



**COMITÉ DE EDUCACIÓN CONTINUA Y CONTINUADA**  
**COORDINADORA: DRA ANA CLAUDIA PERÓN**

**PROGRAMA CONSULTA AL EXPERTO**  
**COORDINADORA: DRA GRACIELA LEÓN DE GONZÁLEZ**

**“IRRADIACIÓN DE HEMOCOMPONENTES”**

**PROFESOR INVITADO: DR CARLOS EDUARDO MENDOZA-GAVIRIA**  
Médico egresado de la Universidad de Los Andes, Mérida - Venezuela  
y Especialista en Medicina Interna y Hematología de la Universidad  
Central de Venezuela, Caracas. [carloседuardom37@gmail.com](mailto:carloседuardom37@gmail.com)

## Resumen

La irradiación de hemocomponentes (HC) celulares es la única alternativa para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped asociada con la transfusión (EICH-AT), una complicación rara, pero potencialmente mortal. La irradiación de los HC previa a su transfusión, con rayos gamma o con rayos X, destruye la capacidad proliferativa y funcional de los linfocitos T viables en ellos. La fisiopatología de la EICH-AT está relacionada con la capacidad del sistema inmunológico del receptor, para reconocer los linfocitos T del donante como extraños, situación que puede no ocurrir en pacientes receptores de transfusiones, severamente inmunocomprometidos o cuando se comparten haplotipos de las proteínas de los antígenos leucocitarios humanos (HLA), entre el donante y el receptor. Señalamos las indicaciones para el uso de HC irradiados.

**Palabras claves:** hemocomponentes (HC) celulares, irradiación, enfermedad de injerto contra huésped asociada con la transfusión (EICH-AT).

## Introducción

La enfermedad de injerto contra huésped asociada con la transfusión (EICH-AT) es una complicación potencial de la transfusión de HC que contienen linfocitos T viables, tanto en receptores inmunodeprimidos como inmunocompetentes. Descrita por primera vez hace casi 60 años, en 1.965, su aparición es rara (<1/1.000.000 transfusiones), pero generalmente fatal con una mortalidad superior a 90%. Existe un riesgo específico de EICH-AT cuando el donante y el receptor comparten un mismo haplotipo de los antígenos leucocitarios humanos (HLA), como ocurre entre familiares consanguíneos. La implementación sistemática de la leucodepleción pre-almacenamiento ha disminuido, pero no eliminado el riesgo de EICH-AT. La irradiación de HC es el procedimiento de elección para la prevención de esta complicación.<sup>1,2</sup>

Los pacientes con riesgo particular de EICH-AT incluyen: receptores fetales y neonatales que recibieron transfusiones intrauterinas (TIU), personas inmunocomprometidas seleccionadas, receptores de HC que se sabe provienen de un pariente consanguíneo, pacientes que se han sometido a un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) obtenidas de sangre periférica o de médula ósea, receptores de HC cuyo donante se ha seleccionado por compatibilidad HLA.

La EICH-AT ha sido reportada en receptores de sangre completa, concentrados de glóbulos rojos (CGR), de plaquetas (CP) y de granulocitos (CG). Es decir, en pacientes que reciben transfusiones con HC celulares.

La prevención de EICH-AT requiere una estrategia para abordar los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Implica la selección de un método eficaz para la inactivación de los linfocitos T en los HC transfundidos, manejo de transfusiones donde es probable que los haplotipos HLA se compartan entre donante y receptor, e identificación de individuos susceptibles, donde la intervención sea necesaria. Es probable que diferentes medidas actúen de manera sinérgica para proporcionar la mejor protección. La identificación de individuos susceptibles podría variar en diferentes países, ya que puede ser influenciado por las características generales de la población en términos de tipificación HLA. Debe considerarse la leucodepleción previa al almacenamiento (pre-almacenamiento) como práctica estándar, particularmente en los HC celulares de la sangre. La leucodepleción pre-almacenamiento sistemática pareciera ser suficiente para prevenir o reducir notablemente la EICH-AT, al menos

en los receptores inmunocompetentes no HLA compatibles, pero la irradiación sigue siendo el método principal para inactivar los linfocitos T en el HC transfundido. Los CGR lavados, no reducen el contenido de linfocitos y, por lo tanto, estos deben ser irradiados para receptores susceptibles. De igual manera, se ha revisado la leucodepleción y la inactivación de patógenos como estrategias alternativas para prevenir EICH-AT.

El tiempo de almacenamiento de HC celulares mayor de 14 días, ha sido reconocido como un factor significativo para disminuir el riesgo de EICH-AT.

La provisión de HC celulares en una situación de emergencia médica, no debe retrasarse para obtener HC irradiados. Los CGR o CP leucodepletados pueden obtenerse rápidamente del banco de sangre. Después de la transfusión, frente a cualquier evidencia de EICH-AT, se recomienda la observación clínica durante 6 semanas. En situaciones de emergencia en las que no hay disponibilidad de HC irradiados, los bancos de sangre deben considerar preferentemente dispensar CGR con mayor tiempo de almacenamiento (>14 días). Para receptores fetales, neonatales y lactantes, la recomendación es diferente.<sup>3-5</sup>

El objetivo general de la presente monografía, fue la revisión de las principales indicaciones para la transfusión de HC irradiados, sin dejar a un lado los principales factores involucrados en la fisiopatología; las manifestaciones clínicas y las consideraciones diagnósticas de la EICH-AT; la metodología recomendada para la irradiación de los HC y las alteraciones adicionales de la irradiación sobre los elementos formes sanguíneos almacenados (lesión por almacenamiento). No indagamos sobre aspectos relacionados con los costes derivados de la preparación de HC irradiados.

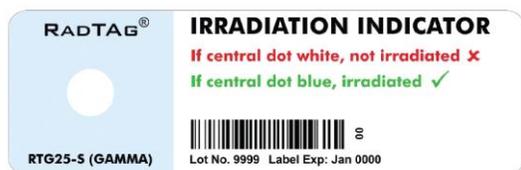
## **Generalidades**

Los datos proporcionados por los servicios de terapia transfusional de Canadá (CBS)<sup>5</sup> demostraron algunas tendencias en la práctica de irradiación en ese país Norteamericano durante diez años, hasta 2.018. Hubo un aumento nacional en el porcentaje de CGR irradiados de 4,5% (2.004 a 2.005) a 6,7% (2.015 a 2.016), con una variación regional considerable. El porcentaje de CGR irradiados emitidos por los CBS osciló entre 2% y 18%, según la provincia. El porcentaje de unidades de CGR irradiados emitidos por *Héma-Québec*, entre 2.015 a 2.016, fue de 6,0%.

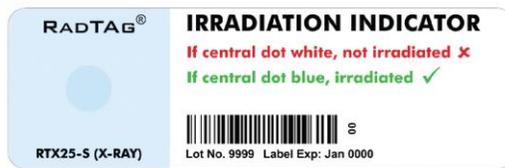
Se recomienda como medida de prevención de EICH-AT, la irradiación gamma o la irradiación con rayos X de HC mediante sistemas validados. La dosis mínima alcanzada en el componente irradiado debe ser de 2.500 cGy, sin que ninguna parte del mismo, reciba más de 5.000 cGy. La irradiación demanda ser controlada mediante un dispositivo sensible a la radiación y que el proceso sea documentado con un registro manual o electrónico.

Todos los HC irradiados deben ser identificados como tales, con una etiqueta de código de barras. El servicio nacional de salud del Reino Unido (RU) (*NHS Blood and Transplant, NHSBT*) utiliza actualmente irradiadores gamma e irradiadores de rayos X. La única diferencia visual entre los HC es el tipo de etiqueta RADTAG<sup>®</sup> para confirmar la irradiación exitosa:

### Irradiación con rayos gamma



### Irradiación con rayos X



La etiqueta se adhiere a la bolsa del HC antes del proceso de irradiación. Si se observa el punto blanco en el centro del cuadrado azul, no se debe usar y debe regresarse al banco de sangre.<sup>2,6</sup>

Se debe enfatizar en la necesidad de una gestión concienzuda de los inventarios hospitalarios para limitar el suministro de CGR irradiados a aquellos pacientes que tienen indicaciones clínicas específicas.

La definición de grupos de pacientes inmunocomprometidos que deben recibir HC irradiados se ha basado en gran medida en evidencia observacional, informes de casos, revisiones e intentos por predecir el grado de inmunosupresión. Como tal, existe una falta de consistencia en los libros de texto, publicaciones y directrices en cuanto a qué pacientes deben recibir HC irradiados. Muchos autores abordan la falta de claridad al incluir una categoría de indicaciones donde existe incertidumbre sobre la necesidad de HC irradiados.

Es necesario tener en cuenta las indicaciones clínicas para la transfusión de HC irradiados y evitar el almacenamiento excesivo de unidades de CGR irradiados. Puede ser un desafío no contar con un irradiador en el banco de sangre y encontrar un equilibrio de suministro suficiente (pero no excesivo) de HC irradiados. Las preocupaciones sobre la calidad y el almacenamiento de los HC posteriores a la irradiación no se aplican a los CP o los CG, debido a la vida útil corta de los mismos.<sup>5,7</sup>

### ¿Por qué se irradian HC celulares?

La EICH-AT es un riesgo para ciertos receptores gravemente inmunodeprimidos o inmunodeficientes. La evidencia médica sugiere que la irradiación no es necesaria para los componentes del plasma que han sido congelados, como el plasma fresco congelado y el crioprecipitado. Se ha informado EICH-AT en receptores inmunocompetentes que han recibido HC con compatibilidad HLA o sangre de un donante que tiene un haplotipo HLA similar, como un pariente cercano. La evidencia científica sugiere que los linfocitos T del donante con similitud HLA no se perciben como extraños y, por lo tanto, no son destruidos por el sistema inmunitario del receptor.<sup>8</sup>

La irradiación de HC sigue siendo la principal tecnología para prevenir EICH-AT con la finalidad de inactivar linfocitos T residuales. Los rayos gamma y los rayos X son comparables en su capacidad para inactivar los linfocitos T en los HC usando una dosis absorbida determinada. Existe un interés internacional en prescindir de las fuentes radiactivas de radiación gamma,

debido a preocupaciones con respecto a la bioseguridad. Los irradiadores de sangre de rayos X están disponibles, han sido ampliamente usados en los bancos de sangre de Norteamérica y en el RU. Los datos publicados indican que las pequeñas diferencias encontradas en la permeabilidad de los glóbulos rojos, entre aquellos irradiados con rayos gamma y los HC irradiados con rayos X, no son clínicamente significativas. La irradiación gamma y X pueden ser consideradas equivalentes y ambas son adecuadas y seguras para uso clínico.

No hay publicaciones de ensayos clínicos, y la evidencia para la prevención se basa principalmente en informes de casos, datos de hemovigilancia y métodos de laboratorio con el objetivo de inactivar o eliminar los linfocitos T en el componente a transfundir. Se han hecho intentos en la literatura para comprender la susceptibilidad del receptor con base en estudios epidemiológicos retrospectivos, datos e información sobre el grado de inmunosupresión, no específicos para la fisiopatología de EICH-AT.

En términos generales, con relación a cualquier tipo de irradiación, al interactuar con las moléculas, estas ceden parte de su energía. El tipo de irradiación y su energía pueden ser suficientes para extraer un electrón, proceso llamado ionización, o excitar un átomo constituyente pasando un electrón a un estado energético superior, o si la energía no es suficiente para transformar su configuración electrónica, puede aumentar la velocidad de translación, rotación o vibración de las moléculas. Como consecuencia, las moléculas constituyentes del material biológico pueden sufrir alteraciones que dan origen a diferentes lesiones.<sup>9</sup> La finalidad de la irradiación de HC celulares es inducir mutaciones en los ácidos nucleicos e inhibir la capacidad de proliferación de los linfocitos T, sin afectar la capacidad hemostática de las plaquetas ni la de transporte de oxígeno de los eritrocitos. La radiación gamma puede afectar el ADN de los linfocitos ya sea directamente, por depósito de energía o indirectamente a través de la interacción con el agua y el contenido de oxígeno. Estas reacciones indirectas conducen a la formación de radicales libres o especies reactivas de oxígeno, incluyendo anión superóxido, radical hidroxilo y peróxido de hidrógeno que dañan el ADN e inhiben la proliferación de los linfocitos.<sup>10</sup>

En el RU, excepto en Inglaterra, utilizan la irradiación sistemática de CP, mientras que en Inglaterra se irradia a HC una vez que el banco de sangre evalúa la solicitud. En el ámbito internacional también hay variación. En los Estados Unidos de América (EUA), una encuesta sobre prácticas de irradiación en las instituciones miembros del Colegio de Patólogos Americanos, con más de 2.000 centros afiliados, mostró una variación considerable en la práctica para diferentes condiciones. Algunas instituciones usaron HC irradiados por especialidad o servicio, y 75 instituciones utilizaron HC irradiados de forma sistemática. En Japón se usa la irradiación estándar o sistemática en todos los HC lábiles, ya que presentan una tasa más alta de EICH-AT debido a que en dicho país, resulta más frecuente que exista compatibilidad entre el donante y el receptor, solo en un haplotipo del HLA.<sup>3,5</sup>

### **Donaciones de miembros de la familia del receptor y donantes, seleccionadas por tipificación HLA**

Debido a la posible compatibilidad de haplotipos HLA, las donaciones de los miembros de la familia presentan un riesgo para desarrollar EICH-AT. CGR, CP y CG y plasma fresco (no congelado previamente) han estado implicados en EICH-AT después de la transfusión de miembros de la misma familia y existe un mayor riesgo con las donaciones de familiares de

primer grado (padre, hijo o hermano) y segundo grado de consanguinidad (abuelo, nieto, tío, tía, sobrino, sobrina o medio hermano).<sup>6</sup>

Estas observaciones son de relevancia para los pacientes que reciben CP seleccionados a través de la tipificación HLA de personas ajenas a la familia, debido a la refractariedad aloinmune a plaquetas de donantes aleatorios. Se esperaría que esto aumentara el riesgo de EICH-AT, especialmente si el donante de plaquetas es homocigoto para uno de los haplotipos HLA del receptor (análogos a las donaciones dentro de familias o dentro de grupos raciales de diversidad genética limitada).

La transfusión de linfocitos T de un donante cuyos antígenos HLA son todos compartidos con el receptor, fue reconocida como el factor de riesgo de mayor peso para el desarrollo de EICH-AT. No hay informes de EICH-AT después de la transfusión de CGR obtenidos de personas a quienes se les hizo la tipificación HLA previa a la donación, a sabiendas que los glóbulos rojos carecen del conjunto de proteínas HLA. Sin embargo, es probable que el riesgo sea similar a la transfusión de CP HLA compatibles.<sup>3</sup>

Todas las transfusiones de HC celulares y plasma fresco de familiares de primer o segundo grado de consanguinidad, deben ser irradiadas, incluso si el receptor es inmunocompetente.<sup>3,5</sup>

### **Consideraciones fisiopatológicas, clínicas y diagnósticas de la EICH-AT**

Tres factores deben estar presentes para la aparición de la EICH-AT y son: cantidad y viabilidad de linfocitos T que contenga el producto transfundido (CGR y CP), grado de compatibilidad HLA entre el donante y el receptor y estado de inmunocompetencia del receptor. Por lo que el criterio primordial para solicitar productos irradiados estará estrechamente ligado a la condición del estado de competencia inmunológica del receptor, ya sea por la enfermedad de base o, bien, por el tipo de tratamiento al que esté sometido el paciente que afecte directamente los linfocitos T.<sup>11</sup>

La condición fue reconocida por primera vez en receptores inmunocomprometidos transfundidos con HC que contenían linfocitos T viables. Posteriormente se hizo evidente que los receptores no inmunodeprimidos también podrían desarrollar la complicación, particularmente si los componentes de la sangre transfundidos eran obtenidos de un donante no relacionado o miembro de la familia, con HLA haploidéntico.

La hipótesis actual es que el riesgo asociado con una transfusión individual depende del número y viabilidad de linfocitos T contaminantes, de la susceptibilidad del sistema inmunitario del receptor a su injerto y del grado de disparidad (o similitud) inmunológica (HLA) entre el donante y el receptor. El número mínimo de linfocitos T transfundidos necesarios para promover una reacción de EICH-AT es desconocido y puede variar según el entorno clínico.

En la revisión llevada a cabo por Kopolovic et al<sup>12</sup>, la compatibilidad de antígenos HLA entre el donante y el receptor fue el factor de riesgo más fuerte para el desarrollo de la condición (71% de los casos notificados con datos disponibles sobre la tipificación) entre receptores sin otras indicaciones típicas para el HC irradiado. La revisión incluyó 348 casos y sugirió que la incidencia en los receptores fue acorde con las tasas de transfusión más que con las características del receptor. La incompetencia inmune como un riesgo para EICH-AT fue menos significativa de lo que se pensaba anteriormente.

Los HC fueron típicamente sangre completa y CGR. Se conoció el tiempo de almacenamiento de los HC en 158 casos (45,4%), de los cuales, 148 casos (93,7%) fueron transfundidos con HC frescos ( $\leq 10$  días de haber sido obtenidos); en diez casos (6,3%) se reportó un tiempo de

almacenamiento de 11 a 14 días, no hubo casos transfundidos con HC almacenados por >2 semanas. Hallazgos similares fueron reportados por la Cruz Roja Japonesa en dos series de pacientes con EICH-AT sin reporte de casos con HC almacenados durante >14 días.<sup>12</sup>

La depleción de leucocitos ha sido considerada como una intervención de protección. Sin embargo, la EICH-AT continúa siendo reportada en la era de la leucodepleción, con 66 de los 348 (18,9%) casos notificados entre 2.000 a 2.013. En algunos casos, los receptores fueron transfundidos con HC leucodepletados, sin detalles completos disponibles para valorar la calidad de la depleción de los leucocitos.<sup>12</sup>

Las características de EICH-AT observadas en la revisión de Kopolovic et al<sup>12</sup> incluyó: erupción (80,2%), fiebre (67,5%), elevación de las enzimas hepáticas (66,4%), pancitopenia (65,2%), diarrea (43,1%), aplasia de la médula ósea (22,7%) o hipocelularidad (17,2%) y hepatomegalia (13,5%). Se detectaron anomalías relevantes entre 1 a 6 semanas después de la transfusión, siendo la mediana 11 días desde la transfusión a la aparición del primer síntoma. La mayoría de los casos notificados (61,6%) ocurrió en hombres. La tasa de supervivencia global fue de 8,4%.

El diagnóstico generalmente se realiza mediante una biopsia de piel, intestino o hígado. La presencia de células del donante puede demostrarse mediante amplificación de fragmentos cortos repetitivos de ADN en la sangre periférica del receptor, biopsias de piel afectada y sitios sin afección cutánea del paciente, y en muestras de sangre periférica de los donantes implicados. La hibridación fluorescente *in situ* se puede utilizar para el diagnóstico de EICH-AT en casos de sexo no coincidente, con respuesta rápida de los resultados.<sup>3, 5</sup>

Con base en los informes de hemovigilancia del RU (*Serious Hazards of Transfusion, SHOT*)<sup>3</sup> relacionados con la transfusión de hemocomponentes irradiados, se llevó a cabo un análisis retrospectivo de 21 años (desde abril de 1.996 hasta diciembre de 2.019) en el que se encontraron 14 casos de EICH-AT, 12 de ellos en el periodo antes de la introducción de la leucodepleción sistemática previa al almacenamiento, que se logró en noviembre de 1.999, ninguno de los cuales fue reportado en la literatura, excepto en los informes anuales de hemovigilancia del RU. Estos datos se incluyen en la revisión de Kopolovic et al<sup>12</sup>. Solo dos casos han sido reportados desde entonces (1.999), uno de los cuales recibió sangre no leucodepletada. El otro, recibió CGR leucodepletado; sin embargo, no está claro si la leucodepleción se llevó a cabo antes del almacenamiento. Los 14 casos fueron transfundidos como HC no irradiados. Los síntomas generalmente ocurrieron rápidamente después de la transfusión, reportado en la mayoría de los casos entre 5 y 20 días. Sin contar un caso de transfusión intrauterina (TIU), ninguno de los casos ocurrió en pacientes considerados de alto riesgo para EICH-AT en el momento de la transfusión, por lo que estos individuos normalmente no habrían recibido componentes irradiados, aunque dos de ellos pudieron haber sido inmunodeficientes.<sup>3</sup>

### **Irradiación de CGR<sup>2, 3, 5</sup>**

Los CGR pueden irradiarse en cualquier momento, hasta 14 días después de su obtención, y luego almacenarse por 14 días adicionales desde la irradiación, es decir la duración del CGR en almacenamiento se reduce a 28 días (modificar la fecha de caducidad de los glóbulos rojos irradiados a 28 días, a partir de la fecha de extracción). Si el receptor de la transfusión tiene riesgo de desarrollar hiperkalemia (por ejemplo, en TIU, exanguinotransfusión o transfusión de gran volumen en recién nacidos y lactantes), se recomienda que los glóbulos rojos se

transfundan dentro de los 5 días de haber sido obtenidos y antes de transcurridas 24 horas de la irradiación. Si se irradian glóbulos rojos lavados, deben transfundirse tan pronto como sea posible.

Los HC irradiados no utilizados para el destinatario previsto, pueden ser devueltos al almacenamiento y ser utilizados para receptores que no requieren componentes irradiados, tomando en cuenta la reducción de la fecha de caducidad a 28 días.

La función de los CGR puede verse desafiada tanto por la irradiación como por el almacenamiento. Durante el almacenamiento, para el control de calidad habitualmente se mide el grado de hemólisis; los niveles de trifosfato de adenosina (ATP); 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG); liberación de potasio y producción de lactato. El procedimiento de almacenamiento promueve variaciones nanométricas sobre la superficie de la membrana eritrocitaria en células irradiadas y no irradiadas. La membrana del glóbulo rojo se torna más frágil. En modelos múridos, después de la irradiación gamma los niveles altos de derivados inactivos de la hemoglobina, como metahemoglobina (MetHb), sulfahemoglobina (SHb) y carboxihemoglobina (HbCO), medidos por espectrofotometría multicomponente persistieron durante más de 10 días, y el aumento máximo de dichas moléculas inactivas ocurrió hasta 24 horas después de la irradiación gamma.<sup>13</sup>

Si bien los estudios han indicado que los CGR irradiados exhiben aumento de la hemólisis, no han podido diferenciar entre hemoglobina libre y unida a microvesículas. El tiempo de irradiación puede alterar el estado de la hemoglobina extracelular; la irradiación temprana (1 a 8 días después de la recolección), puede promover una mayor proporción de hemoglobina libre, así como daño mecánico en la membrana eritrocitaria.<sup>14</sup>

El procedimiento de irradiación junto con la dosis conduce a un aumento en el número y tamaño de las nanovesículas. La funcionalidad de los eritrocitos puede verse afectada por cambios en la rugosidad, haciéndose más frágiles y susceptibles a la lisis,<sup>15,16</sup> que aumenta a medida que transcurre el tiempo de almacenamiento de los CGR irradiados. Para minimizar esta complicación, se acorta la duración del almacenamiento de los CGR irradiados a 28 días a partir de la fecha de la donación. Incluso, en aquellos centros hospitalarios que cuentan con equipos para irradiación, se ha propuesto la irradiación inmediata del concentrado globular, justo antes de la infusión al receptor en quien esté indicada.<sup>17-19</sup>

Silva et al<sup>20</sup> estudiaron las propiedades bioquímicas y las alteraciones de la membrana de los glóbulos rojos hasta los 28 días post irradiación con 2.500 cGy, en función del tiempo de almacenamiento post irradiación. Hubo una variación considerable en el contenido total de fosfolípidos, al comparar las muestras de control e irradiadas, en su mayoría del tercer día en adelante; y al mismo tiempo, el efecto ocurrió en función del tiempo de almacenamiento de las bolsas de CGR. Los niveles de colesterol total disminuyeron de 3 a 9 días después de la irradiación. Los niveles de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico aumentaron después de la irradiación a los 7 días de almacenamiento, pero no se observó un incremento de la actividad de la catalasa después de la irradiación. Por otra parte, el perfil proteico fue mantenido durante todo el tiempo de irradiación y almacenamiento, hasta el día 21, con la presencia de una banda de fragmentación de proteínas de alrededor de 28 kDa en el día 28. En conclusión, aunque la radiación gamma es el principal agente para la prevención de EICH-AT, es necesario una mejor comprensión de la física, la bioquímica y las propiedades de los glóbulos rojos para evaluar mejor

su viabilidad, y poder emitir recomendaciones más seguras sobre la vida útil de las bolsas de CGR y el uso confiable después de ser irradiados.

En contraparte, se ha reportado, que, para transfusiones neonatales y pediátricas, la preparación de pequeñas alícuotas irradiadas y no irradiadas, cumplen con los criterios requeridos para una transfusión segura durante el periodo de almacenamiento de 42 días.<sup>21,22</sup>

### **Irradiación de CP<sup>2, 3</sup>**

La presencia de linfocitos T viables (más de  $1 \times 10^4$  células/kg de peso corporal) en CP administrados puede causar EICH-AT.

Los CP obtenidos de donante único por aféresis y obtenidos por centrifugación convencional (*pool* de CP), pueden ser irradiados en cualquier momento y mantenerse posteriormente, durante toda su vida útil, dependiendo del método de obtención, preparación y almacenamiento de los CP (5 a 7 días).

Es importante destacar que el tratamiento de los componentes sanguíneos con las tecnologías de inactivación de patógenos (riboflavina o amotosalen e iluminación con luz ultravioleta) disminuye el riesgo de la EICH-AT porque inactivan los leucocitos, incluyendo los linfocitos T causantes de esta complicación.

La irradiación puede precipitar la lesión por almacenamiento de los CP, caracterizada principalmente por cambios morfológicos, respuesta reducida a los agonistas plaquetarios, desprendimiento de receptores, liberación de gránulos, deterioro mitocondrial, aparición de marcadores de activación plaquetaria y apoptosis.<sup>23</sup>

### **Irradiación de CG**

Los linfocitos son extraordinariamente sensibles a la irradiación, los granulocitos más resistentes. Los CG deben ser irradiados y transfundidos inmediatamente luego de haber sido preparados. Todos los granulocitos deben ser irradiados antes de la emisión por parte del banco de sangre. Deben transfundirse con la mínima demora posible.<sup>3</sup>

### **Indicaciones para el uso de hemocomponentes irradiados<sup>2, 3, 5, 6, 8</sup>**

Cuando los receptores requieran HC celulares irradiados, estos deben ser solicitados y prescritos claramente como tales, señalando los requisitos específicos, incluida la necesidad del uso de HC irradiados. En la cabecera del paciente, antes de ser infundidos, debe chequearse toda la documentación necesaria. Las áreas clínicas y los bancos de sangre deben acordar e implementar procesos de comunicación para asegurar los requisitos específicos y el suministro de irradiación de HC celulares. Los pacientes que requieran HC celulares irradiados deben recibir la información adecuada. Donde sea posible, los receptores deben llevar tarjetas de identificación sobre esta práctica terapéutica.

Las indicaciones son:

1. HC obtenidos de parientes de primer o segundo grado de consanguinidad.
2. CP seleccionados por HLA (idénticos), para la transfusión en pacientes refractarios, incluso si el mismo es inmunocompetente.
3. Receptores de transfusiones con el diagnóstico establecido o sospecha diagnóstica de síndromes de inmunodeficiencia por linfocitos T, por ejemplo, síndrome de Di George.

4. Pacientes sometidos a trasplante de CPH alogénicas. Tienen indicación desde el inicio de la quimioterapia de acondicionamiento y mientras el paciente reciba profilaxis para EICH o hasta que la cuenta absoluta de linfocitos sea superior a  $1 \times 10^9/L$  (aproximadamente entre 6 a 12 meses del trasplante).
5. Pacientes con EICH crónica deben recibir HC irradiados indefinidamente.
6. Donante de CPH obtenidas de médula ósea, si este requiere transfusión, desde 7 días antes de la colecta y durante la misma. Pacientes que están siendo cosechados CPH autólogas, para criopreservar y futuro trasplante (autólogo) y requirieran transfusión, desde 7 días antes de la cosecha o durante la misma.
7. Pacientes sometidos a trasplante de CPH autólogas, desde el inicio de la quimioterapia de acondicionamiento y hasta 3 meses después. Si recibieron irradiación corporal total como acondicionamiento, este período debe ser extendido a 6 meses.
8. Pacientes (adultos y pediátricos) sometidos a colecciones de linfocitos de sangre periférica para su futura reinfusión de linfocitos T con receptor quimérico del antígeno (*CAR-T cells*), deben recibir HC irradiados durante 7 días antes y durante la recolección. Los HC irradiados deben continuar usándose hasta 3 meses después de la infusión de células CAR-T a menos que, el acondicionamiento, la enfermedad o el tratamiento previo determine duración indefinida (por ejemplo, diagnóstico previo de linfoma de Hodgkin o tratamiento previo con análogos de purinas).
9. Pacientes con linfoma de Hodgkin, en cualquier etapa de la enfermedad. Existe un consenso general en las pautas publicadas basadas en la literatura de que el riesgo de EICH-AT en pacientes con linfoma de Hodgkin es mayor que en aquellos con linfoma no Hodgkin y parece no estar relacionado con el estadio de la enfermedad o la modalidad de tratamiento. Si bien el diagnóstico de linfoma no Hodgkin no es en sí mismo una indicación absoluta para la transfusión de HC irradiados, la farmacoterapia utilizada en los esquemas de tratamiento puede requerir la transfusión de HC irradiados para mitigar el riesgo de EICH-AT. Sin embargo, existe una falta de evidencia y, por lo tanto, controversia en torno al tiempo posterior al cual se requiere la transfusión de HC irradiados después que los pacientes completen su curso de tratamiento con un “medicamento de riesgo”.
10. Pacientes tratados con análogos de las purinas (por ejemplo: tiopurinas, fludarabina, cladribina, pentostatina, deoxicoformicina y clofarabina) o algunos agentes alquilantes como la bendamustina, que también tiene efecto adicional como análogo de las purinas, deben recibir HC irradiados.
11. Para pacientes con anemia aplásica, la transfusión de HC irradiados no es rutinaria, excepto para plaquetas seleccionadas por HLA, transfusión de granulocitos, donaciones de familiares de primer o segundo grado de relación consanguínea, o tratamiento planificado relevante (por ejemplo, globulina anti-timocito o ATG, alemtuzumab y trasplante de CPH).
12. Pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) tratados con alemtuzumab (anti-CD52).
13. Toda la sangre para TIU debe ser irradiada. Es esencial irradiar HC que se utilizará en una exanguinotransfusión (ET), si anteriormente se realizó una TIU o si la sangre proviene de un familiar de primer o segundo grado de parentesco consanguíneo. Para otros casos de ET neonatales, se recomienda la irradiación siempre que ello no retrase

indebidamente la misma. Para TIU y ET, la sangre debe tener una vigencia máxima de 5 días y debe ser transfundida dentro de las 24 horas de haber sido irradiada. Por ejemplo, en los EUA, en el 63% de los centros hospitalarios se realizó la irradiación de unidades de CGR dentro de las 6 horas de la emisión de la unidad y en la mayoría (81%) se utilizaron unidades de CGR con menos de 7 días de haber sido obtenidos.<sup>24</sup>

14. Se sugiere no irradiar los CGR para transfusiones rutinarias de recién nacidos prematuros o a término excepto si ha habido una TIU anterior, en cuyo caso deben administrarse CGR irradiados hasta 6 meses después de la fecha probable de parto (40 semanas de gestación) o si la donación proviene de un familiar de primer o segundo grado de consanguinidad.<sup>25</sup>
15. La TIU de plaquetas para el tratamiento de la trombocitopenia aloinmune debe ser irradiada y cualquier transfusión de plaquetas o CGR posterior, deberá irradiarse hasta 6 meses después de la fecha prevista del parto (40 semanas de gestación). No es necesario irradiar otras transfusiones de plaquetas para lactantes prematuros o de término, a menos que hayan sido donadas por familiares de primer o segundo grado de consanguinidad.
16. No hay necesidad de irradiar CGR o CP para lactantes sometidos a cirugía cardíaca a menos que las características clínicas o de laboratorio sugieran una coexistencia con un síndrome de inmunodeficiencia de linfocitos.
17. No es necesario irradiar CGR o CP para adultos o niños con leucemia aguda y linfomas no Hodgkin, a excepción de las CP seleccionados por HLA de donantes de primer o segundo grado de parentesco consanguíneo.
18. El tratamiento de los pacientes con rituximab no es una indicación para el uso de HC irradiados, a menos que se indique por una razón diferente.
19. No está indicado el uso de HC celulares irradiados después del tratamiento con alemtuzumab siguiendo la posología actualmente recomendada para receptores diagnosticados de esclerosis múltiple o vasculitis.
20. Pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos que han recibido alemtuzumab o ATG como terapia de inducción, o para el tratamiento del rechazo del injerto.
21. No hay ninguna indicación para la irradiación rutinaria de HC celulares de recién nacidos o niños que están sufriendo de una infección viral común, que son positivos para infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), o que tengan síndrome de inmunodeficiencia adquirido (SIDA). Sin embargo, esto debe mantenerse bajo revisión. Tampoco hay indicación para la irradiación rutinaria de HC celulares para adultos que sean VIH positivo o que tengan SIDA.
22. No es necesario irradiar HC celulares en los pacientes sometidos a cirugía de rutina, aquellos con tumores sólidos, enfermedades autoinmunes o después del trasplante de órganos sólidos, a menos que se haya utilizado alemtuzumab (anti-CD52) en el tratamiento de acondicionamiento. Los efectos de los nuevos regímenes de quimioterapia e inmunoterapia obligan en la práctica clínica a seguir realizando hemovigilancia.
23. No deben irradiarse los concentrados de CPH obtenidas de sangre periférica, médula ósea, linfocitos del donante, ni la sangre de cordón umbilical.

### **HC que no requieren irradiación<sup>3</sup>**

1. No se ha reportado EICH-AT luego de la transfusión de CGR descongelados y desgllicerolizados, que se lavan a fondo, libres de leucocitos, después del congelamiento.
2. De igual manera, no existen reportes de EICH-AT luego de la transfusión de crioprecipitados, plasma fresco congelado o plasma fraccionado en productos derivados (concentrados de la coagulación, albúmina, inmunoglobulina para administración intravenosa).
3. En el plasma líquido (nunca congelado), pueden permanecer linfocitos T viables contaminantes durante el almacenamiento, y pueden estar implicados en casos de EICH-AT. Por lo tanto, este componente, cuando se produzca, debe irradiarse de acuerdo con las condiciones de la solicitud transfusional y las características del receptor.

### **¿Cómo se irradian los hemocomponentes celulares?**

Se irradian con equipos que emiten rayos gamma o rayos X, con similares resultados y pequeñas diferencias consideradas clínicamente insignificantes, en algunos de los parámetros que habitualmente se miden durante el conjunto de procedimientos organizados propios de los controles de calidad en los HC y de la hemovigilancia.<sup>18</sup>

El equipo de irradiación a utilizar debe contar con un plan de mantenimiento preventivo que asegure que la dosis emitida sea la esperada. Este debe incluir, entre otros aspectos, el ajuste del tiempo de irradiación por ciclo, en relación al decaimiento progresivo de la fuente de emisión, la medición y distribución de la dosis en distintos puntos de la unidad y el control de la radiación ambiental. Asimismo se debe contar con un método que permita verificar, en cada ciclo de irradiación, que el componente ha recibido la dosis adecuada. En todos los métodos deben respetarse las normas de la Comisión de Energía Nuclear, de cada país.<sup>26</sup>

La agencia reguladora de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos de América (*US Food and Drug Administration, FDA*) aprobó los siguientes dispositivos para su uso en la irradiación de sangre y productos sanguíneos (envasados en bolsas de transfusión) para inactivar los linfocitos T para la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped:

1. Dispositivos que utilizan rayos X (no se aplican los requisitos de la comisión reguladora nuclear o NRC): irradiador de sangre de rayos X de fuente rad.<sup>27,28</sup>
2. Dispositivos que utilizan rayos gamma de fuentes de cesio-137 o cobalto-60 a los que se aplican amplios requisitos de la Comisión Reguladora Nuclear.

Eliminación de dispositivos que utilizan cesio-137: el objetivo del proyecto de reemplazo de irradiadores de cesio y el programa de recuperación de fuentes externas, es eliminar el uso de dispositivos de irradiación de sangre que dependen del cloruro de cesio (Cs-137) en los EUA, a través del reemplazo voluntario. La sección 3.141 de la Ley de Autorización de Defensa Nacional John S. McCain para el año fiscal 2.019 incluye una disposición que requiere que la administración de seguridad nuclear se asegure de que se cumpla el objetivo antes del 31 de diciembre de 2.027. El panel de dispositivos radiológicos del comité asesor de dispositivos médicos se reunió para asesorar a la FDA sobre la clasificación de dispositivos irradiadores de sangre. En su declaración pública, la Asociación para el Avance de la Sangre y Bioterapias (*Association for the Advancement of Blood & Biotherapies, AABB*) recomendó que no se agreguen medidas para el uso de irradiadores de sangre y que los dispositivos se clasifiquen con base en la asignación de la FDA según el tipo de control necesario para brindar una garantía

razonable de su seguridad y eficacia, como clase I (rayos X) o II (rayos gamma). Después de las discusiones, el panel recomendó a la FDA el uso de la clase II con controles generales y especiales.<sup>29,30</sup>

En México se utilizó el irradiador terapéutico THERATRON® Phoenix™ (cobalto 60) del Centro de Oncología y Radioterapia de Oaxaca, para eliminar la capacidad de proliferación de los linfocitos T residuales en CGR. Para este fin, se obtuvieron 7 CGR de donantes de sangre seleccionados según los criterios de las normas oficiales nacionales, los cuales fueron irradiados con 2.520 cGy, y se cuantificaron parámetros para evaluar la conservación del potencial terapéutico de los CGR (hemoglobina, hematocrito, hemólisis y liberación de potasio) y de efectividad para inactivar a los linfocitos T residuales (número, viabilidad y capacidad proliferativa). Tomando como base estos resultados, se propusieron estos parámetros para el control de calidad y la validación de irradiadores terapéuticos gamma o de rayos X, así como la difusión de este servicio para todo el país, con la finalidad de reducir la incidencia de la EICH-AT.<sup>31</sup>

Los irradiadores gamma de la serie BIOBEAM® GM se utilizan en medicina transfusional para la irradiación conveniente y efectiva de sangre, componentes sanguíneos y trasplantes, así como en investigación. Una amplia gama de accesorios está disponible para todos los tipos de dispositivos. En el portafolio de la empresa, cuentan con contenedores de irradiación, dispositivos de retiro e insertos, así como lectores de códigos de barras e impresoras para la documentación del proceso de irradiación. El volumen de irradiación particularmente grande del modelo BIOBEAM® GM 8000 permite la irradiación de hasta 20 bolsas de hemocomponentes de manera simultánea. El modelo BIOBEAM® GM 8000 tiene dos posiciones para contenedores de irradiación. Los recipientes de radiación más estrechos se colocan más cerca de la fuente de radiación, lo que reduce el tiempo de irradiación. La oscilación de la fuente de radiación permite una distribución óptima de la dosis dentro del volumen total de irradiación. Se puede lograr una diferencia de dosis de menos del 10% utilizando insertos de irradiación especiales. El funcionamiento de los dispositivos BIOBEAM® GM es cómodo y se realiza exclusivamente a través de una pantalla táctil. Esto permite la selección directa de programas de irradiación de una manera simple. Al mismo tiempo, BIOBEAM® GM reconoce el contenedor de irradiación utilizado y verifica que cumpla con el programa de irradiación seleccionado. La pantalla táctil permite al usuario rastrear todos los datos e información relacionados con el proceso de irradiación. Los dispositivos de irradiación auto-blindados BIOBEAM® GM tienen una tasa de dosis superficial de menos de 3 microsieverts por hora ( $\mu\text{Sv/h}$ ). Las características de seguridad garantizan el más alto nivel de seguridad, como el sistema de seguimiento que controla el tiempo de irradiación, la oscilación de la fuente de radiación, la rotación del contenedor de irradiación, la posición del blindaje triangular y el cierre del contenedor de irradiación.<sup>32</sup>

El equipo X-BEAM® tiene una computadora con una pantalla táctil amplia para un manejo completo, grabación y transferencia de datos de cada lote de irradiación. El lector de código de barras, junto con la impresora de etiquetas, proporciona una trazabilidad completa al proporcionar una lista completa de información para cada identificador de bolsa individual: identificación de la bolsa, número de lote, identificación del operador, número de serie del dispositivo, fecha y hora, tiempo de irradiación, dosis estimada, temperatura de la cámara, voltaje y corriente del generador, posibles alarmas, parada de rayos X y, si está disponible, su duración. Para evitar la doble irradiación accidental de una bolsa ya irradiada, el sistema incluye una lógica

de seguridad que compara automáticamente cada nuevo identificador de una bolsa con las bolsas almacenadas en su base de datos. Si el sistema detecta un intento de “procesamiento de un falso duplicado de registro” de una placa existente, se emite una alarma y se muestra un mensaje de “¡advertencia! ¡código de barras ya disponible!”. La transferencia de datos estándar se realiza a través de USB o ethernet al proporcionar un archivo separado por comas. Además de los datos de irradiación, X-BEAM® genera un archivo LOG exportable con el registro de todos los eventos y el cambio realizado en los parámetros de la máquina, especificando quién lo realizó. En la cámara de irradiación de rayos X existe por defecto un sistema de rotación útil para bolsas con hemocomponentes. Dicho sistema comprende dos tipos de contenedores de plástico con 3 y 4 sectores adecuados para diferentes volúmenes de bolsas, hasta seis bolsas y hasta 1.800 mL de volumen total para ser tratados simultáneamente. La dosis de rayos X requerida se puede programar fácilmente configurando menos parámetros de funcionamiento. Esta configuración mostrará la dosis estimada en la pantalla. Tan pronto como comienza la irradiación, una barra de color en movimiento también indica el tiempo transcurrido. Junto con X-BEAM®, generalmente se proporciona un software, que puede generar un archivo PDF y un archivo treatments.csv que son útiles para posibles interfaces externas o incluso para el almacenamiento simple de datos electrónicos clasificados. El software permite la aplicación de algunos filtros en función de la fecha del intervalo, el último día, la placa o el número de ciclo. El informe generado se basa en una plantilla, por lo que el nombre de la institución, la dirección y el nombre de la firma se pueden personalizar.<sup>32</sup>

Todas las unidades irradiadas deben etiquetarse como tales, utilizando una etiqueta de código de barras aprobada. Se debe hacer seguimiento a cada unidad usando un dispositivo sensible a la radiación, y el resultado debe ser registrado permanentemente, manualmente o en la computadora del banco de sangre.

### **Almacenamiento de los HC irradiados**

En el RU permiten que los CGR sean irradiados hasta 14 días de almacenamiento, con una vida útil de 14 días a partir de entonces. La Unión Europea (UE) proporciona pautas más flexibles, que establecen que los CGR pueden irradiarse hasta 28 días después de la recolección con una vida útil de 14 días a partir de entonces (y a más tardar 28 días después de la recolección), mientras que las pautas en EUA permiten la irradiación en cualquier momento durante el almacenamiento (hasta 42 días) con una vida útil de 28 días a partir de entonces o hasta su caducidad, si esta ocurriera antes.<sup>18</sup>

De los efectos de la irradiación sobre los CGR se desprende la recomendación de no almacenar los glóbulos rojos por un período mayor a 28 días luego de su irradiación (el tiempo total de almacenamiento no debe exceder el establecido para los concentrados de glóbulos rojos no irradiados).

Se recomienda que los hemocomponentes irradiados sean almacenados en las mismas condiciones que los componentes no irradiados, pero ubicados en una zona diferenciada en el lugar de almacenamiento.

Se recomienda respetar la reducción de la caducidad de los hemocomponentes irradiados no utilizados en el destinatario original, que se transfundan a pacientes que no requieran componentes irradiados.<sup>2</sup>

**Resumen de indicaciones clínicas para el uso de componentes celulares sanguíneos irradiados.**<sup>5, 11, 33</sup>

<b>Característica del receptor</b>	<b>Condición</b>
Práctica transfusional general	Donación directa o dirigida: sangre obtenida de donantes relacionados 1 <sup>er</sup> grado (padre, hijo o hermano) y 2 <sup>o</sup> grado (abuelo, nieto, tío, tía, sobrino, sobrina o medio hermano), de consanguinidad
	Plaquetas seleccionadas por compatibilidad HLA
	Transfusión de concentrados de granulocitos
Embarazo	Transfusión fetal intrauterina (TIU)
Neonatos	Exanguinotransfusión (ET) neonatal: <ul style="list-style-type: none"> <li>- antecedentes de TIU, hasta 6 meses después de la fecha probable del parto con 40 semanas de gestación</li> <li>- todas las ET neonatales siempre que no retrase indebidamente la transfusión</li> </ul>
	Transfusiones neonatales de pequeño volumen (de complemento o recarga): <ul style="list-style-type: none"> <li>- TIU anterior, hasta 6 meses después de la fecha probable del parto con 40 semanas de gestación</li> <li>- recién nacidos de muy bajo peso al nacer, hasta los 4 meses de edad</li> </ul>
	Inmunodeficiencia congénita grave de células T: <ul style="list-style-type: none"> <li>- hasta que se haya probado y cuando se confirme</li> </ul>
	Anomalías cardíacas congénitas complejas: <ul style="list-style-type: none"> <li>- hasta que se haya excluido la delección de 22q11.2</li> <li>- delección 22q11.2 confirmada</li> </ul>
Hematología	Leucemia aguda, solo en las siguientes situaciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>- plaquetas seleccionadas por compatibilidad HLA</li> <li>- donaciones de familiares de primer o segundo grado</li> <li>- tratamiento inmunosupresor (actual o anterior)</li> </ul>
	Anemia aplásica: <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacientes que reciben terapia inmunosupresora con ATG (y/o alemtuzumab)</li> </ul>
	Linfoma de Hodgkin en cualquier estadio
	Linfoma no Hodgkin tratados con análogos de las purinas o medicamentos relacionados
Trasplante con CPH alogénicas	Receptores de trasplante alogénico de CPH: <ul style="list-style-type: none"> <li>- desde el momento del inicio de la quimioterapia de acondicionamiento</li> <li>- mientras el paciente continúa recibiendo profilaxis para EICH</li> </ul>

	- indefinidamente si hay EICH crónica o si se requiere terapia inmunosupresora continua
	Transfusiones alogénicas a donantes de CPH, durante los 7 días anteriores y durante la recolección de CPH
Trasplante con CPH autólogas	Receptores de trasplante autólogo de CPH desde el inicio de la quimioterapia/radioterapia de acondicionamiento hasta 3 meses después del trasplante (6 meses si se utilizó irradiación corporal total)
	Pacientes sometidos a recolección para una futura reinfusión autóloga, durante y 7 días antes de la recolección de CPH
Trasplante de órganos sólidos	Solo aquellos pacientes que califican para acondicionamiento con alemtuzemab

### Conclusiones

1. La enfermedad de injerto contra huésped asociada con la transfusión de hemocomponentes celulares, es una eventualidad rara, pero potencialmente fatal.
2. Los pacientes con mayor riesgo incluyen aquellos que están severamente inmunocomprometidos y aquellos que no reconocen como extraños a los linfocitos T del donante transfundidos, si los alelos de los antígenos leucocitarios humanos son haploidénticos.
3. Existen irradiadores especialmente diseñados para ser utilizados en los bancos de sangre. Las radiaciones gamma y X tienen efectos similares en la calidad de los hemocomponentes irradiados, lo que indica que cualquiera de las tecnologías es adecuado.<sup>34</sup>
4. La irradiación puede promover la aparición de modificaciones celulares, adicionales a las descritas durante el almacenamiento de los hemocomponentes, pero en términos generales, no existen diferencias clínicamente relevantes entre hemocomponentes irradiados y no irradiados en el beneficio terapéutico de su uso. Sin embargo, se recomienda que el almacenamiento de las unidades de concentrados globulares irradiadas tenga una caducidad de 28 días.
5. La mayoría de las indicaciones para el uso de hemocomponentes irradiados coincide en las guías principalmente publicadas por los países desarrollados.
6. Es importante enfatizar sobre la importancia de la hemovigilancia, en aquellos receptores susceptibles de desarrollar la enfermedad de injerto contra huésped asociada con la transfusión.

### Recomendaciones

Promover la realización de por lo menos, la aplicación de un instrumento que sirva de encuesta, con la finalidad de conocer sobre los bancos de sangre que cuentan con irradiación de hemocomponentes de acuerdo con las recomendaciones internacionalmente aceptadas, en los países miembros del Grupo Cooperativo Ibero Americano de Medicina Transfusional (GCIAMT). De igual manera, difundir la información sobre hemovigilancia relacionada con EICH-AT en nuestros países.

## Declaración de potenciales conflictos de intereses

Para este trabajo, declaramos no tener potenciales conflictos de intereses.

## Referencias documentales consultadas

1. Nabi S, Gustavsen A, Sørvoll I, Hvalryg M, Bjerkenes A, Kristoffersen G, et al. Irradiation to prevent a fatal transfusion complication. *Tidsskrift for Den norske legeförening*. Publisert: 7 June 2021. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0977.
2. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. 5ª edición. 2015:119-125.
3. Foukaneli T, Kerr P, Bolton-Maggs P, Cardigan R, Coles A, Gennery A, et al, and on behalf of the British Society for Haematology Guidelines Transfusion Task Force. Guidelines on the use of irradiated blood components. *British Journal of Haematology*. 2020; 191:704–724.
4. Docherty S and Harvey C. NHS Foundation Trust. Clinical Guideline for: Use of Irradiated Blood and Blood Products. Available via Trust Docs, version: 9. ID: 1286. Date approved: 04/05/2021.  
[file:///C:/Users/USER/Downloads/Use-of-irradiated-Blood-Products-CA4035-v9%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/USER/Downloads/Use-of-irradiated-Blood-Products-CA4035-v9%20(1).pdf)
5. Recommendations for use of irradiated blood components in Canada: a NAC and CCNMT collaborative initiative. 2018-05-14.  
[https://nacblood.ca/sites/default/files/2021-08/Recommendations\\_Irradiated\\_Blood\\_Components.pdf](https://nacblood.ca/sites/default/files/2021-08/Recommendations_Irradiated_Blood_Components.pdf)
6. NHS Blood & Transplant. Irradiated Blood Components. Information for Healthcare Professionals. Factsheet 1, Version 6.1 Issued February 2019.  
<https://nhsbt.dbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/15547/blc6863-irradiated-blood-factsheet-hi-res.pdf>
7. Marks D, Webb R, Linnane C, Aung H, Dennington P, Tan J. X- and gamma-irradiation have similar effects on the in vitro quality of stored red cell components. *Transfusion*. 2021;61(11):3214-3223.
8. Chiofolo J, Chandrasekaran V, Hilbert T, Linden J, Pisciotto P, Richards H, Shaz B, Uehlinger J. New York State Council on Human Blood and Transfusion Services. Guidelines for Irradiation of blood and blood components. 2012.
9. Puerta JA and Morales J. Efectos biológicos de las radiaciones ionizantes. *Rev Colomb Cardiol*. 2020;27(S1):61-71.
10. Sowemimo-Coker S and Fast L. Effects of hypoxic storage on the efficacy of gamma irradiation in abrogating lymphocyte proliferation and on the quality of gamma-irradiated red blood cells in additive solution 3. *Transfusion*. 2021;61:3443–3454.
11. Gil-García E. Indicaciones de transfusión de hemocomponentes. *Rev Hematol Mex*. 2018;19(2):83-90.
12. Kopolovic I, Ostro J, Tsubota H, Lin Y, Cserti-Gazdewich C, Messner H, et al. A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood* 2015;126(3):406-414.

13. Attia A, Aboulthana W, Hassan G, Aboelezz E. Assessment of absorbed dose of gamma rays using the simultaneous determination of inactive hemoglobin derivatives as a biological dosimeter. *Radiation and Environmental Biophysics*. 2020;59:131–144.
14. William N, Bichalo B, Hansen A, de Korte D, Acker J, and on behalf of the Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative. The timing of gamma irradiation and its effect on cell-free and microvesicle-bound hemoglobin. The BEST collaborative study. *Transfusion*. 2022;62:751–757.
15. Acosta-Elías M, Burgara-Estrella A, Sarabia-Sainz J, Silva-Campa E, Angulo-Molina A, Santacruz-Gómez K, et al. Nano alterations of membrane structure on both  $\gamma$ -irradiated and stored human erythrocytes. *International Journal of Radiation Biology*, 2017. 93(12):1306–1311.
16. Ichikawa J, Koshino I, Arashiki N, Nakamura F, Komori M. Storage-Related Changes in Autologous Whole Blood and Irradiated Allogeneic Red Blood Cells and Their Ex Vivo Effects on Deformability, Indices, and Density of Circulating Erythrocytes in Patients Undergoing Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2022;36:855-861.
17. Kirpalani HM, Prokopchuk-Gauk O and Heddle NM. Use of Irradiated Red Blood Cell Transfusions in Newborns to Improve Intracerebral Saturation. *JAMA Pediatrics*. 2022; 176(5)e220149.
18. Meli A, Linger R, Stevens-Hernandez C, Gyongyver G, Marks, Htet A, et al. The compound effect of irradiation and familial pseudohyperkalemia on potassium leak from red blood cells. *Transfusion*. 2022;62:2587–2595.
19. Saito-Benz M, Bennington K, Gray CL, et al. Effects of freshly irradiated vs irradiated and stored red blood cell transfusion on cerebral oxygenation in preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2022;176(5)e220152.
20. Silva G, de Oliveira C, Mansur J, Barbosa A, Mignaco J, Correa G, et al. The effect of gamma radiation on the lipid profile of irradiated red blood cells. *Ann Hematol*. 2014;93:753–760.
21. Olafson C, William N, Howell A, Beaudin L, Gill B, Clarke G, et al. Preparing small-dose red cell concentrates (RCCs) for neonatal and pediatric transfusions: Impact of RCC volume, storage, and irradiation. *Transfusion*. 2022;62:1506–1510.
22. Arora S, Goel R, Al-Riyami A, Al-Rawas A, Al Hosni S, Montanari M, et al. International Forum on Small-Volume Transfusions in Neonates and Paediatric Patients: Responses. *Vox Sanguinis*. 2023;118(3):1–22.
23. Hosseini E, Kianinodeh F and Ghasemzadeh M. Irradiation of platelets in transfusion medicine: risk and benefit judgments. *Platelets*. 2022;33(5):666-678.
24. Bakhtary S, Panchalee T, Crowe E, Schwab M, Zakieh A, Josephson C, et al. Survey of intrauterine red blood cell (RBC) transfusion practices in the United States. *Transfusion*. 2022;62:2449–2453.
25. Hollie M, Reeves H, Goodhue E, Harm S, Lieberman L, Pyles R, et al. Neonatal and pediatric blood bank practice in the United States: Results from the AABB pediatric transfusion medicine subsection survey. *Transfusion*. 2021;61:2265–2276.
26. Guías nacionales (anestesia.org.ar) para el uso apropiado de la sangre y sus componentes. Recomendaciones para el uso de componentes irradiados. 2010;68(1):85-

92.

[https://www.google.com/search?q=Gu%C3%ADas+nacionales+para+el+uso+apropiado+de+la+sangre+y+sus+componentes.+Recomendaciones+para+el+uso+de+componentes+irradiados.+2010%3B68\(1\)%3A8592.&oq=Gu%C3%ADas+nacionales+para+el+uso+apropiado+de+la+sangre+y+sus+componentes.+Recomendaciones+para+el+uso+de+componentes+irradiados.+2010%3B68\(1\)%3A8592.&aqs=chrome..69i57.5564j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Gu%C3%ADas+nacionales+para+el+uso+apropiado+de+la+sangre+y+sus+componentes.+Recomendaciones+para+el+uso+de+componentes+irradiados.+2010%3B68(1)%3A8592.&oq=Gu%C3%ADas+nacionales+para+el+uso+apropiado+de+la+sangre+y+sus+componentes.+Recomendaciones+para+el+uso+de+componentes+irradiados.+2010%3B68(1)%3A8592.&aqs=chrome..69i57.5564j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8)

27. <http://colectr.com/producto/irradiador-de-sangre-rs-3400/#:~:text=El%20irradiador%20de%20sangre%20RS,transmitirse%20del%20Donante%20al%20Receptor.>
28. [https://www.dropbox.com/s/6oshisyh8mozsw5/RS%203400%20Brochure%20International%20-Rev\\_3%20.pdf?dl=0](https://www.dropbox.com/s/6oshisyh8mozsw5/RS%203400%20Brochure%20International%20-Rev_3%20.pdf?dl=0)
29. <https://www.fda.gov/medical-devices/overview-device-regulation/regulatory-controls>
30. Murphy M and Kamen J. Deciding between an X-Ray and <sup>137</sup>Cs Irradiator - It's not just about Energy Spectra. *Radiation Research*. 2019;192(5):493-506.
31. Sosa S, Ochoa J, Pérez E, Hernández L, Vargas J, Aguilar S, Torres H. Evaluación de la eficacia de un irradiador terapéutico para la irradiación de concentrados eritrocitarios, en Oaxaca, México. *Acta Universitaria*. 2016;26(3):87-94.
32. <https://www.gamma-medical.info/en/products/blood-irradiation#c357>
33. Guidelines on blood and blood components transfusion (indications for irradiated cellular blood products). Blood bank and department of laboratory services UKM (Universiti Kebangsaan Malaysia) Medical Center. 1st ed. 2014.
34. Marks D, Webb R, Linnane C, Aung H, Dennington P, Tan J. X- and gamma-irradiation have similar effects on the in vitro quality of stored red cell components. *Transfusion*. 2021;61(11):3214-3223.