

Amotosalèn per inactivació de patògens en la teràpia transfusional

Laura Navarro¹, Miguel Lozano², Lluís Puig³, Cari Almazán¹

¹Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM). Barcelona; ²Hospital Clínic de Barcelona; ³Banc de Sang i Teixits. Barcelona.

Nota: Adaptació de l'informe: Amotosalèn (Intercept®) per inactivació de patògens per teràpia transfusional. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2009.

Introducció

En els darrers anys s'ha produït un augment de les mesures de seguretat per reduir el risc associat a la transfusió de sang o d'algun dels seus components^{1,2}. En aquestes mesures s'inclou l'ús del plasma fresc sotmès a quarantena, les tècniques d'inactivació de patògens com la inactivació fotodinàmica amb blau de metilè i el mètode solvent-detergent. Més recentment, s'estan introduint noves tècniques d'inactivació de patògens en plasma i en plaquetes com l'amotosalèn més llum ultraviolada (UVA) (Intercept®) i la riboflavina més UVA (Mirasol®). Cal tenir en compte, però, que en la seguretat de la transfusió també intervé la correcta indicació de la transfusió i la valoració del component sanguini més adequat segons les necessitats del pacient³⁻⁵.

De fet, encara que s'ha progressat en la reducció del risc de transmissió de patògens associats a la transfusió, continua havent-hi risc de transmissió de virus, bacteris, protozous i prions. En aquest risc s'inclouen virus per als quals existeixen proves de cribratge i patògens per als quals la prova no està disponible o bé no es realitza de forma rutinària^{1,3}. A més, la contínua aparició o reaparició d'infeccions transmissibles per transfusió i la demora entre el primer reconeixement del risc de transfusió i l'aplicació d'una estratègia preventiva podria produir una nova pandèmia tal com va succeir amb el virus del VIH². Així doncs, si no es prenen les mesures de seguretat adequades pot haver-hi perill de transmissió per transfusió del virus del Nil Occidental, el virus Chikungunya, el virus de la grip, la malària, el dengue i la malaltia de Chagas, entre d'altres.

A Catalunya, durant l'any 2007 el nombre total de components transfosos va ser de 388.716. Es van realitzar 617 notificacions, de les quals 14 van correspondre a complicacions infeccioses (7 sospites de contaminació bacteriana i 7 sospites d'infecció vírica transmesa per la transfusió). D'aquestes, en un cas es va confirmar la presència de *Klebsiella pneumoniae* i en els altres casos es va poder excloure la sang com a mitjà de transmissió de la infecció⁶. Un altre aspecte a tenir en compte per augmentar la seguretat del pacient és fer una correcta prescripció del component sanguini segons les seves necessitats i així poder disminuir els errors en l'administració dels components sanguinis. L'any 2007 a Catalunya es van produir un total de 27 errors de prescripció (8 incidents i 19 quasi incidents). La majoria d'aquests errors es van produir per no prescriure la indicació d'irradiació dels components destinats a malalts que requerien aquesta especificació (14 dels 27 errors registrats)⁶. Hi ha estudis internacionals que posen de manifest un percentatge elevat de prescripcions de transfusió de plaquetes no indicades (43%)⁷ segons els estàndards establerts.

Finalment, cal destacar que no està establert quina és la millor tècnica d'inactivació de patògens a prescriure segons la malaltia o característiques especials del pacient.

Descripció de la tecnologia Intercept® Blood System per a plaquetes i plasma

El mètode Intercept® (Cerus Co, Comcord, EUA) d'inactivació de patògens es basa en l'addició d'amotosalèn al plasma fresc o concentrat de plaquetes i la posterior il·luminació en UVA. Actua sobre l'ADN i l'ARN dels patògens impedit la seva replicació. La combinació d'amotosalèn i UVA ha mostrat la capacitat d'inactivar un ampli ventall de patògens (virus, bacteris i protozous) tant per a animals com per a humans^{8,9}. A més, l'amotosalèn i UVA ha mostrat ser eficaç en la inactivació dels limfòcits T presents en els concentrats de plaquetes¹⁰. Caldria destacar que Intercept® té certificació de marca CE amb data de 2002 per al tractament de plaquetes i de 2006 per al plasma.

El tractament del plasma amb amotosalèn i UVA afecta les diferents proteïnes del plasma. Atès que el plasma

Correspondència: Laura Navarro
Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM)
C/ Roc Boronat, 81-95, 2a planta
08005 Barcelona
Tel. 93 551 39 43
Fax: 93 551 75 10
Adreça electrònica: lnavarro@aatrm.catsalut.net
Pàgina web: www.aatrm.net

s'administra a malalts amb alteracions de l'hemostàsia, s'ha estudiat àmpliament el descens dels factors de la coagulació i dels seus inhibidors fisiològics. A més, dels estudis preclínic en plaquetes cal destacar que el grup de l'Hospital Clínic de Barcelona ha fet diversos estudis *in vitro* simulant les condicions fisiològiques en les que les plaquetes desenvolupen la seva funció hemostàtica. Reproduint de forma experimental, en el laboratori, les condicions fisiològiques *in vivo* han descrit que les plaquetes tractades amb amotosalèn i després de set dies de conservació, són capaces de cobrir una superfície més gran d'artèria que les plaquetes control¹¹. Tanmateix, l'anàlisi de la recuperació i supervivència de plaquetes feta en voluntaris sans va demostrar un lleu però significatiu descens d'aquests dos paràmetres en administrar plaquetes tractades amb amotosalèn¹².

Un aspecte de gran transcendència és la teòrica toxicitat com a conseqüència de la possibilitat de produir mutacions i el consegüent efecte teratogènic i carcinogènic, atès que l'amotosalèn interacciona amb els àcids nucleics. Cal remarcar que la tècnica emprada, tan per al tractament del plasma com de les plaquetes, incorpora un sistema per eliminar l'amotosalèn residual així com els seus derivats secundaris a la il·luminació amb UVA¹³. En aquest sentit, es va estudiar en ratolins l'efecte del amotosalèn a dosis superiors a les usades en transfusió i no va provocar la formació de tumors¹³.

Objectiu

Analitzar el coneixement científic disponible amb relació a l'eficàcia, l'efectivitat i la seguretat de la tecnologia d'amotosalèn més llum ultraviolada per a la inactivació de patògens en plasma i en les plaquetes per a teràpia transfusional.

Metodologia

Es va dur a terme una revisió sistemàtica de l'evidència científica disponible fins a l'abril de 2009. Es van consultar les bases de dades bibliogràfiques Pubmed/Medline, Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), Health Technology Assessment (HTA) Database, Tripdatabase. Es van seleccionar assajos clínics aleatoritzats. Dos revisors de forma independent van valorar la qualitat metodològica, la classificació de l'evidència i els graus de recomanació dels estudis segons els criteris de l'*Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN). Finalment, van fer una síntesi de l'evidència científica.

Es va revisar manualment la bibliografia dels articles seleccionats per identificar possibles estudis no inclosos

en l'estratègia de cerca anterior. A més, es van consultar les webs de la societat espanyola de transfusió sanguínia i dels centres de transfusió espanyols.

D'altra banda, per tal de conèixer la situació actual a Espanya de les tècniques utilitzades en la inactivació de patògens en plasma i plaquetes, i ateses les diverses polítiques de transfusió que se segueixen a les comunitats autònomes (CA), l'AATRM va contactar amb un centre de transfusió a cada CA. Se'ls va demanar que ens proporcionessin informació sobre els tipus de tècniques d'inactivació de patògens en plasma i plaquetes que utilitzaven a la seva CA.

Resultats

En la cerca bibliogràfica es van identificar 61 referències (sense duplicats), de les quals se'n van seleccionar sis: tres assajos clínics aleatoritzats controlats (ACA)¹⁴⁻¹⁶ per a plaquetes i dos ACA^{17,18} i un estudi quasi experimental¹⁹ per a plasma. També, es van seleccionar tres estudis d'hemovigilància²⁰⁻²². En general, la qualitat metodològica dels estudis clínics amb amotosalèn ha estat considerada bona.

Eficàcia i seguretat

A la Taula 1 es presenten els resultats principals d'eficàcia del estudis amb amotosalèn.

Els estudis euroSPRITE¹⁴ (n = 103) i Janetzko et al.¹⁵ (n = 43) van valorar la recuperació posttransfusional de les plaquetes tractades i en l'estudi SPRINT¹⁶ (n = 645) es va investigar els efectes clínics de les plaquetes tractades en la prevenció i tractament dels episodis hemorràgics en malalts trombocitopènics. Per tal d'avaluar l'eficàcia, els dos primers van utilitzar l'increment del recompte (IR) posttransfusional i l'IR corregit (IRC) a l'hora com a variable principal de resultat, i l'altre el percentatge de malalts amb sagnat grau ≥ 2 de l'Organització Mundial de la Salut.

L'estudi euroSPRITE¹⁴ va trobar que l'IR a l'hora era significativament inferior al grup intervenció que al grup control (diferència mitjana $8,3 \times 10^9/L$; p = 0,03). La diferència observada en l'IRC a l'hora no va ser estadísticament significativa (diferència mitjana de 1.800 (IC 95%: -400 a 4.100)). A l'estudi de Janetzko et al.¹⁵, a l'hora de la transfusió no va haver-hi diferència estadísticament significativa entre els grups en l'IR (intervenció $23,8 \times 10^9/L$ vs. control $31,2 \times 10^9/L$; p = 0,16) i l'IRC (intervenció $11,6 \times 10^9/L$ vs. control $15,1 \times 10^9/L$; p = 0,11). La quantitat de plaquetes transfoses per dosi ($\times 10^{11}$) va ser similar en els dos grups (intervenció $4,1 \pm 1,2$ vs. control $3,8 \pm 0,4$). En la valoració de l'hemostàsia feta en l'estudi SPRINT¹⁶, es va observar que el percentatge de malalts amb sagnat grau ≥ 2 durant el període d'estudi va ser molt similar en els dos grups (intervenció 58,5% vs. control 57,5%).

TAULA 1. Resultats principals d'eficàcia dels estudis amb amotosalèn

Estudi	Participants i intervenció	Variable principal d'eficàcia (grup intervenció vs. grup control)
Plaquetes		
EuroSPRITE ¹⁴ Multicèntric, prospectiu, aleatoritzat, doble cegament	N = 103 pacients Grups: - <i>Intervenció</i> (n = 52): CP leucorreduïts per filtració preparats a partir de 5 o 6 capes leucoplaquetàries tractats amb amotosalèn i UVA - <i>Control</i> (n = 51): el mateix tipus de CP	<i>IR a l'hora</i> * (mitjana x10 ⁹ /L): 27,5 ±13,5 vs. 35,8 ± 23,3 (diferència mitjana 8,3; p = 0,03) <i>IRC a l'hora</i> *: 13.100 ± 5.400 vs. 14.900 ± 6.200 (diferència mitjana 1.800 (IC 95%: -400 a 4.100))
Janetzko ¹⁵ Multicèntric, prospectiu, aleatoritzat, doble cegament	N = 43 pacients Grups: - <i>Intervenció</i> (n = 21): CP obtinguts en Amicus tractats amb amotosalèn i UVA - <i>Control</i> (n = 22): CP obtinguts per afèresi en separador Amicus	<i>IR a l'hora</i> [†] (mitjana x10 ⁹ /L): 23,8 vs. 31,2 (p = 0,16) <i>IRC a l'hora</i> [†] (mitjana x10 ⁹ /L): 11,6 vs. 15,1 (p = 0,11)
SPRINT ¹⁶ Multicèntric, prospectiu, aleatoritzat, doble cegament	N = 645 pacients Grups: - <i>Intervenció</i> (n = 318): CP resuspesos en solució additiva (65%) i plasma (35%) i tractats amb amotosalèn i UVA - <i>Control</i> (n = 327): CP en plasma preparats en separador Amicus	<i>Sagnat grau ≥ 2</i> : 58,5% vs. 57,5% (p < 0,01 [‡])
Plasma		
Mintz ¹⁷ Multicèntric, prospectiu, aleatoritzat, doble cegament	N = 121 pacients Grups: - <i>Intervenció</i> (n = 60): PFC obtingut de sang total o per afèresi tractats amb amotosalèn i UVA i tornat a congelar - <i>Control</i> (n = 61): PFC obtingut de sang total o per afèresi	<i>Resposta del PT a la transfusió</i> (mitjana del canvi ajustat per dosi s/mL/kg): 0,32 vs. 0,35 (p = 0,676) <i>Resposta del TTPa a la transfusió</i> (mitjana del canvi ajustat per dosi s/mL/kg): 0,32 vs. 0,37 (p = 0,398) No hi va haver diferències quan es van analitzar els subgrups formats per la mostra sotmesa a trasplantament ortotòpic de fetge i els que no
Alarcón ¹⁹ Quasi experimental (pre-post) sense grup control	N = 33 pacients (2 pacients amb dèficit de fibrinogen, 3 de FII, 7 de FV, 3 de FVII, 1 de FX, 11 de FXI, 3 de FXIII i 3 de proteïna C) 77 transfusions <i>Intervenció</i> (n = 33): PFC obtingut de sang total o per afèresi tractats amb amotosalèn i UVA	<i>Recuperació factors de coagulació</i> : Va oscil·lar entre un 32 i un 100%. Valors similars als de referència, excepte en dos casos: - fibrinogen: 32,7% (valor de referència 50%) i - factor VII: 53,2% (valor referència 100%).
Mintz ¹⁸ Multicèntric, prospectiu, aleatoritzat, doble cegament	N = 35 pacients amb PTT Grups: - <i>Intervenció</i> (n = 17): RP diaris entre 1 i 1,5 volums plasmàtics amb PFC tractat amb amotosalèn i UVA - <i>Control</i> (n = 18): RP diaris entre 1 i 1,5 volums plasmàtics amb PFC separat de sang total o per afèresi com a solució de reposició	<i>Remissió als 30 dies</i> : 82,4% vs. 88,9% (p = 0,658)

CP: concentrat de plaquetes; UVA: llum ultraviolada; IR: increment del recompte; IRC: increment del recompte corregit, PFC: plasma fresc congelat; PT: temps de protrombina; TTPa: temps de tromboplastina parcial activat, PTT: Púrpura trombocitopènica trombòtica; RP: recanvi plasmàtic; IC 95%: interval de confiança del 95%.

IRC = [(recompte posttransfusional – recompte pretransfusional + superfície corporal (m²)] / dosi de plaquetes transfoses (x 10¹¹)

*: Per minimitzar l'efecte de la variable número de transfusions de plaquetes en el IR i el IRC a 1 hora van ser calculats sols amb les vuit primeres transfusions. Però no s'especifica si les vuit primeres transfusions considerades per a aquest càlcul estan preparades seguint el protocol, o bé s'utilitza les transfusions preparades dins i fora del protocol.

†: Calculats amb les vuit primeres transfusions i preparades seguint el protocol.

‡: Basat en una prova de no inferioritat amb un marge de no inferioritat de 0,125. Per a aquest mètode un valor de P inferior a 0,05 indica que el grup amb TFQ va ser no inferior a control.

En relació amb el plasma, a l'estudi de Minz et al.¹⁷ realitzat en pacients amb coagulopatia adquirida (n = 121) es va observar que en l'anàlisi de les variacions del temps de protrombina (TP) i del temps de trombo-plastina parcial activat (TTPa) ajustats a la dosi de plasma administrat i al pes del malalt, no hi ha diferències entre la resposta a la transfusió del grup intervenció respecte al grup control. D'altra banda, en l'efecte clínic hemostàtic va ser similar en els dos grups d'estudi.

L'estudi quasi experimental d'Alarcon et al.¹⁹ es va incloure en la nostra revisió atès que s'hi tractaven pacients (n = 33) amb coagulopaties congènites poc freqüents. Va estudiar la recuperació i la cinètica ($t_{1/2}$) dels factors de coagulació: fibrinogen, FII, FV, FVII, FX, FXIII i Proteïna C, així com l'evolució del TP i del TTPa. La recuperació del fibrinogen i del FVII així com la $t_{1/2}$ del fibrinogen i del FII van ser sensiblement inferiors als valors de referència. En tots els casos els valors del TP i del TTPa van millorar significativament després de la transfusió de plasma. La resposta clínic a les transfusions terapèutiques o profilàctiques va ser en tots els casos adequada.

D'altra banda, l'administració de plasma fresc tractat amb amotosalèn en els recanvis plasmàtics en malalts amb púrpura trombocitopènica trombòtica (n = 35) es va avaluar en l'estudi de Mintz et al.¹⁸. En aquest estudi es va observar que el nombre de malalts que van aconseguir la remissió als 30 dies de tractament no va ser significativament diferent entre el grup intervenció i el grup control. La incidència de remissió entre els dies 30 i 60 va ser la mateixa. El volum de plasma tractat i la quantitat de recanvis plasmàtics en cada grup no varen ser significativament diferents.

En general, els efectes adversos relacionats amb el tractament, el efectes adversos greus i les morts observades durant el tractament van ser també similars en els dos grups.

Hemovigilància de l'amotosalèn

Han estat publicats tres treballs prospectius, observacionals en què s'analitzen els efectes desfavorables de les transfusions de concentrats de plaquetes tractats amb amotosalèn: dos en població adulta^{20,21} i un en població adulta i pediàtrica²², amb un total de 14.493 transfusions de concentrats de plaquetes tractats amb amotosalèn.

Els dos primers estudis^{20,21} corresponen a dues cohorts diferents de 5.106 transfusions (651 pacients) i 7.437 (1.400 pacients). El procés d'hemovigilància va ser actiu i es van reportar tots els efectes desfavorables en les 24 hores següents a la transfusió. La població estudiada va ser adulta i el diagnòstic de base més freqüent va ser malaltia oncològica/hematològica entre el 53 i el 58% dels pacients. En tots els casos els concentrats de plaque-

tes van ser leucorreduïts i es van irradiar segons el diagnòstic del receptor.

En el treball sobre 5.106 transfusions²⁰, es van descriure 75 efectes desfavorables atribuïts a 42 (0,8%) transfusions de plaquetes que es van administrar a 32 (4,9%) malalts. En el segon treball, sobre 7.437 transfusions²¹, es van descriure 94 efectes desfavorables atribuïts a l'administració de concentrats de plaquetes que en cap cas van ser qualificats de seriosos. Aquestes manifestacions clíniques es van produir en 55 (1,2%) transfusions administrades a 39 (2,7%) malalts. En ambdós estudis l'existència prèvia de transfusions de plaquetes es va acompanyar de més efectes desfavorables. La irradiació no va condicionar la presència de complicacions.

D'altra banda, es va fer un estudi d'hemovigilància dels concentrats de plaquetes administrats a l'illa de la Reunion durant l'epidèmia del virus Chikungunya en població adulta i pediàtrica²². Es va fer un seguiment de tots els malalts, el dia abans de la transfusió i durant 7 dies després. Durant el període analitzat es varen administrar 1.950 concentrats de plaquetes a 427 pacients. La població de receptors estava formada per 335 adults (> 18 anys) que van rebre 1.372 transfusions, 51 pediàtrics (entre 1 i 18 anys) amb 487 transfusions (91 transfusions administrades a menors d'un any). El 29% dels malalts estaven afectats de malalties oncohematològiques i van rebre el 61% de les transfusions. El 53% dels malalts tenien una història prèvia de transfusions.

En 19 transfusions, a 15 malalts, es varen identificar efectes adversos. Però únicament en 10 d'aquestes, ocorregudes en 8 malalts, es van considerar reaccions agudes secundàries a la transfusió de plaquetes. En cap cas es va tractar un efecte secundari sever. Malgrat que una part molt important de les transfusions de plaquetes es van administrar a malalts oncohematològics, tractats amb fàrmacs immunosupressors, no es van evidenciar infeccions per virus Chikungunya.

Descripció de la difusió de la tecnologia

Després de l'autorització de la Unió Europea a la inactivació de patògens amb amotosalèn més UVA (Intercept®) en plasma i plaquetes, i posterior distribució per Grifols, algunes CA han optat per incorporar-ho.

A Espanya, aproximadament el 61% de les CA utilitzen el plasma inactivat amb blau de metilè, mentre que la resta de CA fan servir el plasma fresc congelat sotmès a quarantena. Només en el centre de transfusió de la Creu Roja Espanyola de Madrid utilitzen l'amotosalèn en el plasma. Respecte a les plaquetes, un 77% de CA no utilitzen cap tècnica d'inactivació de patògens i el 33% restant utilitzen l'amotosalèn com a tècnica d'inactivació de patògens.

A diferència d'Espanya, a la resta de la Unió Europea s'ha optat majoritàriament per l'ús del plasma tractat amb solvent-detergent i per plasma fresc congelat sotmès a quarantena. Així, per exemple, a Portugal l'ús de plasma inactivat amb solvent detergent és del 70% mentre que el de plasma fresc congelat sotmès a quarantena del 30%. Cal destacar que a França, a partir de juny de 2008, es va reemplaçar el plasma fresc congelat sotmès a quarantena per la inactivació de patògens amb blau de metilè. A més, aproximadament un 5% de les unitats de plasma per transfusió són tractades amb amotosalèn. D'altra banda, a la Unió Europea, l'ús de l'amotosalèn per a la inactivació de patògens en les plaquetes és poc habitual a data de març de 2008. No obstant això, a abril de 2009 la Creu Roja Belga Francòfona (30% de les plaquetes del país) ha decidit aplicar amotosalèn al 100% de les plaquetes.

Discussió

Segons els resultats d'aquesta revisió sistemàtica, la utilització de l'amotosalèn en la inactivació de patògens en plasma i plaquetes per a ús transfusional és eficaç i segur. A més, en els resultats d'hemovigilància posteriors a la seva comercialització es va observar bona tolerància per part dels malalts en un total de 14.493 transfusions de concentrats de plaquetes tractats amb amotosalèn. Per tant, amb aquest mètode d'inactivació es podrien beneficiar tots aquells pacients sotmesos a suport transfusional amb plaquetes o plasma com trombocitopènies centrals, alteracions congènites i adquirides de la coagulació i aquells amb púrpura trombocitopènica trombòtica tractats amb recanvis plasmàtics. No obstant això, no s'ha identificat en quins casos és millor prescriure plasma o plaquetes inactivades amb amotosalèn respecte d'altres tipus d'inactivació de patògens.

La qualitat metodològica dels ACA¹⁴⁻¹⁸ que avaluen l'eficàcia i la seguretat de l'amotosalèn en la inactivació de patògens en plasma i plaquetes per a ús transfusional ha estat considerada bona. En els estudis clínics s'ha demostrat que en transfondre quantitats similars de plaquetes en el grup control i en el grup intervenció, no hi ha diferències estadísticament significatives en la recuperació posttransfusional de les plaquetes. A més, han mostrat que el tractament d'amotosalèn no altera la capacitat hemostàtica de les plaquetes. Amb relació al plasma, en malalts amb púrpura trombocitopènica trombòtica i coagulopaties adquirides es demostra que l'eficàcia de l'administració de plasma fresc tractat amb amotosalèn no és significativament inferior a la del plasma fresc no tractat.

En general, els efectes adversos relacionats amb el tractament, el efectes adversos greus i les morts observades durant el tractament van ser també similars en els dos grups.

A Espanya el mètode Intercept per inactivar concentrats de plaquetes es fa servir a sis CA, mentre que per inactivar plasma només es fa servir en una. Respecte a la resta de la Unió Europea, Intercept per a plaquetes es fa servir a França en 4 Centres Regionals de Transfusió i a Bèlgica a la part francòfona del país (el 30% del total de plaquetes que es fan servir al país).

També es considera una limitació d'aquest mètode d'inactivació el seu cost elevat. No obstant això, actualment des dels banc de sang s'estan desenvolupant estratègies per optimitzar el costos i reduir els preus.

Com a conseqüència de les característiques de l'amotosalèn quant a la inactivació de patògens i la reduïda toxicitat, els avantatges potencials d'aquest mètode són: 1) la inactivació de patògens actuals i potencialment els emergents; 2) la reducció del nombre de proves de cribratge de donants de plaquetes i plasma; 3) l'eliminació de la irradiació gamma dels productes sanguinis que s'utilitza per prevenir la malaltia de l'empelt contra l'hoste posttransfusional; i 4) l'increment del temps d'emmagatzematge de les plaquetes (de 5 a 7 dies) que facilita la seva utilització i gestió per part dels bancs de sang.

Cal destacar que en la cerca bibliogràfica realitzada no s'han identificat assajos clínics aleatoritzats que comparin amotosalèn amb altres tècniques d'inactivació de patògens en plasma ni en plaquetes. Tampoc no s'han identificat estudis que avaluin la qualitat de vida relacionada amb la salut (QVRS) dels pacients transfosos amb plasma o plaquetes tractades amb amotosalèn.

Actualment a Catalunya no s'utilitza cap sistema d'inactivació de patògens per a plaquetes (amotosalèn o riboflavina). Això s'ha de tenir en compte pel risc residual d'infecció causat per patògens coneguts per als quals es prenen mesures per al seu control. A més s'ha de considerar una sèrie de patògens potencials per als quals es prenen mesures específiques quan es detecten, com el cas de la malaltia de Chagas (en el darrer informe d'hemovigilància espanyol de 2007 s'han declarat 3 casos de transmissió d'infecció de *Trypanosoma Cruzi* per transfusió de plaquetes).

Pel que fa al plasma, a Catalunya es fa servir el blau de metilè com a sistema d'inactivació de patògens. Tot i així, l'ús de l'amotosalèn per a la inactivació de patògens és eficaç en plasma. Aquest mètode actua en les mateixes condicions que amb les plaquetes.

Finalment, un correcte maneig clínic dels pacients amb una correcta prescripció de la transfusió pot proporcionar una disminució en el nombre de transfusions innecessàries i, en conseqüència, una disminució dels riscos associats a les transfusions i dels costos associats. Aquesta situació dóna un ampli marge per millorar la

seguretat del pacients en disminuir els errors de prescripció i per reduir el cost de la transfusió. A Catalunya no es disposa d'aquesta informació que permetria elaborar les estratègies adequades per optimitzar aquests recursos.

Conflicte d'interès

El Dr. Miguel Lozano declara haver rebut finançament de beques d'investigació de Cerus Corporation i de CaridianBCT. La resta d'autors declara no tenir cap conflicte d'interès en relació a aquest estudi.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Webert KE, Cserti CM, Hannon J, Lin Y, Pavenski K, Pendergrast JM, et al. Proceedings of a consensus conference: pathogen inactivation-making decisions about new technologies. *Transfus Med Rev.* 2008;22(1):1-34.
2. Alter HJ. Pathogen reduction: a precautionary principle paradigm. *Transfus Med Rev.* 2008;22(2):97-102.
3. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. Madrid: Sociedad Española de Transfusión Sanguínea; 2006.
4. Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. Madrid: Boletín Oficial del Estado (BOE); núm.225, de 20/09/2005. p. 31288.
5. Orden SCO/322/2007, de 9 de febrero, por la que se establecen los requisitos de trazabilidad y de notificación de reacciones y efectos adversos graves de la sangre y de los componentes sanguíneos. Madrid: Boletín Oficial del Estado (BOE); núm.42, de 17/02/2007. p. 7010.
6. Muñoz-Díaz E. L'hemovigilància a Catalunya. Barcelona: Banc de Sang i Teixits. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2007.
7. García de Villaescusa R, Barallobre J, Staginnus U. Coste efectividad de las transfusiones de componentes plaquetarios preparados con tratamiento de inactivación de patógenos en España. *Rev Esp Econ Salud.* 2003;2(3):166-75.
8. Bryant BJ, Klein HG. Pathogen inactivation: the definitive safeguard for the blood supply. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(5):719-33.
9. McCullough J. Pathogen inactivation: a new paradigm for preventing transfusion-transmitted infections. *Am J Clin Pathol.* 2007;128(6):945-55.
10. Grass JA, Hei DJ, Metchette K, Cimino GD, Wiesehahn GP, Corash L, et al. Inactivation of leukocytes in platelet concentrates by photochemical treatment with psoralen plus UVA. *Blood.* 1998;91(6):2180-8.
11. Lozano M, Galan A, Mazzara R, Corash L, Escolar G. Leukoreduced buffy coat-derived platelet concentrates photochemically treated with amotosalen HCl and ultraviolet A light stored up to 7 days: assessment of hemostatic function under flow conditions. *Transfusion.* 2007;47(4):666-71.
12. Snyder E, Raife T, Lin L, Cimino G, Metzel P, Rheischmidt M, et al. Recovery and life span of 111indium-radiolabeled platelets treated with pathogen inactivation with amotosalen HCl (S-59) and ultraviolet A light. *Transfusion.* 2004;44(12):1732-40.
13. Tice RR, Gatehouse D, Kirkland D, Speit G. The pathogen reduction treatment of platelets with S-59 HCl (Amotosalen) plus ultraviolet A light: genotoxicity profile and hazard assessment. *Mutat Res.* 2007;630(1-2):50-68.
14. Van Rhenen D, Gulliksson H, Cazenave JP, Pamphilon D, Ljungman P, Kluter H, et al. Transfusion of pooled buffy coat platelet components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment: the euroSPRITE trial. *Blood.* 2003;101(6):2426-33.
15. Janetzko K, Cazenave JP, Kluter H, Kientz D, Michel M, Beris P, et al. Therapeutic efficacy and safety of photochemically treated apheresis platelets processed with an optimized integrated set. *Transfusion.* 2005;45(9):1443-52.
16. McCullough J, Vesole DH, Benjamin RJ, Slichter SJ, Pineda A, Snyder E, et al. Therapeutic efficacy and safety of platelets treated with a photochemical process for pathogen inactivation: the SPRINT Trial. *Blood.* 2004;104(5):1534-41.
17. Mintz PD, Bass NM, Petz LD, Steadman R, Streiff M, McCullough J, et al. Photochemically treated fresh frozen plasma for transfusion of patients with acquired coagulopathy of liver disease. *Blood.* 2006;107(9):3753-60.
18. Mintz PD, Neff A, MacKenzie M, Goodnough LT, Hillyer C, Kessler C, et al. A randomized, controlled Phase III trial of therapeutic plasma exchange with fresh-frozen plasma (FFP) prepared with amotosalen and ultraviolet A light compared to untreated FFP in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion.* 2006;46(10):1693-704.
19. De Alarcon P, Benjamin R, Dugdale M, Kessler C, Shopnick R, Smith P, et al. Fresh frozen plasma prepared with amotosalen HCl (S-59) photochemical pathogen inactivation: transfusion of patients with congenital coagulation factor deficiencies. *Transfusion.* 2005;45(8):1362-72.
20. Osselaer JC, Messe N, Hervig T, Bueno J, Castro E, Espinosa A, et al. A prospective observational cohort safety study of 5106 platelet transfusions with components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment. *Transfusion.* 2008;48(6):1061-71.
21. Osselaer JC, Cazenave JP, Lambermont M, Garraud O, Hidajat M, Barbolla L, et al. An active haemovigilance programme characterizing the safety profile of 7437 platelet transfusions prepared with amotosalen photochemical treatment. *Vox Sang.* 2008;94(4):315-23.
22. Rasonglès P, Angelini-Tibert MF, Simon P, Currie C, Isola H, Kientz D, et al. Transfusion of platelet components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment during a Chikungunya virus epidemic in Ile de La Réunion. *Transfusion.* 2009;49(6):1083-91.