

Descontaminación vírica para trasplante de pulmones de donantes seropositivos para el VHC utilizando biofotónica

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Descontaminación vírica para trasplante de pulmones de donantes seropositivos para el VHC utilizando biofotónica

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Productos de Sistema Normativo de Salud



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2024

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Red Bibliotecak del Gobierno Vasco:

<https://www.katalogoak.euskadi.eus/katalogobateratua>

Edición: 2024

Internet: www.euskadi.eus/publicaciones

Edita: Ministerio de Sanidad
Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco
c/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: EPS Comunicación
Herminio Madinabeitia, 18 - 01006 Vitoria-Gasteiz

NIPO: 133-24-066-7 (Ministerio de Sanidad)

Descontaminación vírica para trasplante de pulmones de donantes seropositivos para el VHC utilizando biofotónica. Floriana D'ambrosio, Iñaki Gutiérrez-Ibarluzea, Lorea Galnares-Cordero. Vitoria – Gasteiz. Ministerio de Sanidad / Jauriaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia, Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2024.

1 archivo pdf; (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 133-24-066-7 (Ministerio de Sanidad)

Este documento ha sido realizado por OSTEBA en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del *Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS*, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 28 de octubre de 2020 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 9 de diciembre de 2020).

Para citar este informe:

D'ambrosio F, Gutiérrez-Ibarluzea I, Galnares-Cordero L. Descontaminación vírica para trasplante de pulmones de donantes seropositivos para el VHC utilizando biofotónica. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2024. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias:** OSTEBA.

Índice de autores

Floriana D'ambrosio. Health System and Service Research. Università Cattolica del Sacro Cuore. Roma, Italia.

Iñaki Gutiérrez-Ibarluzea. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias, Coordinación de Gestión del Conocimiento y Evaluación, Osteba, Barakaldo, España.

Lorea Galnares-Cordero. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias, Coordinación de Gestión del Conocimiento y Evaluación, Osteba, Barakaldo, España.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación al presente estudio de investigación.

Coordinación del proyecto

Desarrollo científico y coordinación técnica: Floriana D'ambrosio, Iñaki Gutiérrez-Ibarluzea.

Documentación: Lorea Galnares-Cordero.

Gestión administrativa: Anaitz Leunda Iñurritegi.

Edición y difusión: Anaitz Leunda Iñurritegi y Lorea Galnares-Cordero.

Autor para correspondencia

igutierrezibarluzea@bioef.eus

osteba@bioef.eus

Índice

Abreviaturas	9
Resumen estructurado	10
Laburpen egituratua	12
Structured abstract	14
I. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	16
II. OBJETIVO	20
III. METODOLOGÍA	21
IV. RESULTADOS	23
V. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	26
VI. BIBLIOGRAFÍA	28
VII. ANEXOS	
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	32
Anexo 2. Tablas de Evidencia	35

Abreviaturas

AAD	Fármacos antivirales de acción directa
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EVLP	Perfusión pulmonar ex vivo (<i>ex vivo lung perfusion</i>)
EPID	Enfermedad pulmonar intersticial difusa
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
FPI	Fibrosis pulmonar idiopática
FQ	Fibrosis quística
ISHLT	Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (<i>International Society for Heart and Lung Transplantation</i>)
LbT	Terapia basada en luz (<i>light-based therapies</i>)
NAT	Prueba de ácido nucleico (<i>nucleic acid testing</i>)
PCC	Marco de población, concepto y contexto
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa (<i>polymerase chain reaction</i>)
PDT	Terapia fotodinámica (<i>photodynamic therapy</i>)
TP	Trasplante pulmonar
UVC	Luz ultravioleta C (<i>ultraviolet C</i>)
VHC	Virus de la hepatitis C

Resumen estructurado

Título: Descontaminación vírica para trasplante de pulmones de donantes seropositivos para el VHC utilizando biofotónica.

Autores: D'ambrosio F, Gutiérrez-Ibarluzea I, Galnares-Cordero L.

Palabras clave: órgano, trasplante, biofotónica/terapia basada en luz y hepatitis C.

Fecha: mayo 2024

Páginas: 37

Referencias: 41

Lenguaje: Castellano, y resumen en castellano, inglés y euskera.

Introducción

El trasplante pulmonar (TP) se erige como un procedimiento médico consolidado destinado a mejorar la calidad de vida de aquellos individuos con enfermedades pulmonares en fase terminal que no responden a tratamientos convencionales, ya sean médicos o quirúrgicos. Más allá de su impacto positivo en los resultados de salud, el TP no solo alarga la esperanza de vida, sino que también brinda mejoras sustanciales y significativas a los receptores, elevando de manera global su calidad de vida.

En el contexto de una demanda creciente, la persistente escasez de órganos disponibles continúa siendo un factor limitante significativo, utilizando tan solo el 15-20 % de los pulmones provenientes de posibles donantes. Ante esta creciente necesidad, la comunidad investigadora ha focalizado su atención recientemente en la utilización de órganos de donantes con infecciones virales transmisibles, especialmente el virus de la hepatitis C (VHC).

En los últimos años, con el desarrollo de fármacos antivirales de acción directa altamente efectivos, ha tenido lugar una reevaluación del uso de estos órganos, lo que ha resultado en un aumento progresivo de trasplantes de órganos donados por individuos con VHC positivo a receptores sin infección, abarcando trasplantes de corazón, pulmón y riñón.

Dadas las características inherentes a las terapias basadas en la luz, su aplicación para eliminar el VHC de los aloinjertos antes del trasplante, con el objetivo de prevenir la transmisión viral, representa un enfoque innovador que merece ser objeto de investigación.

Objetivos

Explorar y analizar la literatura publicada en relación con el innovador campo de la descontaminación vírica de pulmones trasplantados mediante biofotónica.

Metodología

Se llevó a cabo una revisión de alcance de la literatura existente para la identificación de estudios de evidencia sobre el impacto del uso de tecnologías biofotónicas, específicamente luz ultravioleta (UVC), en la descontaminación vírica de órganos (pulmones con infección por VHC) para trasplante.

El julio de 2023 se lanzaron cadenas de búsqueda específicas, adaptadas a cada base de datos, utilizando las siguientes palabras clave y sinónimos: organ transplantation, biophotonics/light-based therapy y hepatitis C.

Análisis económico: SÍ **Opinión de expertos:** SÍ

Resultados

Los estudios recuperados se centraron principalmente en la evaluación de la efectividad clínica de la terapia biofotónica con UVC investigada.

Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión, el proceso final de selección llevó a la inclusión de tres artículos que resaltan el potencial de la terapia biofotónica UVC en el contexto del TP de donantes positivos para el VHC a receptores negativos.

Discusión y Conclusiones

A pesar de los hallazgos recopilados que revelan impactos significativos en la prevención de transmisión de virus y desactivación del VHC en el ámbito del TP, se hace hincapié en la necesidad de realizar investigaciones adicionales. Esto se debe a que existe una cantidad muy limitada de estudios respaldando estos resultados y los mismos presentan períodos de seguimiento insuficientes para evaluar los efectos a largo plazo, además de otras limitaciones.

Laburpen egituratua

Izenburua: Deskontaminazio birikoa, CHBrako positiboak diren emaielen birikak transplantatzeko, biofotonika erabiliz.

Egileak: D'ambrosio F, Gutiérrez-Ibarluzea I, Galnares-Cordero L.

Gako-hitzak: organoa, transplantea, biofotonika/argian eta C hepatitisen oinarritutako terapia.

Data: 2024ko maiatza

Orrialdeak: 37

Erreferentziak: 41

Hizkuntza: Gaztelania, eta laburpena gaztelaniaz, ingelesez eta euskaraz.

Sarrera

Biriketako transplantea (BT) prozedura mediko finkatua da, biriketako gaixotasunak dituzten eta tratamendu mediko edo kirurgikoei erantzuten ez dieten fase terminaleko pertsonen bizi-kalitatea hobetzeko. Osasun-emaizetan duen eragin positiboaz harago, BTK bizi-itxaropena luzatzeaz gain, hobekuntza nabarmenak eta esanguratsuak ere eskaintzen dizkie hartzaileei, eta, horrela, haien bizi-kalitatea modu globalean areagotzen da.

Eskaria gero eta handiagoa denez, organo gutxi egoteak faktore mugatzaile esanguratsua izaten jarraitzen du, eta emaile izan daitezkeen pertsonen % 15-20 baino ez da erabiltzen. Premia gero eta handiagoa denez, ikerketa-komunitateak infekzio biral transmitigarriak dituzten emaielen organoen erabileran jarri du arreta duela gutxi, bereziki C hepatitisaren birusa (CHB) dutenengan.

Azken urteotan, ekintza zuzeneko farmako antibiral oso eraginkorrak garatzearekin batera, organo horien erabilera berriz ebaluatu da, eta horren ondorioz, CHBrako positiboa eman duten pertsonen infekziorik gabeko hartzaileei emandako organoen transplanteak gero eta gehiago dira, bihotz, birika eta giltzurruneko transplanteak barne.

Argian oinarritutako terapien berezko ezaugarriak direla-eta, transplantearen aurretik CHBa aloinjertoetatik ezabatzeko aplikatzea, birustransmisioa prebenitzeko, ikergaia izan behar duen ikuspegi berritzailea da.

Helburuak

Biofotonikaren bidez transplantatutako biriken deskontaminazio birikoaren eremu berritzaileari buruz argitaratutako literatura bilatu eta aztertzea.

Metodologia

Lehendik zegoen literatura berrikusi zen, teknologia biofotonikoen erabilerak – argi ultramorea (UVC) zehatz-mehatz– transplanterako organoen (CHB infekzioa duten biriak) deskontaminazio birikoan duen eraginari buruzko ebidentzia-azterketak identifikatzeko.

2023ko uztailan, datu-base bakoitzera egokitutako bilaketa-kate espezifikoak abiarazi ziren, hitz gako eta sinonimo hauek erabilia: organ transplantation, biophotonics/light-based therapy eta C hepatitis.

Azterketa ekonomikoa: BAI (EZ) **Adituen iritzia:** BAI (EZ)

Emaitzak

Berreskuratutako ikerketen ardatza izan zen ikertutako UVC-arekin egindako terapia biofotonikoaren eraginkortasun klinikoa ebaluatzea.

Inklusio- eta baztertze-irizpideei jarraituz, azken hautaketa-prozesuaren ondorioz, hiru artikulua hartu ziren kontuan, UVC terapia biofotonikoaren potentziala nabarmentzen dutelako

hartzaile negatiboek organoa ematen dieten CHBrako positiboa eman duten emaitzen BTaren testuinguruan.

Eztabaida eta ondorioak

Bildutako aurkikuntzek birusen transmisioaren prebentzioan eta CHB-aren desaktibazioan BT eremuan inpaktu esanguratsuak daudela erakusten badute ere, ikerketa gehigarriak egiteko beharra azpimarratzen da. Izan ere, emaitza horiek babesten dituzten azterlanen kopurua oso txikia da, eta azterlan horien jarraipen-aldiak ez dira nahikoak luze begirako ondorioak ebaluatzeko, beste muga batzuek gain.

Structured abstract

Title: Viral decontamination for lung transplants from HCV-seropositive donors using biophotonics.

Authors: D'ambrosio F, Gutiérrez-Ibarluzea I, Galnares-Cordero L.

Keywords: tissue donor, organ transplantation, biophotonics/light-based therapy and hepatitis C.

Date: May 2024

Number of pages: 37

Number of references: 41

Language: Spanish, with abstract in Spanish, English and Basque.

Introduction

Lung transplantation (LT) is an established medical procedure in individuals with end-stage lung disease who do not respond to conventional medical and surgical treatments. As well as its positive impact on health outcomes, LT not only extends life expectancy but also provides recipients with substantial and significant benefits that enhance their overall quality of life. In the context of growing demand, the persistent shortage of suitable organs continues to be a major limiting factor, only 15-20% of lungs from potential donors being used. Faced with this growing need, the research community has recently turned its attention to the use of organs from donors with communicable viral diseases, in particular, hepatitis C (HCV).

In recent years, with the development of highly effective direct-acting antiviral drugs, the use of these organs has been reconsidered, resulting in a progressive increase in organ transplants from HCV-positive donors to uninfected recipients, including in the cases of heart, kidney and lung transplants.

Given the inherent characteristics of light-based therapies, their use to eliminate HCV from allografts before transplantation, with the aim of preventing viral transmission, represents an innovative approach that warrants investigation.

Objectives

To explore and analyse the literature related to the innovative field of viral decontamination of lungs for transplantation using biophotonics.

Methodology

A scoping review of the literature was performed to identify studies providing evidence on the impact of using biophotonic technologies, specifically ultraviolet C (UV-C), in the viral decontamination of organs (lungs from donors with HCV infection) for transplantation.

In July 2023, a search was conducted using specific search strings adapted to each database and built from the following keywords and synonyms: organ transplantation, biophotonics/light-based therapy, and hepatitis C.

Economic analysis: YES **Expert opinion:** YES

Results

The studies retrieved focused primarily on evaluating the clinical effectiveness of biophotonic therapy with UV-C. Applying the inclusion and exclusion criteria, the final selection process led to the inclusion of three articles highlighting the potential of UV-C biophotonic therapy in the context of lung transplantation from HCV-positive donors to HCV-negative recipients.

Conclusions

Despite the findings gathered indicating the potentially significant impact of biophotonics in the prevention of virus transmission and HCV inactivation in the setting of LT, emphasis is placed on the need for additional research. This is because these findings are supported by a very limited number of studies, and among other limitations, these studies reported have had follow-up periods that were too short to assess long-term effects.

I. Introducción y Justificación

El trasplante pulmonar (TP) es un procedimiento médico bien establecido que tiene como objetivo mejorar la calidad de vida de las personas con enfermedades pulmonares en etapa terminal que no responden a tratamientos médicos o quirúrgicos convencionales (1). Desde su pionera implementación en 1963, cuando el Dr. James Hardy y sus colegas llevaron a cabo el primer trasplante en la Universidad de Mississippi, el campo del TP ha experimentado una evolución progresiva y transformadora (1). El principal criterio para considerar un TP es la presencia de condiciones respiratorias progresivas para las cuales no existen intervenciones terapéuticas/médicas establecidas o en los casos en las que estas resultan ineficaces (2). En particular, el espectro de trastornos evaluados para el trasplante incluye de forma destacada la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) fibrosantes avanzadas o progresivas, con la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) desempeñando un papel central (3,4). Además, condiciones como la fibrosis quística (FQ), la hipertensión pulmonar y la sarcoidosis también constituyen una parte significativa de la población de pacientes considerados para el TP (3).

Más allá de su impacto en los resultados de salud, el TP no solo aumenta la esperanza de vida, sino que también confiere a las personas receptoras mejoras sustanciales y significativas, al mismo tiempo que eleva su calidad de vida general (3). Los datos del registro de la Sociedad Internacional de Trasplantes de Corazón y Pulmón (ISHLT en inglés) destacan que casi el 30 % de los receptores regresan al trabajo un año después del trasplante, y un 50 % reanuda el empleo dentro de los cinco años posteriores al trasplante (5-8). En las últimas tres décadas, ha habido un aumento anual constante en el número de estos procedimientos, con aproximadamente 4.500 TP en adultos reportados cada año desde 2016 (9). Esta tendencia de crecimiento ha sido particularmente pronunciada en EE.UU. (55 %) y Europa (34 %), con otras naciones contribuyendo con el 8,5 % al número total de trasplantes realizados (2,9).

En un contexto de creciente demanda, la continua escasez de órganos disponibles sigue siendo un factor limitante significativo, ya que únicamente se utiliza el 15-20 % de los pulmones de posibles donantes (10-12). A lo largo de los años, esta escasez de órganos disponibles ha tenido importantes implicaciones globales, resultando en tasas de mortalidad sustanciales en la lista de espera (10,11). Por ejemplo, en 2015, EE.UU. registró una tasa de mortalidad promedio en la lista de espera de 16,5 muertes por cada 100 años

en la lista de espera (13). Como resultado de esta creciente necesidad, la comunidad investigadora se ha centrado recientemente en la utilización de órganos de donantes con infecciones virales transmisibles, particularmente el virus de la hepatitis C (VHC) (14,15).

A nivel mundial, aproximadamente 58 millones de personas sufren de una infección crónica por VHC, con aproximadamente 1,5 millones de nuevos casos anuales (16). Las infecciones por VHC son prevalentes en todas las regiones de la OMS, siendo las regiones del Mediterráneo Oriental y Europa las que soportan mayor carga de enfermedad, con 12 millones de personas con infección crónica en cada una de ellas (16). En las regiones del Sudeste Asiático y del Pacífico Occidental, se estima que 10 millones de personas viven con VHC crónico, mientras que la región Africana y las Américas tienen nueve y cinco millones de personas, respectivamente, con infecciones crónicas (16). Esta carga se vuelve aún más significativa en el contexto de una creciente epidemia de opioides, que ha llevado a un aumento en las muertes por sobredosis, a menudo asociadas con una alta tasa de VHC (17,18). En consecuencia, estas circunstancias han dado lugar a donantes potenciales que suelen ser más jóvenes y tienen menos comorbilidades en comparación con otros (17,18).

Dentro del campo del trasplante de órganos sólidos, como el TP, varias investigaciones en curso se centran en la utilización de órganos de donantes fallecidos por sobredosis (19). Un estudio reciente destacó que este tipo de donantes constituía hasta una cuarta parte de los TP en varios estados de EE.UU., reflejando un aumento diez veces mayor entre los años 2000 a 2017, sin disparidades notables en las tasas de supervivencia general en comparación con los trasplantes que involucran donantes sin fallecimiento por sobredosis (19,20).

Sin embargo, la utilización de pulmones de donantes que dan positivo en la prueba de ácido nucleico (NAT+ en inglés) para el VHC todavía se subestima y a menudo no se considera para el trasplante, en gran parte debido a preocupaciones sobre el alto riesgo percibido de transmisión (14,21). En algunos casos, estos órganos se reservan exclusivamente para receptores con VHC positivo (14,21). Además, los datos de diferentes encuestas indican que aproximadamente un tercio de los programas de TP no consideraría a un receptor seropositivo para el VHC para el trasplante, y un significativo 45 % ni siquiera contemplaría el uso de un pulmón de un donante seropositivo para el VHC (22,23). No obstante, es crucial explorar su potencial.

En EE.UU., donde se estima que el VHC tiene una prevalencia del 1,8 %, los pacientes VHC positivos constituyen un grupo significativo de

posibles donantes y receptores de TP (16), con hasta el 30 % de todos los donantes de órganos siendo NAT+ para el VHC (18,22). Además, se ha calculado que si los donantes VHC positivos pudieran integrarse de manera segura en el grupo de donantes, solo en América del Norte, al menos 1.000 nuevos donantes para TP estarían disponibles cada año (24).

En los últimos años, con el desarrollo de fármacos antivirales de acción directa (AADs) altamente efectivos, ha habido una reevaluación del uso de estos órganos, lo que ha llevado a un aumento gradual en el trasplante de órganos donados por VHC positivos a receptores sin infección en trasplantes de corazón, pulmón y riñón (25-28). Investigaciones recientes tanto en entornos tanto preclínicos, como clínicos han introducido diversas estrategias para reducir o potencialmente eliminar la transmisión viral durante los trasplantes (14,19). Un enfoque implica la administración de un ciclo corto de ADDs inmediatamente después del trasplante, actuando como profilaxis post-exposición (14). Además, los investigadores han explorado el uso de AADs antes de implantar el injerto en el receptor, aunque este enfoque requiere más datos a largo plazo sobre los resultados y depende del uso continuo de antivirales para controlar o mitigar la transmisión (14,19). Sin embargo, una alternativa más práctica previa al trasplante sería eliminar o desactivar el virus dentro del propio órgano a trasplantar, no solo mejorando la aceptación social sino también evitando los costos, la toxicidad y las interacciones farmacológicas asociadas con la medicación antiviral (24,28).

En la última década, se está investigando sobre un enfoque novedoso centrado en la eliminación completa del VHC de los injertos pulmonares a través de la perfusión pulmonar normotérmica ex vivo (EVLP en inglés) (19). Este método ha contribuido significativamente a abordar la creciente disparidad entre la demanda de pulmones y su disponibilidad limitada al facilitar la evaluación exhaustiva y el reacondicionamiento de los órganos antes del trasplante (29). La evidencia previa subraya la versatilidad de la tecnología EVLP, demostrando su aplicabilidad en diversos ámbitos, como la reducción de la inflamación en los pulmones del donante, la administración de terapia celular para mitigar la lesión por isquemia-reperfusión, el tratamiento de infecciones bacterianas y, más recientemente, la eliminación de infecciones virales activas (30,31). Además, investigaciones recientes han profundizado en el uso de terapias basadas en la luz (LbT en inglés), incluyendo la luz ultravioleta C (UVC) y la terapia fotodinámica (PDT en inglés), que se emplean tradicionalmente para la esterilización de componentes sanguíneos (19,32). Los avances en la tecnología EVLP y la exploración de LbT innovadoras presentan perspectivas prometedoras para mejorar la seguridad y viabilidad del TP, especialmente al considerar órganos de donantes

VHC positivos. De hecho, estos avances no solo abordan el problema crítico de la escasez de órganos, sino que también tienen el potencial de revolucionar el campo del TP, abordando eficazmente un desafiante problema de salud pública.

Tecnología analizada

Tratamientos antimicrobianos basados en la luz para prevenir infecciones en receptores de trasplantes de órganos

A lo largo de los años, las LbT, incluyendo la UVC y la PDT, se han utilizado en la descontaminación de componentes sanguíneos antes de la donación, eliminando eficazmente diversos microorganismos y, por lo tanto, mejorando la seguridad de estos procesos (32-34). La luz UVC, específicamente en el rango de 250-270 nm, conocido como el espectro germicida, muestra la capacidad de ser absorbida por los ácidos nucleicos dentro de los microorganismos (35). De hecho, la exposición a la irradiación UVC deriva en modificaciones fotoquímicas del ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN), que culminan en la formación de productos fotodiméricos cruciales para inactivar los microorganismos (36). Este proceso perjudica su replicación, lo que finalmente conduce a la muerte celular (36). Además, un número creciente de estudios ha informado sobre la eficacia de la luz UVC dentro del espectro germicida en la inactivación del VHC, tanto en medios de cultivo como en suero humano. Dadas estas características, la aplicación de LbT para eliminar el VHC de los aloinjertos antes del trasplante, previniendo así la transmisión viral, representa un enfoque innovador que merece ser investigado.

Problema de investigación

La brecha persistente entre la alta demanda de pulmones trasplantables y su disponibilidad limitada sigue planteando un desafío global significativo y apremiante en el campo del trasplante de órganos. Sin embargo, una cada vez mayor evidencia ha comenzado a arrojar luz sobre el potencial, en gran medida subestimado, de las LbT, con un enfoque específico en la luz UVC en la descontaminación de órganos destinados a trasplante.

II. Objetivo

El objetivo principal de esta investigación fue explorar y analizar la literatura publicada en relación con el innovador campo de la descontaminación vírica de pulmones trasplantados mediante biofotónica.

A través de esta investigación, se buscó resumir el conocimiento actual sobre el potencial de estas tecnologías biofotónicas para establecer la posible utilización rutinaria de órganos de donantes VHC positivos, mejorando en última instancia las perspectivas de trasplantes de órganos que pueden cambiar la vida de pacientes en todo el mundo.

III. Metodología

Fuentes de información y estrategia de búsqueda bibliográfica

Se llevó a cabo una revisión de alcance de la literatura existente para la identificación de estudios de evidencia sobre el impacto del uso de tecnologías biofotónicas, específicamente UVC, en la descontaminación vírica de órganos (pulmones con infección por VHC) para trasplante.

La búsqueda se realizó de acuerdo con el marco metodológico sugerido por Arksey y O'Malley (37) y ajustes por el Instituto Joanna Briggs (38). Además, se adoptó las directrices para la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios que evalúan intervenciones sanitarias (PRISMA-ScR) para establecer una estrategia de búsqueda integral necesaria para consultar las bases de datos electrónicas relevantes como MEDLINE, Embase, Web of Science y Scopus.

El julio de 2023 se lanzaron cadenas de búsqueda específicas, adaptadas a cada base de datos, utilizando las siguientes palabras clave y sinónimos: *organ transplantation, biophotonics/light-based therapy y hepatitis C*. La estrategia de búsqueda completa se presenta en el Anexo 1.

Selección de Estudios

Se utilizó el marco de población, concepto y contexto (PCC) para establecer los criterios de elegibilidad.

Siguiendo los criterios de inclusión, se incluyó toda evidencia internacional que describiera el uso de LbT que empleara UVC en el TP de donantes con VHC, limitando estas búsquedas a partir del año 2015. La inclusión de evidencia también se restringió según el idioma (inglés) y la disponibilidad. No hubo limitaciones en cuanto al tipo de documento y el estado de finalización del estudio (por ejemplo, en curso) en la etapa de búsqueda.

Los artículos recuperados se incluyeron en una hoja de trabajo en línea. Después de eliminar duplicados, la primera ronda de selección, por títulos y resúmenes, así como la última ronda de selección, por textos completos, fue realizada por dos investigadores de manera independiente, utilizando el sistema de selección Rayyan (39). Cualquier desacuerdo se resolvió mediante discusión o consultando a un investigador senior.

Además, se llevó a cabo un proceso de identificación de estudios adicionales relevantes que cumplieran con los criterios de inclusión examinando referencias bibliográficas y citas.

Extracción de Datos

Durante el proceso de extracción de datos se creó un formulario electrónico de datos que incluía la siguiente información: características del estudio (nombre de los autores, país, año de publicación), diseño del estudio, objetivo principal, características de la población (tamaño de la muestra, edad media, género), tipo de intervención, comparador, resultados principales y, eventualmente, limitaciones principales.

Síntesis de Datos

Se realizó un análisis descriptivo preliminar utilizando una tabla resumen para proporcionar información sobre las características de cada estudio.

Además, se llevó a cabo una síntesis narrativa basada en los dominios del ámbito de la evaluación de tecnologías sanitarias (ETS): problema de salud y uso actual de la tecnología, descripción y características técnicas, seguridad, efectividad clínica, costos y efectividad económica, análisis ético, aspectos organizativos, aspectos del paciente y sociales, y aspectos legales, establecidos por el marco del CORE Model® de la Red Europea de ETS (EUnetHTA) (40).

IV. Resultados

La búsqueda inicial en las bases de datos arrojó un total de 87 registros. Después de eliminar duplicados y llevar a cabo una revisión inicial basada en títulos y resúmenes, se seleccionaron 57 artículos de texto completo para una evaluación más detallada. Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión, el proceso final de selección llevó a la inclusión de tres artículos (24,30,41). Los detalles sobre el proceso de selección de estudios se muestran en la Figura 1.

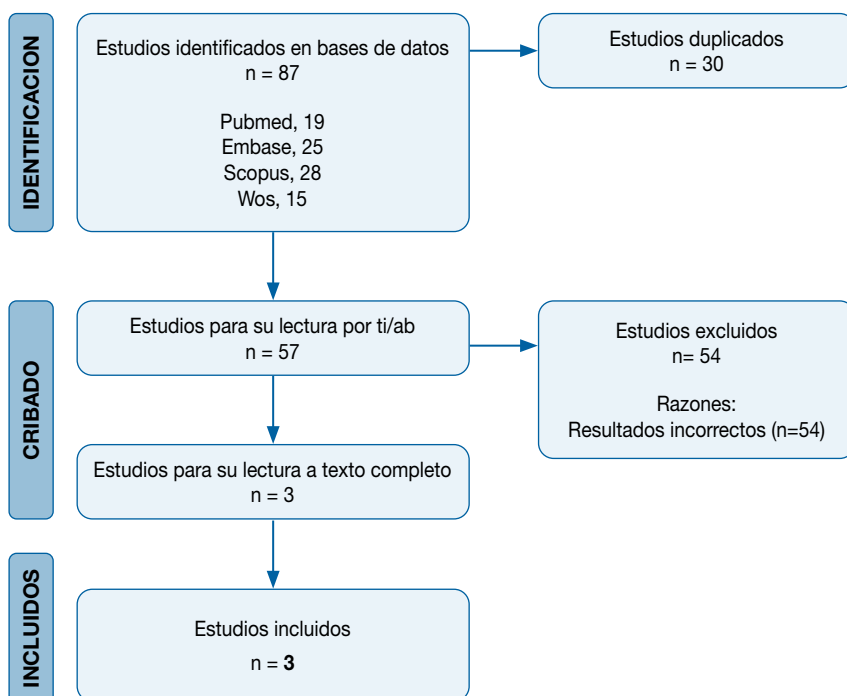


Figura 1. PRISMA. Diagrama de flujo del proceso de inclusión de estudios

De los estudios incluidos, uno era una presentación a congreso (41), otro era un estudio in vitro y ex vivo (24), y el tercero era un ensayo clínico piloto (30). Todos los estudios incluidos fueron redactados entre 2019 y 2020 y la mayoría de ellos (67%) no proporcionaba información sobre el entorno geográfico, si bien un estudio mencionaba explícitamente un contexto con sede en Toronto (30).

De acuerdo con los dominios de ETS mencionados anteriormente, los estudios recuperados se centraron principalmente en la evaluación de la efectividad clínica de la terapia biofotónica UVC investigada. Las principales características de cada uno de ellos se presentan, con detalles adicionales resumidos, en la tabla de evidencia del Anexo 2.

Características de los estudios incluidos

El resumen presentado por **Cypel et al.** (41), en 2019, presentó hallazgos preliminares de un ensayo clínico destinado a evaluar la eficacia del tratamiento con UVC durante la EVLP en la desactivación del VHC en los pulmones de los donantes. El estudio incluyó a 20 pacientes, la mitad de los cuales se sometió a EVLP convencional y la otra mitad recibió tratamiento con UVC (254 nm, 31mW/cm²) durante la irradiación del perfusato antes del trasplante. Durante la evaluación, las cargas virales de los donantes fueron similares entre los dos grupos. Aunque el tratamiento con UVC no afectó significativamente los niveles de VHC en el perfusato y el tejido pulmonar durante la EVLP, el grupo tratado con UVC experimentó un notable retraso en el desarrollo de viremia post-trasplante. Además, una mayor proporción de pacientes en el grupo tratado con UVC alcanzó niveles virales por debajo de 3-log copias en el día 7. Es importante destacar que ambos grupos demostraron una tasa de supervivencia del 100 % después del TP durante un período de seguimiento promedio de 162 días (rango: 14-385 días).

En el mismo año, **Galasso et al.** (24) llevaron a cabo un estudio para evaluar la eficacia de las LbT durante la EVLP normotérmica en nueve pares de pulmones humanos, con el objetivo de prevenir la transmisión del VHC desde órganos donantes infectados. Los hallazgos demostraron que la PDT fue el tratamiento más eficaz, lo que llevó a una reducción sustancial de hasta el 98 % en los niveles de ARN del VHC en el perfusato y una reducción del 91 % en el tejido pulmonar. Por el contrario, el grupo de UVC no mostró reducciones significativas en comparación con el grupo de control, que siguió el protocolo estándar de EVLP. Al evaluar el impacto de las LbT en la infectividad del VHC in vitro, el estudio reveló que, aunque los niveles detectables de ARN del VHC persistían después de la exposición a estas terapias, la infectividad del VHC en los hepatocitos fue completamente eliminada después de 15 minutos de exposición a azul de metileno + luz roja, y 150 minutos de exposición a UVC. Esta discrepancia entre los niveles de ARN y la infectividad puede atribuirse al mecanismo de acción de las LbT, que dañan o fragmentan los viriones, volviéndolos no infecciosos, aunque persisten en cantidades detectables.

Finalmente, en 2020, **Cypel et al.** (30) llevaron a cabo un ensayo clínico en Toronto. El ensayo tenía como objetivo evaluar la seguridad y eficacia del TP de 22 donantes VHC positivos, todos menores de 65 años, a receptores negativos. Antes de la implantación, de los 22 pulmones de donantes positivos aprobados para el trasplante, 11 se sometieron solo a EVLP, mientras que los otros 11 se sometieron a EVLP con la adición de un dispositivo de iluminación para la administración de luz UVC. Entre los 11 pacientes que recibieron trasplantes de pulmón después de EVLP más UVC, dos (18 %) permanecieron libres de viremia durante todo el estudio, incluso en el seguimiento de seis meses. Este resultado indicó la prevención completa de la transmisión. Además, el grupo EVLP más UVC mostró una media de tiempo significativamente más largo de duplicación de la carga viral en los receptores durante la primera semana después del trasplante en comparación con el grupo de EVLP solo. En consecuencia, los pacientes que recibieron pulmones tratados con UVC tuvieron una carga viral media significativamente más baja el día siete. Para los pacientes restantes en el grupo de UVC (81 %, n = 9) que desarrollaron viremia por el VHC después del trasplante, todos recibieron tratamientos con AAD, lo que resultó en pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR en inglés) negativas para el VHC dentro de las seis semanas posteriores al inicio del tratamiento. A los seis meses del trasplante, no se observaron diferencias en la supervivencia entre los receptores de pulmones de donantes negativos para el VHC (94 %) y positivos para el VHC (95 %), con 21 (95 %) de 22 pacientes vivos y 19 de ellos libres de infección por el VHC.

V. Discusión y Conclusiones

Los estudios incluidos en esta revisión exploratoria resaltan el potencial de la terapia biofotónica UVC en el contexto del TP de donantes positivos para el VHC a receptores negativos.

Los estudios recuperados se centran en la aparición tardía de viremia post-trasplante en el grupo tratado con LbTs frente al estándar de práctica. Los resultados a corto plazo muestran que en el grupo tratado con LbTs, el desarrollo de la viremia post-trasplante es más tardía. Este hecho era diferencial en el caso de la PDT frente a la UVC, siendo superior la PDT en la reducción de la carga viral determinada por los niveles detectables de ARN del VHC. Por otro lado, aunque los niveles detectables de ARN del VHC persistían después de la exposición a estas terapias y particularmente en el caso de la UVC, la infectividad del VHC en los hepatocitos fue completamente eliminada. Dicha circunstancia tal y como indican los autores puede atribuirse al mecanismo de acción de las LbT, que dañan o fragmentan los viriones, volviéndolos no infecciosos, aunque persistan en cantidades detectables. Asimismo, en cuanto a la infección por VHC, se observó que la mayor parte de pacientes no presentaban infección por VHC (30). No observándose diferencias significativas en los pacientes que recibían un trasplante de órgano seropositivo para VHC, frente a los que lo recibían tras 6 meses de seguimiento.

Aunque estos datos son prometedores en todos los sentidos. Se deben considerar varias limitaciones al interpretar estos hallazgos. En primer lugar, además del número limitado de estudios incluidos y los tamaños de muestra pequeños, hubo un predominio significativo de investigaciones experimentales y preclínicas, con solo un ensayo clínico piloto, lo que limita la generalización y aplicabilidad de los hallazgos a la práctica clínica. Además, todos los estudios incluidos se llevaron a cabo entre 2019 y 2021, lo que representa un marco de tiempo relativamente estrecho para evaluar la efectividad y seguridad a medio-largo plazo de la tecnología emergente investigada. Además, los estudios en esta revisión tenían períodos de seguimiento relativamente cortos, siendo el más largo de un año. Los efectos a largo plazo y posibles complicaciones tardías pueden no haber sido evaluados adecuadamente, especialmente teniendo en cuenta la complejidad de la intervención y la variación potencial en las respuestas de los pacientes. Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, los hallazgos recopilados revelan impresiones significativas en el campo del trasplante de órganos, enfatizando la necesidad de una investigación adicional.

Este esfuerzo científico es particularmente crucial en el contexto sanitario actual, donde el creciente número de pacientes con enfermedades pulmonares crónicas y el continuo aumento de pacientes con secuelas a largo plazo de daños pulmonares relacionados con COVID-19 están exacerbando la escasez de órganos donantes, lo que resulta en un aumento en el número de muertes de pacientes mientras esperan el TP (1).

Este aspecto de aprovechamiento de los órganos no es desdeñable, e indudablemente importante en entornos en los que la seropositividad por VHC es muy alta. Por otro lado, los hallazgos son significativos en un punto en los que los tratamientos por VHC con carácter curativos se van extendiendo. En este caso, es previsible que los órganos de donantes con seropositividad a VHC se reduzcan a lo largo de los años, precisamente por la terapéutica de VHC con los nuevos fármacos. En el periodo actual, sin embargo, tiene las ventajas arriba reseñadas de utilización de órganos en escasez y en entornos con prevalencias altas.

El tipo de terapia propuesta, enfrenta una serie de ventajas adicionales como la baja invasividad y por la no necesidad de utilización de antivirales en los casos de pacientes transplantados, que podrían evitar eventos adversos en pacientes de por sí con una carga de morbilidad que hace que elementos que incrementen la fragilidad pueden incidir en la calidad de vida de los mismos.

Por lo tanto, se justifica la realización de investigación adicional para evaluar más a fondo la efectividad clínica de los protocolos de tratamiento con UVC durante el TP. La recopilación de evidencia sólida en el futuro facilitará una evaluación integral de esta tecnología, abarcando todos los aspectos pertinentes, con el fin de guiar la identificación de respuestas más apropiadas centradas en el paciente y mejorar el acceso a los trasplantes, salvando, en última instancia, más vidas.

VI. Bibliografía

1. Kumar A, Anjum F. Lung Transplantation. 2023 Apr 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 33351408.
2. Chambers D.C., Cherikh W.S., Goldfarb S.B., Hayes D., Jr., Kucheryavaya A.Y., Toll A.E., Khush K.K., Levvey B.J., Meiser B., Rossano J.W., et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2018;37:1169–1183. doi: 10.1016/j.healun.2018.07.020.
3. Kapnadak SG, Raghu G. Lung transplantation for interstitial lung disease. *Eur Respir Rev.* 2021;30(161):210017. doi:10.1183/16000617.0017-2021
4. Rampolla R. Lung transplantation: an overview of candidacy and outcomes. *Ochsner J.* 2014;14(4):641-648.
5. Santana MJ, Feeny D, Jackson K, Weinkauf J, Lien D. Improvement in health-related quality of life after lung transplantation. *Can Respir J.* 2009 Sep-Oct;16(5):153-8. doi: 10.1155/2009/843215.
6. Smeritschnig B, Jaksch P, Kocher A, Seebacher G, Aigner C, Mazhar S, Klepetko W. Quality of life after lung transplantation: a cross-sectional study. *J Heart Lung Transplant.* 2005 Apr;24(4):474-80. doi: 10.1016/j.healun.2003.12.013.
7. Kugler C, Fischer S, Gottlieb J, Welte T, Simon A, Haverich A, Strueber M. Health-related quality of life in two hundred-eighty lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2005 Dec;24(12):2262-8. doi: 10.1016/j.healun.2005.07.005.
8. Ortega T, Deulofeu R, Salamero P, Roman A, Masnou N, Rubio S, Garcia O, Casanovas T, Cofán F, Twose J, Ortega F; Y Red Temática de Investigación en Trasplante. Health-related Quality of Life before and after a solid organ transplantation (kidney, liver, and lung) of four Catalonia hospitals. *Transplant Proc.* 2009 Jul-Aug;41(6):2265-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.06.175.
9. Mannem H, Aversa M, Keller T, Kapnadak SG. The Lung Transplant Candidate, Indications, Timing, and Selection Criteria. *Clin Chest Med.* 2023 Mar;44(1): 15-33. doi: 10.1016/j.ccm.2022.10.001.
10. Chambers DC, Perch M, Zuckermann A, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E, Khush KK, Potena L, Sadavarte A, Lindblad K, Singh TP, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult lung transplantation report - 2021; Focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant.* 2021 Oct;40(10):1060-1072. doi: 10.1016/j.healun.2021.07.021.

11. Klein AS, Messersmith EE, Ratner LE, Kochik R, Baliga PK, Ojo AO. Organ donation and utilization in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant.* 2010 Apr;10(4 Pt 2):973-86. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.03008.x.
12. Hachem, R.R., Trulock, E.P. Hollingsworth, H. Lung transplantation: an overview. Post TW, ed. *UpToDate.* Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. (Accessed on August, 2023).
13. Valapour M, Skeans MA, Smith JM, Edwards LB, Cherikh WS, Uccellini K, Israni AK, Snyder JJ, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Lung. *Am J Transplant.* 2017 Jan;17 Suppl 1:357-424. doi: 10.1111/ajt.14129.
14. Woolley AE, Singh SK, Goldberg HJ, et al. Heart and Lung Transplants from HCV-Infected Donors to Uninfected Recipients. *N Engl J Med.* 2019;380(17):1606-1617. doi:10.1056/NEJMoa1812406.
15. Abdelbasit A, Hirji A, Halloran K, Weinkauff J, Kapasi A, Lien D, Nagendran J, Doucette K. Lung Transplantation from Hepatitis C Viremic Donors to Uninfected Recipients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Jun 1;197(11):1492-1496. doi: 10.1164/rccm.201712-2614LE.
16. World Health Organization. Hepatitis C. Key Fact. Available on: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
17. Tullius SG, Rabb H. Improving the Supply and Quality of Deceased-Donor Organs for Transplantation. *N Engl J Med.* 2018 May 17;378(20):1920-1929. doi: 10.1056/NEJMra1507080.
18. Durand CM, Bowring MG, Thomas AG, Kucirka LM, Massie AB, Cameron A, Desai NM, Sulkowski M, Segev DL. The Drug Overdose Epidemic and Deceased-Donor Transplantation in the United States: A National Registry Study. *Ann Intern Med.* 2018 May 15;168(10):702-711. doi: 10.7326/M17-2451.
19. Ribeiro RVP, Ali A, Cypel M. Ex vivo perfusion in lung transplantation and removal of HCV: the next level. *Transpl Int.* 2020 Dec;33(12):1589-1596. doi: 10.1111/tri.13730.
20. Phillips KG, Ward AF, Ranganath NK, Malas J, Lonze BE, Moazami N, Angel LF, Kon ZN. Impact of the Opioid Epidemic on Lung Transplantation: Donor, Recipient, and Discard Characteristics. *Ann Thorac Surg.* 2019 Nov;108(5):1464-1470. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.05.065.
21. Englum BR, Ganapathi AM, Speicher PJ, et al. Impact of donor and recipient hepatitis C status in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(2):228-235. doi:10.1016/j.healun.2015.10.012
22. Cotler SJ, Jensen DM, Kesten S. Hepatitis C virus infection and lung transplantation: a survey of practices. *J Heart Lung Transplant.* 1999 May;18(5):456-9. doi: 10.1016/s1053-2498(98)00053-9.
23. Fong TL, Cho YW, Hou L, et al. Outcomes after lung transplantation and practices of lung transplant programs in the United States regarding hepatitis C seropositive recipients. 2011 Jun 15;91(11):1293-6. doi: 10.1097/TP.0b013e3182193cd3.

24. Galasso M, Feld JJ, Watanabe Y, Pipkin M, Summers C, Ali A, Qaqish R, Chen M, Ribeiro RVP, Ramadan K, Pires L, Bagnato VS, Kurachi C, Cherepanov V, Moonen G, Gazzalle A, Waddell TK, Liu M, Keshavjee S, Wilson BC, Humar A, Cypel M. Inactivating hepatitis C virus in donor lungs using light therapies during normothermic ex vivo lung perfusion. *Nat Commun.* 2019 Jan 29;10(1):481. doi: 10.1038/s41467-018-08261-z.
25. Reese PP, Abt PL, Blumberg EA, Van Deerlin VM, Bloom RD, Potluri VS, Levine M, Porrett P, Sawinski D, Nazarian SM, Naji A, Hasz R, Suplee L, Trofe-Clark J, Sicilia A, McCauley M, Gentile C, Smith J, Niknam BA, Bleicher M, Reddy KR, Goldberg DS. Twelve-Month Outcomes After Transplant of Hepatitis C-Infected Kidneys Into Uninfected Recipients: A Single-Group Trial. *Ann Intern Med.* 2018 Sep 4;169(5):273-281. doi: 10.7326/M18-0749.
26. McLean RC, Reese PP, Acker M, Atluri P, Bermudez C, Goldberg LR, Abt PL, Blumberg EA, Van Deerlin VM, Reddy KR, Bloom RD, Hasz R, Suplee L, Sicilia A, Woodards A, Zahid MN, Bar KJ, Porrett P, Levine MH, Hornsby N, Gentile C, Smith J, Goldberg DS. Transplanting hepatitis C virus-infected hearts into uninfected recipients: A single-arm trial. *Am J Transplant.* 2019 Sep;19(9):2533-2542. doi: 10.1111/ajt.15311.
27. Khan B, Singer LG, Lilly LB, Chaparro C, Martinu T, Juvet S, Pipkin M, Waddell TK, Keshavjee S, Humar A, Cypel M. Successful Lung Transplantation From Hepatitis C Positive Donor to Seronegative Recipient. *Am J Transplant.* 2017 Apr;17(4):1129-1131. doi: 10.1111/ajt.14137.
28. Cypel M, Feld JJ, Galasso M, Ribeiro RV, Marks N, Kuczynski M, Kumar D, Bahinskaya I, Bagnato VS, Kurachi C, Slutsky AS. Prevention of viral transmission during lung transplantation with hepatitis C-viraemic donors: an open-label, single-centre, pilot trial. *Lancet Respir Med.* 2020 Feb;8(2):192-201. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30268-1.
29. López-Muñiz Ballesteros B, Lopez-de-Andres A, Jimenez-Garcia R, et al. Trends and Outcomes in Lung Transplantation in Patients with and without Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Spain during the Period 2016-2020. *Healthcare (Basel).* 2023;11(11):1534. Published 2023 May 24. doi:10.3390/healthcare11111534.
30. Cypel M, Liu M, Rubacha M, Yeung JC, Hirayama S, Anraku M, Sato M, Medin J, Davidson BL, de Perrot M, Waddell TK, Slutsky AS, Keshavjee S. Functional repair of human donor lungs by IL-10 gene therapy. *Sci Transl Med.* 2009 Oct 28;1(4):4ra9. doi: 10.1126/scitranslmed.3000266.
31. Nakajima D, Watanabe Y, Ohsumi A, Pipkin M, Chen M, Mordant P, Kanou T, Saito T, Lam R, Coutinho R, Caldarone L, Juvet S, Martinu T, Iyer RK, Davies JE, Hwang DM, Waddell TK, Cypel M, Liu M, Keshavjee S. Mesenchymal stromal cell therapy during ex vivo lung perfusion ameliorates ischemia-reperfusion injury in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2019 Nov;38(11):1214-1223. doi: 10.1016/j.healun.2019.07.006.

32. Mundt JM, Rouse L, Van den Bossche J, Goodrich RP. Chemical and biological mechanisms of pathogen reduction technologies. *Photochem Photobiol.* 2014 Sep-Oct;90(5):957-64. doi: 10.1111/php.12311.
33. Steinmann E, Gravemann U, Friesland M, Doerrbecker J, Müller TH, Pietschmann T, Seltsam A. Two pathogen reduction technologies--methylene blue plus light and shortwave ultraviolet light--effectively inactivate hepatitis C virus in blood products. *Transfusion.* 2013 May;53(5):1010-8. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03858.x.
34. Yin R, Dai T, Avci P, Jorge AE, de Melo WC, Vecchio D, Huang YY, Gupta A, Hamblin MR. Light based anti-infectives: ultraviolet C irradiation, photodynamic therapy, blue light, and beyond. *Curr Opin Pharmacol.* 2013 Oct;13(5):731-62. doi: 10.1016/j.coph.2013.08.009.
35. Mohr H, Steil L, Gravemann U, Thiele T, Hammer E, Greinacher A, Müller TH, Völker U. A novel approach to pathogen reduction in platelet concentrates using short-wave ultraviolet light. *Transfusion.* 2009 Dec;49(12):2612-24. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02334.x.
36. Sinha RP, Häder DP. UV-induced DNA damage and repair: a review. *Photochem Photobiol Sci.* 2002 Apr;1(4):225-36. doi: 10.1039/b201230h.
37. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* 2005;8(1):19-32. doi:10.1080/1364557032000119616.
38. Peters M, Godfrey C, McInerney P, Soares C, Khalil H, Parker D. The Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual 2015: Methodology for JBI Scoping Reviews. In: Adelaide, SA Australia: The Joanna Briggs Institute; 2015: http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/Reviewers-Manual_Methodology-for-JBI-Scoping-Reviews_2015_v1.pdf.
39. Harrison H, Griffin SJ, Kuhn I, et al.: Software tools to support title and abstract screening for systematic reviews in healthcare: an evaluation. *BMC Med Res Methodol.* 2020;20(1):7 doi: 10.1186/s12874-020-0897-3.
40. EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model ® version 3.0 (Pdf); 2016. Available on: www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx.
41. Cypel M, Galasso M, Ribeiro R, Wilson B, Bagnato V, Kurachi C, Chen M, Kumar D, Waddell TK, Singer LG, Keshavjee S. A clinical trial evaluating the effects of ultra-violet C treatment (UVC) during ex vivo lung perfusion (EVLV) as a method of inactivating hepatitis C infection in donor lungs. *J Heart Lung Transplant.* 2019 Apr 1;38(4):S53-4.

VII. Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Medline, vía Pubmed

Terapia de luz, ultravioleta, biofónica...

- #1 Search: “Light”[Mesh] OR “Ultraviolet Rays”[Mesh] Sort by:
Most Recent
- #2 Search: light*[Title/Abstract] OR photoradiation[Title/Abstract]
OR ultraviolet[Title/Abstract] OR uvl[Title/Abstract]
OR uvc[Title/Abstract] OR biophotonic*[Title/Abstract]
OR photodynamic*[Title/Abstract]
- #3 Search: #1 OR #2 1,124,907

Órganos para trasplante

- #4 Search: “Tissue Donors”[Mesh]
- #5 Search: donor[Title/Abstract] OR donors[Title/Abstract]
OR tissue[Title/Abstract] OR tissues[Title/Abstract]
OR organ[Title/Abstract] OR organs[Title/Abstract]
- #6 Search: #4 OR #5
- #7 Search: “Transplantation”[Mesh]
- #8 Search: transplant*[Title/Abstract]
- #9 Search: #7 OR #8
- #10 Search: #6 AND #9
- #11 Search: “Organ Transplantation”[Mesh]
- #12 Search: (organ[Title/Abstract]) AND (transplant*[Title/Abstract]
OR graft*[Title/Abstract])
- #13 Search: #10 OR #11 OR #12 414,618

Hepatitis C

- #14 Search: “Hepatitis C”[Mesh] Sort by: Most Recent
- #15 Search: “hepatitis c”[Title/Abstract] OR hcv[Title/Abstract]
- #16 Search: #14 OR #15 106,789
- #17 Search: #3 AND #13 AND #16 73

Descontaminación, inactivación...

- #18 Search: “Virus Inactivation”[Mesh]
- #19 Search: (inactivat*[Title/Abstract] OR removal[Title/Abstract]
OR antimicrobial[Title/Abstract] OR antiviral[Title/Abstract])
OR (“viral transmission”[Title/Abstract:~2])
OR (“infection prevention”[Title/Abstract:~2])
- #20 Search: #18 OR #19
- #21 Search: “Decontamination”[Mesh]

- #22 Search: (decontaminat*[Title/Abstract]) OR (disinfect*[Title/Abstract])
- #23 Search: #21 OR #22
- #24 Search: #20 OR #23 1,024,817
- #25 Search: #17 AND #24 **19**

Embase, vía OvidWeb

- 1 light/
- 2 ultraviolet radiation/
- 3 photodynamics/
- 4 (light* or photoradiation or ultraviolet or uvc or uvl or biophotonic* or photodynamic*).ab,ti.
- 5 1 or 2 or 3 or 4 1160381
- 6 donor/
- 7 organ/
- 8 (donor or donors or tissue or tissues or organ or organs).ab,ti.
- 9 6 or 7 or 8
- 10 transplantation/
- 11 “transplant*”ab,ti.
- 12 10 or 11
- 13 9 and 12
- 14 organ transplantation/ or tissue transplantation/
- 15 (organ adj2 (transplant* or graft*)).ab,ti.
- 16 13 or 14 or 15 377417
- 17 hepatitis C/
- 18 (“hepatitis c” or hcv).ab,ti.
- 19 17 or 18 185398
- 20 5 and 16 and 19 102
- 21 virus inactivation/
- 22 decontamination/
- 23 (inactivat* or remval or antimicrobial or antiviral or decontaminat* or disinfect*).ab,ti.
- 24 (viral adj2 transmission).ab,ti.
- 25 (infection adj2 prevention).ab,ti.
- 26 21 or 22 or 23 or 24 or 25 1288485
- 27 20 and 26 **25**

Scopus

- 1 TITLE-ABS-KEY (light* OR photoradiation OR ultraviolet OR uvc OR uvl OR biophotonic* OR photodynamic*)
3,838,215 results
- 2 (TITLE-ABS-KEY (donor OR donors OR tissue OR tissues OR organ OR organs) AND TITLE-ABS-KEY (transplant* OR graft*))
564,884 results

- 3 TITLE-ABS-KEY (“hepatitis c” OR hcv)
149,676 results
- 4 (TITLE-ABS-KEY (inactivat* OR remval OR antimicrobial
OR antiviral OR decontaminat* OR disinfect*)
OR TITLE-ABS-KEY (viral W/2 transmission)
OR TITLE-ABS-KEY (infection W/2 prevention))
1,105,999 results
- 5 (TITLE-ABS-KEY (light* OR photoradiation OR ultraviolet OR
uvc OR uvl OR biophotonic* OR photodynamic*)) AND ((TITLE-
ABS-KEY (donor OR donors OR tissue OR tissues OR organ OR
organs) AND TITLE-ABS-KEY transplant* OR graft*)) AND
(TITLE-ABS-KEY (“hepatitis c” OR hcv)) AND ((TITLE-ABS-
KEY (inactivat* OR remval OR antimicrobial OR antiviral OR
decontaminat* OR disinfect*) OR TITLE-ABS-KEY (viral W/2
transmission) OR TITLE-ABS-KEY (infection W/2 prevention)))
28 results

WoS

- 1 light (Topic) or ultraviolet (Topic) or biophotonic (Topic)
or photodynamic (Topic)
- 2 light* OR photoradiation OR ultraviolet OR uvl OR uvc OR biophotonic*
OR photodynamic* (Title) or light* OR photoradiation OR ultraviolet
OR uvl OR uvc OR biophotonic* OR photodynamic* (Abstract)
- 3 #1 OR #2 2,626,726
- 4 organ transplantation (Topic)
- 5 donor OR donors OR tissue OR tissues OR organ OR organs (Title) or
donor OR donors OR tissue OR tissues OR organ OR organs (Abstract)
- 6 transplant* OR graft* (Title) or transplant* OR graft* (Abstract)
- 7 #5 AND #6
- 8 #4 AND #7 259,767
- 9 “hepatitis c” (Topic)
- 10 “hepatitis c” OR hcv (Title) or «hepatitis c» OR hcv (Abstract)
- 11 #7 OR #8 144,676
- 12 virus inactivation (Topic) or decontamination (Topic)
- 13 inactivat* OR removal OR antimicrobial OR antiviral OR
decontaminat* OR disinfect* (Title) or inactivat* OR removal
OR antimicrobial OR antiviral OR decontaminat* OR disinfect*
(Abstract)
- 14 infection AND prevention (Title) or infection AND prevention
(Abstract) or infection prevention (Topic)
- 15 viral AND transmission (Title) or viral AND transmission (Abstract)
or viral transmission (Topic)
- 16 #12 OR #13 OR #14 OR #15 1,517,497
- 17 #3 AND #8 AND #11 AND #16 **15**

Anexo 2. Tablas de Evidencia

Autor, año, lugar	Tipo estudio	Objetivo	Población / condición evaluada (enfermedad)	Intervención	Comparador
Cypel M. <i>et al.</i> , 2019 [41]	Presentación a congreso.	Evaluar los efectos del tratamiento con luz UVC utilizando pulmones de donantes VHC NAT+ seguidos de un trasplante.	Total: 20 pacientes Grupo control: 11 pacientes Grupo UVC: 9 pacientes	Grupo UVC: los pulmones se sometieron a irradiación perfundida con UVC (254 nm, 31 mW/cm ²) seguido de trasplante.	Grupo control: los pulmones fueron sometidos a 5-6 h de EVLP.
<p style="text-align: center;">Resultados / Desenlaces</p> <p>Desarrollo de viremia: 19/20 pacientes Carga viral media al séptimo día: 4390 en grupo control vs. 168 IU/ml (p=0,27) en grupo UVC Cargas virales < 3-log copias al séptimo día: 2/11 (18 %) en grupo control vs. 5/8 (62,5 %) en grupo UVC (p=0,07) Supervivencia postrasplante de pulmón: 100 % en ambos grupos</p> <p>Los niveles de VHC en perfusión y tejido durante EVLP no se vieron afectados significativamente por el tratamiento con UVC. Sin embargo, el grupo UVC mostró un marcado retraso en el desarrollo de viremia postrasplante.</p> <p style="text-align: center;">Comentarios</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tamaño de muestra pequeño. - Solo evidencia descriptiva. No hay comparación estadística entre los dos grupos. 					

.../...

Autor, año, lugar	Tipo estudio	Objetivo	Población / condición evaluada (enfermedad)	Intervención	Comparador
Galasso M. et al., 2019 [24]	Estudio in vitro y ex vivo.	Investigar el uso de UVC y PDT durante EVLP normotérmico con el objetivo de tratar y prevenir la transmisión del VHC desde órganos de donantes infectados.	Nueve pares de pulmones humanos clínicamente rechazados de donantes VHC NAT+.	Pulmones tratados: (1) Intercambio de circuito (sustitución completa de la solución de perfusión y del circuito después de 3 h de EVLP); (2) tratamiento UVC (254 nm, 31 mW/cm., tiempo de irradiación 8 h) aplicado al perfundido (flujo 1 L/min); (3) PDT usando azul de metileno (MB, Sigma Aldrich, MI, EE.UU.) diluido en el solución de perfusión (1µmol/L) y activada con luz roja (660 nm, 20 mW/cm., tiempo de irradiación 8 h) aplicada al perfundido (flujo 1 L/min).	Grupo control: protocolo estándar de EVLP (un pulmón)
Resultados / Diseñados					
Niveles de ARN del VHC en perfusión: - La PDT fue el tratamiento más eficaz comparado con los pulmones de control: 97,9 ±0,71 vs. 69,5 ±0,89 % de reducción (p=0,015) - Intercambio de circuitos: 85,8 ± 2,83 vs. 46,6 ±17,9 % de reducción (p=0,046) - Irradiación UVC: no hay reducción significativa de la carga viral en comparación con EVLP solo: 57,6 ±6,8 vs. 54,5 ± 10,2 % de reducción (p=0,72)					
Niveles de ARN del VHC en el tejido pulmonar: - La PDT fue más eficaz en comparación con los pulmones de control: 91,0 ± 0,7 frente a 75,5 ± 8,2 % de reducción (p = 0,016) - Intercambio de circuitos: 84,1 ±5,5 vs 50,1 ±20,1 % de reducción (p= 0,0002) - Grupo UVC: no diferencia significativa en comparación con los pulmones de control: 52,0 ± 5,7 vs. 53,3 ± 12,1 % de reducción (p= 0,64)					
Evaluación de infectividad: - Después de 30 minutos de irradiación UVC, los recuentos de qPCR del VHC disminuyeron significativamente en todos los puntos temporales (n = 4, p <0,001), aunque el ARN del virus todavía era detectable después de 180 minutos de tratamiento. -Las tasas de infectividad disminuyeron significativamente después de 15 minutos de irradiación (n = 4, p <0,001), lo que demuestra una pérdida total de infectividad después de 150 minutos de tratamiento, en las 4 réplicas utilizadas.					
Comentarios					
Evidencia preclínica.					

.../...

.../...

Autor, año, lugar	Tipo estudio	Objetivo	Población / condición evaluada (enfermedad)	Intervención	Comparador
Cypel M. et al., 2020 [30]	Ensayo clínico piloto, abierto y unicéntrico.	Evaluar la seguridad y eficacia del trasplante de pulmón en humanos de donantes positivos para el VHC a receptores negativos para el VHC después de la aplicación de EVLP más irradiación con perfusión UVC.	Donantes - Donantes VHC positivos: 22 Edad media: 33 (29-37) años - Donantes VHC negativos: 187 Edad media: 52 (30-65) años Destinatarios - Receptores VHC positivos: 22 Edad media: 65 (60-68) años - Receptores VHC negativos: 187 Edad media: 60 (47-67) años	EVLP: 11 pacientes EVLP más UVC: 11 pacientes	EVLP.
Resultados / Desenlaces					
<p>Viremia por VHC después del trasplante: Grupo EVLP: 11 (100 %) Grupo EVLP más UVC group: 9 (81 %)</p> <p>Tiempo medio de duplicación de la carga viral: Grupo EVLP: 0,76 días Grupo EVLP más UVC: 2,02 días</p> <p>Carga viral media de ARN del VHC al séptimo día: Grupo EVLP: 4390 UI/mL [1170-112000] Grupo EVLP más UVC: 167 UI/mL [RIC 20-12000]</p> <p>Supervivencia a los seis meses: Pacientes que reciben pulmones de donantes virémicos del VHC: 95 % Pacientes que reciben pulmones de donantes VHC negativos: 94 %</p> <p>El tratamiento de pulmón de donante con luz UVC durante EVLP no pudo prevenir la transmisión en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, esta intervención disminuyó significativamente la viremia del VHC dentro de los primeros siete días después del trasplante.</p>					
Comentarios					
No randomizado.					

