº historia clínica. • Fecha nacimiento. • Sexo. • País de nacimiento. • Código postal y municipio del domicilio habitual del paciente. • Régimen de financiación. • Fecha y hora de inicio de la atención. • Fecha y hora de la orden de ingreso. • Tipo de contacto (Hospitalización, Hospitalización a domicilio, Hospital de día médico, Cirugía ambulatoria, Procedimiento ambulatorio de especial complejidad, Urgencias). • Tipo de visita (Contacto inicial, Contacto sucesivo). • Procedencia (atención primaria; servicios del propio hospital; otros servicios; servicios de otro hospital/centro sanitario; iniciativa del paciente; emergencias médicas ajenas a los servicios; centro sociosanitario; orden judicial). • Circunstancias de la atención (No programado, Programado). • Servicio responsable de la atención. • Fecha y hora de finalización de la atención. • Tipo de alta (Domicilio, Traslado a otro hospital, Alta voluntaria, Exitus, Traslado a centro sociosanitario). • Dispositivo de continuidad asistencial (No precisa, Ingreso en hospitalización en el propio hospital, Hospitalización a domicilio, Hospital de día médico, Urgencias, Consultas). • Fecha y hora de intervención. • Ingreso en UCI. • Días de estancia en UCI. • Diagnóstico principal (CIE 10 ES): - Tipo de HP. • Marcador POA1 del diagnóstico principal. • Diagnósticos secundarios (CIE 10 ES): - Comorbilidad. • Marcador POA2 de los diagnósticos secundarios. • Procedimientos realizados en el centro (CIE 10 ES): - Procedimientos diagnósticos: tipo de procedimiento y fecha de realización, estado hemodinámico. - Procedimientos terapéuticos: tipo de procedimiento y fecha de realización. • Procedimientos realizados en otros centros (CIE 10 ES).

	• Complicaciones (CIE 10 ES). • Seguimiento del paciente. ***La unidad debe disponer de los datos precisos que deberá remitir a la Secretaría del Comité de Designación de CSUR del Sistema Nacional de Salud para el seguimiento anual de la unidad de referencia.***
► **Indicadores de procedimiento y resultados clínicos del CSUR [b]:** (Por ejemplo: % de pacientes curados tras la aplicación de un determinado tratamiento, % de complicaciones admisibles en la realización del procedimiento y tipo de éstas, mortalidad, etc.)	Los indicadores se concretarán con las Unidades designadas. - La Unidad cuenta con los siguientes **protocolos:** • Protocolos normalizados de trabajo que se revisan, auditan y actualizan con una periodicidad preestablecida. Los protocolos son conocidos y utilizados con rigurosidad por todos los profesionales del CSUR. El coordinador de la Unidad es el responsable de la actualización y de promocionar su cumplimiento. • Protocolo de derivación de pacientes, consensuado entre los CSUR designados y con las Unidades que habitualmente atienden a los pacientes. - La Unidad mide los siguientes **indicadores:** • Mortalidad hospitalaria (x 100): Pacientes con hipertensión pulmonar fallecidos tras intervención / Total pacientes con hipertensión pulmonar intervenidos. • Mortalidad hospitalaria en endarterectomía (x 100): Pacientes con hipertensión pulmonar fallecidos tras en-darterectomía / Total pacientes intervenidos a los que se ha realizado una endarterectomía.

b Los estándares de procedimiento y resultados clínicos, consensuados por el grupo de expertos, se valorarán, en principio por el Comité de Designación, en tanto son validados según se vaya obteniendo más información de los CSUR. Una vez validados por el Comité de Designación se acreditará su cumplimiento, como el resto de criterios, por la Subdirección de Calidad y Cohesión.

Anexo E. Artículos excluidos

CITA	CAUSA DE EXCLUSIÓN
Dardi F, Rotunno M, Guarino D, Suarez SM, Niro F, Loforte A, et al. Comparison of different treatment strategies in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single centre real-world experience. Int J Cardiol. 2023;391:131333.	Tecnología inapropiada
Ewert R, Ittermann T, Schmitt D, Pfeuffer-Jovic E, Stucke J, Tausche K, et al. Prognostic Relevance of Cardiopulmonary Exercise Testing for Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. J Cardiovasc Dev Dis. 2022;9(10):333.	Población inapropiada
Shimahara Y, Suzuki S, Fujiyoshi T, Honda S, Koizumi N, Yamashita J, et al. Balloon pulmonary angioplasty followed by pulmonary endarterectomy: Combination treatment for high-surgical-risk patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg. 2023;36(3):ivad031.	Diseño inapropiado del estudio
Velázquez Martín M, Maneiro Melón N, Albarrán González-Trevilla A, Sarnago Cebada F, Huertas Nieto S, et al. Balloon pulmonary angioplasty can be an effective and safe therapeutic option in non-surgical elderly patients. Front Cardiovasc Med. 2022;9:1001518.	Diseño inapropiado del estudio
Nagai T, Ikeda N, Iijima R, Hara H, Nakamura M. Impact and safety of balloon pulmonary angioplasty for elderly patients. Pulm Circ. 2022;12(1):e12009.	Comparador inapropiado
Kazmirczak F, Prisco SZ, Knoper R, Huddleston S, Raveendran G, Pritzker M, et al. Effect of Combination of Balloon Pulmonary Angioplasty and Medical Therapy on Reverse Right Ventricular Remodeling and Hemodynamics in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. J Invasive Cardiol. 2023;35(6):E312-20.	Tecnología inapropiada
Wiedenroth CB, Rolf A, Steinhaus K, Adameit MSD, Kriechbaum SD, Haas M, et al. Riociguat and balloon pulmonary angioplasty improve prognosis in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary Hypertension. J Heart Lung Transplant. 2023;42(1):134-9.	Tecnología inapropiada
Ruaro B, Confalonieri P, Caforio G, Baratella E, Pozzan R, Tavano S, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: An Observational Study. Medicina (Kaunas). 2022;58(8):1094.	Diseño inapropiado del estudio
Zhao QH, Gong SG, He J, Yuan P, Wu WH, Luo CJ, et al. Balloon pulmonary angioplasty combined with riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (PRACTICE study): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 20217;22(1):957	Tipo de publicación inapropiado
Taniguchi Y, Matsuoka Y, Onishi H, Yanaka K, Emoto N, Nakai H, et al. The role of balloon pulmonary angioplasty and pulmonary endarterectomy: Is chronic thromboembolic pulmonary hypertension still a life-threatening disease? Int J Cardiol. 2021;326:170-7.	Diseño inapropiado del estudio
Kalra R, Duval S, Thenappan T, Raveendran G, Pritzker M, Prisco SZ, et al. Comparison of Balloon Pulmonary Angioplasty and Pulmonary Vasodilators for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sci Rep. 2020;10(1):8870.	Diseño inapropiado del estudio
Siennicka A, Darocha S, Banaszkiewicz M, Kędzierski P, Dobosiewicz A, Błaszczak P, et al. Treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in a multidisciplinary team. Ther Adv Respir Dis. 2019;13:1753466619891529.	Tecnología inapropiada
Wang W, Wen L, Song Z, Shi W, Wang K, Huang W. Balloon pulmonary angioplasty vs riociguat in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. Clin Cardiol. 2019;42(8):741-52.	Diseño inapropiado del estudio
Tanabe N, Kawakami T, Satoh T, Matsubara H, Nakanishi N, Ogino H, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review. Respir Investig. 2018;56(4):332-41.	Diseño inapropiado del estudio

CITA	CAUSA DE EXCLUSIÓN
Phan K, Jo HE, Xu J, Lau EM. Medical Therapy Versus Balloon Angioplasty for CTEPH: A Systematic Review and Meta-Analysis. Heart Lung Circ. 2018;27(1):89-98.	Diseño inapropiado del estudio
Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Adameit MSD, Breithecker A, Haas M, Kriechbaum S, et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Pulm Circ. 2018;8(3):2045894018783996.	Diseño inapropiado del estudio
Multicenter Randomized controlled trial based on Balloon Pulmonary Angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019549; 2015.	Tipo de publicación inapropiado
Jais X, Brenot P, Bouvaist H, Canuet M, Chabanne C, Chaouat A, et al. Bpa and riociguat for the management of inoperable CTEPH: results of the extension study following the race randomized controlled trial (RCT). Am J Respir Crit Care Med; 2021;203.	Tipo de publicación inapropiado
Efficacy and safety of refined balloon pulmonary angioplasty combined with riociguat in the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single center, open label, prospective, optimal, randomized, parallel controlled clinical study (PRACTICE study). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032403; 2020.	ECA en marcha