

Amotosalèn (Intercept®) en la inactivació de patògens per a teràpia transfusional

IN02/2009
Juliol 2009

L'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada al maig de 1994. Té com a objectius promoure que la introducció, l'adopció, la difusió i la utilització de tecnologies mèdiques es faci d'acord amb criteris d'eficàcia, seguretat, efectivitat i eficiència demostrades, i també promoure la recerca orientada a les necessitats de salut de la població i a les de coneixement del sistema sanitari. L'Agència és centre col·laborador de l'Organització Mundial de la Salut en avaluació de tecnologia mèdica, membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

Declaració de 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 amb aquest estudi.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Navarro L, Lozano M, Puig L, Almazán C. Amotosalèn (Intercept®) en la inactivació de patògens per a teràpia transfusional. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2009.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | direccio@aatrm.catsalut.cat | www.aatrm.net

Edita: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. 1a edició, juliol 2009, Barcelona
Correcció: Multiactiva
Disseny: Joana López Corduente
Dipòsit legal: B-31579-2009

© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se citi explícitament la seva autoria i procedència.

Amotosalèn (Intercept®) en la inactivació de patògens per a teràpia transfusional

Laura Navarro¹
Miguel Lozano²
Lluís Puig³
Cari Almazan¹

1 Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
2 Hospital Clínic de Barcelona
3 Banc de Sang i Teixits



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



Agència d'Avaluació
de Tecnologia i Recerca Mèdiques

AGRAÏMENTS

Els autors agraeixen la col·laboració als centres de transfusió següents per aportar les seves dades sobre l'ús d'amotosalèn per a la inactivació de patògens en plasma i plaquetes:

Centro Regional de Transfusión Sanguínea de Sevilla
Banco de Sangre y Tejidos de Aragón
Centro Comunitario de Sangre y Tejidos de Asturias
Banc de Sang i Teixits de les Illes Balears
Banc de Sang i Teixits de Catalunya
Instituto Canario de Hemodonación y Hemoterapia
Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria
Complejo Hospitalario de Toledo
Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León
Centro Vasco de Transfusión y Tejidos Humanos
Banco de Sangre de Extremadura
Centro de Transfusión de Galicia
Centro de Transfusión de La Rioja
Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid
Centro de Transfusión de Cruz Roja Española de Madrid
Centro Regional de Hemodonación Murcia
Centro de Transfusión Sanguínea de Navarra
Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana

ÍNDIX

Resum.....	6
Resumen.....	8
Justificació i objectiu.....	10
Introducció.....	11
Descripció de la tecnologia Intercept® blood system per a plaquetes i plasma	14
1. Mecanisme d'acció	14
4. Efecte de l'acció de l'amotosalèn sobre els concentrats de plaquetes	17
5. Efectes adversos derivats del tractament del plasma i dels concentrats de plaquetes amb amotosalèn. Estudis de toxicitat.....	18
Marc legal de la tecnologia Intercept®.....	19
Descripció de la difusió de la tecnologia	20
Resultats	23
1. Selecció i característiques dels estudis.....	23
2. Qualitat dels estudis.....	25
3. Amotosalèn en plaquetes: eficàcia i seguretat	26
4. Amotosalèn en plasma: eficàcia i seguretat	29
5. Hemovigilància de l'amotosalèn.....	32
Dades econòmiques.....	36
1. Revisió avaluació econòmica.....	36
2. Impacte pressupostari.....	40
Discussió.....	45
Conclusions.....	49
Abreviacions.....	51
Bibliografia	52
Annexos	57
Annex 1. Mètode.....	57
Annex 2. Plantilles de lectura crítica del SIGN i nivells d'evidència	59
Annex 3. Mètode Intercept® Blood System.....	62
Annex 4. Nivell de reducció de patògens amb el sistema Intercept®	67
Annex 5a. Taules de les característiques dels estudis amb amotosalèn en plaquetes.....	68
Annex 5b. Taules de les característiques dels estudis amb amotosalèn en plasma.....	71
Annex 6a. Taules dels resultats d'eficàcia i seguretat dels estudis amb amotosalèn en plaquetes	74
Annex 6b. Taules dels resultats d'eficàcia i seguretat dels estudis amb amotosalèn en plasma	77

RESUM

Introducció

Els darrers anys s'ha produït un augment de les mesures de seguretat per a reduir el risc associat a la transfusió de sang o d'algun dels seus components. 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®).

Objectiu

L'objectiu general va ser analitzar el coneixement científic disponible en relació amb 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 plaquetes per a teràpia transfusional.

Mètode

Es va dur a terme una revisió sistemàtica de l'evidència científica disponible fins a l'abril de 2009 en les principals bases de dades biomèdiques. Es van seleccionar assajos clínics aleatoritzats. Dos revisors van valorar-ne 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) i es va fer una síntesi de l'evidència científica. A més, per tal de conèixer la situació actual a Espanya de les tècniques utilitzades en la inactivació de patògens en plasma i plaquetes, es va contactar amb un centre de transfusió a cada comunitat autònoma (CA) per a sol·licitar aquesta informació. Finalment, es va fer una anàlisi d'impacte pressupostari en el context sanitari català de l'hipotètic ús de l'amotosalèn en plaquetes.

Resultats

Es van seleccionar tres assajos clínics aleatoritzats (ACA) per a plaquetes, dos ACA i un estudi quasi experimental per a plasma i tres estudis d'hemovigilància. En general, la qualitat metodològica dels estudis clínics amb amotosalèn ha estat considerada bona. En els ACA es va observar que, en transfondre quantitats similars de plaquetes en el grup intervenció i en el grup control, no hi ha diferències estadísticament significatives en la recuperació posttransfusional de les plaquetes. A més, es va observar que el tractament d'amotosalèn més llum ultraviolada no altera la capacitat hemostàtica de les plaquetes. Amb relació al plasma, els estudis realitzats en pacients amb coagulopatia adquirida, amb coagulopaties congènites i en malalts amb púrpura trombocitopènica trombòtica no van mostrar diferències estadísticament significatives entre el grup intervenció i el grup control. De fet, 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, 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 al 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 fan servir cap tècnica d'inactivació de patògens i el 33% restant utilitzen l'amotosalèn com a tècnica d'inactivació de patògens. La utilització de plaquetes inactivades amb amotosalèn suposaria un increment del cost estimat de 3.359.808,8 € per a l'any 2009 respecte a l'any 2008.

Conclusions

Segons els resultats de la 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 activa posteriors a la seva comercialització es va observar bona tolerància per part dels malalts (adults i pediàtrics) en un total de 14.493 transfusions de concentrats de plaquetes tractats amb amotosalèn.

RESUMEN

Introducción

En los últimos años se ha producido un aumento en las medidas de seguridad para reducir el riesgo asociado a la transfusión de sangre o de alguno de sus componentes. En estas medidas se incluye el uso del plasma fresco sometido a cuarentena, las técnicas de inactivación de patógenos como la inactivación fotodinámica con azul de metileno y el método solvente-detergente. Más recientemente, se están introduciendo nuevas técnicas de inactivación de patógenos en plasma y en plaquetas como el amotosaleno más luz ultravioleta (UVA) (Intercept®) y la riboflavina más UVA (Mirasol®).

Objetivo

El objetivo general fue analizar la evidencia científica disponible en relación con la eficacia, efectividad y seguridad de la tecnología de amotosaleno más luz ultravioleta para la inactivación de patógenos en plasma y en plaquetas para terapia transfusional.

Método

Se realizó una revisión sistemática de la evidencia científica disponible hasta abril de 2009 en las principales bases de datos biomédicas. Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados. Dos revisores evaluaron la calidad metodológica, la clasificación de la evidencia y el grado de recomendación de los estudios según los criterios de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) y se hizo una síntesis de la evidencia científica. Además, para conocer la situación actual en España de las técnicas utilizadas en la inactivación de patógenos en plasma y plaquetas, se contactó con un centro de transfusión de cada comunidad autónoma (CA) solicitando esta información. Finalmente, se realizó un análisis de impacto presupuestario en el contexto sanitario catalán del hipotético uso del amotosaleno en plaquetas.

Resultados

Se seleccionaron tres ensayos clínicos aleatorizados (ECA) para plaquetas, dos ECA y un estudio casi experimental para plasma y tres estudios de hemovigilancia. En general, la calidad metodológica de los estudios clínicos con amotosaleno ha sido considerada buena. En los ECA se observó que, al transfundir cantidades similares de plaquetas en el grupo intervención y en el grupo control, no existen diferencias estadísticamente significativas en la recuperación postransfusional de las plaquetas. Además, se observó que el tratamiento de amotosaleno más luz ultravioleta no altera la capacidad hemostática de las plaquetas. En relación con el plasma, los estudios realizados en pacientes con coagulopatía adquirida, con coagulopatías congénitas y en enfermos con púrpura trombocitopénica trombótica, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo intervención y el grupo control. De hecho, los efectos adversos relacionados con el tratamiento, los efectos adversos graves y las muertes observadas durante el tratamiento fueron también similares en los dos grupos.

En España, aproximadamente el 61% de las CA utilizan el plasma inactivado con azul de metileno, mientras que el resto de CA usan el plasma fresco congelado sometido a cuarentena. Sólo en el centro de transfusión de la Cruz Roja Española de Madrid utilizan el amotosaleno en el plasma. Respecto a las plaquetas, un 77% de CA no utilizan ninguna técnica de inactivación de patógenos y el 33% restante utilizan el amotosaleno como técnica de inactivación de patógenos. La utilización de plaquetas inactivadas con amotosaleno supondría un incremento del coste estimado de 3.359.808,8 € para el año 2009 respecto al año 2008.

Conclusiones

Según los resultados de la revisión sistemática, la utilización del amotosaleno en la inactivación de patógenos plasma y plaquetas para uso transfusional es eficaz y seguro. Además, en los resultados de hemovigilancia activa posteriores a su comercialización se observó buena tolerancia por parte de los enfermos (adultos y pediátricos) en un total de 14.493 transfusiones de concentrados de plaquetas tratados con amotosaleno.

JUSTIFICACIÓ I OBJECTIU

El mes de novembre de 2008, l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM) va rebre la petició, per part de la Direcció General de Recursos Sanitaris del Departament de Salut, d'elaborar un informe sobre les indicacions de l'amotosalèn més llum ultraviolada per a la inactivació de patògens en la teràpia transfusional dins el context sanitari català.

L'objectiu general d'aquest document va ser analitzar el coneixement científic disponible en relació amb 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.

Amb aquest propòsit, es va realitzar una revisió sistemàtica de l'evidència científica disponible fins a l'abril de 2009. A més, es va estudiar la situació actual de la difusió de les tècniques utilitzades en la inactivació de patògens en plasma i plaquetes a l'Estat espanyol i es va realitzar una anàlisi d'impacte pressupostari en el context sanitari català de l'hipotètic ús de l'amotosalèn. En l'**Annex 1** s'inclou la metodologia utilitzada per a elaborar aquest informe.

INTRODUCCIÓ

Els darrers anys s'ha produït un augment de les mesures de seguretat per a reduir el risc associat a la transfusió de sang o d'algun dels seus components^{1,2}. Es pretén reduir les reaccions adverses greus^a com la transmissió d'agents infecciosos associats a la transfusió. Aquestes mesures inclouen 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 (considerant en cada cas el risc/benefici) i la valoració del component sanguini més adequat segons les necessitats del pacient³⁻⁵.

En aquest sentit, el Ministeri de Sanitat i Consum (MSC) va emetre el Reial decret (RD) 1088/2005, de 16 de setembre, pel qual s'estableixen els requisits tècnics i condicions mínimes de l'hemodonació i dels centres i serveis de transfusió⁵. Aquest RD estableix les normes de qualitat i seguretat de la sang humana i dels seus components sanguinis, així com la determinació a l'efecte dels requisits i condicions mínimes de l'obtenció, la preparació, la conservació, la distribució, el subministrament i la utilització terapèutica de la sang i els seus components.

Segons aquest RD, el plasma destinat a transfusió es sotmetrà a quarantena o a tècniques d'inactivació viral degudament autoritzades i s'adequarà a criteris d'eficàcia demostrada. Cal indicar que s'entén com a plasma mantingut en quarantena el plasma en què s'efectua el control de les proves de detecció d'agents infecciosos amb una nova determinació en el donant, en l'espai de temps que cobreixi el període finestra habitual dels marcadors de les infeccions virals, establertes en les proves de selecció de donants.

D'altra banda, el plasma inactivat és aquell plasma sotmès a tècniques estandarditzades de reducció de patògens, com la inactivació fotodinàmica amb blau de metilè, el mètode solvent-detergent o altres mètodes d'inactivació prèviament autoritzats.

Cal tenir en compte que les donacions de sang i de components estan sotmeses a una sèrie de determinacions analítiques^b però, tot i així, existeix un risc residual mínim relacionat, entre altres causes, amb les donacions realitzades durant el període finestra o amb limitacions tècniques en la detecció. S'estima que aquest risc residual a Espanya és d'1/400.000 donacions per al VIH, d'1/250.000 donacions per al VHC i d'1/100.000 donacions per al VHB, segons els càlculs efectuats sobre les seroconversions de les

^a Tipus de reaccions adverses greus³: hemòlisi immune i no immune, infeccions bacterianes transmises per transfusió, anafilaxi/hipersensibilitat, lesió pulmonar aguda relacionada amb la transfusió, infecció vírica transmesa per la transfusió, infecció parasitària transmesa per la transfusió, púrpura posttransfusional, malaltia de l'empelt contra l'hoste, hemosiderosi transfusional, error en l'administració de components, altres reaccions greus en el receptor i incidents relacionats amb la donació.

^b Determinacions analítiques en les donacions de sang segons la normativa legal vigent⁴: grup ABO i Rh(D), escrutini d'anticossos antieritrocitaris irregulars, antígens de superfície VHB, anticossos contra virus VIH 1 i 2, anticossos contra VHC, detecció genòmica del VHC i prova de sífilis.

donacions del període 2000-2002 i publicats a febrer de 2005⁴. La contaminació bacteriana és poc freqüent (entre el 0,002 i el 0,4% dels concentrats d'hematies i el 0,001 i l'1% dels concentrats de plaquetes), però les conseqüències poden ser mortals. Aquests bacteris procedeixen majoritàriament de la flora sapròfita cutània existent a la pell del donant⁴.

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^{1,4}. 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. També cal tenir en compte la transmissió d'infeccions associades a moviments migratoris o per estades a altres països, ja sigui per treball com les cooperacions internacionals, per turisme o per visita a familiars i amics^c. 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.

Segons l'informe d'hemovigilància de l'any 2007, a Espanya⁶ es van notificar 1.705 incidents d'un total de 2.390.436 d'unitats de components sanguinis transfosos (grau de notificació 1/1.402). Concretament, 17 notificacions van ser per sospita d'infecció bacteriana transmesa per transfusió. Els microorganismes implicats en els tres casos confirmats (2 en concentrats de plaquetes i 1 en concentrats d'hematies) van ser la *Klebsiella*, el *Propionibacterium sp.* i l'*Streptococcus agalactie*, amb resultat de mort d'un dels receptors (*Streptococcus agalactie*). D'altra banda, es van confirmar tres casos de transmissió de malaltia de Chagas per transfusió de concentrats de plaquetes.

A Catalunya, durant l'any 2007, el nombre total de components transfosos va ser de 388.716. Es van realitzar 617 notificacions, 14 de les quals 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 infecció⁷.

Cal destacar que, en el sistema d'hemovigilància, s'incorpora un mecanisme d'alerta per a permetre la comunicació ràpida d'aquells efectes indesitjables que puguin afectar més d'un donant o receptor i així actuar amb la màxima rapidesa i eficàcia. Aquest mecanisme d'alerta permet, en cas d'infecció suposadament transmesa per un component sanguini, localitzar altres possibles receptors o aquells components sanguinis que encara no s'han utilitzat⁴.

Un altre aspecte a tenir en compte per a augmentar la seguretat del pacient és fer una correcta prescripció del component sanguini segons les seves necessitats i així poder

^c Són aquells viatgers immigrants que regressen al seu país d'origen, amb freqüència durant el període vacacional, per visitar els seus familiars (*visiting friends and relatives*); constitueixen un grup d'especial risc en adoptar els hàbits locals i no aplicar les recomanacions sanitàries habituals.

disminuir els errors en l'administració dels components sanguinis^d. Hi ha estudis internacionals que posen de manifest un percentatge elevat de prescripcions de transfusió de plaquetes no indicades (43%) segons els estàndards establerts⁸. L'any 2007 es van notificar a Espanya un total de 134 errors en l'administració de components i en 24 casos va ser per administració de producte no irradiat⁶. Durant el mateix any es van produir a Catalunya un total de 27 errors de prescripció (8 incidents i 19 quasi incidents), la majoria dels quals es van produir en no prescriure la indicació d'irradiació dels components destinats a malalts que requerien aquesta especificació (14 dels 27 errors registrats)⁷.

D'altra banda, cal destacar les malalties de l'empelt contra l'hoste posttransfusional i la púrpura trombocitopènica trombòtica. La malaltia de l'empelt contra l'hoste posttransfusional és una complicació greu, mortal en la majoria dels casos, causada pels limfòcits T presents en els concentrats de plaquetes. Atès que no hi ha tractament eficaç, s'identifica la població de malalts que està en risc (receptors de trasplantaments de progenitors hematopoètics, immunodeficiències congènites, etc.) i s'irradien amb radiació gamma els components sanguinis que reben⁹. La púrpura trombocitopènica trombòtica és una malaltia greu caracteritzada per la presència de trombopènia i anèmia microangiopàtica. Sovint cursa amb febre i afectació neurològica com a conseqüència de l'aparició de fenòmens trombòtics en el sistema nerviós central (SNC). Actualment, el tractament d'elecció són els recanvis plasmàtics, és a dir, utilitzar plasma com a solució de reposició. L'efecte beneficiós d'aquest tractament radica en la millora dels nivells plasmàtics d'ADAMTS-13, proteasa que trenca els enllaços dels multímers de factor von Willebrand.

Finalment, cal destacar que les indicacions i les contraindicacions de la transfusió de concentrats de plaquetes, la irradiació de components sanguinis i l'ús del plasma fresc congelat es basen en recomanacions avalades per assajos clínics i en conferències de consens i, per tant, estan establertes en la majoria dels casos⁴. També està establert que, en el plasma destinat a transfusió, cal aplicar mesures per a augmentar-ne la seguretat, com sotmetre'l a quarantena o a tècniques d'inactivació viral (inactivació fotodinàmica amb blau de metilè o amotosalèn més llum ultraviolada)⁵. Per contra, no està establert quina és la millor tècnica d'inactivació de patògens a prescriure segons la malaltia o característiques especials del pacient.

Per tot això, es planteja analitzar l'evidència científica disponible sobre la inactivació de patògens en plasma i plaquetes amb amotosalèn més llum ultraviolada.

^d Errors en l'administració dels components sanguinis: transfusió d'un component sanguini que no aconsegueix els requisits idonis o que està destinat a un altre pacient.

DESCRIPCIÓ DE LA TECNOLOGIA INTERCEPT® BLOOD SYSTEM PER A PLAQUETES I PLASMA

El tractament d'inactivació de patògens pel mètode Intercept® (amotosalèn més llum ultraviolada) és una nova tecnologia desenvolupada per a millorar la seguretat de les transfusions de plasma i de plaquetes. Actua sobre l'ADN i l'ARN dels patògens impedit-ne la replicació. En el cas de plaquetes, l'Intercept® és el tractament d'inactivació de patògens que s'està introduint a la resta de països de la Unió Europea, mentre que, en el cas d'inactivació de patògens del plasma, a part de l'Intercept®, hi ha altres tractaments alternatius com el blau de metilè i el solvent-detergent. Cal tenir en compte que, per a inactivar patògens en plasma i plaquetes, també existeix la riboflavina (Mirasol®) però, de moment, no s'utilitza a la Unió Europea.

En aquest apartat es descriu breument el mecanisme d'acció de l'amotosalèn més llum ultraviolada i la seva capacitat inactivadora sobre determinats patògens. Posteriorment, es descriu a nivell preclínic quin és l'efecte de l'acció de l'amotosalèn i la llum ultraviolada sobre les proteïnes del plasma i els concentrats de plaquetes així com els estudis de toxicitat que suposa l'ús d'aquesta tecnologia. Tanmateix, en l'**Annex 3** s'explica com funciona el sistema Intercept en la preparació de components dins el laboratori.

1. Mecanisme d'acció

El mètode Intercept® (Cerus Co, Comcord, EUA) d'inactivació de patògens es basa en l'addició d'un psoralè sintètic al plasma fresc o al concentrat de plaquetes i la posterior il·luminació amb llum ultraviolada. La principal característica dels psoralens és que aquestes molècules interaccionen amb les cadenes de l'ADN quan s'exposen a llum ultraviolada, formen ponts entre les hèlixes de l'ADN i bloquegen la proliferació cel·lular. L'any 1997 es va dissenyar i sintetitzar l'amotosalèn, el psoralè que presentava millor comportament farmacocinètic (**Annex 3**).

2. Espectre d'inactivació d'amotosalèn

La combinació d'amotosalèn més llum ultraviolada ha mostrat la capacitat d'inactivar un ampli ventall de patògens, tant en animals com en humans^{10,11}. En l'**Annex 4** s'inclou la **Taula 1**, que resumeix els nivells de reducció obtinguts amb el sistema amotosalèn més llum ultraviolada per a concentrat de plaquetes i plasma. Aquesta eficàcia sovint ultrapassa el límit de detecció per a la majoria de virus. Els virus en estat latent o que tenen el seu material genètic integrat en l'àcid nucleic del leucòcit contaminant (per exemple, la forma proviral del virus de la immunodeficiència humana o del virus limfotrófic de cèl·lules T humanes tipus I i II), són també inactivats¹²⁻¹⁷. Dos virus no encapsulats han mostrat ser resistents a la inactivació amb aquest mètode: el parvovirus porcina (no així la variant humana B19¹⁸) i el virus de l'hepatitis A^{15,19}.

Pel que fa als bacteris, ja siguin grampositius o gramnegatius, aerobis o anaerobis, tots són susceptibles a aquest mètode d'inactivació; la reducció observada després del tractament oscil·lava entre 4,5 i 5,9 logs. Dels bacteris testats²⁰⁻²³, només les espores de *Bacillus*

Cereus han mostrat ser resistents a la inactivació amb amotosalèn. Tanmateix, les formes vegetatives són altament sensibles²³ a la inactivació amb amotosalèn, amb reduccions superiors a 5,5 log. Quant als concentrats de plaquetes, és altament improbable que es donin les condicions perquè els bacteris formin espores. En cas que les espores entrin a la bossa, si es donen les condicions favorables, germinaran en poc temps, però poden ser inactivades pel tractament. Les espiroquetes són igualment sensibles a la inactivació amb amotosalèn més llum ultraviolada²³.

Diversos protozous estudiats són altament sensibles a la inactivació: *Trypanosoma cruzi*, *Plasmodium falciparum*, *Babesia microti*, *Leishmania mexicana* i *Leishmania major*^{20,24-27}.

Finalment, l'amotosalèn més llum ultraviolada ha estat eficaç en la inactivació dels limfòcits T presents en els concentrats de plaquetes²⁸ en uns nivells en què la producció de citocines i quimiocines durant l'emmagatzematge està inhibida, fet que no s'observa quan les unitats es sotmeten a irradiació gamma²⁹. En un model experimental murí, el tractament amb amotosalèn més llum ultraviolada va prevenir l'aparició de la malaltia de l'empelt contra l'hoste posttransfusional^{30,31}. En aquest cas, la CE avala actualment el mètode d'inactivació basat en amotosalèn més llum ultraviolada.

3. Efecte de l'acció de l'amotosalèn sobre el plasma

El tractament amb amotosalèn més llum ultraviolada afecta les diferents proteïnes del plasma. Atès que el plasma 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. Una part considerable del plasma s'utilitza com a solució de reposició en els recanvis plasmàtics en el tractament de la púrpura trombocitopènica trombòtica, per la qual cosa s'ha analitzat també el comportament d'ADAMTS-13. L'administració de grans quantitats d'ADAMTS-13 durant els recanvis plasmàtics en els quals s'utilitza plasma com a reposició es considera eficaç en el tractament de la púrpura trombocitopènica trombòtica.

S'ha observat un descens de tots els factors de la coagulació per l'acció de l'amotosalèn més llum ultraviolada, però els nivells finals es troben en els límits acceptables per a la transfusió (**Taula 2**). Malgrat que s'observen algunes diferències entre els treballs analitzats, els factors més sensibles són el fibrinogen i el FVIII^{12,32-34}. Els inhibidors de la coagulació analitzats (proteïna C, proteïna S, plasminogen i antitrombina) presenten recuperacions molt elevades que oscil·len entre el 95 i el 98%^{12,32}. Els nivells d'ADAMTS-13 es mantenen elevats amb una recuperació de 97%^{32,33}.

En les dues publicacions en què es compara l'efecte de l'amotosalèn amb el del blau de metilè, es demostra que el primer mètode redueix menys els factors de la coagulació, en especial els nivells de fibrinogen^{32,33}.

També s'ha analitzat el contingut de factors de la coagulació en els crioprecipitats (fracció del plasma que precipita amb el fred que és especialment rica en fibrinogen, FVIII i factor von Willebrand), preparats a partir de plasma tractat amb amotosalèn, i se n'obtingueren resultats semblants als del grup control³⁵.

Taula 2. Evolució dels factors de coagulació, inhibidors fisiològics i ADAMTS-13 per l'acció del blau de metilè i per l'amotosalèn

Estudi	J-C Ossealaer ³²			J. Cid ³³		Y. Sing ¹²
	Control	PF + BM	PF + AM	Reducció (%) BM	Reducció (%) AM	Recuperació (%)
Fibrinogen (mg/dl)	372 ± 57	294 ± 40	330 ± 56	36 ± 7	17 ± 7	72 ± 5
FII (UI/dl)	119 ± 9	112 ± 10	111 ± 9	7 ± 2	11 ± 3	88 ± 4
FV (UI/dl)	124 ± 11	115 ± 8	121 ± 11	10 ± 4	5 ± 3	92 ± 7
FVII (UI/dl)	104 ± 11	107 ± 10	114 ± 14	6 ± 3	12 ± 6	78 ± 6
FVIII (UI/dl)	122 ± 30	91 ± 23	102 ± 30	20 ± 10	20 ± 19	73 ± 7
FIX (UI/dl)	128 ± 15	115 ± 13	114 ± 18	-	-	82 ± 4
FX (UI/dl)	112 ± 14	105 ± 15	108 ± 14	12 ± 4	16 ± 4	86 ± 3
FXI (UI/dl)	114 ± 16	101 ± 19	106 ± 16	-	-	86 ± 5
FXII (UI/dl)	110 ± 17	101 ± 17	98 ± 13	-	-	-
FXIII (UI/dl)	121 ± 21	118 ± 18	117 ± 21	-	-	93 ± 3
Proteïna C (UI/dl)	111 ± 16	108 ± 16	107 ± 15	-	-	95 ± 9
Proteïna S (UI/dl)	145 ± 31	113 ± 21	139 ± 28	-	-	98 ± 5
Antitrombina	-	-	-	-	-	98 ± 5
ADAMTS-13 (%*)	122 ± 14	114 ± 12	119 ± 16	5 ± 7	3 ± 5	-

*Els valors d'ADAMTS-13 corresponen al percentatge del valor normal.
 BM: blau de metilè; AM: amotosalèn

4. Efecte de l'acció de l'amotosalèn sobre els concentrats de plaquetes

El tractament dels concentrats de plaquetes amb amotosalèn i il·luminació comporta una reducció d'aproximadament el 10% del contingut en plaquetes, en part deguda a la pèrdua de producte en l'equip plàstic d'un sol ús.

En un primer estudi fet a partir de concentrats preparats per afèresi, es van comparar les plaquetes tractades amb un grup control i es va analitzar el recompte de plaquetes, paràmetres metabòlics (pH, PCO₂, bicarbonat, consum de glucosa i producció de lactat) i funcionals (agregació, grau de canvi de forma, xoc osmòtic). Les variacions d'aquestes determinacions van ser semblants en les plaquetes tractades i en les del grup control. La selectina P, glucoproteïna de la membrana que augmenta quan hi ha una activació de les plaquetes i una degranulació, estava significativament més elevada en les plaquetes tractades que en les plaquetes del grup control³⁶.

També es va fer l'estudi en plaquetes obtingudes a partir de la donació de sang total i es va observar que, transcorreguts set dies de conservació, els concentrats tractats tenien un major descens del recompte de plaquetes, una expressió de selectina P més elevada, més consum de glucosa i generació de lactat que en el grup de plaquetes control³⁷.

Els estudis més recents fets a partir de plaquetes obtingudes per afèresi o procedents d'unitats de sang total van demostrar resultats semblants als descrits³⁸⁻⁴⁰.

El grup de l'Hospital Clínic de Barcelona va fer diversos estudis *in vitro* simulant les condicions fisiològiques en què les plaquetes desenvolupen la seva funció hemostàtica^e. Amb aquesta metodologia van veure que les plaquetes tractades amb amotosalèn, i després de set dies de conservació, van ser capaces de cobrir una superfície més gran d'artèria que les plaquetes control⁴¹.

Els estudis fets amb plaquetes inactivades amb amotosalèn marcades amb isotops administrades a animals d'experimentació van demostrar que, aquests, mostraven una recuperació posttransfusional i una supervivència no diferent a la mostrada amb les plaquetes control, per la qual cosa es va procedir a l'anàlisi en voluntaris sans. En aquest cas es va estudiar la recuperació i supervivència de les plaquetes, marcades amb indi-111 obtingudes per afèresi i conservades durant cinc dies. Els resultats van demostrar un lleu però significatiu descens d'aquests dos paràmetres analitzats en administrar plaquetes tractades amb amotosalèn (**Taula 3**)⁴².

^e Amb aquesta finalitat van emprar una cambra on es feia circular sang amb les plaquetes objecte d'estudi, a través d'una superfície arterial sense endoteli. Aquesta tècnica permet analitzar amb precisió la interacció de les plaquetes amb les parets arterials. Es tracta d'un mètode idoni per a l'estudi de la funció de les plaquetes, ja que reproduïx de forma experimental, al laboratori, les condicions fisiològiques *in vivo*.

Taula 3. Estudi amb plaquetes, marcades amb indi-111 i tractades amb amotosalèn⁴²

	Plaquetes + AM	Plaquetes control	Diferència	p-valor
Recuperació (%)	42.5 ± 8.7	50.3 ± 7.7	7.8 ± 7.5	p < 0,01
Supervivència (dies)	4.8 ± 1.3	6 ± 1.2	1.3 ± 1.4	p < 0,01

AM: amotosalèn més llum ultraviolada

5. Efectes adversos derivats del tractament del plasma i dels concentrats de plaquetes amb amotosalèn. Estudis de toxicitat

Els efectes secundaris associats a la transfusió de plasma o de plaquetes tractades amb amotosalèn més llum ultraviolada es tractarà en l'apartat de l'informe corresponent a l'anàlisi de l'experiència clínica d'aquests productes.

Un aspecte de gran transcendència a tractar en aquest apartat 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.

En aquest sentit, cal remarcar que la tècnica emprada tant per al tractament del plasma com per al de les plaquetes incorpora un sistema per a eliminar l'amotosalèn residual, així com els seus derivats secundaris a la il·luminació amb llum ultraviolada. La concentració final d'amotosalèn en els concentrats de plaquetes⁴³ és de 0.12–0.17µg/ml. S'ha demostrat que, després de la transfusió de plasma inactivat, la màxima concentració d'amotosalèn en el receptor⁴⁴ és de 5.4±3.6 ng/ml. Aquestes són dosis i concentracions plasmàtiques molt baixes en comparació amb les que s'administren en els procediments de fotofèresi.

S'han fet estudis *in vitro* utilitzant bacteris (*Salmonella*, *Escherichia Coli*), cèl·lules de limfoma de rata i cèl·lules d'ovari d'hàmsster, i *in vivo* mitjançant perfusió de fetge de rata i estudi de les cèl·lules eritropoètiques en medul·la òssia de ratolí. En els estudis *in vitro*, es va evidenciar la capacitat de l'amotosalèn per a produir mutacions i aberracions cromosòmiques a dosis molt superiors a les emprades en transfusió. En les anàlisis *in vivo*, no es va demostrar aquest tipus de complicacions malgrat l'administració de dosis altament tòxiques per als animals d'experimentació tractats^{45,46}.

Finalment, es va estudiar l'efecte de l'amotosalèn en ratolins knockout p53^{+/-}, que normalment desenvolupen tumors ja que no disposen del gen p53, codificador d'una proteïna que suprimeix el creixement dels tumors. L'administració d'amotosalèn, fins i tot a dosis superiors a les usades en transfusió, no va provocar la formació de tumors⁴³.

MARC LEGAL DE LA TECNOLOGIA INTERCEPT®

INTERCEPT Blood System^f: Certificació de marca CE amb data de 2002 per al tractament de plaquetes, i de 2006 per al plasma. Des del 16 de juliol de 2007, Grifols és la distribuïdora en exclusiva d'Intercept Blood System per a plaquetes i plasma a Espanya i Portugal. No obstant això, cal indicar que l'Intercept Blood System no ha estat aprovat per la Food and Drug Administration (FDA).

Les plaquetes i el plasma tractats amb la tecnologia amotosalèn més llum ultraviolada estan indicats per a la seva administració a pacients que precisen transfusions de plaquetes o plasma, respectivament, conforme a les pautes de la pràctica mèdica.

Totes les trombocitopènies provocades per malalties, tractaments o lesions poden tractar-se amb plaquetes inactivades amb amotosalèn. D'altra banda, les indicacions de transfusió de plasma inactivat amb amotosalèn són per a les deficiències congènites de factors de coagulació, les deficiències adquirides de factors de coagulació i la púrpura trombocitopènica trombòtica.

El tractament d'inactivació de patògens amb amotosalèn més llum ultraviolada pot ser utilitzat com a alternativa a la radiació gamma en la prevenció de la malaltia de l'empelt contra l'hoste posttransfusional.

^f http://www.interceptbloodsystem.com/us_resident_info.html

DESCRIPCIÓ DE LA DIFUSIÓ DE LA TECNOLOGIA

La transfusió és una necessitat permanent, i l'amplitud amb què s'utilitza exigeix una garantia de qualitat i seguretat per a evitar la transmissió de malalties. A partir de l'Ordre 13741/1998 del Ministeri de Sanitat i Consum⁴⁷, les CA van optar o bé per incorporar la inactivació de patògens amb blau de metilè o bé per sotmetre a quarantena el plasma fresc congelat i així poder augmentar la seguretat del plasma destinat a transfusió. No obstant això, després que la Comunitat Europea autoritzés la inactivació de patògens amb amotosalèn més llum ultraviolada (Intercept®) en plasma i plaquetes, distribuïda posteriorment per Grifols, algunes CA han optat per incorporar-la.

A Espanya, tal com mostra la **Taula 4**, 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 al 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 més llum ultraviolada com a tècnica d'inactivació de patògens.

Taula 4. Tipus d'inactivació de patògens en plasma i plaquetes segons comunitat autònoma, a abril de 2009

Comunitat autònoma	Plasma	Plaquetes
Andalusia	Ø	Ø
Aragó	BM	Ø
Astúries	BM	Ø
Balears	BM (2a opció)	Amotosalèn
Catalunya	BM	Ø
Canàries	BM	Amotosalèn (100%)
Cantàbria	Ø	Ø
Castella-la Manxa	BM	Amotosalèn
Castella i Lleó	BM	Amotosalèn (100%)
Extremadura	BM	Ø
Galícia	BM	Amotosalèn (100%)
La Rioja	BM	Ø
Madrid	BM	Ø
Madrid (Creu Roja)	Amotosalèn	Amotosalèn (100%)
Múrcia	Ø	Ø
Navarra	Ø	Ø
País Basc	Ø	Ø
Valenciana	BM	Ø

BM: blau de metilè; Ø: no s'utilitza cap tècnica d'inactivació de patògens

A les Illes Balears s'utilitza l'amotosalèn des de fa un any per a inactivar els patògens de les plaquetes, així com per a evitar l'activació de la reproducció dels limfòcits en la prevenció de la malaltia de l'empelt contra l'hoste posttransfusional. Quant al plasma, en la púrpura trombocitopènica trombòtica la primera opció és el plasma fresc congelat sotmès a quarantena, i té un romanent de plasma inactivat amb blau de metilè com a segona opció.

A Castella-la Manxa s'inactiva una part de la producció de plaquetes amb amotosalèn. L'ús clínic preferent passa per davant de la sol·licitud de producte irradiat. A més, inactiven per a assegurar un emmagatzematge de set dies.

A la Creu Roja Espanyola de Madrid i a les comunitats de Castella i Lleó, les Canàries i Galícia inactiven el 100% de les unitats de plaquetes amb amotosalèn. Cal destacar que al centre de transfusió de la Creu Roja Espanyola de Madrid s'utilitza l'amotosalèn per a la reducció de patògens en plaquetes des de desembre de 2003 i, en plasma, des de l'any 2008.

A la Comunitat de Madrid s'ha realitzat un estudi preliminar per a la implantació d'amotosalèn en determinats concentrats de plaquetes, però no s'està realitzant de manera rutinària.

A la Rioja, encara que actualment no s'inactiven les plaquetes, sí que es realitza un control microbiològic pel mètode de consum d'oxigen (Pall), que permet allargar la vida útil de les plaquetes fins a set dies. Tanmateix, aquesta comunitat ha avaluat i validat el mètode d'inactivació de patògens amb riboflavina més llum ultraviolada (Mirasol®).

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 (**Taula 5**). 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 és del 30%. Cal destacar que, a França, a partir de juny de 2008, es va reemplaçar el plasma fresc congelat sotmès a quarantena per a la inactivació de patògens amb blau de metilè. A més, aproximadament un 5% de les unitats de plasma per a transfusió són tractades amb amotosalèn més llum ultraviolada. D'altra banda, a la Unió Europea, l'ús de l'amotosalèn més llum ultraviolada 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 Intercept en el 100% de les plaquetes⁹.

⁹ <http://www.bizjournals.com/sanfrancisco/stories/2009/04/13/daily23.html>

Taula 5. Tecnologies de reducció de patògens en components sanguinis per a transfusió en alguns dels estats membres de la Unió Europea a març de 2008

País	Plasma				Plaquetes	Comentaris
	Quarantena	Solvent Detergent	Blau metilè	Intercept	Intercept	
Àustria	20%	80%	0%	0%	0%	
Bèlgica	0%	Petit %	100% (menys petit %)	0%	5 % - Ús habitual 2 centres - Avaluació Creu Roja	Abril de 2009: la Creu Roja Belga Francòfona ha decidit aplicar Intercept en el 100% de les plaquetes
Bulgària	0%	0%	0%	0%	0%	
República Txeca	100%	0%	0%	0%	Sols en AC	
Finlàndia	0%	100%	0%	0%	0%	
França	161.597 u	130.504 u	Al juny de 2008 el blau de metilè reemplaça la quarantena	5%. Unes 15.000 u (ús habitual 1 centre)	- Ús habitual 4 centres - Avaluació 4 centres	AC fase III en plaquetes amb Mirasol
Alemanya	90 %	10%	*	0%	- Ús habitual 1 centre - Avaluació 10 regions	* en revisió per autoritat estatal
Hongria	70%	0%	0%	0%	0%	
Irlanda	0%	100%	0%	0%	Avaluació 1 centre	
Itàlia	10%	10% dades acumulatives	-	0%	- Ús habitual 5 centres - Avaluació 2 centres	
Malta	85%	0%	0%	0%	0%	
Països Baixos	100%	0%	0%	0%	Avaluació per Sanquin	Quarantena 6 mesos
Polònia* CRYO	80% 100%	0%	0%	0%	0%	Quarantena 4 mesos
Portugal	30%	70 %	0%	0%	0%	
Romania	Petit %	0%	0%	0%	0%	
Eslovàquia	23%	0%	0%	0%	0%	
Eslovènia	80%	0%	0%	0%	70% (abril 2008)	
Suècia	0%	Petit %	0%	0%	- Ús habitual 2 centres - Avaluació 1 centre	
Regne Unit	0%	-	-	0%	0%	En plasma importat dels EUA i destinat a menors de 16 anys utilitzen blau de metilè

AC: assaig clínic; Intercept: amotosalèn més llum ultraviolada; U: unitat
Font: Versió modificada de l'European Committee on Blood Transfusion⁴⁸

RESULTATS

1. Selecció i característiques dels estudis

En la cerca bibliogràfica es van identificar 61 referències (sense duplicats), de les quals es van seleccionar sis estudis experimentals: tres assajos clínics aleatoritzats (ACA)⁴⁹⁻⁵¹ per a plaquetes i dos ACA^{44,52} i un estudi quasi experimental⁵³ per a plasma. A més, es van seleccionar tres estudis d'hemovigilància activa⁵⁴⁻⁵⁶. No es va identificar cap revisió sistemàtica de l'evidència científica. En els annexos 5a i 5b es presenten les característiques dels estudis experimentals inclosos per a plaquetes i plasma, respectivament.

Amb relació a les plaquetes, es van seleccionar tres estudis que complien els criteris d'inclusió: l'estudi euroSPRITE⁴⁹, l'estudi de Janetzko K. et al.⁵⁰ i l'estudi SPRINT⁵¹. Els tres són ACA amb doble cegament, multicèntrics i controlats amb tractament actiu. En aquests estudis es va avaluar l'efecte de la inactivació de patògens amb amotosalèn més llum ultraviolada sobre els concentrats de plaquetes. L'estudi euroSPRITE⁴⁹ es va centrar en la recuperació posttransfusional de les plaquetes tractades i es va completar posteriorment amb el de Janetzko K. et al.⁵⁰. En l'estudi SPRINT⁵¹ es va investigar l'efecte clínic de les plaquetes tractades en la prevenció i tractament dels episodis hemorràgics en malalts trombocitopènics. Els resultats d'aquest estudi van suggerir que la minva associada amb el tractament amb amotosalèn més llum ultraviolada en el concentrat de plaquetes transfós podrien explicar, en part, les reduccions observades en l'increment del recompte (IR) posttransfusional i l'IR corregit (IRC)^h. Per a minimitzar les pèrdues de plaquetes associades amb el tractament es va dissenyar un nou equip amb les bosses ja interconnectades. Aquest nou equip és el que es va utilitzar en l'estudi de Janetzko K. et al.⁵⁰.

L'estudi euroSPRITE⁴⁹ va avaluar concentrats de plaquetes tractats amb amotosalèn més llum ultraviolada (grup intervenció, n=52) amb concentrats de plaquetes no tractats, preparats a partir de cinc o sis capes leucoplaquetàries (grup control, n=51). Va incloure pacients de ≥12 anys amb trombocitopènia central (leucèmies agudes i cròniques, leucèmia mielomonocítica crònica, mieloma múltiple, limfoma, mielodisplàsia, tumors sòlids o trasplantaments de progenitors hematopoètics). Hi havia un període de transfusió de 56 dies, seguit d'un període de 28 dies en el qual se'n van recollir tots els efectes adversos (**Annex 5a**).

Janetzko K, et al.⁵⁰ va avaluar l'efecte de tractar amb amotosalèn més llum ultraviolada concentrats de plaquetes obtinguts per afèresi en un separador Amicus (Fenwal). El grup intervenció (n=22) va rebre concentrats de plaquetes tractats i el grup control (n=21), concentrats de plaquetes en 100% plasma sense tractar. Es van incloure malalts majors de 16 anys amb trombocitopènia central que requerissin transfusions de plaquetes. La variable

^h L'IRC corregeix l'increment en funció de la dosi de plaquetes administrada, no obstant això, aquesta correcció no és completa.

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

principal d'aquests dos estudis va ser l'IR plaquetari posttransfusional i l'IRC al cap d'una hora de les primeres vuit transfusions de plaquetes (**Annex 5a**).

El tercer estudi analitzat va ser el de SPRINT⁵¹, en el qual es van aleatoritzar 645 malalts que requerissin rebre transfusions de plaquetes o bé plaquetes obtingudes per afèresi tractades amb amotosalèn més llum ultraviolada (grup intervenció, n=327) o bé plaquetes d'afèresi sense tractar en 100% de plasma (grup control, n=318). L'objectiu principal de l'estudi va ser valorar la proporció de sagnat grau ≥ 2 de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) (epistaxis de més d'una hora, sang oculta en femta, equimosi de 2,5 cm, etc. però sense necessitat de transfusions de concentrats d'hematies) (**Annex 5a**).

Pel que fa al plasma, es van seleccionar dos estudis que complien els criteris d'inclusió: l'estudi de Minz et al.⁴⁴ i l'estudi de Minz et al.⁵². Els dos són ACA amb doble cegament, multicèntrics i controlats amb tractament actiu. A més, l'estudi quasi experimental d'Alarcon et al.⁵³ es va incloure en la revisió atès que s'hi tractaven pacients amb coagulopaties congènites poc freqüents, malgrat no complir els criteris d'inclusió (estudi multicèntric, prospectiu, no comparatiu i sense cegament).

L'estudi de Minz et al.⁴⁴ va avaluar l'eficàcia i seguretat de la transfusió de plasma fresc (PFA) tractat amb amotosalèn en 60 malalts amb una coagulopatia adquirida i es va comparar amb un grup control de 61 malalts de les mateixes característiques a qui es va administrar plasma fresc sense cap tractament previ (PF). En els dos grups, la transfusió de plasma va ser profilàctica o terapèutica, indicada per a evitar un procediment invasiu o per a revertir tractament anticoagulant. El plasma es va obtenir a partir d'unitats de sang total o per procediments d'afèresi (**Annex 5b**).

Alarcon et al.⁵³ va estudiar en malalts amb coagulopaties congènites la recuperació (%) i la cinètica ($t_{1/2}$) dels factors de coagulació següents: fibrinogen, FII, FV, FVII, FX, FXIII i proteïna C, així com l'evolució del temps de protrombina (TP) i del temps de tromboplastina parcial activat (TTPa). Aquesta anàlisi es va fer sense que els malalts presentessin simptomatologia hemorràgica i es van administrar entre 15 i 20 mL per kg de pes. Els resultats obtinguts es van comparar amb altres valors considerats de referència^{57,58}. També es van estudiar l'evolució del TP i del TTPa, la recuperació dels factors de coagulació deficitaris i la resposta clínica en malalts a qui es va administrar plasma com a mesura terapèutica o profilàctica (**Annex 5b**).

A més, l'administració de plasma fresc tractat amb amotosalèn en els recanvis plasmàtics (RP) en malalts diagnosticats de púrpura trombocitopènica trombòticaⁱ es va avaluar en l'estudi de Minz et al.⁵². S'hi va comparar la resposta de 17 malalts de púrpura trombocitopènica trombòtica tractats amb RP en els quals es va utilitzar PFA com a substitutiu del plasma eliminat, amb un grup control de 18 malalts en els quals els RP es van fer amb PF (**Annex 5b**).

ⁱ És transcendent conèixer l'eficàcia del PFA en el tractament de la púrpura trombocitopènica trombòtica, atès que en l'actualitat és la indicació primordial dels RP amb plasma i representa un consum significatiu.

2. Qualitat dels estudis

Quant a les plaquetes, la qualitat metodològica dels estudis ha estat considerada bona, amb la inclusió d'un nombre significatiu de malalts (**Taula 6**). En l'estudi euroSPRITE⁴⁹ es van produir un 10% de transfusions fora de protocol en el grup control, mentre que el grup intervenció el percentatge va ser del 20%. El 83% dels pacients del grup intervenció i el 67% de pacients del grup control van completar el cicle 1 ($p=0,06$). Si bé en tots ells es va poder completar l'estudi de l'increment posttransfusional del recompte i de l'avaluació hemostàtica. Només es van analitzar les primeres vuit transfusions; no s'especifica si en aquestes vuit transfusions es van considerar les preparades seguint el protocol o les preparades dins i fora del protocol.

En l'estudi de Janetzko⁵⁰, el nombre de transfusions fora d'estudi (concentrats de plaquetes que no complien els requeriments que s'havien assignat) van ser similars en els dos grups (1,7 en grup intervenció i 1,6 en el grup control). En aquest cas queda clar que les primeres vuit transfusions que s'analitzen són només transfusions d'estudi.

En l'estudi SPRINT⁵¹, les transfusions fora de protocol varen representar el 8,5% en el grup intervenció i el 4,8% en el grup control. Globalment, el 89% dels malalts varen completar el període de transfusió i el 81%, el d'observació.

Pel que fa al plasma, la qualitat metodològica dels dos assajos clínics inclosos^{44,52} va ser considerada bona (**Taula 6**). Així, en l'estudi de Minz et al.⁴⁴ es va poder avaluar la variable principal en el 97% del grup intervenció i en el 95% del grup control. Destacar que, en l'estudi de Minz et al.⁵², la població finalment analitzada va ser pacients amb púrpura trombocitopènica trombòtica que van rebre almenys un RP en estudi.

Finalment, l'estudi d'Alarcón et al.⁵³ realitzat en plasma, amb baixa qualitat metodològica per les limitacions pròpies al tipus de disseny, es va incloure a causa de la raresa de les patologies estudiades i de la importància clínica dels resultats.

Taula 6. Avaluació de la qualitat dels assaigs clínics aleatoritzats inclosos en l'estudi

Estudi	Pregunta apropiada	Assignació aleatòria	Mètode d'emascarament	"Cec" pacients i investigadors	Característiques basals	Algun tractament addicional	Mesura resultats	Taxa de seguiment	Anàlisi d'intenció de tractar	Resultats homogenis entre centres	VALORACIÓ GENERAL
PLAQUETES											
EuroSPRITE ⁴⁹	A	B	D	A	B	B	A	C	D	D	+
Janetzko ⁵⁰	A	A	D	A	A	B	A	A	A	D	++
SPRINT ⁵¹	A	B	D	A	A	B	A	C	A	D	+
PLASMA											
Mintz ⁴⁴	A	A	D	A	A	A	A	A	A	D	++
Mintz ⁵² (PTT)	A	A	B	A	A	A	A	A	B	D	++

Mesura de compliment del criteri. A: adequadament, B: parcialment, C: no adequadament, D: no ho sé. Segons els criteris d'Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): «Formulari d'avaluacions metodològiques d'assaigs clínics aleatoris». PTT: púrpura trombocitopènica trombòtica

3. Amotosalèn en plaquetes: eficàcia i seguretat

Dos dels estudis seleccionats^{49,50} van utilitzar l'IR i l'IRC posttransfusional al cap d'una hora com a variable principal de resultat i el tercer⁵¹, el percentatge de malalts amb sagnat grau ≥ 2 de l'OMS. L'Annex 6a i la Taula 7 presenten els resultats d'eficàcia i seguretat dels estudis amb amotosalèn en plaquetes.

L'estudi euroSPRITE⁴⁹ va trobar que l'IR posttransfusional passada una hora era significativament inferior en el grup intervenció que en el grup control (intervenció $27,5 \pm 13,5 \times 10^9/L$ vs. control $35,8 \pm 23,3 \times 10^9/L$). La diferència observada en l'IRC després de l'hora no va ser estadísticament significativa (diferència mitjana de 1.800 -IC 95%: -400 a 4.100-). A les 24 hores, tant l'IR com l'IRC van ser significativament inferiors en el grup intervenció respecte al grup control.

Part de la diferència observada en l'IR es podria explicar per la significativa reducció de la quantitat de plaquetes transfoses ($\times 10^{11}$) que es va donar en el grup intervenció ($3,9 \pm 1,0$) respecte al grup control ($4,3 \pm 1,2$, $p < 0,001$), a causa del tractament i l'obtenció de mostres addicionals per a estudi.

Es va observar una tendència a un major nombre de transfusions de plaquetes en el grup intervenció ($7,5 \pm 5,8$) respecte al grup control ($5,6 \pm 5,5$), encara que la diferència no va ser estadísticament significativa ($p=0,09$).

En l'estudi de Janetzko et al.⁵⁰, publicat dos anys després, la quantitat de plaquetes transfoses per dosi ($\times 10^{11}$) va ser similar en el dos grups (intervenció $4,1 \pm 1,2$ vs. control $3,8 \pm 0,4$). No hi va haver diferències estadísticament significatives entre els grups en l'IR (intervenció 23,8 vs. control 31,2; $p=0,16$) i l'IRC (intervenció 11,6 vs. control 15,1; $p=0,11$) a

l'hora de la transfusió, encara que la tendència va ser que el grup control mostrés increments més alts.

El tipus d'eficàcia en què es va centrar el tercer estudi⁵¹ va ser l'hemostàsia. La variable principal d'estudi va ser el percentatge de malalts amb sagnat grau ≥ 2 de l'OMS durant el període d'estudi. Aquest percentatge va ser molt similar en els dos grups (intervenció 58,5% vs. control 57,5%)^j.

Respecte a la seguretat, l'estudi euroSPRITE⁴⁹ constata un 6% de reaccions transfusionals agudes en el grup intervenció i un 5% en el grup control ($p=0,61$). Un 27% del malalts en el grup intervenció va presentar un efecte advers greu mentre que, en el grup control, va ser del 25% ($p=0,20$). Es van produir quatre morts en el grup intervenció i cinc en el grup control. Cap de les morts es va considerar relacionada amb la transfusió.

En l'estudi de Janetzko et al.⁵⁰, es va observar un efecte advers en algun moment durant el període d'estudi (transfusió i postvigilància) en el 91% del grup intervenció i en un 100% del grup control. La incidència per tipus d'òrgans va ser similar en els dos grups, sent les més freqüents la febre, diarrea, vòmits i epistaxis. Els efectes adversos greus van ser d'un 14% en el grup intervenció i del 10% en el grup control.

En l'estudi SPRINT⁵¹, es va observar un reducció en la incidència de reaccions transfusionals immediates en el grup intervenció (3,0%) respecte al grup control (4,4%) estadísticament significativa ($p=0,02$)^k. Els efectes adversos relacionats amb el tractament (intervenció 26,4% vs. control 29,4%, $p=0,43$); el efectes adversos greus (intervenció 27 vs. control 24,8, $p=0,53$) van ser similars en els dos grups. Les morts observades durant el tractament van ser també similars (intervenció 3,5% vs. control 5,2%, $p=0,34$).

^j Cal destacar la xifra tan elevada de malalts amb sagnat respecte a altres estudis. Probablement la principal diferència resideix en el fet que en aquest estudi es va fer un seguiment diari per part de personal entrenat mentre que altres estudis el que feien era recollir les dades de les històries (no totes les manifestacions hemorràgiques es recullen en els cursos de les històries clíniques).

^k Probablement la raó rau en el fet que el grup control rebia producte resuspès en 100% de plasma mentre que el grup intervenció rebia producte amb només un 35% de plasma. A més, una altra raó podria ser que el tractament fotoquímic inactiva els leucòcits i inhibeix la síntesi de citocines, a vegades responsable de l'aparició de la reacció.

Taula 7. Resultats principals d'eficàcia dels estudis amb amotosalèn

Estudi	Participants i intervenció	Variable principal d'eficàcia (grup intervenció vs. grup control)
PLAQUETES		
EuroSPRITE ⁴⁹ Multicèntric, prospectiu, aleatoritzat, doble cegament	N= 103 pacients <u>Grups:</u> - <i>Intervenció</i> (n=52): CP leucoreduïts 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 x 10 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 ⁵⁰ Multicèntric, prospectiu, aleatoritzat, doble cegament	N= 43 pacients <u>Grups:</u> - <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 x 10 ⁹ /L): 23,8 vs. 31,2 (p=0,16) <i>IRC a l'hora</i> [†] (mitjana x 10 ⁹ /L): 11,6 vs. 15,1 (p=0,11)
SPRINT ⁵¹ Multicèntric, prospectiu, aleatoritzat, doble cegament	N= 645 pacients <u>Grups:</u> - <i>Intervenció</i> (n=318): CP resuspendos 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 ⁴⁴ Multicèntric, prospectiu, aleatoritzat, doble cegament	N= 121 pacients <u>Grups:</u> - <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 ⁵³ Multicèntric 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 ⁵² Multicèntric, prospectiu, aleatoritzat, doble cegament	N= 35 pacients amb PTT <u>Grups:</u> - <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%

*: Per a minimitzar l'efecte de la variable nombre de transfusions de plaquetes en l'IR i l'IRC a una hora, es van calcular només en les vuit primeres transfusions. Però no s'especifica si aquestes van ser preparades seguint el protocol, o bé s'utilitzaren 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. En aquest mètode, un valor de P inferior a 0,05 indica que el grup amb TFQ va ser no inferior a control.

4. Amotosalèn en plasma: eficàcia i seguretat

Per a avaluar l'eficàcia de l'amotosalèn en plasma, cada un dels estudis seleccionats va utilitzar una variable principal de resultat diferent: resposta del TP i TTPa a la primera transfusió d'estudi⁴⁴, recuperació posttransfusional dels factors de la coagulació⁵³, i percentatge de malalts en remissió dintre dels trenta dies del primer RP en malalts diagnosticats de púrpura trombocitopènica trombòtica⁵². En l'**Annex 6b** i en la **Taula 7** es presenten els resultats d'eficàcia i seguretat dels estudis amb amotosalèn en plasma.

Així, en l'estudi de Minz et al.⁴⁴, l'anàlisi de les variacions del TP i del TTPa, ajustades a la dosi de plasma administrat i al pes del malalt, va demostrar que no hi ha diferències entre la resposta a la transfusió de PFA o de PF. En analitzar l'evolució dels paràmetres de la coagulació sense ser ajustats, es va evidenciar que la resposta del TP en ambdós grups era la mateixa. Però la reducció del TTPa en el grup de malalts tractats amb PFA ($3,1 \pm 11,2$ segons) va ser superior a la dels tractats amb PF ($1,8 \pm 22,5$ segons), sense que s'estableixin diferències significatives.

Atès que els malalts sotmesos a trasplantament de fetge consumeixen més plasma, es va fer una anàlisi específica d'aquest grup i es va evidenciar que la reducció del TP i del TTPa, sense correcció pel volum de plasma administrat i pel pes del malalt, va ser més gran en el grup control que en el grup de malalts tractats amb PFA, però sense significació estadística. El grup de malalts no trasplantats van respondre millor amb el PFA que amb el PF, però tampoc amb significació estadística.

Els resultats del TTPa posen de manifest i confirmen la poca utilitat d'aquesta prova biològica per a valorar l'eficàcia de la transfusió de plasma fresc. En aquest sentit, cal destacar que els valors del TTPa després de la transfusió de plasma no tractat amb amotosalèn són pitjors que els previs en el grup de malalts no sotmesos a trasplantament de fetge.

La quantitat de factor VII administrada amb el PF va ser superior a la del PFA, però la recuperació posttransfusional va ser igual en els dos grups de malalts. La resposta clínica, valorada amb el grau màxim de sagnat, i el consum de concentrats d'hematies va ser igual en els dos grups.

La quantitat total d'efectes desfavorables va ser la mateixa en els malalts amb PFA que en els que varen rebre PF. L'anàlisi detallada de cada una de les complicacions tampoc no va demostrar diferències.

En resum, aquest estudi demostra:

- Que no hi ha diferències en la correcció del TP i del TTPa, ajustada a la dosi de plasma i al pes del malalt, en relació amb el tipus de plasma administrat.
- Sense l'ajust del pes i dosi, la correcció TP i TTPa no van ser iguals, però no es van establir diferències significatives.
- L'efecte clínic hemostàtic del PF i del PFA no van ser diferents.

En l'estudi d'Alarcon et al.⁵³, 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 (**Taula 8**). En tots els casos (transfusions amb indicació clínica i transfusions per a estudi), els valors del TP i del TTPa van millorar significativament després de la transfusió de plasma. La resposta clínica a les transfusions terapèutiques o profilàctiques va ser adequada en tots els casos. A més, no es va detectar l'aparició d'anticossos contra neoantígens produïts pel tractament del plasma amb amotosalèn.

Taula 8. Resposta dels factors de coagulació a l'administració de plasma fresc tractat amb amotosalèn

Factor de coagulació	Recuperació observada (%)	Recuperació referència ⁵⁷ (%)	T _{1/2} observat	T _{1/2} referència ⁵⁸	T _{1/2} referència ⁵⁹
Fibrinogen	32,7 ± 15,5	50	31,7	96	77 - 106
FII	56,2 ± 4,1	50 - 70	23,3 ± 10,3	60	72 - 96
FV	87,1 ± 15,5	50 - 100	16,1 ± 4,4	24	12 - 36
FVII	53,2 ± 3,2	100	4,8 ± 0,3	4 - 6	5
FX	103,8	50 - 100	42,8	35	24 - 48
FXI	72,2 ± 16,4	100	47,0 ± 8,4	60	48 - 84
FXIII	93,1 ± 16,3	50 - 100	99,5 ± 57,6	144	216
Proteïna C	41,2 ± 13,6	-	9,1 ± 2,4	-	8 - 10

T_{1/2}: cinètica

D'altra banda, en l'estudi de Minz et al.⁵² fet en 35 malalts diagnosticats de púrpura trombocitopènica trombòtica, el seguiment es va fer fins a la remissió¹ o un màxim total de 30 RP realitzats diàriament. Es prolonga el seguiment cinc dies més després de la remissió. Els RP varen ser d'un volum plasmàtic (40 ml per kg i dia) o d'1,5 volums com a tractament o prevenció de les manifestacions neurològiques. El seguiment dels efectes desfavorables va finalitzar set dies després del darrer RP.

Taula 9. Resposta dels malalts amb púrpura trombocitopènica trombòtica als RP fets amb PFA o amb PF

Variable	PFA (n=17)	PF (n=18)	valor p
Remissió als 30 dies del primer RP	14 (82,4%)	16 (88,9%)	0,658
Mitjana de dies per remissió			
Tots els malalts	6,0 (3-31)	6,0 (3-13)	0,530
Malalts que aconseguen la remissió	5,5 (3-13)	6,0 (3-13)	0,718
Recaigudes dels que entren en remissió	5 (35,7%)	6 (37,5%)	1,000
Mitjana de dies per la recaiguda			
Tots els malalts	>23 (2-74)	>34 (2-96)	0,874
Grup de malalts que recauen	6,0 (2-23)	10,0 (4-34)	0,784

RP: recanvis plasmàtics; PFA: plasma fresc tractat amb amotosalèn; PF: plasma fresc sense cap tractament previ

¹ Es considera remissió quan el recompte és de 150×10^9 /litre durant dos dies consecutius sense deteriorament neurològic.

En la **Taula 9**, s'observa que el nombre de malalts que van aconseguir la remissió als trenta dies de tractament no va ser significativament diferent. En el grup de malalts tractats amb PFA va ser del 82% (14 malalts de 17) i en el de control, 89% (16 de 18). La incidència de remissió entre els dies trenta i seixanta va ser la mateixa. En els dos grups es van trigar sis dies per aconseguir la remissió. Les recaigudes (36% en el grup amb PFA i 38% en el control), el temps per a presentar una recaiguda (superior a 24 dies en el grup amb PFA i superior a 34 dies en el control). El volum de plasma tractat (35,4 litres en el PFA i 43,1 litres en el control) i la quantitat de RP necessaris (deu en cada grup), no varen ser significativament diferents (**Taula 10**).

Taula 10. Ús i dosi de plasma

	PFA	PF	valor p
RP realitzats			
Mitjana \pm SD	11,3 \pm 5,6	10,3 \pm 4,0	
Mediana	10,0	10,0	0,677
Rang	6-30	3-18	
Volum de plasma (L)			
Mitjana \pm SD	40,6 \pm 19,4	41,3 \pm 17,8	
Mediana	35,4	43,1	0,856
Rang	18,3 - 104,5	11,3 - 69,3	
Volum plasma per pes malalt (L/kg)			
Mitjana \pm SD	0,49 \pm 0,23	0,51 \pm 0,26	
Mediana	0,47	0,40	0,961
Rang	0,23 - 1,11	0,15 - 1,12	

RP: recanvi plasmàtic; PFA: plasma fresc tractat amb amotosalèn; PF: plasma fresc sense cap tractament previ

La incidència d'efectes desfavorables va ser semblants en els dos grups de malalts. Els més freqüents van ser hipokalièmia, insomni, recaiguda de la púrpura trombocitopènica trombòtica, estrenyiment, urticària, nàusea i prurit.

Cal comentar a part l'aparició d'algunes complicacions severes en ambdós grups de malalts. Es van reportar dues trombosis venoses, una en cada grup. Dos malalts van morir durant l'estudi: un del grup tractat amb PFA amb una púrpura trombocitopènica trombòtica refractària i un en el grup control per un destret respiratori. Cinc malalts del grup tractat amb PFA i cap del control van presentar complicacions cardíques. S'inclouen en aquest apartat 3 angines de pit, 1 aturada cardíaca, 1 bradicàrdia, 1 taquicàrdia i 1 arítmia sinusal. Una revisió més detallada de l'ECG dels episodis d'angina de pit, feta per un cardiòleg independent a l'estudi, va concloure que es tractava d'un dolor precordial no cardiogènic. L'aturada cardíaca es va deure a una reacció anafilàctica. Finalment, indicar que les arítmies van ser lleus o moderades, transitòries, no van requerir tractament i no van poder ser confirmades per un cardiòleg expert.

Malgrat que únicament es van poden analitzar i aleatoritzar 37 malalts dels 192 inicials i, en conseqüència, la seva significació es veu limitada, l'estudi té interès atès que aporta dades

que poden justificar l'ús de PFA com a solució de reposició en els RP de la púrpura trombocitopènica trombòtica.

5. Hemovigilància de l'amotosalèn

Han estat publicats tres treballs prospectius i observacionals en els quals s'analitzen els efectes desfavorables de les transfusions de concentrats de plaquetes tractats amb amotosalèn: dos en població adulta^{54,55} i un en població adulta i pediàtrica⁵⁶.

Referent als dos primers estudis^{54,55}, en un cas l'observació es va fer sobre una cohort de 5.106 transfusions i, en l'altre, de 7.437 transfusions^m. En ambdós casos es van seguir els criteris d'hemovigilància europeus i francesos^{59,60}. El procés d'hemovigilància va ser actiu; amb aquesta finalitat es va fer la recollida de dades de totes les transfusions de plaquetes analitzades. Es van reportar tots els efectes desfavorables en les 24 hores següents a la transfusió. La relació entre les complicacions posades de manifest i les transfusions de plaquetes va ser classificada en les categories següents: no-relació, probable no-relació, possible relació, probable relació i relació. En els tres darrers casos es va considerar que es tractava d'una reacció a la transfusió de plaquetes.

En la **Taula 11** s'especifiquen la quantitat de transfusions analitzades i les característiques dels malalts que van rebre transfusions de plaquetes.

Taula 11. Característiques dels malalts transfosos amb concentrats de plaquetes tractats amb amotosalèn

	Osselaer ⁵⁴ (5.106 transfusions)	Osselaer ⁵⁵ (7.437 transfusions)
Malalts	651	1.400
Característiques dels malalts, n(%)		
Homes	385 (59,1%)	858 (61,3%)
Dones	262 (40,2%)	542 (38,7%)
Edat, mitjana ± SD	61,2 ± 17,0	60,0 ± 17,8
Diagnòstic de base, n(%)		
M. oncològica/hematològica	378 (58,1%)	748 (53,4%)
Procés quirúrgic	221 (33,9%)	241 (17,2%)
Altres	52 (8,0%)	397 (28,4%)
No consta	-	14 (1,0%)

Els concentrats de plaquetes es varen obtenir per procediments d'afèresi o de les unitats de sang total a partir de la preparació prèvia de *buffy coat* (capa leucoplaquetària de les unitats de sang total). En tots els casos, els concentrats de plaquetes varen ser leucoreduïts i es van irradiar segons el diagnòstic del receptor. En el primer treball, tots els concentrats van ser administrats en els primers cinc dies de conservació, a 22 °C i agitació contínua. En el segon, alguns centres varen allargar la caducitat a set dies.

^m Malgrat que les dates de publicació són semblants, el primer autor és el mateix, alguns centres participen en els dos treballs i els períodes de temps coincideixen parcialment; en l'article més ampli els autors especifiquen clarament que es tracta de 12.543 transfusions diferents.

En la **Taula 12**, es detallen els efectes desfavorables atribuïts a la transfusió de concentrats de plaquetes tractades amb amotosalèn.

En el treball sobre 5.106 transfusions⁵⁴, s'han descrit 75 efectes desfavorables atribuïts a 42 (0,8%) transfusions de plaquetes que varen administrar-se a 32 (4,9%) malalts. En una de les 42 transfusions, es va produir un quadre d'hipotensió amb un grau de severitatⁿ de 3. Aquest malalt va presentar episodis similars amb la transfusió de plasma fresc tractat amb blau de metilè i amb l'administració d'un concentrat d'hematies. En aquest cas, l'investigador va concloure que els tres episodis eren deguts a reaccions al·lèrgiques. El grau de severitat de tots els altres efectes desfavorables va ser 1. Es varen reportar també tretze efectes desfavorables, dos dels quals seriosos, però no atribuïbles a la transfusió de plaquetes. Els malalts més joves de 64 anys varen presentar més efectes desfavorables que els majors de 64 anys. L'existència prèvia de transfusions de plaquetes es va acompanyar també de més efectes desfavorables.

En el segon treball, sobre 7.437 transfusions⁵⁵, es descriuen 94 efectes desfavorables atribuïts a l'administració de concentrats de plaquetes que en cap cas varen ser qualificats de seriosos. Aquestes manifestacions clíniques es varen produir en 55 (1,2%) transfusions administrades a 39 (2,7%) malalts. No es va evidenciar major incidència d'efectes desfavorables en relació amb l'edat dels receptors. Com en el treball anterior, els malalts amb antecedents de transfusió de plaquetes presentaven una més gran incidència d'efectes adversos. Les plaquetes preparades a partir de sang total varen produir menys efectes desfavorables que les obtingudes per afèresi. La irradiació no va condicionar la presència de complicacions.

Aquests dos treballs tenen dues limitacions. La primera és la inexistència d'un grup control de malalts receptors de concentrats de plaquetes no tractats amb amotosalèn. L'altra limitació és la possible identificació en excés d'efectes desfavorables com a conseqüència del fet que es va dur a terme un sistema actiu d'hemovigilància i a la major sensibilitat dels observadors davant d'un producte nou.

ⁿ Els esdeveniments adversos i reaccions transfusionals es van classificar⁵⁴: grau 0 = disfunció aïllada sense manifestació clínica o biològica; grau 1 = absència d'efectes immediatament o a llarg termini que suposin una amenaça per a la vida; grau 2 = efectes a llarg termini que amenacen la vida; grau 3 = efectes immediats que amenacen la vida; i grau 4 = mort.

Taula 12. Efectes adversos atribuïts a la transfusió de concentrats de plaquetes tractats amb amotosalèn

Efectes adversos, n(%)	Osselaer⁵⁴ (5.106 transfusions)	Osselaer⁵⁵ (7.437 transfusions)
Febre	14 (0,27%)	6 (0,08%)
Calfreds	27 (0,52%)	40 (0,50%)
Prurit	3 (0,06%)	2 (0,02%)
Urticària	14 (0,27%)	14 (0,20%)
Erupció cutània	4 (0,08%)	5 (0,06%)
Hipotensió	3 (0,06%)	0
Dispnea	4 (0,08%)	6 (0,08%)
Nàusees/vòmits	3 (0,06%)	5 (0,10%)
Dolor lumbar	0	1 (0,01%)
Dolor toràcic/abdominal	0	1 (0,01%)
Taquicàrdia	0	3 (0,04%)
Altres	3 (0,06%)	11 (0,10%)
Total	75 (1,46%)	94 (1,26%)

D'altra banda, es va fer un estudi d'hemovigilància dels concentrats de plaquetes administrats a l'illa de la Reunió durant l'epidèmia del virus Chikungunya en població adulta i pediàtrica⁵⁶. Es tracta d'un estudi retrospectiu de totes les transfusions de concentrats de plaquetes tractats amb amotosalèn i llum ultraviolada, que es va fer entre el 13 de març de 2006 i el 13 de març de 2007. El primer objectiu d'aquest estudi va ser avaluar la proporció de transfusions de plaquetes amb reaccions agudes. Les reaccions agudes es varen definir com els efectes adversos relacionats, possiblement relacionats o probablement relacionats amb la transfusió de concentrats de plaquetes. L'objectiu secundari d'aquest estudi va ser posar en evidència la presència d'infecció aguda (mitjançant proves d'amplificació dels àcids nucleics) per virus Chikungunya. Es va fer un seguiment de tots els malalts, el dia abans de la transfusió i durant set dies després, per a recollir les evidències que poguessin atribuir els efectes desfavorables a les transfusions de plaquetes.

Els concentrats de plaquetes es van obtenir per afèresi i, posteriorment (dia 0 o dia 1 després de la donació), van ser tractats amb amotosalèn i llum ultraviolada. La conservació va ser de cinc dies. El contingut final dels concentrats administrats va ser de $4,2 \times 10^{11} \pm 0,7 \times 10^7$ plaquetes.

Durant el període analitzat es van administrar 1.950 concentrats de plaquetes a 427 malalts. La població de receptors estava formada per 335 adults (> 18 anys), que van rebre 1372 transfusions, i 51 pediàtrics (entre 1 i 18 anys), amb 487 transfusions administrades (91 transfusions a 41 malalts de menys d'un any). El 29% dels malalts, que van rebre el 61% de les transfusions, estaven afectats de malalties oncohematològiques. A més, el 53% dels malalts tenien una història prèvia de transfusió.

En 19 transfusions, a 15 malalts, es van 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. Com es pot

veure en les taules 13 i 14, les reaccions van ser més freqüents en els malalts pediàtrics. No es van evidenciar efectes desfavorables en els malalts de menys d'un any.

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.

És lícit concloure, com fan els autors del treball, que la transfusió de plaquetes tractades amb amotosalèn i llum ultraviolada està ben tolerada pels malalts ja que la presència de reaccions a les transfusions és escassa i de gravetat moderada.

Taula 13. Efectes adversos i reaccions agudes per malalts estudiats⁵⁶

	Tots els malalts (n=427)		Adults (n=335)		Pediàtrics (n=51)	
	EA n(%)	RT n(%)	EA n(%)	RT n(%)	EA n(%)	RT n(%)
Malalts amb EA o RT	15 (3,5)	8 (1,9)	6 (1,8)	2 (0,6)	9 (17,6)	6 (11,8)
Febre	5 (0,3)	1 (<0,1)	2 (0,1)	1 (<0,1)	3 (0,6)	0
Calfreds	7 (0,4)	2 (0,1)	4 (0,3)	2 (0,1)	3 (0,6)	0
Prurit	5 (0,3)	4 (0,2)	1 (<0,1)	0	4 (0,8)	4 (0,8)
Urticària	7 (0,4)	6 (0,3)	1 (<0,1)	0	6 (1,2)	6 (1,2)
Dispnea	1 (<0,1)	0	1 (<0,1)	0	0	0
Ansietat	4 (0,2)	0	2 (0,1)	0	2 (0,4)	0
Altres	6 (0,3)	2 (0,1)	1 (<0,1)	0	5 (1,0)	2 (0,4)

EA: efectes adversos; RT: reaccions agudes transfusionals

Taula 14. Efectes adversos i reaccions agudes per transfusions analitzades⁵⁶

	Totes les transfusions (n=1.950)		En adults (n=1.372)		En pediàtrics (n=487)	
	EA n(%)	RT n(%)	EA n(%)	RT n(%)	EA n(%)	RT n(%)
Transfusions amb EA o RT	19 (1,0)	10 (0,5)	6 (0,4)	1 (0,3)	13 (2,7)	8 (1,6)
Febre	4 (0,9)	1 (0,5)	4 (1,2)	2 (0,6)	2 (3,9)	0
Calfreds	5 (1,2)	2 (0,1)	1 (0,3)	0	1 (2,0)	0
Prurit	5 (1,2)	4 (0,9)	1 (0,3)	0	4 (7,8)	4 (7,8)
Urticària	5 (1,2)	4 (0,9)	1 (0,3)	0	4 (7,8)	4 (7,8)
Dispnea	1 (0,2)	0	1 (0,3)	0	0	0
Ansietat	4 (0,9)	0	2 (0,6)	0	2 (3,9)	0
Altres	6 (1,4)	2 (0,5)	1 (0,3)	0	5 (9,8)	2 (3,9)

EA: efectes adversos; RT: reaccions agudes transfusionals

DADES ECONÒMIQUES

A Catalunya, s'utilitza el blau de metilè per a la inactivació de patògens en plasma, però no s'utilitza cap tècnica per a la inactivació de patògens en els concentrats de plaquetes. Per tant, la finalitat d'aquest apartat va ser realitzar una anàlisi d'impacte pressupostari en el context sanitari català de l'hipotètic ús d'amotosalèn en la inactivació de patògens en plaquetes. Per a portar a terme aquesta anàlisi, es va fer una cerca dels estudis d'avaluació econòmica d'amotosalèn. Així, les assumpcions considerades en aquests estudis econòmics juntament amb assumpcions obtingudes de la revisió sistemàtica i de l'estat actual de les transfusions es van utilitzar per a analitzar l'impacte pressupostari.

1. Revisió avaluació econòmica

Es van identificar quatre estudis d'avaluació econòmica de l'ús de l'amotosalèn mitjançant l'anàlisi de cost-efectivitat. Aquests estudis es van realitzar a Espanya⁸, Estats Units⁶¹, Bèlgica⁶² i Països Baixos⁶³(**Taula 15**).

En l'estudi fet a Espanya l'any 2003 per García de Villaescusa et al.⁸, es van avaluar les plaquetes d'afèresi i plaquetes recuperades tractades amb amotosalèn. La població d'estudi estava integrada per malalts que reben amb freqüència transfusions amb plaquetes: pacients oncològics (pacients amb leucèmia limfoblàstica aguda -LLA- i el limfoma no Hodking -LNH-), cardiovasculars (pacients tractats amb derivació aortocoronària -bypass-) i ortopèdics (artroplàstia de maluc). Per a cadascuna d'aquestes patologies es va definir un pacient tipus. Per a l'anàlisi de cost-efectivitat, es va realitzar un arbre de decisions que explicava la morbimortalitat associada a la malaltia de base del malalt, així com les complicacions derivades de la transfusió. En el model es van utilitzar riscos de transmissió de patògens publicats recentment, els resultats posteriors relacionats amb transfusió i els costos de tractament per a avaluar-ne els avantatges.

Es van elaborar dos arbres de decisió: un per a pacients que van rebre plaquetes d'afèresi més amotosalèn respecte només a plaquetes d'afèresi i l'altre corresponia a plaquetes recuperades més amotosalèn respecte a plaquetes recuperades⁸. Es va definir un model basal que incorporava el risc d'infecció per donant. A més, va simular els episodis i els resultats posteriors relacionats amb la transfusió més els episodis naturals (morbimortalitat dels pacients atribuïble a la malaltia de base, complicacions relacionades amb la transfusió o mortalitat general de poblacions de la mateixa edat i del mateix sexe). Les conseqüències es van mesurar segons els anys de vida ajustats per qualitat (AVAC) adquirits. En el càlcul de l'esperança de vida es va tenir en compte la mortalitat competidora específica de la malaltia i la derivada de causes naturals. No es va informar per separat de les quantitats de recursos utilitzades. A més, el consum de recursos deriva de dades publicades en la bibliografia.

Referent als costos mèdics, es consideren els directes del model basal més els derivats de la inactivació de patògens i el valor dels costos futurs imputables a les complicacions derivades de la transfusió. El preu de referència va ser l'euro del 2001. La taxa de descompte anual va ser del 6% anual. Es va calcular la raó incremental del cost efectivitat (ICER). No s'especifica la font d'informació del cost⁸.

Les despeses van ser tractades segons un model determinista^o, però les variacions en els costos totals van ser investigades en una anàlisi de sensibilitat en la qual s'inclouen els escenaris següents: l'anàlisi basal amb mortalitat baixa, amb mortalitat elevada, amb mortalitat per contaminació bacteriana, amb afectació per virus emergents, amb irradiació de plaquetes per a la leucèmia limfoblàstica aguda i limfoma no Hodking⁸.

En l'escenari basal, les ICER de les plaquetes amb afèresi tractades amb amotosalèn respecte a les no tractades es van situar entre el valor inferior d'1.082.170 € (LLA) i el superior de 2.805.297 € (LNH). Aquests valors són superiors als de les plaquetes recuperades, que van ser de 386.525 € en la LLA i d'1.178.187 € al LNH. La superioritat de l'ICER de les plaquetes amb afèresi respecte al de les plaquetes recuperades es va observar en tots els tipus de malalties i per a tots els escenaris de l'anàlisi de sensibilitat. Aquest mateix patró dels ICER va aparèixer en la resta d'estudis amb diferents valors⁸.

L'avaluació econòmica de Bell CF et al.⁶¹, mitjançant una anàlisi de cost-utilitat, es va realitzar als EUA l'any 2003. Els tractaments inclosos en l'anàlisi van ser el trasplantament de cèl·lules hematopoètiques en la LLA i el LNH, la derivació aortocoronària i l'artroplàstia de maluc. Per a cadascun d'aquests tractaments es va definir un pacient de referència. Als resultats clínics atribuïbles a la malaltia i a les complicacions de la transfusió es va assignar el cost del tractament i la utilitat. Les estimacions de l'esperança de vida es van fer mitjançant el mètode d'esperança de vida amb disminució exponencial i es van considerar les causes de mortalitat competitiva.

Els escenaris de l'anàlisi de sensibilitat van ser⁶¹: el risc de contaminació bacteriana (alt i baix), l'increment en la utilització de plaquetes (30%), la reducció del risc de contaminació a causa de patògens emergents (escenari hipotètic a partir del HCV) i l'eliminació del sistema d'irradiació gamma utilitzat per a reduir el risc de la malaltia d'empelt contra hoste posttransfusional.

Els paràmetres que afecten el model van ser⁶¹: la mortalitat deguda a la contaminació bacteriana, l'increment de l'ús de plaquetes quan s'irradien, i la inclusió de beneficis potencials (irradiació gamma/virus emergents).

Pel que fa a l'escenari basal amb tractament d'afèresi sense proves bacterianes, el cost incremental per AVAC es va situar entre 1.308.833 \$ per a la LLA fins a 4.451.650 \$ per a la LNH. En el mateix escenari amb proves bacterianes, els ICER van assolir els valors de 4.759.401 \$ i 22.968.066 \$ per a la LLA i LNH, respectivament. Destacar que els ICER del LNH són els més elevats respecte als altres tractaments i per a tots els escenaris plantejats, mentre que els ICER de la LLA van ser els més baixos. Tenint en compte els diferents escenaris segons els tipus de tractament, s'observa per a tots els tractaments que els ICER més elevats corresponen a l'escenari de risc de contaminació bacteriana baix amb proves bacterianes i els més baixos a l'escenari amb major risc de contaminació bacteriana més els beneficis potencials (irradiació gamma/virus emergents). En aquests cas, els ICER es van situar entre 176.572 \$ i 1.330.703 \$ per a la LLA i el LNH, respectivament⁶¹.

^o Model determinista: assumeix certesa en el valor d'alguns paràmetres.

Per a l'escenari basal amb tractament amb concentrat de plaquetes, els ICER es van situar entre 457.586 \$ (per a la LLA) i 1.816.060 \$ (per al LNH). Els ICER van tenir el mateix comportament que en el cas anterior amb el tractament d'afèresi de plaquetes, però amb valors inferiors. Així, en l'escenari més cost-efectiu com és el risc elevat de contaminació bacteriana i els beneficis potencials, els ICER es van situar entre 22.888 \$ i 153.564 \$, per a la LLA i el LNH, respectivament⁶¹.

L'any 2005, Postma MJ, et al.⁶³ van realitzar als Països Baixos una anàlisi de cost-efectivitat en termes de cost net per any de vida guanyat, amb la inclusió dels costos directes, indirectes i beneficis. Els costos directes estan relacionats amb la inactivació de patògens. Els beneficis directes estan relacionats amb el cost dels tractaments i l'atenció de les infeccions víriques i bacterianes relacionades amb la transfusió, també amb l'eliminació del sistema d'inactivació amb irradiació gamma. Els beneficis indirectes estan relacionats amb les pèrdues de producció eludides relacionades amb la mortalitat evitada deguda a les infeccions. Es van identificar tres grans grups de malalts que tenien major consum de transfusió de plaquetes, com són cardiologia, hematologia i oncologia pediàtrica.

L'avaluació⁶³ es va fer a partir de les dades d'un hospital on el 41% dels pacients de cardiologia rebien transfusions de plaquetes (23% del total de plaquetes transfoses). El 4 i 17% de pacients pediàtrics i hematològics, respectivament, van rebre transfusions de plaquetes (43 i 4% del total de plaquetes transfoses, respectivament). Segons aquest estudi, el cost incremental en pediatria oncològica va ser de 260.700 €, 678.600 € en hematologia oncològica, i 474.000 € en cirurgia cardíaca.

Taula 15. Característiques dels estudis d'avaluació econòmica de l'amotosalèn en inactivació de patògens en plaquetes per a ús transfusional

Criteri	García R 2003 ⁸	Bell CF 2003 ⁶¹	Postma MJ 2005 ⁶³	Moeremans K 2006 ⁶²
Comparadors	PIA+AP vs. AP PIA+PC vs. PC	PIA+AP vs. AP PIA+PC vs. PC	CP no inactivades vs. CP inactivades	Plaquetes amb PIA vs. sense PIA
Perspectiva	Proveïdor	Proveïdor	Social	Social
Tipus avaluació econòmica	Cost-utilitat (cost incremental per AVAC guanyat)	Cost-utilitat (cost incremental per AVAC guanyat)	Cost-efectivitat (cost net per AVAC)	Cost-utilitat (cost incremental per AVAC guanyat)
Fons dades eficàcia	Dades publicades	Dades publicades	Dades publicades	Dades publicades
Cost d'inactivació	Cost anual (cost d'AP, CP, PIA, efecte advers atribuïble a la transfusió)	Cost anual (cost d'AP, CP, PIA, efecte advers atribuïble a la transfusió)	116 € per unitat inactivada. No inclou el cost de les transfusions addicionals. Cost directe i indirecte	125 € per sessió d'inactivació. Cost directe i indirecte
Cost incremental		<u>AP</u> Pediatría:1.308.833 Pròtesis maluc:2.225.819 Bypass:2.644.880 LNH:4.451.650 <u>CP</u> Pediatría:457.586 Pròtesis maluc:881.424 Bypass:1.070.533 LNH:1.816.060	Pediatría oncològica: 260.700 € Hematologia oncològica: 678.600 € Cirurgia cardíaca: 474.000 €	Absència d'infecció emergent: 195.364 € - 3.459.201 €/AVAC Amb risc baix infecció emergent: 165.051 €- 3.355.308 €/AVAC. Amb risc alt infecció emergent: 223.255 € (valor màxim)
ICER	Sí, per a diferents escenaris	Sí, per a diferents escenaris	No	Sí, per a diferents escenaris
Finançament		Baxter Healthcare Co.	Baxter, Cerus	No consta

PIA: plaquetes inactivades per amotosalèn; AP: afèresi de plaquetes; CP: concentrat de plaquetes

L'estudi fet a Bèlgica per Moeremans et al.⁶² l'any 2006 inclou una anàlisi cost-efectivitat des de la perspectiva social que inclou el cost mèdic directe i el cost indirecte relatiu a la productivitat, així com el cost de responsabilitat legal. La població diana van ser els pacients amb càncers hematològics tractats amb transplantament de moll d'os o trasplantament de cèl·lules hematopoètiques com la LLA, la leucèmia mieloide aguda (LMA), leucèmia mieloide crònica (LMC), el LNH i el càncer de mama.

En aquest estudi⁶² es van simular tres escenaris:

- 1) Escenari basal: assumeix que la inactivació de patògens en plaquetes mitjançant l'amotosalèn elimina el risc d'infeccions víriques (VIH, VHC, VHB) i bacterianes. A més, s'inclouen diversos nivells de risc d'aparició de patògens emergents.
- 2) Escenari 2: inclou l'escenari basal més els potencials beneficis d'eliminar patògens emergents, l'eliminació del sistema d'alerta de bacteris que indica contaminació en les plaquetes emmagatzemades, l'increment del temps d'emmagatzematge (de cinc

a set dies), l'eliminació del sistema d'inactivació per irradiació gamma i algunes proves de seguretat.

- 3) Escenari 3: fa referència a l'escenari anterior més l'exclusió de determinades proves de cribratge per virus i la prova de la sífilis.

La raó de cost-efectivitat és molt sensible al risc d'infecció amb patògens emergents, la indicació i el grup d'edat (infants/adults). Segons aquest estudi⁶², en absència de patògens emergents, el rang dels ICER de l'escenari basal es situa entre 195.364 € i 3.459.201 € per AVAC, segons la malaltia. A mesura que augmenta el risc de transmissió de patògens emergents, disminueixen els ICER fins a assolir els valors de 223.255 € per AVAC, amb un risc de patògens emergents d'1/1000.

Finalment, cal destacar que tots els estudis van ser finançats per la indústria.

2. Impacte pressupostari

Durant l'any 2008, a Catalunya es van subministrar 34.694 concentrats de plaquetes i 41.968 unitats de plasma als centres sanitaris. Finalment, es van facturar 31.274 concentrats de plaquetes i 41.250 unitats de plasma (192 unitats per a nens i dones embarassades), segons informació del Banc de Sang i Teixits de Catalunya. Destacar que, en aquest informe, s'assumeix la mateixa facturació per a l'any 2009 i que els preus dels productes sanguinis estan pendents d'aprovació.

En la **Taula 16** es mostra una estimació del cost anual del plasma destinat a transfusió amb quatre supòsits diferents segons el tipus de producte sanguini transfós.

Actualment, a Catalunya, s'utilitza el plasma fresc congelat inactivat amb blau de metilè i, en nens i dones embarassades, el plasma fresc congelat d'afèresi inactivat amb blau de metilè depurat (supòsit 2). No obstant això, donades les característiques de l'amotosalèn^P l'estimació de la diferència del cost anual de l'ús d'amotosalèn (supòsit 4) és més correcte fer-la respecte al plasma fresc congelat inactivat amb blau de metilè depurat i, en nens i dones embarassades, el plasma fresc congelat d'afèresi inactivat amb blau de metilè depurat (supòsit 3). Així doncs, l'ús de plasma amb amotosalèn suposaria, respecte al plasma amb blau de metilè depurat, un increment del cost estimat de 137.781,5 € per a l'any 2009.

^P Cal recordar que la tècnica emprada, tant per al tractament del plasma com de les plaquetes, incorpora un sistema per a eliminar l'amotosalèn residual així com els seus derivats secundaris a la il·luminació amb llum ultraviolada.

Taula 16. Cost estimat anual de plasma (any 2009)

Plasma	Unitats	Preu unitat	Cost anual estimat	Diferència respecte a supòsit 4
<u>Supòsit 1:</u> PF en quarantena	41.250	83,46 €	3.442.725,0 €	- 913.687,5 €
<u>Supòsit 2:</u> PF congelat inactivat amb BM	41.058	78,42 €		
PF congelat d'afèresi inactivat amb BM depurat	192	110,79 €	3.241.040,0 €	- 1.115.372,5 €
<u>Supòsit 3:</u> PF congelat inactivat amb BM depurat	41.058	102,23 €		
PF congelat d'afèresi inactivat amb BM depurat	192	110,79 €	4.218.631,0 €	- 137.781,5 €
<u>Supòsit 4:</u> Mescla de PF congelat inactivat amb amotosalèn	41.250	105,61 €	4.356.412,5 €	

PF: plasma fresc; BM: blau de metilè

En la **Taula 17** es mostra una estimació del cost anual dels concentrats de plaquetes destinats a transfusió amb tres supòsits diferents segons el tipus de producte sanguini transfós.

Durant l'any 2008, a Catalunya es van irradiar aproximadament el 50% dels concentrats de plaquetes destinats a transfusió (supòsit 1). En aquest cas, l'ús de plaquetes inactivades amb amotosalèn suposaria un increment del cost estimat de 3.359.808,8 € per a l'any 2009 respecte a l'any 2008. Destacar que, en aquest cas, la comparació es fa entre un producte sanguini amb inactivació de patògens i altre producte sanguini sense inactivació de patògens. En canvi, en el cas del plasma, es comparaven dos productes sanguinis amb inactivació de patògens.

Taula 17. Cost estimat anual de concentrats de plaquetes (any 2009)

Plaquetes	Unitats	Preu unitat	Cost anual estimat	Diferència respecte a supòsit 3
<u>Supòsit 1:</u> Plaquetes recuperades mescla (pool) leucodeplecionades (>3)	31.274	254,47 €		
Irradiació (50% de les unitats)	17.347	12,96 €	8.183.111,9 €	- 3.359.808,8 €
<u>Supòsit 2:</u> Plaquetes recuperades mescla (pool) leucodeplecionades (>3)	31.274	254,47 €		
Irradiació (100% de les unitats)	31.274	12,96 €	8.363.605,8 €	- 3.179.314,9 €
<u>Supòsit 3:</u> Plaquetes recuperades mescla (pool) leucodeplecionades amb amotosalèn	31.274	369,09 €	11.542.920,7 €	

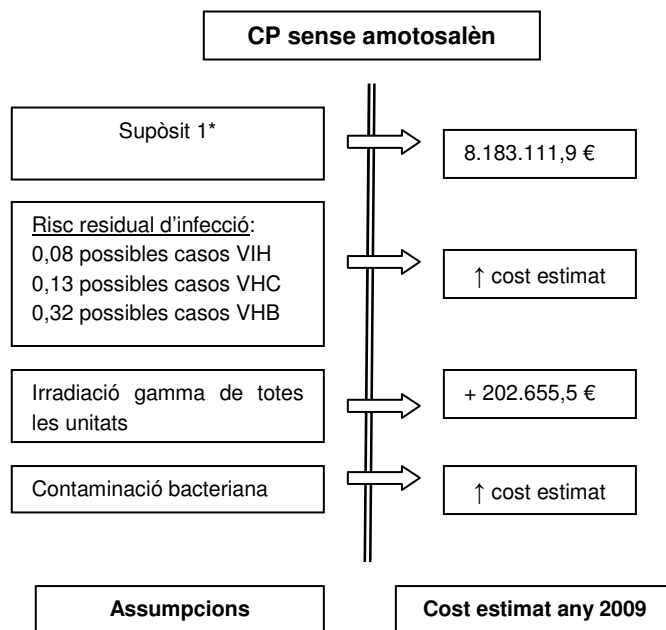
En els **gràfics 1 i 2** es resumeixen les assumpcions considerades per a analitzar l'impacte pressupostari de l'hipotètic ús d'amotosalèn en plaquetes en el context sanitari català. Cal tenir en compte, però, que no disposa del valor econòmic de totes les assumpcions i, per

tant, en aquests casos no es poden donar xifres monetàries. No obstant això, sí que es pot estimar de forma indirecta de quina manera modificaria l'impacte pressupostari.

Cal considerar algunes assumpcions com que l'amotosalèn pot ajudar a reduir el risc residual d'infecció per virus per als quals existeixen proves de cribratge, i patògens per als quals les proves no estan disponibles o bé no es realitzen de forma rutinària. A més, en cas d'utilitzar amotosalèn, es podria eliminar el sistema d'alerta de bacteris que indica contaminació en les plaquetes emmagatzemades, incrementar el temps d'emmagatzematge (de cinc a set dies), eliminar el sistema d'inactivació per irradiació gamma i algunes proves de seguretat.

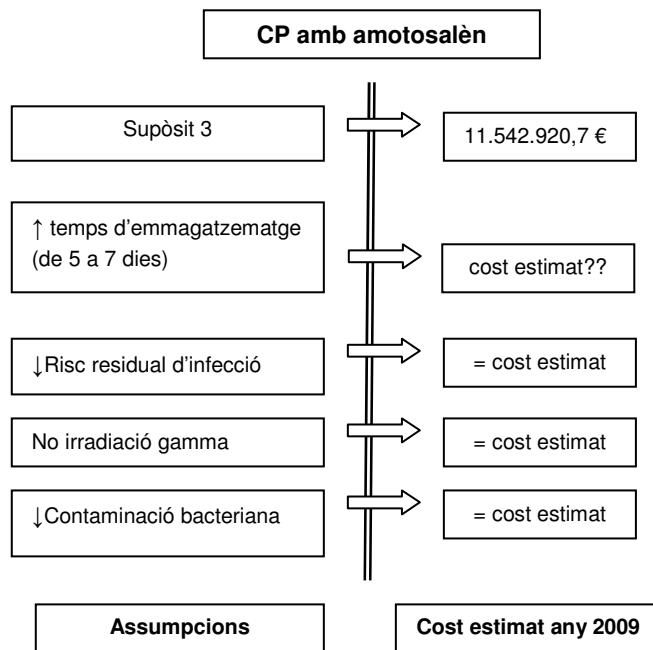
En aquesta estimació, es considera que les determinacions analítiques en les donacions de sang no es suprimirien, atès que es vol fer una aproximació tenint en compte que, amb l'amotosalèn, es disminueix el risc residual d'infeccions víriques (VIH, VHC, VHB). De fet, aquestes determinacions es realitzen abans de l'obtenció dels concentrats de plaquetes.

Gràfic 1. Assumpcions considerades per a analitzar l'impacte pressupostari en cas de concentrats de plaquetes (CP) sense l'ús d'amotosalèn



*: Durant l'any 2008, a Catalunya es van irradiar aproximadament el 50% dels concentrats de plaquetes destinats a transfusió.

Gràfic 2. Assumpcions considerades per a analitzar l'impacte pressupostari en cas de concentrats de plaquetes (CP) amb l'ús d'amotosalèn



Tanmateix, el risc residual estimat a Espanya⁴ és d'1/400.000 donacions per al VIH, d'1/250.000 donacions per al VHC i d'1/100.000 donacions per al VHB. Cal indicar que, en no disposar de les dades específiques de concentrats de plaquetes, en els càlculs es fa l'assumpció que aquest risc residual es correspon als concentrats de plaquetes. Extrapolant aquestes xifres i considerant que la previsió per a l'any 2009 a Catalunya és la de subministrar 31.274 concentrats de plaquetes, els possibles casos d'infecció associats a transfusió podrien ser de 0,08 per a VIH, de 0,13 per a VHC i 0,32 per a VHB.

D'altra banda, la contaminació bacteriana estimada oscil·la entre el 0,001 i l'1% dels concentrats de plaquetes⁴. Així, en el cas d'utilitzar l'amotosalèn a Catalunya, s'evitarien entre 0,40 i 398,98 unitats de concentrats de plaquetes amb contaminació bacteriana. Per tant, l'ús de l'amotosalèn permetria no rebutjar aquestes unitats de concentrats de plaquetes i possiblement es podria eliminar el sistema d'alerta de bacteris, que indica contaminació en les plaquetes emmagatzemades.

L'ús de l'amotosalèn permetria, a més, incrementar el temps d'emmagatzematge (de cinc a set dies), fet que suposaria un increment en la utilització de plaquetes de fins al 30% dels concentrats de plaquetes caducats. Si considerem que, a Catalunya, durant l'any 2008 es van perdre per aquest motiu 3.985 unitats de concentrats de plaquetes, amb aquest sistema seria possible estalviar unes 1.000 unitats.

En el cas d'utilitzar amotosalèn, cal considerar la possibilitat d'eliminar el sistema d'irradiació gamma utilitzat per a reduir el risc de la malaltia d'empelt contra hoste posttransfusional⁹. A més, no hem d'oblidar els errors que es poden produir en no prescriure la indicació d'irradiació dels components destinats a malalts que la requereixen. Així doncs, per a aconseguir un benefici similar sense utilitzar amotosalèn, el tractament de tots els concentrats de plaquetes amb irradiació gamma suposaria un increment del cost de 202.655,5 €.

Finalment, destacar el cost associat per tal de reduir el risc de contaminació degut a patògens per als quals les proves no estan disponibles o bé no es realitzen de forma rutinària. No obstant això, no s'ha tingut en compte el cost associat a la implantació d'aquesta nova tècnica i destacar que aquestes dades no es corresponen a una anàlisi d'avaluació econòmica.

⁹ El tractament d'inactivació de patògens amb amotosalèn pot ser utilitzat com a alternativa a la radiació gamma per a la prevenció d'aquesta malaltia.

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 els pacients amb malaltia de l'empelt contra l'hoste posttransfusional, amb púrpura trombocitopènica trombòtica, amb trombocitopènia i, potencialment, qualsevol pacient afectat per un patògen nou. No obstant això, no s'ha identificat en quins casos és millor prescriure plasma o plaquetes inactivades amb amotosalèn respecte a altres tipus d'inactivació de patògens.

De fet, l'amotosalèn amb llum ultraviolada és un sistema d'inactivació de patògens per a plasma i plaquetes que és eficaç en la inactivació d'un ampli ventall de patògens: virus, bacteris i protozous^{10,11}. Gràcies al seu mecanisme d'acció, permet la inactivació tant dels patògens que actualment són sotmesos a proves de cribratge per a la seva identificació (VIH, VHC, VHB, entre d'altres), com dels nous patògens potencials coneguts (virus del Nil Occidental, el virus Chikungunya, el virus de la grip, la malària, el dengue i la malaltia de Chagas). Dos virus no encapsulats que han mostrat ser resistents a la inactivació amb aquest mètode són la parvovirus porcína (no així la seva variant humana B19, que sí que és susceptible a la inactivació) i el virus de l'hepatitis A. També són susceptibles a aquest mètode d'inactivació els bacteris grampositius i gramnegatius, i les formes vegetatives. Així mateix, és eficaç en la prevenció de la malaltia d'empelt contra l'hoste posttransfusional per la inactivació dels limfòcits T presents en els concentrats de plaquetes²⁸.

Respecte a la teòrica toxicitat d'aquest mètode 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 destacar que la tècnica incorpora un sistema d'eliminació de l'amotosalèn residual així com dels seus derivats secundaris a la il·luminació amb llum ultraviolada. Aquestes són dosis i concentracions plasmàtiques molt baixes en comparació amb les que s'administren en els procediments de fotofèresi.

D'altra banda, en els estudis realitzats *in vitro* s'ha observat la capacitat de l'amotosalèn per a produir mutacions i aberracions cromosòmiques a dosis molt superiors a les emprades en transfusió; però les anàlisis *in vivo* no han corroborat aquests resultats malgrat l'administració de dosis altament tòxiques en els animals d'experimentació tractats^{45,46}. També s'ha estudiat l'efecte de l'amotosalèn en ratolins knockout p53^{+/-}, els quals normalment desenvolupen tumors. L'administració d'amotosalèn, fins i tot a dosis superiors a les usades en transfusió, no provoca la formació de tumors⁴³.

Una limitació observada en l'ús de l'amotosalèn en plasma en proves de laboratori ha estat la disminució de l'activitat d'alguns factors de coagulació, que afectaren essencialment el fibrinogen i el factor VIII. El descens del fibrinogen és més acusat quan el plasma fresc es tracta amb blau de metilè que no pas amb amotosalèn. En canvi, la concentració plasmàtica

dels inhibidors fisiològics de la coagulació (proteïna S, proteïna C i antitrombina) i de l'enzim ADAMTS-13 no es veu alterada per l'acció de l'amotosalèn i la llum ultraviolada. No obstant això, es demostra que l'eficàcia de l'administració de plasma fresc tractat amb amotosalèn i llum ultraviolada no és significativament inferior a la del plasma fresc no tractat.

En les plaquetes, l'ús d'aquest mètode d'inactivació s'associa a una disminució en la quantitat de plaquetes tractades que oscil·la al voltant del 10%, fonamentalment causat per l'adherència de les plaquetes a les diferents bosses on es transvasa el producte durant el tractament. Així mateix, durant l'emmagatzematge es veuen afectats alguns paràmetres com l'augment d'expressió selectina P en la superfície de les plaquetes i els nivells de lactat. Tot i així, diversos estudis clínics han demostrat que, quan es transfonen 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. Així mateix, els estudis clínics han mostrat que l'amotosalèn amb llum ultraviolada no altera la capacitat hemostàtica de les plaquetes.

En la cerca bibliogràfica es van identificar tres assajos clínics aleatoritzats (ACA)⁴⁹⁻⁵¹ que van avaluar l'eficàcia i la seguretat de l'amotosalèn amb llum ultraviolada per a plaquetes, i dos ACA^{44,52} i un estudi quasi experimental⁵³ per a plasma. En general, la qualitat metodològica dels ACA ha estat considerada bona.

Així, en plaquetes, els estudis euroSPRITE⁴⁹ (n=103) i Janetzko et al.⁵⁰ (n=43) van valorar la recuperació posttransfusional de les plaquetes tractades, mentre que en l'estudi SPRINT⁵¹ (n=645) es van investigar els efectes clínics de les plaquetes tractades en la prevenció i tractament dels episodis hemorràgics en malalts trombocitopènics. Per tal d'avaluar-ne l'eficàcia, dos dels estudis seleccionats van utilitzar l'increment del recompte (IR) posttransfusional i l'IR corregit (IRC) a l'hora com a variable principal de resultat, i un altre el percentatge de malalts amb sagnat grau 2 de l'OMS (hemostàsia).

L'estudi euroSPRITE⁴⁹ va trobar que l'IR posttransfusional al cap d'una hora era significativament inferior en el grup intervenció que en el grup control (diferència mitjana $8,3 \times 10^9/L$, $p=0,03$; grup intervenció $27,5 \pm 13,5 \times 10^9/L$ i control $35,8 \pm 23,3 \times 10^9/L$). La diferència observada en l'IRC després de l'hora no va ser estadísticament significativa (diferència mitjana de 1.800; grup intervenció 13.100 ± 5.400 i control 14.900 ± 6.200). En l'estudi de Janetzko et al.⁵⁰, la quantitat de plaquetes transfoses per dosi va ser similar en els dos grups i no va haver-hi diferències estadísticament significatives entre el grup intervenció i grup control pel que fa a l'IR (grup intervenció: 23,8 i grup control 31,2, $p=0,16$) i l'IRC (grup intervenció: 11,6 i grup control: 15,1, $p=0,11$) passada una hora de la transfusió. En el tercer estudi⁵¹ que va considerar l'hemostàsia, el percentatge de sagnat grau 2 va ser molt similar en els dos grups (grup intervenció: 58,5% i grup control: 57,5%).

Per tant, els estudis clínics han 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 més llum ultraviolada no altera la capacitat hemostàtica de les plaquetes. 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.

Quant al plasma, l'estudi de Minz et al.⁴⁴, realitzat en malalts amb una coagulopatia adquirida (n=121), va observar que, en l'anàlisi de les variacions del temps de protrombina (TP) i del temps de tromboplastina 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. Sense l'ajust del pes i dosi, la correcció TP i PTT no van ser iguals, però no es van establir diferències significatives. A més, l'efecte clínic hemostàtic del grup intervenció i del grup control no van ser diferents.

L'administració de plasma fresc tractat amb amotosalèn en els recanvis plasmàtics en malalts diagnosticats de púrpura trombocitopènica trombòtica (n = 35) es va avaluar en l'estudi de Minz et al.⁵². En aquest estudi es va observar que el nombre de malalts que van aconseguir la remissió als trenta dies de tractament no va ser significativament diferent entre el grup intervenció i el grup control. La incidència de remissió entre els trenta i seixanta dies va ser la mateixa. El temps per aconseguir la remissió va ser de sis dies en els dos grups. El volum de plasma tractat i la quantitat de recanvis plasmàtics en cada grup no varen ser significativament diferents. La incidència d'efectes desfavorables va ser semblant en els dos grups de malalts. Malgrat que únicament es van poder analitzar i aleatoritzar 37 malalts dels 192 inicials i, en conseqüència, la seva significació es veu limitada, l'estudi té interès atès que aporta dades que poden justificar l'ús de plasma fresc tractat amb amotosalèn com a solució de reposició en els recanvis plasmàtics en la púrpura trombocitopènica trombòtica.

Dels quatre estudis d'avaluació econòmica identificats^{8,61-63} en la cerca bibliogràfica, destacar-ne l'anàlisi cost-efectivitat realitzada l'any 2003 a Espanya⁸, en la qual la població d'estudi van ser grups de malalts que reben amb freqüència transfusions amb plaquetes: pacients oncològics (pacients amb leucèmia limfoblàstica aguda -LLA- i el limfoma no Hodgking -LNH-), cardiovasculars (pacients tractats amb derivació aortocoronària -bypass-) i ortopèdics (artroplàstia de maluc). En aquest estudi, finançat per la indústria, l'ICER basal per concentrat de plaquetes tractades amb amotosalèn i llum ultraviolada en pacients amb cirurgia cardíaca era de 698.405 € i disminuïa fins a 177.670 € en l'àmbit de la prevenció de virus emergents.

Cal tenir en compte que el mètode d'amotosalèn amb llum ultraviolada està registrat com INTERCEPT Blood System i que va rebre la certificació de marca CE amb data de 2002 per al tractament de plaquetes, i de 2006 per al de plasma. Des del 16 de juliol de 2007, Grifols és la distribuïdora en exclusiva per a Espanya i Portugal d'Intercept Blood System per a plaquetes i plasma.

A Espanya, des que la Unió Europea va autoritzar l'Intercept® per a la inactivació de patògens en plasma i plaquetes, posteriorment distribuïda per Grifols, algunes comunitats autònomes (CA) han optat per incorporar-lo. Així, a la Creu Roja de Madrid i a tres CA (Castellà i Lleó, les Canàries i Galícia) inactiven el 100% de les plaquetes; a dues ho fan per a determinades indicacions (Illes Balears i Castella-la Manxa); en una està en fase d'estudi (Madrid) i en una altra s'ha avaluat i validat el mètode d'inactivació de patògens amb

riboflavina (la Rioja). Afegir, també, que la Creu Roja de Madrid ha incorporat la inactivació de patògens en plasma.

D'altra banda, l'ús d'aquest mètode per a la inactivació de patògens en les plaquetes és poc habitual a la Unió Europea 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 Intercept en el 100% de les plaquetes. Actualment, s'està pendent d'una actualització de les dades europees, atesa la ràpida difusió de la tecnologia. Pel que fa al plasma, el 5% de les unitats a França estan tractades amb amotosalèn més llum ultraviolada.

També es considera una limitació d'aquest mètode d'inactivació el seu cost elevat. En les plaquetes, si tots els concentrats estimats per a l'any 2009 fossin de plaquetes recuperades mescla (*pool*) leucodeplecionades amb amotosalèn, suposaria un increment de cost respecte a l'any 2008 de 3.359.808,8 €.

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 a prevenir la malaltia de l'empelt contra l'hoste posttransfusional; i 4) l'increment del temps d'emmagatzematge de les plaquetes (de cinc a set 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 l'amotosalèn amb altres tècniques d'inactivació de patògens en plasma ni en plaquetes. Tampoc no s'han identificat estudis que avaluïn la qualitat de vida relacionada amb la salut (QVRS) dels pacients transfosos amb plasma o plaquetes tractats amb amotosalèn més llum ultraviolada.

Per tant, un correcte maneig clínic dels pacients juntament amb una correcta prescripció de la transfusió pot reduir el nombre de transfusions innecessàries i, en conseqüència, disminuir els riscos i els costos associats a les transfusions. A Catalunya no es disposa d'aquesta informació, que permetria elaborar les estratègies adequades per a optimitzar aquests recursos.

CONCLUSIONS

Hi ha evidència científica de bona qualitat sobre l'eficàcia i la seguretat de l'amotosalèn amb llum ultraviolada per a la inactivació de patògens en plaquetes en malalts amb trombocitopènia atribuïda a càncers hematològics. Aquesta indicació representa entre el 34% i el 66% del total d'indicacions de transfusions de plaquetes⁶⁴. Per a les altres indicacions freqüents de transfusió de plaquetes, com la cirurgia cardíaca, no hi ha evidència disponible sobre l'eficàcia de l'amotosalèn amb llum ultraviolada per a la inactivació de patògens.

Estudis addicionals d'hemovigilància, realitzats en el context de pràctica clínica habitual (estudis prospectius, observacionals) realitzats en població adulta i pediàtrica, recolzen la seguretat de l'amotosalèn amb llum ultraviolada per a la inactivació de patògens en plaquetes, atesa l'escassa presència de reaccions adverses i de gravetat moderada.

Hi ha evidència científica de bona qualitat sobre l'eficàcia i la seguretat de l'amotosalèn amb llum ultraviolada per a la inactivació de patògens en plasma en malalts amb púrpura trombocitopènica trombòtica i coagulopaties adquirides.

Actualment, a Catalunya no s'utilitza cap sistema d'inactivació de patògens per a plaquetes (amotosalèn o riboflavina amb llum ultraviolada). Això s'ha de tenir en compte atès el risc residual mínim d'infecció, causat per patògens coneguts davant els quals es prenen mesures de control. A més, s'han 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 s'han declarat tres casos de malaltia de Chagas per plaquetes), i també patògens emergents desconeguts, no quantificables ara per ara. L'amotosalèn amb llum ultraviolada ha mostrat ser eficaç per a un ampli ventall de patògens, tant per als coneguts com per als potencials.

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 amb llum ultraviolada per a la inactivació de patògens és eficaç en plasma. Aquest mètode actua en les mateixes condicions que en les plaquetes.

L'amotosalèn amb llum ultraviolada, registrat com INTERCEPT Blood System, té la marca CE per a la inactivació de patògens per a plasma i plaquetes. A Espanya, aquesta tecnologia està en procés de difusió i els bancs de sang l'estan incorporant, principalment, per a la inactivació de patògens en plaquetes. A més, l'amotosalèn amb llum ultraviolada és eficaç en la prevenció de la malaltia de l'empelt contra l'hoste posttransfusional com a alternativa a la radiació gamma.

La incorporació de l'amotosalèn amb llum ultraviolada per a la inactivació de patògens en plaquetes a Catalunya, des de la perspectiva del proveïdor públic, representaria un increment del cost al voltant del 40% per a les bosses de plaquetes (segons preus del Banc de Sang i Teixits -BSiT- de Catalunya per a l'any 2009). No obstant això, hi ha un estudi

alemany en desenvolupament que planteja la viabilitat de reduir el volum de les bosses de plaquetes i, per tant, el seu preu.

D'altra banda, a l'hora d'incorporar aquesta tecnologia com a prestació pública, s'ha de valorar, en termes de cost, la prevenció de la contaminació bacteriana de les plaquetes i la irradiació de productes per a evitar la malaltia de l'empelt contra l'hoste posttransfusional.

Amb relació a les indicacions de transfusió de plaquetes, hi ha dades internacionals que posen de manifest el percentatge elevat de prescripcions no indicades. Aquesta situació dóna un ampli marge per a millorar la seguretat dels pacients si disminueixen els errors de prescripció així com per a reduir el cost de la transfusió. A Catalunya no es disposa d'aquesta informació, que permetria elaborar les estratègies adequades per a optimitzar aquests recursos.

ABREVIACIONS

AVAC:	anys de vida ajustats per qualitat
ICER:	raó incremental del cost efectivitat
IR:	increment del recompte posttransfusional
IRC:	increment del recompte posttransfusional corregit
LLA:	leucèmia limfoblàstica aguda
LNH:	limfoma no Hodking
PF:	plasma fresc
PFA:	plasma fresc tractat amb amotosalèn
RD:	reial decret
TP:	temps de protrombina
TTPa:	temps de tromboplastina parcial activat
UVA:	llum ultraviolada
VHA:	virus de l'hepatitis A
VHC:	virus de l'hepatitis C
VHB:	virus de l'hepatitis B
VIH:	virus de la immunodeficiència humana

BIBLIOGRAFIA

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. 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.
4. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. Madrid: Sociedad Española de Transfusión Sanguínea; 2006.
5. 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.
6. Informe hemovigilancia año 2007. Madrid: Unidad de Hemovigilancia. Área de Hemoterapia. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
7. Muñoz-Díaz E. L'hemovigilància a Catalunya. Barcelona: Banc de Sang i Teixits. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2007.
8. 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.
9. Moroff G, Luban NL. The irradiation of blood and blood components to prevent graft-versus-host disease: technical issues and guidelines. *Transfus Med Rev.* 1997;11(1):15-26.
10. Bryant BJ, Klein HG. Pathogen inactivation: the definitive safeguard for the blood supply. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(5):719-33.
11. McCullough J. Pathogen inactivation: a new paradigm for preventing transfusion-transmitted infections. *Am J Clin Pathol.* 2007;128(6):945-55.
12. Singh Y, Sawyer LS, Pinkoski LS, Dupuis KW, Hsu JC, Lin L, et al. Photochemical treatment of plasma with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light inactivates pathogens while retaining coagulation function. *Transfusion.* 2006;46(7):1168-77.
13. Lin L, Londe H, Hanson CV, Wieseahn G, Isaacs S, Cimino G, et al. Photochemical inactivation of cell-associated human immunodeficiency virus in platelet concentrates. *Blood.* 1993;82(1):292-7.
14. Lin L. Inactivation of cytomegalovirus in platelet concentrates using Helinx technology. *Semin Hematol.* 2001;38(4 Suppl 11):27-33.

15. Lin L, Hanson CV, Alter HJ, Jauvin V, Bernard KA, Murthy KK, et al. Inactivation of viruses in platelet concentrates by photochemical treatment with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light. *Transfusion*. 2005;45(4):580-90.
16. Pinna D, Sampson-Johannes A, Clementi M, Poli G, Rossini S, Lin L, et al. Amotosalen photochemical inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus in human platelet concentrates. *Transfus Med*. 2005;15(4):269-76.
17. Jauvin V, Alfonso RD, Guillemain B, Dupuis K, Fleury HJ. In vitro photochemical inactivation of cell-associated human T-cell leukemia virus Type I and II in human platelet concentrates and plasma by use of amotosalen. *Transfusion*. 2005;45(7):1151-9.
18. Sawyer L, Hanson D, Castro G, Lockett W, Dubensky TW Jr, Stassinopoulos A. Inactivation of parvovirus B19 in human platelet concentrates by treatment with amotosalen and ultraviolet A illumination. *Transfusion*. 2007;47(6):1062-70.
19. Allain JP, Hsu J, Pranmeth M, Hanson D, Stassinopoulos A, Fischetti L, et al. Quantification of viral inactivation by photochemical treatment with amotosalen and UV A light, using a novel polymerase chain reaction inhibition method with preamplification. *J Infect Dis*. 2006;194(12):1737-44.
20. Le Grange D, Crosby RD, Rathouz PJ, Leventhal BL. A randomized controlled comparison of family-based treatment and supportive psychotherapy for adolescent bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(9):1049-56.
21. Lin L, Londe H, Janda JM, Hanson CV, Corash L. Photochemical inactivation of pathogenic bacteria in human platelet concentrates. *Blood*. 1994;83(9):2698-706.
22. Knutson F, Alfonso R, Dupuis K, Mayaudon V, Lin L, Corash L, et al. Photochemical inactivation of bacteria and HIV in buffy-coat-derived platelet concentrates under conditions that preserve in vitro platelet function. *Vox Sang*. 2000;78(4):209-16.
23. Lin L, Dikeman R, Molini B, Lukehart SA, Lane R, Dupuis K, et al. Photochemical treatment of platelet concentrates with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light inactivates a broad spectrum of pathogenic bacteria. *Transfusion*. 2004;44(10):1496-504.
24. Van Voorhis WC, Barrett LK, Eastman RT, Alfonso R, Dupuis K. *Trypanosoma cruzi* inactivation in human platelet concentrates and plasma by a psoralen (amotosalen HCl) and long-wavelength UV. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(2):475-9.
25. Eastman RT, Barrett LK, Dupuis K, Buckner FS, Van Voorhis WC. *Leishmania* inactivation in human pheresis platelets by a psoralen (amotosalen HCl) and long-wavelength ultraviolet irradiation. *Transfusion*. 2005;45(9):1459-63.
26. Castro E, Gironés N, Bueno JL, Carrión J, Lin L, Fresno M. The efficacy of photochemical treatment with amotosalen HCl and ultraviolet A (INTERCEPT) for inactivation of *Trypanosoma cruzi* in pooled buffy-coat platelets. *Transfusion*. 2007;47(3):434-41.
27. Grellier P, Benach J, Labaied M, Charneau S, Gil H, Monsalve G, et al. Photochemical inactivation with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light of *Plasmodium* and *Babesia* in platelet and plasma components. *Transfusion*. 2008;48(8):1676-84.

28. Grass JA, Hei DJ, Metchette K, Cimino GD, Wieseahn GP, Corash L, et al. Inactivation of leukocytes in platelet concentrates by photochemical treatment with psoralen plus UVA. *Blood*. 1998;91(6):2180-8.
29. Hei DJ, Grass J, Lin L, Corash L, Cimino G. Elimination of cytokine production in stored platelet concentrate aliquots by photochemical treatment with psoralen plus ultraviolet A light. *Transfusion*. 1999;39(3):239-48.
30. Grass JA, Wafa T, Reames A, Wages D, Corash L, Ferrara JL, et al. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease by photochemical treatment. *Blood*. 1999;93(9):3140-7.
31. Luban NL. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease by inactivation of T cells in platelet components. *Semin Hematol*. 2001;38(4 Suppl 11):34-45.
32. Osselaer JC, Debry C, Goffaux M, Pineau J, Calomme G, Dubuc E, et al. Coagulation function in fresh-frozen plasma prepared with two photochemical treatment methods: methylene blue and amotosalen. *Transfusion*. 2008;48(1):108-17.
33. Cid J, Ramiro L, Martínez N, Palomo M, Magallon O, Claparols M, et al. Quantitative and qualitative analysis of proteins in fresh frozen plasma obtained from whole blood donations and prepared with two photochemical treatments. *Transfus Apher Sci*. 2008;39(2):115-21.
34. Quintana JM, Arostegui I, Escobar A, Azkarate J, Goenaga JI, Lafuente I. Prevalence of knee and hip osteoarthritis and the appropriateness of joint replacement in an older population. *Arch Intern Med*. 2008;168(14):1576-84.
35. Yarranton H, Lawrie AS, Mackie IJ, Pinkoski L, Corash L, Machin SJ. Coagulation factor levels in cryosupernatant prepared from plasma treated with amotosalen hydrochloride (S-59) and ultraviolet A light. *Transfusion*. 2005;45(9):1453-8.
36. Lin L, Cook DN, Wieseahn GP, Alfonso R, Behrman B, Cimino GD, et al. Photochemical inactivation of viruses and bacteria in platelet concentrates by use of a novel psoralen and long-wavelength ultraviolet light. *Transfusion*. 1997;37(4):423-35.
37. Van Rhenen DJ, Vermeij J, Mayaudon V, Hind C, Lin L, Corash L. Functional characteristics of S-59 photochemically treated platelet concentrates derived from buffy coats. *Vox Sang*. 2000;79(4):206-14.
38. Picker SM, Speer R, Gathof BS. Functional characteristics of buffy-coat PLTs photochemically treated with amotosalen-HCl for pathogen inactivation. *Transfusion*. 2004;44(3):320-9.
39. Isola H, Kientz D, Aleil B, Laeuffer P, Weil J, Wiesel ML, et al. In vitro evaluation of Haemonetics MCS+ apheresis platelet concentrates treated with photochemical pathogen inactivation following plasma volume reduction using the INTERCEPT Preparation Set. *Vox Sang*. 2006;90(2):128-30.
40. Moog R, Frohlich A, Mayaudon V, Lin L. In vitro evaluation of COM.TEC apheresis platelet concentrates using a preparation set and pathogen inactivation over a storage period of five days. *J Clin Apher*. 2004;19(4):185-91.
41. 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.
42. Snyder E, Raife T, Lin L, Cimino G, Metzger P, Rheinschmidt 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.
 43. 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.
 44. 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.
 45. Ciaravi V, McCullough T, Dayan AD. Pharmacokinetic and toxicology assessment of INTERCEPT (S-59 and UVA treated) platelets. *Hum Exp Toxicol*. 2001;20(10):533-50.
 46. Ciaravino V, McCullough T, Cimino G. The role of toxicology assessment in transfusion medicine. *Transfusion*. 2003;43(10):1481-92.
 47. Orden 13741, de 2 de junio de 1998, por la que se establecen principios de actuación dirigidos a la seguridad del plasma para uso transfusional. Madrid: Boletín Oficial del Estado (BOE); núm.139, de 11/06/1998. p.19293.
 48. Lozano M. Pathogen reduction technologies for blood for transfusion. Strasbourg (France): Department of biological standardisation, OMCL Network & Healthcare (DBO). European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2008.
 49. Van Rhenen D, Gulliksson H, Cazenave JP, Pamphilon D, Ljungman P, Klüter 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.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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.

55. 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.
56. 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 Reunion. *Transfusion*. 2009;49:1083-91.
57. Rodgers G, Greenburg C. Inherited coagulation disorders. A: Lee G, Foerster J, Lukens J, editors. *Wintrobe's Clinical Haematology*. 10 ed. Philadelphia (US): Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 1682-732.
58. Goodnight S, Hathaway W. Disorders of hemostasis and thrombosis. New York (US): McGraw-Hill; 2001. p. 497.
59. Faber J. Haemovigilance in Europe: now and tomorrow. A: Rouger P, Hossenlopp C, editors. *Blood transfusion in Europe*. Paris (France): Elsevier SAS; 2005. p. 213-32.
60. Andreu G, Morel P, Forestier F, Debeir J, Rebibo D, Janvier G, et al. Hemovigilance network in France: organization and analysis of immediate transfusion incident reports from 1994 to 1998. *Transfusion*. 2002;42(10):1356-64.
61. Bell CE, Botteman MF, Gao X, Weissfeld JL, Postma MJ, Pashos CL, et al. Cost-effectiveness of transfusion of platelet components prepared with pathogen inactivation treatment in the United States. *Clin Ther*. 2003;25(9):2464-86.
62. Moeremans K, Warie H, Annemans L. Assessment of the economic value of the INTERCEPT blood system in Belgium. *Transfus Med*. 2006;16(1):17-30.
63. Postma MJ, van Hulst M, De Wolf JT, Botteman M, Staginnus U. Cost-effectiveness of pathogen inactivation for platelet transfusions in the Netherlands. *Transfus Med*. 2005;15(5):379-87.
64. Cobain TJ, Vamvakas EC, Wells A, Titlestad K. A survey of the demographics of blood use. *Transfus Med*. 2007;17(1):1-15.
65. Lin L, Wieseahn GP, Morel PA, Corash L. Use of 8-methoxypsoralen and long-wavelength ultraviolet radiation for decontamination of platelet concentrates. *Blood*. 1989;74(1):517-25.
66. Sinden RR, Cole RS. Repair of cross-linked DNA and survival of *Escherichia coli* treated with psoralen and light: effects of mutations influencing genetic recombination and DNA metabolism. *J Bacteriol*. 1978;136(2):538-47.
67. Wollowitz S. Fundamentals of the psoralen-based Helinx technology for inactivation of infectious pathogens and leukocytes in platelets and plasma. *Semin Hematol*. 2001;38(4 Suppl 11):4-11.

ANNEXOS

Annex 1. Mètode

Es va realitzar una revisió sistemàtica de l'evidència científica disponible sobre l'eficàcia i la seguretat de l'amotosalèn més llum ultraviolada en la inactivació de patògens en plasma i plaquetes per a ús transfusional fins al desembre de 2008 i es va actualitzar a 6 d'abril de 2009.

Es van portar a terme diverses cerques bibliogràfiques amb llenguatge lliure amb els termes «amotosalen» OR ((psoralen AND (plasm* OR platelet* OR blood OR hemot* OR haemot* OR transfus* OR lymph* OR inactiv* OR tranfus*) AND (photochem* OR ultraviolet* OR photosens* OR uva OR light*))). No es va establir cap limitació temporal.

Les bases de dades bibliogràfiques consultades es relacionen a continuació:

- 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 va revisar manualment la bibliografia dels articles seleccionats per a identificar possibles estudis no inclosos en l'estratègia de cerca anterior.

Finalment, es van consultar diferents fonts d'informació útils per a l'estudi del context local (dades epidemiològiques de la malaltia, utilització actual de la tecnologia i la pràctica clínica habitual, aspectes legals i organitzatius, etc.). A més, es van consultar les webs de la Societat Espanyola de Transfusió Sanguínia (SETS) i dels centres de transfusió espanyols.

Es van seleccionar els estudis que van complir els criteris següents:

- Disseny dels estudis: assajos clínics (aleatoritzats o no).
- Població d'estudi: pacients amb teràpia transfusional.
- Intervenció: amotosalèn més llum ultraviolada en la inactivació de patògens en plasma i plaquetes per a ús transfusional.
- Comparació: amb altres tècniques de inactivació de patògens en plasma i plaquetes per a ús transfusional o placebo.
- Mesura de resultat: eficàcia i seguretat (efectes adversos).
- Idioma: castellà, anglès i francès.

Es van excloure els estudis que van complir algun dels criteris següents:

- Revisions narratives, editorials i articles d'opinió.
- Estudis preclínic.
- Presentacions en congressos (resums i pòsters).

La selecció dels estudis va ser portada a terme per dos revisors. Es va realitzar una lectura dels títols i resums dels documents identificats en la cerca i, quan aquests no estaven disponibles, es va valorar si el títol del treball responia a l'objectiu de la revisió. Posteriorment, en una reunió de consens, es van seleccionar els articles considerats adequats.

Solapament d'estudis: quan dos o més manuscrits van incloure la mateixa, o gairebé tota, població d'estudi, se'n van seleccionar les dades i els resultats disponibles més complets i recents.

Se'n van recollir les variables següents: referència completa (autors, títol, revista i any de publicació), disseny de l'estudi, objectius principals i secundaris, procés d'aleatorització, tipus d'emascament, criteris d'inclusió i d'exclusió de pacients, mida de la mostra (grup control i grup intervenció), pèrdues, esquema de tractament, mesura dels resultats principals i secundaris, tipus d'anàlisi, resultats (principals i secundaris) i seguretat. La informació va ser sintetitzada en taules d'evidència per a la posterior anàlisi qualitativa.

Dos revisors van avaluar de forma independent la qualitat de cada document seleccionat. En cas de produir-se diferències rellevants es van discutir amb un altre membre de l'equip. La valoració de la qualitat metodològica dels assajos clínics es va realitzar segons els criteris de l'Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). La classificació de l'evidència i els graus de recomanació estan basats en el SIGN (**Annex 2**).

A més, 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 es segueixen a les comunitats autònomes (CA), l'AATRM va contactar amb un centre de transfusió de cada una d'elles.

Se'ls va demanar que ens proporcionessin informació sobre el tipus de tècniques d'inactivació de patògens en plasma i plaquetes que utilitzaven a la seva CA. A més, en el cas d'utilitzar la inactivació de patògens amb amotosalèn més llum ultraviolada (Intercept®), se'ls va preguntar quines eren les indicacions de transfusió.

Finalment, es va fer una anàlisi d'impacte pressupostari en el context sanitari català de l'hipotètic ús de l'amotosalèn en la inactivació de patògens en plaquetes. Per portar a terme aquesta anàlisi, es va fer una cerca dels estudis d'avaluació econòmica de l'amotosalèn. Les assumpcions considerades en aquests estudis econòmics juntament amb assumpcions obtingudes de la revisió sistemàtica es van utilitzar per a analitzar l'impacte pressupostari de l'amotosalèn en plaquetes.

Annex 2. Plantilles de lectura crítica del SIGN i nivells d'evidència

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA N. 1: ASSAIG CLÍNIC ALEATORITZAT (ACA)		
Identificació de l'estudi (referència bibliogràfica de l'estudi, format Vancouver)		
GPC sobre:		
Pregunta número:		
Avaluat per:		
SECCIÓ 1: VALIDESA INTERNA		
<i>Criteris d'avaluació</i> Indiqueu en cada un dels criteris de la validesa interna l'opció més apropiada (A,B,C,D) i els comentaris		<i>En quina mesura es compleix aquest criteri?:</i> <i>A: Es compleix adequadament</i> <i>B: Es compleix parcialment</i> <i>C: No es compleix adequadament</i> <i>D: No ho sé</i> <i>Comentaris</i>
1.1	Es dirigeix l'article a una pregunta formulada clarament? Valoreu la pregunta en termes de: Pacient, Intervenció-Comparació i Resultats (<i>outcomes</i>).	
1.2	Va ser aleatòria l'assignació dels subjectes a cada grup?	
1.3	Es van utilitzar mètodes d'emascarament adients en l'aleatorització? Valoreu si existí ocultació de la seqüència d'aleatorització.	
1.4.	Es van mantenir cecs els pacients i els investigadors quant al tractament rebut? Valoreu si l'estudi és obert, simple cec, doble cec, triple cec o obert amb avaluació cega dels resultats.	
1.5	Van ser similars els dos grups a l'inici de l'estudi?	
1.6	A part de la teràpia, els grups van ser tractats de la mateixa manera?	
1.7	Els resultats rellevants es mesuraren d'una forma estandaritzada, vàlida i reproduïble?	
1.8	El seguiment va ser complet? Quin percentatge de pacients que inicien l'estudi s'inclouen en l'anàlisi?	
1.9	Es van analitzar tots els subjectes dins el grup al qual foren originalment assignats? (Anàlisi per intenció de tractar)	
1.10	Si l'estudi és multicèntric, són homogenis els resultats entre els centres on es realitza l'estudi?	
SECCIÓ 2: AVALUACIÓ GENERAL DE L'ESTUDI		
2.1	Capacitat de l'estudi per a minimitzar biaixos Escala:++,+,o -	
2.2	En cas de + o de -, en quin sentit podia afectar el biaix els resultats de l'estudi?	
2.3	Des del punt de vista clínic, la teva avaluació de la metodologia emprada i el poder estadístic de l'estudi, estàs segur que l'efecte aconseguit és degut a la intervenció avaluada?	
2.4	Els resultats de l'estudi són aplicables a la població diana objete d'aquesta GPC?	

SECCIÓ 3: DESCRIPCIÓ DE L'ESTUDI

(Aquesta informació serà utilitzada per a completar la taula d'evidència)

3.1	Quants pacients participen en l'estudi des del seu inici?	
3.2	Quines són les característiques dels pacients objecte d'estudi? (Indiqueu característiques rellevants: edat, sexe, comorbilitat, gravetat i l'entorn en què s'ha fet l'estudi.)	
3.3	Quines intervencions s'hi avaluen?	
3.4	Quines comparacions s'hi realitzen?	
3.5	Quina n'és la durada? (Indiqueu si el període de seguiment és inferior al planificat inicialment.)	
3.6	Quines són les variables de resultat?	
3.7	Quina és la magnitud de l'efecte? (Indiqueu en quins termes s'hi expressen els resultats -RR,OR,NNT,NNH,etc.-) (Magnitud de l'efecte: valor estadístic, intervals de confiança, importància clínica...)	
3.8	Com es financia l'estudi?	
3.9	T'és útil l'estudi per a respondre la teva pregunta? Resumeix la principal conclusió de l'estudi i digues de quina manera contribueix a la resolució de la teva pregunta.	

Nivells d'evidència i graus de recomanació de SIGN

Nivells d'evidència	
1++	Metanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics o assaigs clínics d'alta qualitat amb molt poc risc de biaix.
1+	Metanàlisis ben realitzades, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics o assaigs clínics ben realitzats amb poc risc de biaix.
1-	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics o assaigs clínics amb alt risc de biaix.
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos i controls. Estudis de cohorts o de casos i controls amb risc molt baix de biaix i alta probabilitat d'establir una relació causal.
2+	Estudis de cohorts o de casos i controls ben realitzats amb baix risc de biaix i amb una moderada probabilitat d'establir una relació causal.
2-	Estudis de cohorts o de casos i controls amb alt risc de biaix i risc significatiu que la relació no sigui causal.
3	Estudis no analítics, com informes de casos, sèries de casos o estudis descriptius.
4	Opinió d'experts.
Graus de recomanació	
A	Almenys una metanàlisi, revisió sistemàtica o assaig clínic classificat com 1++ i directament aplicable a la població diana de la guia; o un volum d'evidència compost per estudis classificats com 1+ i amb gran consistència entre si.
B	Un volum d'evidència composta per estudis classificats com 2++, directament aplicable a la població diana de la guia i que demostrin gran consistència entre si; o evidència extrapolada des d'estudis classificats com 1++ o 1+.
C	Un volum d'evidència composta per estudis classificats com 2+, directament aplicables a la població diana de la guia que demostrin gran consistència entre si; o evidència extrapolada des d'estudis classificats com 2++.
D	Evidència de nivell 3 o 4; o evidència extrapolada des d'estudis classificats com 2+.

Bona pràctica clínica

√*	Pràctica recomanada basada en l'experiència clínica i el consens de l'equip redactor.
----	---

*En ocasions, el grup elaborador es percatava que hi ha algun aspecte pràctic important sobre el qual es vol fer èmfasi, per al qual no existeix probablement cap evidència que el justifiqui. En general, aquests casos es refereixen a algun aspecte del tractament considerat bona pràctica clínica que ningú no qüestionaria habitualment. Aquests aspectes són valorats com a punts de bona pràctica clínica i es representen amb el símbol √.

Annex 3. Mètode Intercept® Blood System

Mecanisme d'acció

El mètode Intercept® Blood System (Cerus Co, Comcord, EUA) d'inactivació de patògens es basa en l'addició d'un psoralè sintètic al concentrat de plaquetes i la posterior il·luminació amb llum ultraviolada. Els psoralens són uns compostos heterocíclics (molècules cícliques en les quals almenys un àtom és diferent del carboni) que es troben àmpliament distribuïts a la naturalesa, especialment en els vegetals. Formen part de la família de la furocumarines i estan estructuralment relacionats amb els cumarínics.

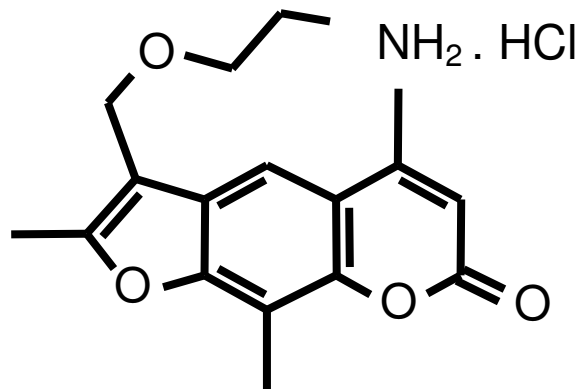
La principal característica dels psoralens és que aquestes molècules interaccionen amb les cadenes de l'ADN quan s'exposen a llum ultraviolada i formen ponts entre les hèlices de l'ADN, bloquejant la proliferació cel·lular. L'efecte fotosensibilitzant dels psoralens ja va ser observat en l'antic Egipte, ja que individus que s'alimentaven de certes herbes que creixien a les ribes del Nil, quan s'exposaven al sol, presentaven lesions cutànies amb facilitat, similars a cremades que finalment s'hiperpigmentaven. Així va néixer l'ús dels psoralens en el tractament d'alguns trastorns cutanis com el vitiligen i la psoriasi.

La capacitat dels psoralens de formar enllaços covalents entre les bases pirimidíniques de les hèlices dels àcids nucleics quan s'il·luminen amb llum ultraviolada d'ona llarga (UVA) es va utilitzar en el tractament dels concentrats de plaquetes per a inactivar els potencials patògens, es va començar a utilitzar a finals de la dècada dels vuitanta. La idea semblava senzilla, donat que les plaquetes no tenen nucli, si apliquem un tractament que alteri els àcids nucleics, només actuarà sobre allò que els conté: els potencials patògens i els leucòcits presents en el component sanguini⁶⁵. Es va poder demostrar que el mètode era actiu contra patògens amb genomes ARN d'una sola cadena o ADN bicatenari. Les hèlices d'ARN o ADN enllaçades, si no es reparen, són essencialment impossibles de transcriure o replicar de forma completa i acurada⁶⁶.

El problema és que els psoralens naturals tenen un mida que en dificulta la difusió en l'interior del nucli i requereixen un temps d'exposició molt llarg per a dur a terme el seu efecte, la qual cosa pot augmentar la lesió que poden patir les plaquetes a conseqüència de la il·luminació amb llum ultraviolada⁶⁵.

El 1997, Cerus Co va publicar un mètode millorat. Es van dissenyar i sintetitzar més de cent psoralens per a optimitzar la solubilitat aquosa, la permeabilitat cel·lular, la capacitat d'intercalar-se entre les hèlices de l'àcid nucleic i la fotoreactivitat amb els àcids nucleics. Posteriorment, es va investigar la capacitat d'aquests psoralens d'inactivar diversos virus i bacteris i de preservar el funcionalisme plaquetari després del tractament. Com a resultat d'aquests treballs, es va identificar el número 59 (S-59) com el que millor complia amb aquests requisits, i se li va donar el nom d'amotosalèn (**Figura 1**).

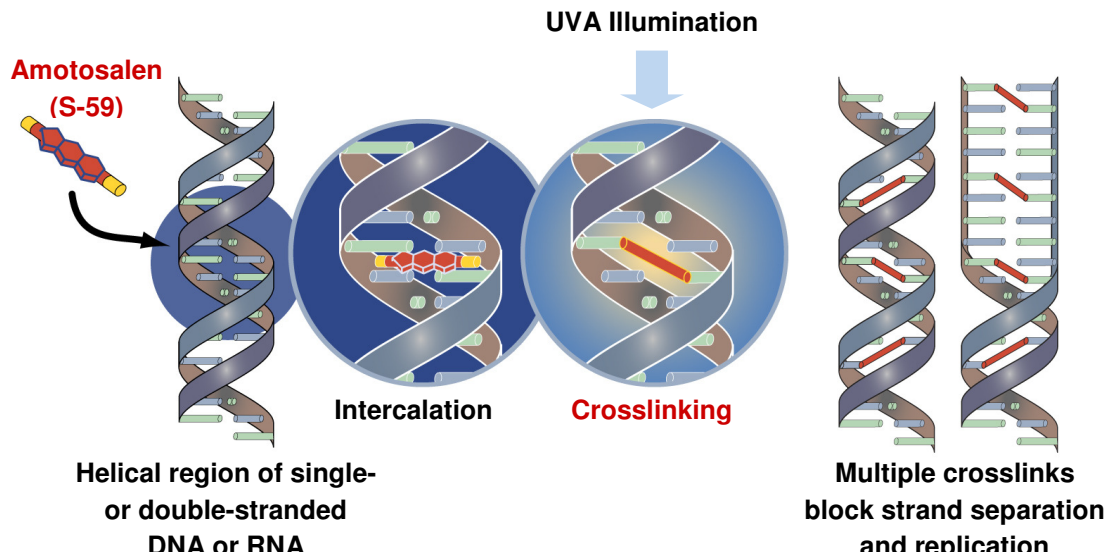
Figura 1. Estructura molecular de l'amotosalèn



L'amotosalèn actua en una reacció en tres passos (**Figura 2**): 1r. El compost químic s'intercala entre les cadenes de l'àcid nucleic; 2n. L'exposició a la llum UVA d'una longitud d'ona d'entre 320 i 400 nm fa que la molècula s'uneixi a una base pirimidínica (timina o citosina a l'ADN, o uracil a l'ARN) i formi un enllaç covalent en un extrem de la molècula; i 3r. En continuar l'exposició a l'UVA, es forma un altre enllaç covalent a l'altre extrem de la molècula amb l'altra cadena de l'àcid nucleic, de manera que es produeix un entrecreuament en el qual queden fixades les cadenes de l'àcid nucleic. Aquest procés també ocorre en els àcids nucleics monocatenaris, que presenten una estructura secundària com forquilles o bucles que permet una proximitat estreta entre les bases pirimidíniques que els formen⁶⁷.

La concentració d'amotosalèn emprada (150 $\mu\text{mol/L}$) juntament amb la il·luminació UVA (font de llum de 15-20 mW/cm^2 durant 3-4 minuts, que proporciona 3 julis/cm^2) dóna lloc a la formació de 12 ± 3 entrecreuaments per cada mil parells de bases en el genoma de limfòcits T humans; aproximadament un per cada 83 parells de bases d'ADN. Com a referència serveixi que la irradiació gamma, mètode generalment utilitzat per a prevenir la malaltia de l'empelt contra l'hoste posttransfusional en malalts amb risc, provoca ruptures d'ADN en un de cada 37.000 parells de bases. El nivell d'entrecreuaments entre les cadenes d'àcid nucleic obtingut amb l'amotosalèn i UVA és suficient per a inactivar els bacteris i la majoria de virus. En general, com més gran és el genoma més susceptible és a la inactivació amb amotosalèn i UVA²⁸.

Figura 2. Mecanisme d'acció de l'amotosalèn i llum ultraviolada

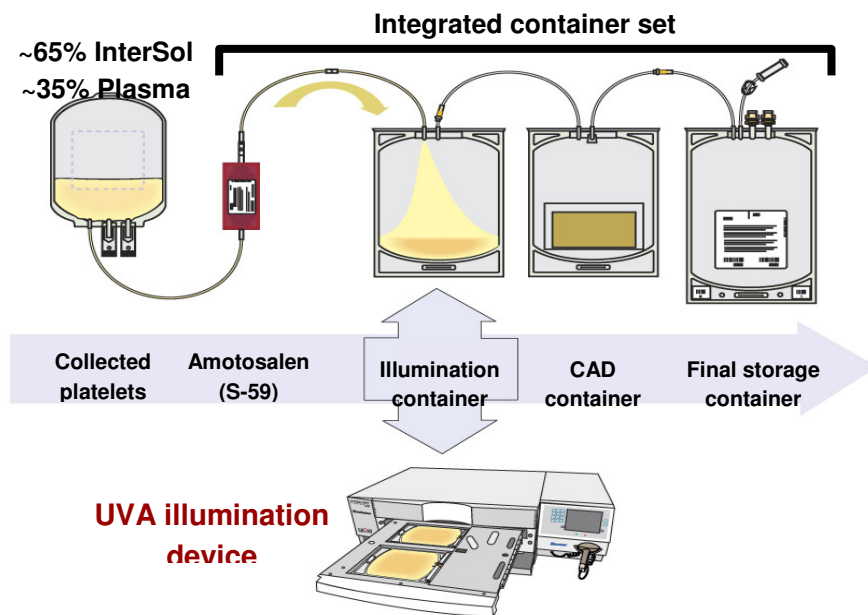


Descripció del mètode

El mètode desenvolupat per Cerus Co. per a plaquetes (Intercept® Blood System) consisteix en un equip integrat que inclou la bossa amb l'amotosalèn i bosses per a anar transferint el producte a tractar (**Figura 3**). El concentrat de plaquetes a tractar ha d'estar resuspès en una solució additiva de plaquetes en una proporció de 35% de plasma i 65% de la solució additiva PAS III (Intersol®). El concentrat de plaquetes amb un volum d'entre 255 i 325 mL i un contingut plaquetari d'entre $2,5$ i $6,0 \times 10^{11}$ plaquetes es connecta a l'equip amb una connexió estèril i es transvasa a la bossa d'il·luminació a través del contenidor protegit de la llum que conté l'amotosalèn, i assoleix una concentració de $150 \mu\text{M}$ (15,2 mg per concentrat)³⁶.

La bossa és sotmesa a il·luminació UVA durant 3-4 minuts per a arribar a l'energia que activarà l'amotosalèn (3 julis/cm^2). La il·luminació fa que la quantitat d'amotosalèn passi dels 15,2 mg a 3,1 mg. Al mateix temps, es generen fotoproductes lliures (8,4 mg) i lligats a plaquetes (4,0 mg) que seran absorbits en la fase següent pel CAD (compost d'adsorció, una bossa plena de microesferes de resina). Després de la incubació (entre 4-16 hores), la quantitat d'amotosalèn que rep el receptor d'una transfusió de plaquetes tractades és de 0,001 mg/kg i de 0,1 mg/kg de fotoproductes⁶⁷.

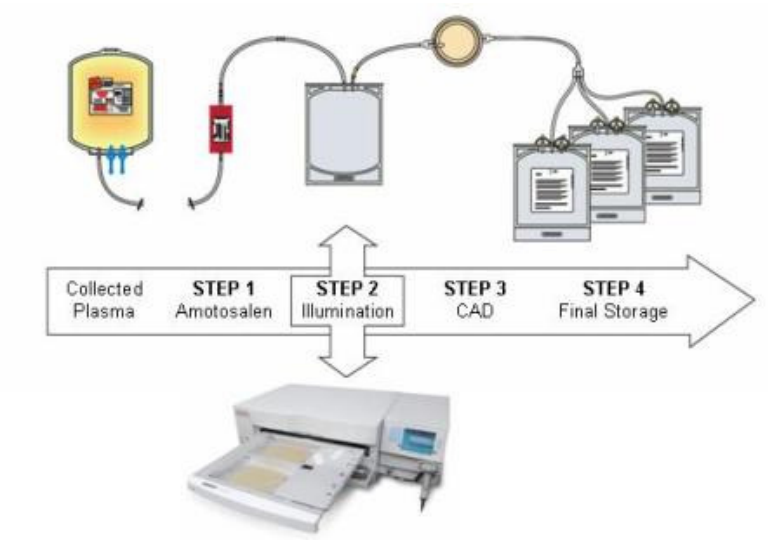
Figura 3. Esquema del sistema Intercept® per a plaquetes



El sistema d'inactivació és similar per al plasma (**Figura 4**). Està dissenyat per a inactivar 650 mL de plasma, que es pot aconseguir per afèresi o després de mesclar tres bosses de plasma separades a partir de donacions de sang total. La bossa de plasma és connectada a l'equip d'inactivació a través de l'extrem pròxim a la bossa que conté l'amotosalèn (amb una protecció opaca vermella per a protegir-lo de la llum). L'amotosalèn està preparat en forma líquida en un volum final de 15 mL i conté 203 mg (6 mmol/L) i 924 mg de NaCl. Amb aquesta dosi aconseguim una concentració final d'aproximadament 50 µg/mL (50 µM).

El plasma amb l'amotosalèn està, doncs, llest per a ser exposat a la llum UVA (320-400 nm) durant 7-9 minuts. Un cop finalitzada la il·luminació, el plasma tractat es fa passar pel dispositiu d'absorció (CAD). A diferència del tractament de concentrats de plaquetes, que requereix un període d'incubació mínim d'entre 4 hores (per a les afèresis) i de 6 hores (per als obtinguts amb el mètode de la capa leucoplaquetària) per tal d'absorbir l'amotosalèn romanent i els fotoproductes generats, en el cas del plasma, en no haver-hi cèl·lules, l'absorció es realitza simplement amb el pas del plasma a través del CAD. El CAD és un disc compost d'un copolímer de partícules de poliestirè i de divinilbenzè fusionats amb un plàstic de polilè d'alt pes molecular. Finalment, el plasma tractat és dividit en tres bosses d'un volum aproximat de 200 mL que, a continuació, és congelat fins a la seva utilització¹². Recentment, ha estat validada la possibilitat d'aplicar el tractament fotoquímic a unitats que hagin estat prèviament congelades.

Figura 4. Esquema del sistema Intercept® per a plasma



Annex 4. Nivell de reducció de patògens amb el sistema Intercept®

Taula 1. Nivell de reducció de patògens (en log¹⁰) obtingut amb el sistema Intercept® per a concentrat de plaquetes i plasma

Patògens	Plaquetes	Plasma
Virus encapsulats		
Virus de la immunodeficiència humana lliure	> 6,2	> 6,8
Virus de la immunodeficiència humana intracel·lular	> 6,1	> 6,7
Virus hepatitis C	> 4,5	> 4,5
Virus hepatitis B	> 5,5	> 4,5
Virus citomegàlic intracel·lular	> 5,9	
Virus limfotròfic de cèl. T humanes tipus I i II	4,7 / 5,1	> 4,5 / ≥5,7
Virus del Nil Occidental	> 6,0	≥ 6,8
Virus de la síndrome respiratòria aguda greu	> 6,2	≥ 5,5
Virus de la diarrea viral bovina (model de VHC)	> 6,0	≥ 6,0
Virus d'hepatitis B d'ànec (model de VHB)	> 6,2	4,4 – 4,5
Virus no encapsulats		
Virus de la llengua blava	6,1-6,4	5,1
Parvovirus B19	≈ 4,0	3,5
Adenovirus humà 5	> 5,7	> 6,8
Virus Chikungunya		≥ 7,6
Bacteris gramnegatius		
<i>Escherichia coli</i>	> 6,4	
<i>Serratia marcescens</i>	> 6,7	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	> 5,6	≥ 7,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,5	
<i>Salmonella choleraesuis</i>	> 6,2	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	> 5,9	> 7,3
<i>Enterobacter cloacae</i>	5,9	
Bacteris grampositius		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	> 6,6	> 7,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	6,6	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	> 6,8	
<i>Listeria monocytogenes</i>	> 6,3	
<i>Corynebacterium minutissimum</i>	> 6,3	
<i>Bacillus cereus</i> (vegetatiu)	> 5,5	
Bacteris grampositius anaeròbics		
<i>Lactobacillus species</i>	> 6,4	
<i>Propionibacterium acnes</i>	> 6,2	
<i>Clostridium perfringens</i>	> 6,5	
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	> 6,0	
Espiroquetes		
<i>Treponema pallidum</i>	6,8-7,0	> 5,9
<i>Borrelia burgdorferi</i>	> 6,9	> 10,6
Protozous		
<i>Trypanosoma cruzi</i>	> 5,3	> 5,0
<i>Plasmodium falciparum</i>	> 7,0	≥ 6,9
<i>Leishmania mexicana/L. major</i>	> 5,4 / > 4,3	
<i>Babesia spp</i>	> 5,3	> 5,3

En general, la capacitat inactivadora sobre un determinat patògen s'expressa com una reducció en el logaritme decimal de la concentració. Per exemple, si la concentració d'un patògen és 10^7 i després d'un procediment d'inactivació és 10^1 , diríem que la reducció ha estat de 6 logs (o el que és igual, una reducció del 99,9999% de la càrrega infectiva). En ocasions, després del tractament, no es detecta cap agent infecciós i, en aquest cas, es diu que la reducció ha estat superior a 7 log (> 7 logs). La magnitud de la reducció pot variar en funció de la màxima concentració del patògen que es pugui assolir: així, a vegades es pot veure que la reducció és >4 log i això és degut al fet que la màxima concentració del patògen que s'ha pogut assolir ha estat de 10^4 .

Annex 5a. Taules de les característiques dels estudis amb amotosalèn en plaquetes

Referència i disseny	Criteris d'inclusió i exclusió	Participants, intervenció i seguiment	Mesures de resultat *	Valoració qualitat: SING
van Rhenen, D, et al. 2003 ⁴⁹ Assaig euroSPRITE Multicèntric Disseny: prospectiu, aleatoritzat, doble cegament	<p><u>Inclusió:</u> Pacients ≥ 12 anys amb: - leucèmia aguda o crònica, (leucèmia aguda no limfoblàstica, leucèmia aguda limfoblàstica, leucèmia mieloide crònica, leucèmia limfoide crònica, leucèmia mielomonocítica crònica). - limfoma, mieloma múltiple, mielodisplàsia, tumors sòlids, o trasplantament de cèl·lules mare hematopoètiques.</p> <p><u>Exclusió:</u> - esplenomegàlia (> 18 cm). - història de trombocitopènia immune. - coagulació intravascular disseminada. - cirurgia recent. - història d'alloimmunització, transfusió de plaquetes refractària, a l'embaràs, o teràpia recent amb psoralè UVA (PUVA).</p>	<p>N= 103 pacients amb trombocitopènia</p> <p><u>Grups:</u> - Grup control: CP leucoreduïts mitjançant filtració preparats a partir de cinc o sis capes leucoplaquetàries (n=51). - Grup intervenció: el mateix tipus de CP amb amotosalèn 150 µM més UVA 3 J/cm² (n=52).</p> <p><u>Característiques:</u> - Els grups estaven equilibrats amb relació a les característiques demogràfiques, malaltia de base i paràmetres analítics basals. - No hi ha diferències en la medicació concomitant, excepte en l'ús d'antifibrinolítics (els 5 pacients amb aquesta medicació estan assignats al grup control). - Pacients del grup control amb risc de desenvolupar una malaltia de l'empelt contra l'hoste associada a transfusió els CP van ser gamma irradiats. - Si no es disposava del producte assignat al pacient, n'hi ha que reben transfusions no preparades segons el protocol de l'estudi. - Períodes d'estudi i seguiment: - <u>Cicle 1:</u> els 84 dies inicials (56 dies de període de transfusió + 28 dies de seguiment per efectes adversos). El 83% pacients grup intervenció i 67% pacients grup control completen el cicle 1 (p=0,06). - <u>Cicle 2:</u> en cas de suport addicional de plaquetes, període d'estudi igual que el cicle 1. En 10 pacients grup intervenció i 2 pacients grup control reben transfusions en el cicle2.</p>	<p><u>Principal:</u> IR i IRC a una hora posttransfusió.</p> <p><u>Secundari:</u> - IR i IRC a les 24 hores. - nombre de transfusions de plaquetes administrades durant el període d'estudi. - interval entre transfusions. - estat hemostàtic del pacient abans i després de la transfusió. - nombre de concentrats d'hematies administrats. - proporció de pacients refractaris. - pacients que desenvolupen anticossos anti HLA mesurats per limfocitotoxicitat. - efectes adversos.</p>	1 +

CP: concentrat de plaquetes; IR: increment del recompte; IRC: increment del recompte corregit

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

*: Per a minimitzar l'efecte de la variable nombre de transfusions de plaquetes en l'IR i l'IRC a 1 i 24 hores van ser calculats sols amb les vuit primeres transfusions.

Referència i disseny	Criteris d'inclusió i exclusió	Participants, intervenció i seguiment	Mesures de resultat	Valoració qualitat SING
Janetzko K, et al. 2005 ⁵⁰ Multicèntric Disseny: prospectiu, aleatoritzat, doble cegament	<p><u>Inclusió:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - >16 anys - Dones en edat gestacional amb una prova d'embaràs negativa. - Trombocitopènies que requerissin transfusions de plaquetes (trasplantament de progenitors hematopoètics inclosos). <p><u>Exclusió:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Esplenomegàlia. - Hemorràgia activa. - Coagulació intravascular disseminada. - Cirurgia recent. - Febre. - Història de refractarietat a les transfusions de plaquetes. - Púrpura trombocitopènica idiopàtica o trombòtica. - Síndrome urèmica hemolítica. - Tractament recent amb psoralè i UVA. - Tractament amb factors de creixement plaquetaris. - Participació prèvia en l'estudi euro-SPRITE. 	<p>La població amb intenció de tractar és de 43 pacients.</p> <p><u>Grups:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Grup control: CP obtinguts per afèresi en separador Amicus (n=22). - Grup intervenció: CP obtinguts en Amicus tractats amb amotosalèn i llum UVA (TFQ, n=21). <p><u>Característiques:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Grups equilibrats, no hi ha diferències a les variables demogràfiques o de laboratori (hemograma, coagulació i bioquímica). - En un dels tres centres participants s'irradien els CP en els malalts en risc de malaltia de l'empelt contra l'hoste. - Si no es disposava del producte corresponent, el pacient va rebre altres tipus de components plaquetaris (obtinguts en separador no Amicus) o productes no tractats. - Períodes d'estudi i seguiment: <ul style="list-style-type: none"> - 28 dies o fins a 7 dies sense transfusió, després 7 dies de seguiment. 	<p><u>Principal:</u></p> <p>IR i IRC posttransfusional a l'hora en les primeres 8 transfusions de plaquetes d'estudi.</p> <p><u>Secundari:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - IR i IRC a l'hora i a les 24 hores de totes les transfusions. - recompte posttransfusional a les 24 h per anàlisi de regressió longitudinal. - freqüència i interval entre transfusions de CP. - hemostàsia clínica després de la transfusió. - nombre de transfusions de concentrats d'hematies. - freqüència de reaccions transfusionals agudes. - freqüència de bacterièmies atribuïbles a les transfusions de CP. - freqüència de refractarietat (clínica i immunològica) a les transfusions de CP. - aparició d'anticossos anti HLA. - aparició d'anticossos contra neoantigens relacionats amb l'amotosalèn. 	1 ++

CP: concentrat de plaquetes; TFQ: tractament fotoquímic; IR: increment del recompte; IRC: increment del recompte corregit

Referència i disseny	Criteris d'inclusió i exclusió	Participants, intervenció i seguiment	Mesures de resultat	Valoració qualitat SING
McCullough J, et al 2004 ⁵¹ Assaig SPRINT Multicèntric Disseny: prospectiu, aleatoritzat, doble cegament	<p><u>Inclusió:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Trombocitopènies que requerissin transfusions de plaquetes. - pacients > 6 anys <p><u>Exclusió:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - anticossos anti HLA positius per limfocitotoxicitat (> 20% del panel). - antecedents de refractarietat clínica a les transfusions de plaquetes. - púrpura trombocitopènica trombòtica o immune. - síndrome urèmica hemolítica. - leucèmia promielocítica aguda. - cirurgia recent. - tractament amb IL-11 o PUVA. - participació en un altre estudi de components sanguinis inactivats. 	<p>645 pacients</p> <p><u>Grups:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Grup control (n=327): CP en plasma preparats amb el separador Amicus. - Grup intervenció (n=318): CP resuspesos en solució additiva (65%) i plasma (35%) i tractats amb amotosalèn i UVA (TFQ). <p><u>Característiques:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - No hi ha diferències entre els dos grups quant a sexe, edat, origen ètnic, diagnòstic o valors basals hematològics, bioquímics o de coagulació. - Malalts en risc de malaltia de l'empelt contra l'hoste, en els dos grups van rebre components gammairradiats. - Si no es disposava del producte corresponent, el pacient va rebre altres tipus de components plaquetaris (obtinguts en separador no Amicus) o productes no tractats. - Períodes d'estudi i seguiment: <ul style="list-style-type: none"> - 28 dies o fins a 7 dies sense transfusió, després 7 dies de seguiment. - Van completar el període de transfusió el 88% del grup TFQ i 90% del grup control. - Van completar el període de seguiment el 78% del grup TFQ i 84% del grup control. 	<p><u>Principal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Proporció de malalts amb sagnat grau 2 o superior, en qualsevol dia del suport plaquetari. <p><u>Secundari:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - percentatge de malalts amb sagnat grau 3 o 4. - nombre de dies amb sagnat grau 2 de l'OMS. - Increment del recompte de plaquetes a l'hora i 24 hores posttransfusió. - increment corregit del recompte de plaquetes a l'hora i les 24 hores posttransfusió. - nombre de dies fins a la transfusió següent. - nombre de transfusions de plaquetes. - incidència de refractarietat clínica a les transfusions de plaquetes. - nombre de transfusions de concentrats d'hematies. - reaccions a les transfusions. - desenvolupament d'anticossos contra potencials neoantigens associats amb l'amotosalèn. 	1 +

CP: concentrat de plaquetes; TFQ: tractament fotoquímic

Annex 5b. Taules de les característiques dels estudis amb amotosalèn en plasma

Referència i disseny	Criteris d'inclusió i exclusió	Participants, intervenció i seguiment	Mesures de resultat	Valoració qualitat metodològica
Mintz PD, et al. 2006 ⁴⁴ Multicèntric, 5 centres Disseny: aleatoritzat, doble cegament	<p><u>Inclusió:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Malalts amb una coagulopatia adquirida que requereixin una transfusió profilàctica o terapèutica de PFC indicada per realitzar un procediment invasiu o per revertir tractament amb anticoagulant oral. - Edat > 2 anys <p><u>Exclusió:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Altres terapèutiques en investigació en els 30 dies previs a l'aleatorització. 	<p>La població amb intenció de tractar són 121 pacients que van rebre almenys una transfusió d'estudi amb 2 o més unitats de PFC.</p> <p><u>Grups:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Control: PFC obtingut a partir de donacions de sang total o per afèresi (n=61). - TFQ: PFC obtingut a partir de donacions de sang total o per afèresi sotmès a tractament amb amotosalèn i llum ultraviolada i tornat a congelar (n=60). <p><u>Característiques:</u></p> <p>Els dos grups van ser similars en característiques demogràfiques, malalties primàries i les indicacions per a les quals van ser transfosos.</p> <p><u>Període d'estudi:</u></p> <p>Es va avaluar l'hemostàsia durant les 8 hores prèvies i les 8 hores posteriors a la primera transfusió de PFC. Els efectes adversos es varen seguir durant 2 setmanes després de la primera transfusió i els efectes adversos greus es van recollir durant 6 setmanes després de la transfusió d'estudi.</p> <p><u>Seguiment:</u></p> <p>Es va poder avaluar variable principal d'estudi en el 97% del grup TFQ i en el 95% del control</p>	<p><u>Principal:</u></p> <p>La resposta del PT i del TTPa a la primera transfusió d'estudi.</p> <p><u>Secundari:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Recuperació del factor VII de la coagulació 1 hora després de la transfusió. - La correlació de la resposta del TP i els nivells de factor VII (FVII) després de la primera transfusió. - Anàlisi de la covariància a la resposta del TP i del TTPa. - Resposta del TP i del TTPa a les posteriors transfusions. - L'avaluació de la resposta hemostàtica. - Ús de components sanguinis. - Seguretat 	1 ++

PFC: plasma fresc congelat; TFQ: tractament fotoquímic; PT: temps de protrombina; TTPa: temps de tromboplastina parcial activat

Referència i disseny	Criteris d'inclusió i exclusió	Participants, intervenció i seguiment	Mesures de resultat	Valoració qualitat metodològica
Alarcón P, et al. 2005 ⁵³ Multicèntric a 13 centres Disseny: assaig sense cegament, prospectiu i no comparatiu. Quasi experimental (pre-post)	<p><u>Inclusió:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Edat > 2 anys - Pacients amb deficiències congènites dels factors I (fibrinogen), II, V, VII, X, XI, XIII, i de les proteïnes C i S que requerissin transfusions de PFC de forma profilàctica o terapèutica. <p><u>Exclusió:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Haver rebut un component sanguini en investigació en els 45 dies precedents. - Haver rebut un component sanguini juntament amb el PFC d'estudi. - Presència d'un inhibidor específic d'un factor de coagulació. 	<p>N= 33 pacients 77 transfusions.</p> <p>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.</p> <p>Els pacients van rebre PFC obtingut a partir de donacions de sang total o per afèresi i tractat amb amotosalèn i llum UVA (TFQ).</p> <p>24 pacients van rebre PFC tractat per a estudi de la cinètica del factor de coagulació. Tres d'ells va rebre posteriorment transfusions terapèutiques.</p> <p>10 pacients van rebre transfusió per profilaxi o terapèutica. Tres d'ells van rebre posteriorment transfusions per a estudi de la cinètica dels factors de la coagulació.</p> <p>El 100% dels pacients va ser seguits fins a dues setmanes després de la transfusió.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Recuperació posttransfusional dels factors de la coagulació. - Cinètica dels factors de la coagulació. - Efecte hemostàtic. 	<p>2-</p> <p>Es va seleccionar a causa de la raresa de les patologies estudiades i la importància clínica dels resultats.</p>

PFC: plasma fresc congelat; TFQ: tractament fotoquímic

Referència i disseny	Criteris d'inclusió i exclusió	Participants, intervenció i seguiment	Mesures de resultat	Valoració qualitat metodològica
Mintz PD, et al. 2006 ⁵² Multicèntric Disseny: aleatoritzat, controlat, doble cegament	<p><u>Inclusió:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Edat: > 2 anys - PTT aguda (de nou inici o recidiva) incloent embarassades. <p><u>Exclusió:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PTT associada a: <ul style="list-style-type: none"> - transplantament de progenitors hematopoètics - SIDA - vasculitis - malalties autoimmunes - presència de coagulació intravascular disseminada aguda o crònica - hipertensió arterial maligna - nivells de creatinina > a 4,0 mg/dL 	<p>35 pacients van rebre al menys un RP d'estudi (ITTM).</p> <p><u>Grups:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Grup control (n=18): RP diaris d'entre 1 i 1,5 volums plasmàtics amb PFC separat de donacions de sang total o per afèresi com a solució de reposició. - Grup intervenció (n=17): RP diaris d'entre 1 i 1,5 volums plasmàtics amb PFC tractat fotoquímicament (amotosalèn i llum UVA, TFQ). <p><u>Característiques:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Grups equilibrats, no hi ha diferències a les variables demogràfiques o de laboratori (hemograma, coagulació i bioquímica). - No hi ha diferències entre la medicació concomitant rebuda <p><u>Seguiment:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tractament es realitza durant 35 dies o, com a màxim, 30 RP diaris. Es permeten 5 dies més després d'assolir la remissió. Els efectes adversos es varen seguir durant 7 dies després de l'últim RP. - Es va mesurar l'activitat de l'ADAMTS 13, i els nivells d'amotosalèn als 7 i als 60 dies després de l'últim RP 	<p><u>Principal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Percentatge de malalts en remissió dintre dels 30 dies del primer RP a la població ITTM. <p><u>Secundari:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - L'estat de la malaltia als 60 dies. - Temps per assolir la remissió. - Percentatge de recaigudes i temps fins la recaiguda. - Nombre de RP d'estudi. - Volum total i nombre d'unitats de PFC recambiats. - Activitat i inhibidor de l'ADAMTS 13 als 7 i 60 dies 	1 ++

PTT: púrpura trombocitopènica trombòtica; RP: recanvi plasmàtic; ITTM: població en intent de tractar modificada; PFC: plasma fresc congelat

Annex 6a. Taules dels resultats d'eficàcia i seguretat dels estudis amb amotosalèn en plaquetes

Referència	Eficàcia	Efectes adversos
van Rhenen, D. et al. 2003 ⁴⁹ Assaig euroSPRITE	<p>Cicle 1:</p> <p><u>Principal*</u> (a una hora postransfusió): Diferència mitjana de l'IR $8,3 \times 10^9$ /L, (p=0,03) : amb IR $27,5 \pm 13,5 \times 10^9$ grup intervenció vs. $35,8 \pm 23,3 \times 10^9$ grup control. Diferència mitjana de l'IRC 1.800 (IC del 95%: -400 a 4.100): amb IRC 13.100 ± 5.400 grup intervenció vs. 14.900 ± 6.200 grup control.</p> <p><u>Secundari:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - A les 24 hores*: <ul style="list-style-type: none"> - Mitjana de l'IR $16,4 \pm 9,5 \times 10^9$ /L, grup intervenció vs. $24,7 \pm 17,6 \times 10^9$ / L, grup control, (p=0,004). - Mitjana del IRC 7.400 ± 5.500 grup intervenció vs. 10.600 ± 7.100 grup control, (p=0,02). - Transfusions preparades segons protocol: <ul style="list-style-type: none"> - Total 567 (84%) de 676 transfusions. - 311 (80%) de 390 grup intervenció i 256 (90%) de 286 grup control. - Mitjana transfusions per pacients: <ul style="list-style-type: none"> - Total: $7,5 \pm 5,8$ grup intervenció vs. $5,6 \pm 5,5$ grup control (p=0,09), - preparades segons protocol: $6,2 \pm 4,2$ grup intervenció vs. $5,0 \pm 4,8$ grup control (p=0,22). - No diferències estadísticament significatives en les variables (p > 0,05): interval entre transfusions, estat hemostàtic del pacient abans i després de la transfusió, nombre de concentrats d'hematies administrats, proporció de pacients refractaris, pacients que desenvolupen anticossos antiHLA mesurats per limfocitotoxicitat. <p>Cicle 2: nombre molt limitat de pacients per valorar els resultats.</p>	<p>Reaccions posttransfusionals agudes: 6% grup intervenció vs. 5% grup control, (p=0,61).</p> <p>Efectes adversos greus: 14 (27%) grup intervenció vs. 13 (25%) grup control, (p=0,20).</p> <p>Morts: 4 pacients grup intervenció i 5 pacients grup control. No relacionades amb les transfusions.</p>

IR: increment del recompte; IRC: increment del recompte corregit; IC del 95%: interval de confiança del 95%

*: No s'especifica si les vuit primeres transfusions considerades per fer aquests càlculs estan preparades seguint el protocol, o bé s'utilitzen les transfusions preparades dins i fora del protocol.

Referència	Eficàcia	Efectes adversos																																												
Janetzko K, et al. 2005 ⁵⁰	<p><u>Principal:</u></p> <p>- IR i IRC (x 109/L) a l'hora de les primeres 8 transfusions (mitjana):</p> <table border="0"> <tr> <td>IR a l'hora:</td> <td>TFQ: 23,8</td> <td>Control: 31,2</td> <td>p=0,16</td> </tr> <tr> <td>IRC a l'hora:</td> <td>TFQ: 11,6</td> <td>Control: 15,1</td> <td>p=0,11</td> </tr> </table> <p><u>Secundaris:</u></p> <p>- IR i IRC (x 109/L) a l'hora de totes les transfusions: Només 2 pacients en el grup del TFQ i 3 en el grup control varen rebre més de 8 transfusions. Valors similars en les 8 transfusions considerades.</p> <p>- IR i IRC (x 109/L) a les 24 hores de totes les transfusions (mitjana):</p> <table border="0"> <tr> <td>IR 24 hores:</td> <td>TFQ: 16,3</td> <td>Control: 21,3</td> <td>p=0,26</td> </tr> <tr> <td>IRC 24 hores:</td> <td>TFQ: 7,3</td> <td>Control: 10,4</td> <td>p=0,12</td> </tr> </table> <p>- Nombre i freqüència de les transfusions de plaquetes (mitjana):</p> <table border="0"> <tr> <td>- Nombre:</td> <td>TFQ: 4,7</td> <td>Control: 5,5</td> <td>p=0,52</td> </tr> <tr> <td>- Interval*:</td> <td>TFQ: 2,4 ± 1</td> <td>Control 2,8 ± 1</td> <td>p=0,19</td> </tr> </table> <p>- Hemostàsia clínica pacients amb sagnats grau 1 de l'OMS o superior en relació amb la transfusió:</p> <table border="0"> <tr> <td>- Abans:</td> <td>TFQ: 45%</td> <td>Control: 62%</td> </tr> <tr> <td>- Després:</td> <td>TFQ: 32%</td> <td>Control: 48%</td> </tr> <tr> <td>- Empitjorament:</td> <td>TFQ: 4%</td> <td>Control: 3%</td> </tr> </table> <p>- Nombre concentrats d'hematies:</p> <table border="0"> <tr> <td>TFQ: 3,7 unitats</td> <td>Control: 5,5 unitats</td> <td>p= 0,23</td> </tr> </table> <p>- Reaccions adverses agudes (dintre de les 6 hores) a les transfusions:</p> <table border="0"> <tr> <td>TFQ: 6%</td> <td>Control 5%</td> <td>p=0,7</td> </tr> </table> <p>- Refractarietat clínica (2 transfusions consecutives amb un IRC < 5.000) a les transfusions:</p> <table border="0"> <tr> <td>- Pacients:</td> <td>TFQ: 3/22</td> <td>Control: 0/21</td> </tr> </table> <p>- Aparició limfocitotoxicitat positiva:</p> <table border="0"> <tr> <td>TFQ: 2/22</td> <td>Control: 2/21</td> </tr> </table> <p>No es van observar anticossos contra amotosalèn.</p>	IR a l'hora:	TFQ: 23,8	Control: 31,2	p=0,16	IRC a l'hora:	TFQ: 11,6	Control: 15,1	p=0,11	IR 24 hores:	TFQ: 16,3	Control: 21,3	p=0,26	IRC 24 hores:	TFQ: 7,3	Control: 10,4	p=0,12	- Nombre:	TFQ: 4,7	Control: 5,5	p=0,52	- Interval*:	TFQ: 2,4 ± 1	Control 2,8 ± 1	p=0,19	- Abans:	TFQ: 45%	Control: 62%	- Després:	TFQ: 32%	Control: 48%	- Empitjorament:	TFQ: 4%	Control: 3%	TFQ: 3,7 unitats	Control: 5,5 unitats	p= 0,23	TFQ: 6%	Control 5%	p=0,7	- Pacients:	TFQ: 3/22	Control: 0/21	TFQ: 2/22	Control: 2/21	<p>Almenys un efecte advers es va observar en algun moment durant el període d'estudi (transfusió i postvigilància) en el 91% del grup amb TFQ, i un 100% en el control.</p> <p>La incidència per tipus d'òrgans va ser similar en els dos grups. Les més freqüents van ser: Febre: TFQ 45%, Control: 57% Diarrea: TFQ 45%; Control: 43% Vòmits: TFQ: 27%; Control: 38% Epistaxis: TFQ: 36%; Control 29</p> <p>Els efectes adversos greu van ser de 14% en el grup del TFQ, i del 10% en el grup control</p>
IR a l'hora:	TFQ: 23,8	Control: 31,2	p=0,16																																											
IRC a l'hora:	TFQ: 11,6	Control: 15,1	p=0,11																																											
IR 24 hores:	TFQ: 16,3	Control: 21,3	p=0,26																																											
IRC 24 hores:	TFQ: 7,3	Control: 10,4	p=0,12																																											
- Nombre:	TFQ: 4,7	Control: 5,5	p=0,52																																											
- Interval*:	TFQ: 2,4 ± 1	Control 2,8 ± 1	p=0,19																																											
- Abans:	TFQ: 45%	Control: 62%																																												
- Després:	TFQ: 32%	Control: 48%																																												
- Empitjorament:	TFQ: 4%	Control: 3%																																												
TFQ: 3,7 unitats	Control: 5,5 unitats	p= 0,23																																												
TFQ: 6%	Control 5%	p=0,7																																												
- Pacients:	TFQ: 3/22	Control: 0/21																																												
TFQ: 2/22	Control: 2/21																																													

TFQ: tractament fotoquímic; IR: increment del recompte; IRC: increment del recompte corregit

*: Interval entre transfusions; (mitjana ± DS, dies).

Referència	Eficàcia		Efectes adversos
McCullough J, et al. 2004 ⁵¹	<u>Principal:</u> - Percentatge de malalts amb sagnat grau 2 o més alt: TFQ: 58,5% Control: 57,5%	p<0,01*	- Morts: TFQ: 3,5% Control: 5,2 p=0,34
Assaig SPRINT	<u>Secundaris:</u> - Percentatge sagnat grau 3 o 4 de la OMS: TFQ: 4,1% Control: 6,1% - Mitjana nombre de dies sagnat grau 2: TFQ: 3,2 dies Control: 2,5 dies - Mitjana increment recompte a l'hora (x 10 ⁹ /L): TFQ: 21,4 Control 34,1 - Mitjana increment recompte a les 24 hores (x 10 ⁹ /L): TFQ: 13,2 Control: 21,5 - Mitjana increment recompte corregit a l'hora: TFQ: 11,1 Control: 16,1 - Mitjana increment recompte corregit a les 24 h: TFQ: 6,7 Control: 10,1 - Interval entre transfusions: TFQ: 1,9 dies Control: 2,4 dies - Mitjana nombre transfusions plaquetes: TFQ: 8,4 Control: 6,2 - incidència refractarietat clínica a les transfusions de plaquetes: TFQ: 21,4% Control: 7,0% - reaccions a les transfusions: TFQ: 3,0% Control: 4,4% - anticossos contra HLA, plaquetaris o amotosalèn: TFQW: 4,7% Control: 4,7%	p<0,01* p<0,01* p=0,02 p<0,001 p<0,001 p<0,001 p<0,001 p<0,001 p<0,001 p<0,001 p<0,001 p=0,02 p=0,31	- Efectes adversos relacionats amb el tractament: TFQ: 26,4 Control: 29,4 p=0,43 - Efectes adversos greus: TFQ: 27,0 Control: 24,8 p=0,53

TFQ: tractament fotoquímic

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

Annex 6b. Taules dels resultats d'eficàcia i seguretat dels estudis amb amotosalèn en plasma

Referència	Eficàcia	Efectes adversos
Mintz PD, et al. 2006 ⁴⁴	<p><u>Principal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Resposta del TP a la transfusió (mitjana del canvi ajustat per dosi s/mL/kg): TFQ: 0,32 Control: 0,35 p=0,676 - Resposta del TTPa a la transfusió (mitjana del canvi ajustat per dosi s/mL/kg): TFQ: 0,32 Control: -0,37 p=0,398 <p>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.</p> <p><u>Secundaris:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Increment mitjà del FVII després de la primera transfusió d'estudi (UI/dL): TFQ: 12,3 Control: 15,0 p=0,10 - Recuperació incremental del FVII (UI/dL/UI/kg): TFQ: 0,69 Control: 0,48 p=0,422 - Anàlisi de la covariància a la resposta del TP i TTPa: No diferències entre TFQ i control. - Resposta del TP i del TTPa a posteriors transfusions: Es va trobar una correlació entre la dosi de FVII i la resposta del TP no ajustada (p=0,043) i canvis en l'activitat de FVII (p<0,001). - Resposta hemostàtica: No diferències entre el màxim grau de sagnat (segons els criteris de l'OMS per a l'avaluació de l'hemostàsia modificats) entre els dos grups (p=0,247). - Ús de components sanguinis: No diferències en l'ús de PFC, concentrats d'hematies, plaquetes i crioprecipitats entre el grup TFQ i grup control. 	<p>El efectes adversos per sistema d'òrgans va tenir una freqüència similar entre el grup TFP i el control.</p> <p>No hi va haver diferències estadísticament significatives en el paràmetres hematològics i bioquímics entre els dos grups.</p> <p>No es van detectar anticossos contra PFC tractat amb TFQ en cap malalt.</p> <p>En malalts sotmesos a trasplantament ortotòpic de fetge es varen diagnosticar 6 casos de trombosi de l'artèria hepàtica: 2 en el grup TFQ i 4 en el grup control.</p> <p>Es varen observar 21 morts, 12 en el grup del TFQ i 9 en el grup control. Cap no es va considerar relacionada amb la transfusió d'estudi.</p>

PFC: plasma fresc congelat; TFQ: tractament fotoquímic; PT: temps de protrombina; TTPa: temps de tromboplastina parcial activat

Referència	Eficàcia	Efectes adversos
Alarcón P, et al. 2005 53	<p>- Recuperació posttransfusional dels factors de la coagulació: La recuperació dels factors de la coagulació en els malalts deficitaris pel factor en qüestió va oscil·lar entre un 32 i un 100%. Valors similars als reportats prèviament en la literatura, excepte en dos casos. El valor mitjà observat en el cas del fibrinogen va ser de 32,7% (valor de referència 50%) i, en el cas del factor VII, de 53.2% (valor referència 100%).</p> <p>- Cinètica dels factors de la coagulació: Es va observar una vida mitjana escurçada en els FI, FII i FXIII, probablement a causa d'imprecisions de la mesura a baixos nivells d'activitat. FI, 31,7 hores (valor de referència 96); FII, 23.3 hores (valor de referència 60) i FXIII, 99,5 hores (valor de referència 144).</p> <p>- Efecte hemostàtic: Tretze pacients van rebre 77 transfusions per a tractament d'un episodi hemorràgic actiu o com a profilaxi per procediment invasiu. L'avaluació hemostàtica estava disponible en 67 d'ells, que van respondre adequadament.</p>	<p>29 dels 34 pacients (85,3%) van presentar almenys un efecte advers. La majoria no estaven relacionats amb el tractament.</p> <p>Els relacionats amb el tractament més freqüents van ser: cefalees, reaccions al·lèrgiques (faves i urticària), símptomes gastrointestinals (nàusees, vòmits, estrenyiments) i reaccions febrils.</p> <p>La majoria van ser lleus i eren esperables amb la transfusió de plasma.</p>

Referència	Eficàcia	Efectes adversos
Mintz PD, et al. 200652	<p><u>Principal:</u></p> <p>- Remissió als 30 dies: TFQ: 82,4% Control: 88,9% p=0,658</p> <p><u>Secundaris:</u></p> <p>- Estat de la malaltia als 60 dies: TFQ: 82,4% Control: 88,9% p=0,658</p> <p>- Temps per a assolir la remissió (mediana, dies): TFQ: 6 Control: 6 p=0,530</p> <p>- Percentatge de recaigudes: TFQ: 36% Control: 38% p=1,000</p> <p>- Temps fins a la recaiguda (mediana, dies): TFQ: > 23 Control: > 34 p=0,874</p> <p>- Nombre de RPT (mediana): TFQ: 10 Control: 10 p=0,677</p> <p>- Volum total de plasma recanviat (mediana, litres): TFQ: 35,4 Control: 43,1 p=0,856</p> <p>- Nombre total d'unitats de PFC utilitzades (mediana): TFQ: 165,4 Control: 150,1 p= 0,704</p> <p>- Nivells d'ADAMTS 13 i inhibidor: Estudiat en 23 dels 35 pacients. 14 (61%) tenien una activitat <6%. 13 d'aquests 14 tenien un inhibidor. 9 (39%) tenien uns nivells normals. No diferències entre els dos grups. A destacar que 6 malalts van entrar en remissió malgrat continuar amb uns nivells d'ADAMTS 13 inferiors al 6%.</p>	<p>La incidència mitjana d'efectes adversos va ser similar entre els dos grups (TFQ: 100%, Control 89, p=0,486). La majoria lleus o moderats. Els més freqüents van ser:</p> <p>hipokalièmia insomni recaiguda de la PTT estrenyiment urticària nàusea prurit</p> <p>Es van observar reaccions adverses greus en 3 pacients del grup TFQ (18%) i 5 del grup control (28%). Refractarietat o recaiguda al tractament en 2 malalts de cada grup. Dues complicacions trombòtiques en cada grup. Es van produir 3 morts, 1 en grup TFQ i 2 en el grup control.</p> <p>Inicialment, es van descriure més efectes adversos cardíacs en el grup TFQ. Tres angines de pit, una aturada cardíaca, una bradicàrdia, una taquicàrdia i una arítmia sinusal. Després d'un estudi per un cardiòleg es conclou que els tres episodis de dolor precordial no són d'origen cardíac. Els tres trastorns del ritme varen ser lleus i sense simptomatologia i no varen requerir tractament. L'aturada cardíaca va ser deguda a una reacció anafilàctica al plasma.</p>

PTT: púrpura trombocitopènica trombòtica; TFQ: tractament fotoquímic



World Health Organization
Collaborating Centre for
Health Technology Assessment



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu