

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**TRANSFUSIÓN DE PAQUETE GLOBULAR ASOCIADA A
RETINOPATÍA DEL PREMATURO EN NEONATOS CON PESO
MENOR DE 1500 GRAMOS AL NACER. HOSPITAL BELEN DE
TRUJILLO**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORA:

JOHANNA IVETTE CASTILLO BRUNO

ASESORA:

Mg. FRANCISCA ELENA ZAVALETA GUTIERREZ

TRUJILLO – PERÚ

2016

DEDICATORIA

Esta tesis va dedicada a DIOS, por darme fortaleza cada día para superar los obstáculos y permitirme culminar mis primeras etapas de formación académica.

A mis amados padres Ana y Luciano, quienes velaron siempre por mi formación humana y académica, que con todo su amor y sus consejos han sabido guiarme para culminar mi carrera profesional.

A mi hermana Julianna, mi mejor amiga y cómplice de toda la vida, que siempre está junto a mí brindándome su apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar doy infinitamente gracias a Dios, por haberme dado fuerza y valor para culminar esta etapa importante de mi vida.

Agradezco la confianza y el apoyo incondicional brindado por mi Mami Ana y mi Papi Luciano, que creyeron en mí y dejaron que cumpla mis sueños.

A mi hermana Julianna, gracias por estar en las buenas y malas.

A Carlos, gracias por ser mi respaldo y compañero fiel en este largo camino

A la Dra Francisca Zavaleta por su colaboración brindada durante la elaboración de esta investigación.

Finalmente a la Universidad Privada Antenor Orrego por regalarme estos años maravillosos llenos de enseñanzas, retos y metas que se irán cumpliendo a lo largo del tiempo.

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA.....	2
AGRADECIMIENTO	3
TABLA DE CONTENIDOS	4
RESUMEN.....	5
ABSTRACT	6
I. INTRODUCCIÓN	7
II. MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
III. RESULTADOS.....	24
IV. DISCUSIÓN.....	31
V. CONCLUSIONES	34
VI. RECOMENDACIONES	35
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
VIII. ANEXOS	41

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar si la transfusión de paquete globular está asociada a retinopatía del prematuro en neonatos con peso menor de 1500 gr. al nacer.

MATERIAL Y MÉTODO: Se llevó a cabo un estudio de tipo analítico, observacional, retrospectivo, de casos y controles en el Hospital Belén de Trujillo durante el año.2011-2015. La población de estudio estuvo constituida por 264 neonatos prematuros con peso menor de 1500 gr. al nacer; distribuidos en 2 grupos: 82 con retinopatía y 164 sin retinopatía.

RESULTADOS: La edad gestacional y el peso al nacer fueron significativamente menores en el grupo con retinopatía respecto al grupo sin retinopatía. La frecuencia de transfusión de paquete globular en prematuros con peso menor de 1500 gr y retinopatía fue 87%. La frecuencia de transfusión de paquete globular en prematuros con peso menor de 1500 gr sin retinopatía fue 32%. La transfusión de paquete globular es factor de riesgo para retinopatía en prematuros con peso menor de 1500 gr con un odds ratio de 13.5 el cual fue significativo ($p < 0.01$).

CONCLUSIONES: La transfusión de paquete globular está asociada a retinopatía del prematuro en neonatos con peso menor de 1500 gr. al nacer en el Hospital Belén de Trujillo.

PALABRAS CLAVES: Transfusión de paquete globular, factor asociado, retinopatía del prematuro.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine whether red cell transfusion is associated with retinopathy of prematurity in infants weighing less than 1500 grams. at birth.

MATERIAL AND METHODS: A study of analytical, observational, retrospective, case-control in the Bethlehem Hospital of Trujillo during año.2011-2015 type was carried out. The study population consisted of 264 preterm infants weighing less than 1500 grams. at birth; divided into 2 groups: 82 patients with retinopathy and 164 without retinopathy.

RESULTS: Gestational age and birth weight were significantly lower in the group with retinopathy compared to the group without retinopathy. The frequency of red cell transfusion in preterm infants weighing less than 1500 g and retinopathy was 87 %. The frequency of red cell transfusion in preterm infants weighing less than 1500 grams without retinopathy was 32 %. Red cell transfusion is a risk factor for retinopathy in premature infants weighing less than 1500 g with an odds ratio of 13.5 which was significant ($p < 0.01$).

CONCLUSIONS: Red cell transfusion is associated with retinopathy of prematurity in infants weighing less than 1500 grams. birth in Belen Trujillo Hospital.

KEYWORDS: Red cell transfusion associated factor, retinopathy of prematurity.

I. INTRODUCCIÓN

1.1. MARCO TEORICO

La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad vasoproliferativa, que afecta a recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacer, de acuerdo a su gravedad se puede presentar de forma leve donde no hay compromiso de agudeza visual, hasta formas severas que progresan al desprendimiento de la retina provocando daño visual severo^{1, 2, 3}.

En el mundo cerca del 10 % de nacimientos son prematuros⁴, donde se ven especialmente afectados por ROP en el 42% y alrededor del 25% son menores de 1500 gr de peso al nacer o menores de 32 semanas de edad gestacional^{5, 6}. Con el ingreso a las unidades de cuidados intensivos neonatales aumenta la supervivencia de prematuros en países industrializados, aumentando los casos de ROP, La incidencia de ROP varía según el nivel socioeconómico de los países; sin embargo, en Latinoamérica es la principal causa de ceguera infantil prevenible. Cerca del 4-5% de los supervivientes de menos de 1.000 g son ciegos^{7, 8}.

Los dos elementos desencadenantes de la ROP son: una retina incompletamente vascularizada (recién nacidos pretérmino) y un aumento de la presión arterial de oxígeno (PaO₂) con hiperoxia retiniana relativa. Así mismo se han descrito dos mecanismos de afectación, El primero consiste en la hiperoxia, la hipoxia, o hipertensión, en un punto crítico de la vascularización de la retina que da como resultado la vasoconstricción y la disminución del flujo sanguíneo de la retina en desarrollo. Esto condiciona una disminución de factores de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1) y endotelial vascular (VEGF); con detención de vascularización, obliteración capilar, disminución de perfusión, isquemia e hipoxia retinianas^{9, 10, 11}.

El segundo mecanismo se produce la neovascularización, aumenta la expresión de factores de crecimiento y angiogénicos (IGF-1, VEGF) que son liberados por la retina isquémica avascular relativamente hipóxica, produciendo crecimiento aberrante de los vasos de la retina, permeables que pueden producir hemorragia y edema^{10, 12}.

Si esta respuesta es intensa y los factores vasogénicos no disminuyen, la angiogénesis (neoformación de vasos sanguíneos) es anormal y desorganizada, con importante proliferación fibrovascular, lo cual puede conducir finalmente a inflamación, retinopatía proliferativa, fibrosis significativa y desprendimiento de retina^{13, 14}.

Los estadios clásicos son de gravedad creciente. El ojo se divide en zonas, según el área afectada. La zona I retinopatía del prematuro ocurre cuando se observa al menos en una hora del reloj (sector horario) dentro de un círculo imaginario cuyo radio es el doble del diámetro desde el disco óptico hasta la mácula; se trata de la zona más central, cercana al nervio óptico, y de mayor importancia para la visión central^{15, 16}.

La zona II o intermedia, se observa cuando la maduración de los vasos retinianos *no* ha ocurrido dentro de 1 diámetro de disco de la ora serrata nasal. La zona III o periférica ocurre cuando la maduración de los vasos retinianos se produce dentro de un disco de diámetro de la ora serrata en el lado nasal, al menos en dos sectores horarios^{17, 18}.

Los cuatro factores principales que se asocian a la retinopatía del prematuro son: la prematuridad, el uso de oxígeno, el sexo masculino y la raza blanca. Naturalmente, el problema tiende a ser más frecuente y grave en los niños nacidos con edades gestacionales extremadamente bajas (24-27 semanas) y con extremadamente muy bajo peso al nacer (< 800 g). Sin embargo, la enfermedad

todavía persiste en muchas partes del mundo en recién nacidos con más de 32 semanas de gestación y más de 1.750 g de peso^{19, 20, 21,22}.

El diagnóstico de ROP se hace mediante el examen oftalmoscópico oportuno a los neonatos con peso al nacer de 1.500 gramos o menos y edad gestacional de 30 semanas o menos. La primera exploración oftalmológica en un prematuro con riesgo debe realizarse a la cuarta o quinta semana de edad cronológica^{23, 24}.

Actualmente, el tratamiento de elección es la ablación de la retina periférica con láser de diodo. Los resultados obtenidos con láser y con crioterapia son superponibles, pero el láser requiere menor manipulación del ojo, es menos traumático, más fácil de aplicar cuando la retinopatía es posterior y además, induce menos miopía^{25,26}.

En la vida intrauterina como mecanismo compensatorio a la baja tensión de oxígeno fetal se sintetiza la Hemoglobina Fetal que tiene alta afinidad por el oxígeno, luego del nacimiento, con la respiración pulmonar se produce un aumento del oxígeno tisular, produciendo un feed-back negativo en la producción de eritropoyetina y de la eritropoyesis, además la vida media del eritrocito es menor que en los adultos, teniendo como resultado la caída fisiológica de la hemoglobina. En el prematuro se produce el mismo mecanismo fisiológico que causa anemia, pero con menor producción de eritropoyetina en el plasma y aumento del catabolismo y por repetidas sangrías para laboratorio. El eritrocito tiene vida media de 35 a 50 días; y a ello se suman los procedimientos como flebotomías que son más frecuentes en pre términos. Las pérdidas sanguíneas crónicas son mejor toleradas que las agudas. Uno de los tratamientos establecidos cuando hay manifestación de descompensación hemodinámica es la transfusión de eritrocitos. La anemia neonatal que requiere transfusión de eritrocitos tiene como fin mantener la concentración de hemoglobina en pretérminos con patologías respiratorias severas entre 13 y 14 g/dl y hematocrito entre 40 a 45%, en

patologías cardiopulmonares congénitas de 40% y entre 30 y 35% en patologías cardiopulmonares moderadas. La decisión de transfundir o no, se basa en el riesgo beneficio de acuerdo a la evolución clínica del neonato, además de la evaluación de parámetros como el volumen de eritrocitos, la masa celular o la liberación de oxígeno^{27, 28, 29}.

La transfusión sanguínea es un procedimiento terapéutico basado en el aporte de los diferentes componentes sanguíneos (hematíes, plaquetas, granulocitos y plasma). En la actualidad, debido a diferentes avances, como el cuestionario de exclusión de donantes, los estudios para la detección de virus o la filtración para la desleucotización de todas las unidades, la sangre es más segura que nunca, pero la indicación de transfusión se debe realizar después de valorar el equilibrio entre sus riesgos y beneficios^{30,31}.

Los avances logrados en la atención médica permiten ahora la sobrevivencia de los recién nacidos muy prematuros. Los bancos de sangre deben ser capaces de preparar componentes adecuados para satisfacer las necesidades únicas de los recién nacidos de muy bajo peso (< 1.500 g) y los de extremo bajo peso al nacer (< 1.000 g), cuya volemia reducida y disfunción orgánica ofrecen escaso margen de seguridad^{32, 33, 34}.

La hemoglobina fetal, a diferencia de la del adulto tiene mayor afinidad por el oxígeno, y las transfusiones en neonatos son con hematíes de donantes adultos, por lo que se incrementa el oxígeno libre circulante; además, el hierro libre en el plasma, no unido a transferrina, se incrementa significativamente después de una transfusión, y permanece parcialmente en forma ferrosa por una actividad baja de la ferroxidasa, existiendo una reducción del hierro férrico por acción del ácido ascórbico³⁴. El hierro libre puede catalizar la generación de especies de oxígeno-reactivas, que pueden ser responsables del daño a la retina^{36, 37, 38}.

1.2. ANTECEDENTES

Lavalle A, et al (México, 2005); desarrollaron una investigación con la finalidad de precisar los factores de riesgo de la retinopatía del niño prematuro; para lo cual se compararon neonatos con $< 1,500$ g: 16 con retinopatía y 41 sin ésta; observando que de los 16 con retinopatía, 8 fueron grado I, 2 grado II, 4 grado III y 2 grado V. Hubo diferencias en: peso $1,235 \text{ g} \pm 156 \text{ g}$ vs $1,347 \text{ g} \pm 149 \text{ g}$; edad de gestación (semanas) 31 ± 1 vs 33 ± 2 ; días ventilador: 18 ± 12 vs 6 ± 5 ; respecto al antecedente de transfusión de paquete globular este se registró en 11 pacientes del grupo de casos (58%) y solo en 16 pacientes del grupo de controles (31%) (OR = 4.7, $p < 0.05$); siendo esta diferencia significativa³⁹.

Flores G, et al (México, 2011); desarrollaron un estudio retrospectivo y comparativo con el objetivo de determinar algunos factores de riesgo que se encuentran asociados a la retinopatía del prematuro en un grupo de neonatos con peso igual o menor de $1\ 500$ g, o edad gestacional igual o menor a 30 semanas. Se revisaron 112 casos con retinopatía y 95 sin ella y dentro de las variables con diferencia significativa se encontró a la transfusión de eritrocitos (RM 2.99, IC95% 1.50-5.99); observando que la frecuencia de este antecedente estuvo presente en el 83% de los casos y únicamente en el 62% de los controles siendo esta diferencia significativa ($p < 0.05$)⁴⁰.

Chávez B, et al (México, 2012); llevaron a cabo un estudio con la finalidad de conocer los antecedentes perinatales asociados a retinopatía del prematuro por medio de un diseño retrospectivo y descriptivo. Se revisó el expediente clínico para captura de antecedentes perinatales de cada recién nacido menor de 34 semanas y de 1750 gramos; del total de pacientes revisados, el 78.22% (79) de ellos se transfundieron en algún momento de su estancia en neonatología. De todos los pacientes con retinopatía, el 91.43% (32) requirió transfusión sanguínea. La prueba de Pearson con $P = 0.0192$ reveló a la transfusión sanguínea como factor de riesgo para retinopatía. El riesgo de presentar retinopatía si el paciente se

expone a transfusión sanguínea se determinó por Odds Ratio: 4.3, IC 95% 1.177 - 15.788; $p < 0.05$)⁴¹.

Zepeda L, et al (México, 2014); llevaron a cabo una investigación con la finalidad de precisar la influencia de determinadas variables en la aparición de retinopatía de la prematuridad, por medio de un diseño de casos y controles; se incluyeron en el estudio un total de 59 recién nacidos prematuros con retinopatía; los cuales se dividieron en 2 grupos según la necesidad de intervención quirúrgica para resolver la retinopatía; De los pacientes que necesitaron cirugía para resolver la retinopatía fueron transfundidos el 82%. De los pacientes que no necesitaron tratamiento quirúrgico fueron transfundidos solo el 52%; registrando significancia estadística en esta diferencia ($p < 0.05$)⁴².

Curbelo L, et al (Cuba, 2015); desarrollaron un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo con el objeto de caracterizar el patrón clínico epidemiológico de la retinopatía del prematuro en recién nacidos menores de 35 semanas de gestación y peso al nacer inferior o igual a 1 700 g. En el estudio se incluyeron 89 pacientes, el 20,2 % de la muestra presentó retinopatía; y el 72,2 % de los que desarrollaron retinopatía nacieron antes de las 32 semanas de gestación; con mayor frecuencia el peso al nacer osciló entre 1000 y 1500 g; respecto al antecedente de transfusión de paquete globular este se registró en el 39% de los casos y únicamente en el 18% de los controles, siendo esta diferencia significativa ($p < 0.05$)⁴³.

Zimmerma C, et al (Brasil, 2011), Desarrollaron una revisión en América Latina donde encontraron que la prevalencia de ROP en cualquier estadio fue desde 6,6% a 82%; y de ROP de estadio grave oscila entre 1,2% y 25% en los países de América Latina, así mismo reportaron que en Perú en el 2007 la prevalencia de ROP en neonatos con peso al nacer de 500-1500 g. en cualquier etapa fue de 70.5%; de estos pacientes, el 19,1% requirió un tratamiento con láser

y el 2,2% de los pacientes progresó a la ceguera bilateral a pesar del tratamiento. Los pacientes de edad gestacional menor de 31 semanas tenían 2,7 veces más probabilidades de desarrollar ROP y los recién nacidos con peso al nacer menor de 1190 gramos tenían cuatro veces más probabilidades de desarrollar ROP en cualquier estadio, los principales problemas identificados fueron la falta de oftalmólogos para atender a los recién nacidos prematuros y falta de disponibilidad de los equipos láser⁴⁴.

1.3. JUSTIFICACIÓN

La retinopatía del prematuro es un creciente problema global, una complicación persistente con riesgo para la visión en los niños con una edad gestacional muy baja en los países industrializados, y también en niños prematuros de mayor peso y edad gestacional en los países en vías de desarrollo. La retinopatía en pacientes que nacieron con prematuridad constituye la causa más frecuente de ceguera en niños y su evolución visual es desfavorable incluso con tratamiento adecuado. En el momento actual existe evidencia que señala a la presencia de determinadas características del neonato y su asociación con la aparición de esta patología, en particular con la transfusión de paquete globular; en este sentido creímos conveniente corroborar esta asociación en nuestra realidad sanitaria, con miras a caracterizar de manera más precisa el perfil de riesgo del neonato proclive a desarrollar esta complicación; considerando por otro lado la ausencia de estudios recientes en nuestro medio que valoren esta relación, es que nos planteamos realizar el presente estudio.

1.4. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA CIENTÍFICO

¿Está la transfusión de paquete globular asociada a retinopatía del prematuro en neonatos con peso menor de 1500 gr. al nacer en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2011-2015?

1.5. HIPOTESIS

(Ha): La transfusión de paquete globular está asociada a retinopatía del prematuro en neonatos con peso menor de 1500 gr. al nacer en el Hospital Belén de Trujillo.

(Ho): La transfusión de paquete globular no está asociada a retinopatía del prematuro en neonatos con peso menor de 1500 gr. al nacer en el Hospital Belén de Trujillo.

1.6. OBJETIVOS

1.6.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar si la transfusión de paquete globular está asociada a retinopatía del prematuro en neonatos con peso menor de 1500 gr. al nacer en el Hospital Belén de Trujillo.

1.6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar la frecuencia de transfusión de paquete globular en el grupo de prematuros con peso menor de 1500 gr. al nacer con retinopatía en el Hospital Belén de Trujillo.

Determinar la frecuencia de transfusión de paquete globular en el grupo de prematuros con peso menor de 1500 gr. al nacer sin retinopatía en el Hospital Belén de Trujillo.

Comparar la frecuencia de transfusión de paquete globular entre los prematuros con peso menor de 1500 gr. al nacer con y sin retinopatía en el Hospital Belén de Trujillo.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 POBLACIÓN:

POBLACIÓN UNIVERSO:

Estuvo formada por neonatos prematuros con peso menor de 1500 gr. al nacer atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante el período 2011-2015.

POBLACIONES DE ESTUDIO:

Estuvo formada por neonatos prematuros con peso menor de 1500 gr. al nacer atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante el período 2011-2015 que reunieron los criterios de selección

2.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

• **Criterios de Inclusión para Casos:**

- Neonatos prematuros con menos de 1500 gr. de peso al nacer con información completa.
- Neonatos prematuros con menos de 1500 gr. de peso al nacer con diagnóstico de Retinopatía del prematuro, con o sin transfusión paquete globular.

• **Criterios de Inclusión para Controles:**

- Neonatos prematuros con menos de 1500 gr. de peso al nacer con información completa.
- Neonatos prematuros con menos de 1500 gr. de peso al nacer sin diagnóstico de Retinopatía del prematuro, con o sin transfusión paquete globular.

- **Criterios de Exclusión**

- Neonatos prematuros con información completa con menos de 1500 gr. de peso al nacer sin evaluación de oftalmoscopia bilateral indirecta durante su estancia hospitalaria.
- Neonatos prematuros con información completa menores de 1500 gr. de peso al nacer con malformaciones congénitas severas: cardíacas, renales, gastrointestinales.

2.3 MUESTRA

Unidad de Análisis

Constituida por cada neonato prematuro con peso menor de 1500 gr. al nacer atendido en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante el período 2011 – 2015 y que cumplieron con los criterios de selección.

Unidad de Muestreo

Constituida por la historia clínica de cada neonato prematuro con peso menor de 1500 gr. al nacer atendido en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante el período 2011 – 2015 y que cumplan con los criterios de selección.

Tamaño Muestral:

Para determinar el número de casos y de controles se aplicó la fórmula del muestreo probabilístico, que permitió determinar el número de casos.

$$n = \frac{\left(Z_{\alpha/2} \sqrt{(c+1)pq} + Z_{\beta} \sqrt{cp_1q_1 + p_2q_2} \right)^2}{c(p_1 - p_2)^2}$$

$$p = \frac{p_1 + c p_2}{1+c}, \quad q = 1-p$$

$$p_1 = \frac{OR * p_2}{(1-p_2) + OR * p_2}$$

α : Error de tipo I

β : Error de tipo II

p_1 : Proporción de expuestos en los casos ($q_1 = 1 - p_1$)

p_2 : Proporción de expuestos en los controles ($q_2 = 1 - p_2$) (Referencia)

OR : Odds ratio que se desea detectar ($OR > 1$)

c : Número de controles por caso

Para el cálculo de la muestra se consideró una confianza del 95% ($\alpha=0.05$ $Z=1.96$), una potencia de prueba del 90% ($\beta=0.10$ $Z=1.282$), una proporción de neonatos de muy bajo peso al nacer con retinopatía del 68% en los controles ($p_2=0.68$ $q_2=0.32$), según Hwang JH, et al. (Korea, 2015)⁴⁵; y un riesgo Odds Ratio de $OR=3.0$, de los neonatos de muy bajo peso al nacer con retinopatía respecto a los neonatos de muy bajo peso al nacer sin retinopatía, con $c=2$ controles por cada caso, se obtuvo el número de casos:

$$p_1 = \frac{3 * 0.68}{(1 - 0.68) + 3 * 0.68} = 0.864 \quad q_1 = 0.136 \quad ; \quad p_2 = 0.68 \quad q_2 = 0.32$$

$$p = \frac{0.864 + 2 * 0.68}{3} = 0.74 \quad q = 0.26$$

$$n = \frac{(1.96\sqrt{(2+1)pq} + 1.282\sqrt{2p_1q_1 + p_2q_2})^2}{2(p_1 - p_2)^2}$$

$$n = 82$$

Es decir 82 casos y 164 controles

2.4 DISEÑO DE ESTUDIO

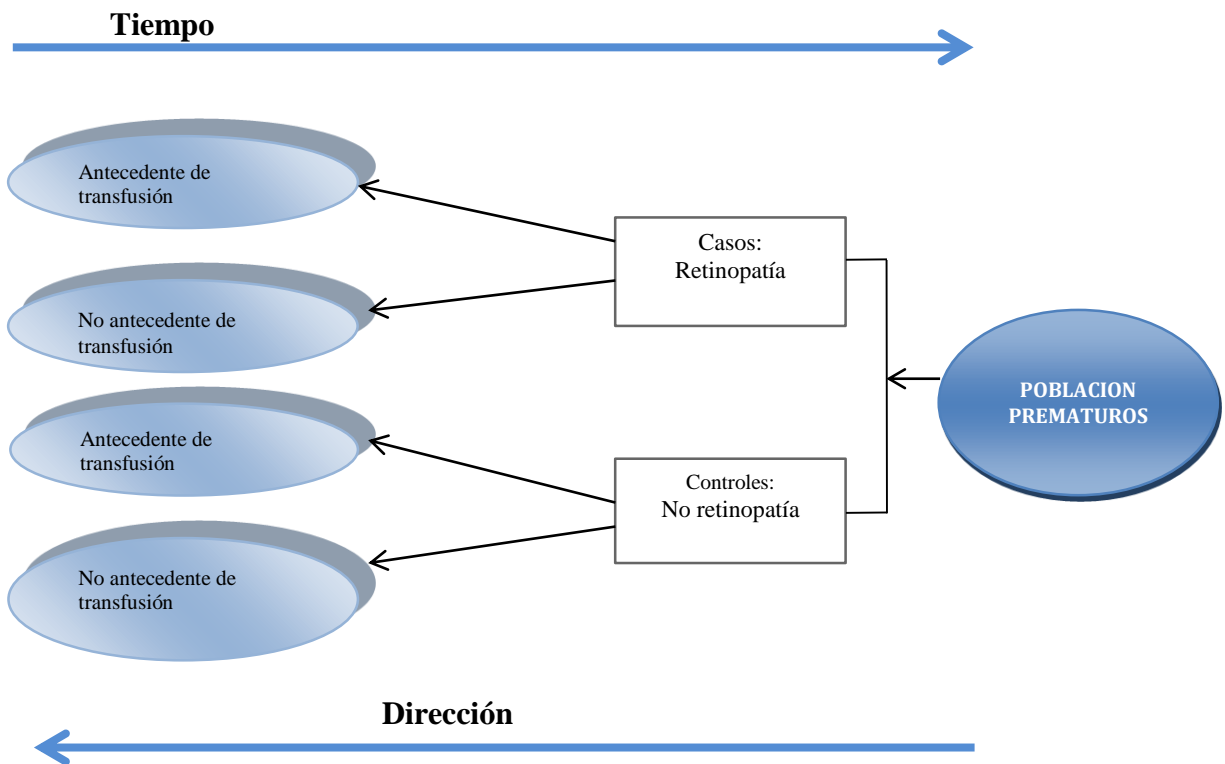
Tipo de estudio:

El estudio corresponde a un diseño analítico, observacional, retrospectivo, de casos y controles.

Diseño Específico:

		G1	O ₁
P	NR		
		G2	O ₁

- P: Población
- NR: No randomización
- G1: Neonatos con Retinopatía del prematuro
- G2: Neonatos sin Retinopatía del prematuro
- O₁: Antecedente de transfusión de paquete globular



2.5 VARIABLES

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICES
DEPENDIENTE				
Retinopatía de la Prematuridad	Cualitativa	Nominal	H. clínica	Si – No
VARIABLE INDEPENDIENTE:				
Transfusión paquete globular	Cualitativa	Nominal	H. clínica	Si - No

2.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DIMENSIONES	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADORES
Retinopatía del Prematuro	Enfermedad angioproliferativa de la retina incompletamente vascularizada del Prematuro de muy bajo peso al nacer ⁴⁶ .	Presente Ausente	Evaluación de fondo de ojo donde se observa cambios en retina de aspecto vascular, fibroplasia retrolenticular ⁴⁶ .	Constatación en la Historia Clínica del Diagnostico
Transfusión de Paquete Globular	Exposición a procedimiento terapéutico por el cual se transfunde paquete globular al neonato; siempre y cuando este se haya producido en cualquier momento, previo a la aparición de retinopatía ⁴⁷ .	Presente Ausente	Administración de paquete globular durante su estancia en cuidados intensivos ⁴⁷ .	Constatación en la Historia Clínica del Diagnostico

2.7 PROCEDIMIENTOS

Ingresaron al estudio los neonatos prematuros con peso menor de 1500 gr. al nacer atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante el período 2011 – 2015 que cumplían con los criterios de selección.

Se solicitó la autorización a la Dirección Ejecutiva del Hospital Belén de Trujillo para la ejecución del proyecto correspondiente, luego de la aceptación se procedió a obtener los números de historias clínicas en el departamento de estadística para luego proceder a:

1. Realizar la captación de las historias clínicas de los neonatos que cumplan con los criterios de selección según su pertenencia al grupo de casos y controles, por medio de muestreo aleatorio.
2. Registrar los datos pertinentes correspondientes a las variables en estudio; las cuales se incorporaron en la hoja de recolección de datos. (Anexo 1)

2.8 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos de las historias clínicas de interés para el estudio fueron registradas en una hoja diseñada por el autor en base a los objetivos propuestos y fueron procesados empleando el programa SPSS v.23.

Estadística Descriptiva:

Los resultados fueron presentados en cuadros de doble entrada con frecuencias absolutas y relativas que corresponden a los casos y controles y a la presencia o ausencia del factor de riesgo.

Para facilitar la comprensión de los resultados se adjuntaron gráficos de barras.

Estadística Analítica

Para determinar si existe asociación entre la presencia o ausencia del factor en el grupo de casos y controles se aplicó la prueba chi cuadrado (χ^2) para asociación de factores. Se consideró $P < 0.05$ como asociación significativa, para medir el nivel de asociación se calculó el OR; Si $OR > 1$ y está comprendido en el intervalo del 95% de seguridad se le asumió al factor propuesto como un factor de riesgo, cumpliendo con la hipótesis propuesta.

Estadígrafo de estudio:

Se utilizó el Odds Ratio (OR) para cuantificar la asociación entre la exposición y la presencia de enfermedad, en este caso los neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer que presentaron retinopatía del prematuro con el antecedente de haber recibido transfusión de paquete globular.

Para esto se utilizó el siguiente cuadro para el cálculo de Odds Ratio⁵⁰.

Tabla de 2x2 para calcular el ODDS RATIO			
	Casos (Neonatos Prematuros de Muy bajo al nacer con Retinopatía)	Controles (Neonatos Prematuros de Muy bajo al nacer sin Retinopatía)	
Expuestos (Transfusión de paquete globular)	a	b	a + b
No Expuestos (No transfusión de paquete globular)	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	n

Donde Odds Ratio:

$$OR = \frac{a \times d}{c \times b}$$

2.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS

La presente investigación contó con la autorización del Comité de Investigación y Ética del Hospital Belén de Trujillo y de la Universidad Privada Antenor Orrego. Debido a que en este estudio sólo se recolectaron datos de historias clínicas se tomó en cuenta la Declaración de Helsinki 2013 Numerales⁵¹: 7, 9, 23, 24 y 32 que hacen referencia a la confidencialidad y al uso de datos de las historias clínicas y la Ley General de Salud 26842⁵² Capítulo XV, el artículo 25 apartado c, el cual hace mención a la investigación médica.

III. RESULTADOS

Tabla N° 01:

Comparación de peso al nacer, edad gestacional y género entre neonatos con y sin ROP Hospital Belén de Trujillo periodo 2011 - 2015:

Características	ROP (n=82)	No ROP (n=164)	Significancia
Sociodemográficas			
Edad gestacional:			
- Promedio	28.4	31.45	T student: 2.08
- D. Estándar	2.3	2.6	p<0.05
Peso al nacer:			
- Promedio	1075	1291	T student: 2.26
- D. Estándar	223	178	p<0.05
Sexo:			
- Masculino	49(60%)	76(46%)	Chi cuadrado: 3.44
- Femenino	33(40%)	88(54%)	p>0.05

FUENTE: HOSPITAL BELEN TRUJILLO –Archivo historias clínicas: 2011 -2015.

Tabla N° 2:

Frecuencia de transfusión de paquete globular en prematuros con peso menor de 1500 gr. y retinopatía en el Hospital Belén de Trujillo periodo 2011 - 2015:

ROP	Antecedente transfusión sanguínea		Total
	Si	No	
Si	71 (87%)	11(13%)	82 (100%)

FUENTE: HOSPITAL BELEN TRUJILLO –Archivo historias clínicas: 2011-2015.

La frecuencia de transfusión de paquete globular en prematuros con peso menor de 1500 gr y retinopatía fue de $71/82= 87\%$.

Gráfico N° 1:

Frecuencia de transfusión de paquete globular en prematuros con peso menor de 1500 gr y retinopatía en el Hospital Belén de Trujillo periodo 2011 - 2015:

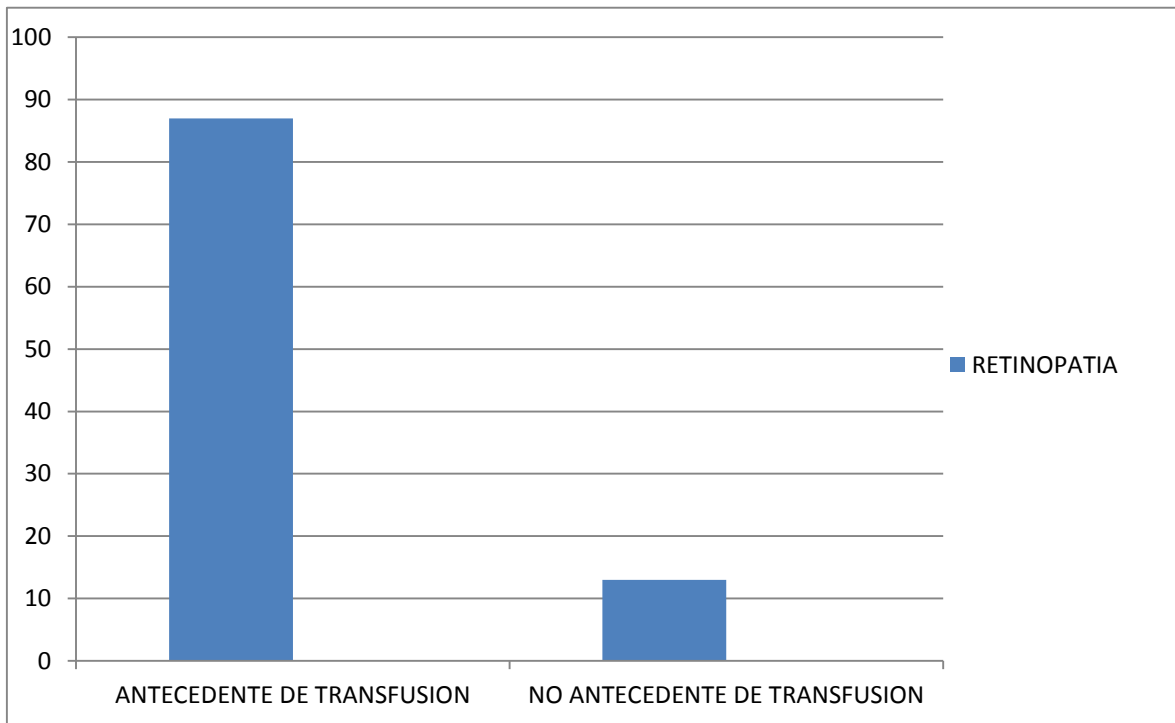


Tabla N° 3:

Frecuencia de transfusión de paquete globular en prematuros con peso menor de 1500 gr sin retinopatía en el Hospital Belén de Trujillo periodo 2011 - 2015:

ROP	Antecedente transfusión sanguínea		Total
	Si	No	
No	53 (32%)	111 (68%)	164 (100%)

FUENTE: HOSPITAL BELEN TRUJILLO –Archivo historias clínicas: 2011-2015.

La frecuencia de transfusión de paquete globular en prematuros con peso menor de 1500 gr sin retinopatía fue de $53/164= 32\%$.

Gráfico N° 2:

Frecuencia de transfusión de paquete globular en prematuros con peso menor de 1500 gr sin retinopatía en el Hospital Belén de Trujillo periodo 2011 - 2015:

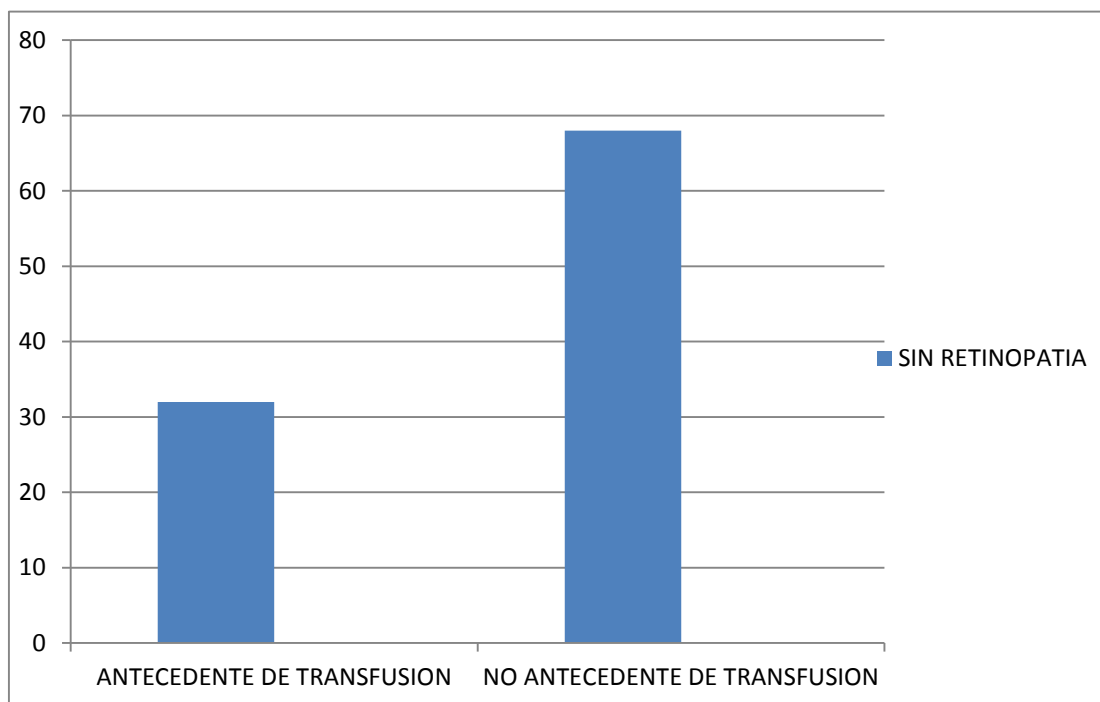


Tabla N° 4:

Transfusión de paquete globular como factor asociado a retinopatía en prematuros con peso menor de 1500 gr en el Hospital Belén de Trujillo periodo 2011 - 2015:

Antecedente de transfusión sanguínea	ROP		Total
	Si	No	
Si	71 (87%)	53 (32%)	124
No	11 (13%)	111 (68%)	122
Total	82 (100%)	164 (100%)	246

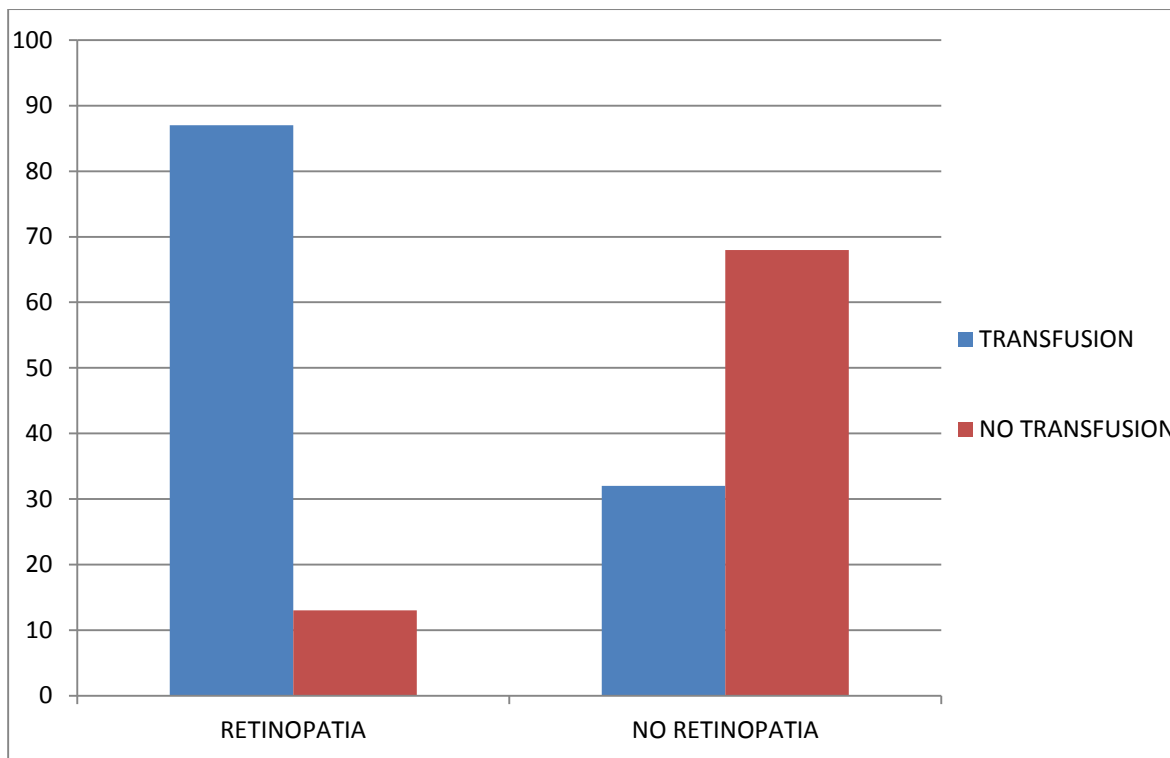
FUENTE: HOSPITAL BELEN TRUJILLO –Archivo historias clínicas: 2011 -2015.

- Chi Cuadrado: 119.4
- $p < 0.01$
- Odds ratio: 13.5
- Intervalo de confianza al 95%: (2.54; 21.26)

En el análisis se observa que la transfusión sanguínea se asocia con retinopatía a nivel muestral lo que se traduce en un odds ratio > 1 ; expresa esta mismo riesgo a nivel poblacional lo que se traduce en un intervalo de confianza al 95% > 1 y finalmente expresa significancia de estos riesgos al verificar que la influencia del azar es decir el valor de p es inferior al 1%; estas 3 condiciones permiten afirmar que esta variable es factor asociado a retinopatía en el contexto de este análisis.

Gráfico N° 3:

Transfusión de paquete globular como factor asociado a retinopatía en prematuros con peso menor de 1500 gr en el Hospital Belén de Trujillo periodo 2011 - 2015:



La frecuencia de antecedente de transfusión sanguínea en el grupo con retinopatía fue de 87% mientras que en el grupo sin retinopatía fue 32%.

IV. DISCUSIÓN

La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad vasoproliferativa, que afecta a recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacer^{1, 2}. La transfusión sanguínea es un procedimiento terapéutico basado en el aporte de los diferentes componentes sanguíneos^{30,31}. La hemoglobina fetal, a diferencia de la del adulto tiene mayor afinidad por el oxígeno, y las transfusiones en neonatos son con hematíes de donantes adultos, por lo que se incrementa el oxígeno libre circulante³⁴. El hierro libre puede catalizar la generación de especies de oxígeno-reativas, que pueden ser responsables del daño a la retina^{36,37,38}.

Podemos observar en nuestro estudio algunos datos representativos respecto a ciertas variables intervinientes como el peso al nacer y la edad gestacional, verificando diferencias significativas respecto a ellas en ambos grupos de estudio; observando la tendencia de menores promedios de ambas variables en el grupo que desarrollo retinopatía de la prematuridad. Estos hallazgos son coincidentes con los descrito por **Zepeda L, et al**⁴² en México en el 2014; **Lavalle A, et al**³⁷ en México en el 2005 y **Curbelo L, et al**⁴³ en Cuba en el 2015; quienes tampoco registraron diferencias respecto a peso al nacer y edad gestacional entre neonatos con y sin retinopatía. Estos hallazgos resultan teóricamente factibles considerando la mayor vulnerabilidad de los neonatos con menor peso y mayor prematuridad

En relación a la valoración de las frecuencias de antecedente de transfusión sanguínea, en primer término en el grupo de casos, encontramos que de los 82 neonatos, el 87% presentaron esta exposición de riesgo. Se registró por otra parte que de los 164 neonatos sin retinopatía de la prematuridad, solo el 32% registró el antecedente de transfusión.

En relación a los referentes bibliográficos previos podemos mencionar a **Flores G, et al** en México en el 2011 quienes determinaron algunos factores de riesgo asociados a la retinopatía del prematuro revisaron 112 casos con retinopatía y 95 sin

ella observando que la frecuencia de antecedente transfusional estuvo presente en el 83% de los casos y únicamente en el 62% de los controles ($p < 0.05$)⁴⁰.

Por otro lado tenemos el estudio de **Zepeda L, et al** en México en el 2014 quienes precisaron la influencia de determinadas variables en la aparición de retinopatía de la prematuridad en un diseño de casos y controles; de 59 recién nacidos encontrando que la frecuencia de antecedente transfusional fue de 82% en el grupo de casos y solo 52% en los controles ($p < 0.05$)⁴².

Precisando el riesgo muestral que conlleva el antecedente de transfusión sanguínea en relación al desarrollo de la retinopatía de la prematuridad; el cual se expresa como un odds ratio de 13.5; que al ser expuesto al análisis estadístico con la prueba chi cuadrado verifica su presencia en toda la población al tener gran significancia estadística ($p < 0.01$); lo cual nos permite concluir que existe asociación de riesgo entre las variables en estudio.

Cabe mencionar las tendencias descritas por **Lavalle A, et al** en México en el 2005 quienes precisaron los factores de riesgo de la retinopatía del niño prematuro; en 16 neonatos con retinopatía y 41 sin ésta; observando asociación significativa entre el antecedente de transfusión de paquete globular y el riesgo de retinopatía ($OR = 4.7, p < 0.05$)³⁷.

Cabe hacer referencia las conclusiones a las que llegó **Chávez B, et al** en México en el 2012 quienes precisaron los antecedentes perinatales asociados a retinopatía del prematuro en un diseño retrospectivo y descriptivo en 83 neonatos prematuros, encontrando que la transfusión sanguínea es factor de riesgo para este desenlace ($OR = 4.3120; IC 95\% 1.177 - 15.788; p < 0.05$)⁴¹.

Finalmente es de resaltar lo encontrado por **Curbelo L, et al** en Cuba en el 2015 quienes en un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo

caracterizaron factores asociados a retinopatía del prematuro en 89 pacientes, observando asociación significativa entre al antecedente de transfusión y el riesgo de retinopatía de la prematuridad ($p < 0.05$)⁴³.

Estos hallazgos se deben por el mecanismo de como la transfusión sanguínea contribuye a la retinopatía del prematuro, ya que después de la transfusión del paquete globular, el hierro libre que no se une a la transferrina aumenta significativamente, permaneciendo en su forma ferrosa, producto de la reducción de hierro férrico y la hipoactividad de la ferroxidasa, teniendo efectos tóxicos en los vasos inmaduros de la retina periférica por la producción de radicales libres de oxígeno^{48, 49}.

V. CONCLUSIONES

1. La frecuencia de transfusión de paquete globular en prematuros con peso menor de 1500 gr y retinopatía fue 87%.
2. La frecuencia de transfusión de paquete globular en prematuros con peso menor de 1500 gr sin retinopatía fue 32%.
3. La transfusión de paquete globular está asociada a retinopatía en prematuros con peso menor de 1500 gr con un odds ratio de 13.5 el cual fue significativo.
4. La edad gestacional y el peso al nacer fueron significativamente menores en el grupo con retinopatía respecto al grupo sin retinopatía.

VI. RECOMENDACIONES

1. Es conveniente verificar la tendencia descrita en nuestra serie a través de la realización de nuevos estudios multicéntricos con mayor muestra poblacional prospectivos con la finalidad de realizar un mejor control de las variables intervinientes.
2. Considerando que la transfusión sanguínea es una práctica común y una necesidad frecuente en este grupo específico de pacientes, una revisión de la pertinencia de su empleo con valoración de riesgo beneficio debiera incluirse de manera previa a la indicación médica de transfusión sanguínea.
3. Nuevos estudios precisando la influencia de otras características de la práctica transfusional debieran explorarse respecto a su influencia en la aparición de retinopatía tales como el número de paquetes globulares y el momento de la transfusión.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zamorano C, Salgado M; Factores de riesgo asociado a retinopatía del prematuro; Gaceta Médica de México. 2012; 148:19-25.
2. Gutiérrez CI, Vergara E, Rojas P, Labrin C; Prevalencia de la Retinopatía de la Prematuridad (ROP) en el Hospital Regional Docente Las Mercedes de Chiclayo durante los años 2007 – 2009; Rev. Peru. Pediatr. 2012; 65(1): 7-13
3. Wang Z, Gao P, Li Y; Postnatal weight gain in very low birth weight infants in Beijing and the risk of retinopathy of prematurity; Int J Ophthalmol. 2015; 8(6): 1207-1210
4. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn J, Cousens S, Mathers C, Black R. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. The Lancet. Published online October 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61698-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61698-6):1-11
5. Mena P, Díaz M; Factores nutricionales en la retinopatía del prematuro; Arch. Argent. Pediatr. 2011; 109(1): 42-48
6. Velásquez J, Mejía D, Sauzo N; Retinopatía del Prematuro en El Hospital Nacional Doctor Mario Catarino Rivas de Honduras. REV. MED. HONDUR 2012; 80(2): 47-52
7. Vidal D, Lasso D, Ordoñez S, Acosta F, Marchan A. Retinopatía del prematuro: caracterización de la población y factores asociados. Revista Facultad Ciencias de la Salud. Universidad del Cauca 2013: (15) 4
8. Reyes C, Campuzano M, Pardo R. Prevalencia de la retinopatía en el prematuro. Arch Inv Mat Inf 2011; III (3):132-37.
9. Tokuhira Y, Yoshida T, Nakabayashi Y, Nakauchi S. Reduced oxygen protocol decreases the incidence of threshold retinopathy of prematurity in infants of <33 weeks gestation. Pediatr Int. 2009; 51(6):804-6.

10. VanderVeen D, Zupancic J. Retinopathy of Prematurity. In: Cloherty J, Eichenwald, E, Stark A. Manual of Neonatal Care 6th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2008. 640-644
11. Fajolu I, et al. Retinopathy of prematurity and associated factors in Lagos, Nigeria. *Paediatrics and International Child Health*. 2015; 35(4): 324-328.
12. Cernichiaro L, Olguin F, Henaine A, Garcia G, Quiroz H, Martinez M. New insights in diagnosis and treatment for Retinopathy of Prematurity. *Int Ophthalmol*. 2016; 10:1007
13. Gharaibeh A, Khassawneh M, Khriesat W, Khriesat W, Alkhatib S, Migdadi Y. Adopting Western Retinopathy of Prematurity Screening Programs in Eastern Countries, are we Screening Properly? *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2011; 18(3):209-13.
14. Zamorano C, Salgado M. Factores de riesgo asociado a retinopatía del prematuro. *Gaceta Médica de México*. 2012;148:19-25
15. Li W, He L, Liu X, Wang Y. Analysis of risk factors for retinopathy of prematurity. *Int J Ophthalmol* 2011; 4(6):631–33.
16. Díaz M, Cruzado D. Factores de riesgo neonatales asociados a retinopatía de la prematuridad. *Revista Peruana de Epidemiología*. 2012; 16 (2): 127-130
17. Lazo J, Rivera M. Incidencia y factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro. *Nicaragua Pediátrica*. 2013; 3 (1): 12-16.
18. Bouzas L, Bauer G, Novali L, Dilger A, Falbo J, Díaz González L, et al. Why is retinopathy of prematurity the most frequent cause for neonatal admissions in a large NICU referral center of Argentina? *Pediatr Res* 2012: Abstract.
19. Gonzales J. Retinopatía del prematuro. *Revista médica de Costa Rica y Centro América*. 2011; (596):45-48.
20. Benítez T, Sepúlveda C, Lomuto G, Bauer L, Galina L, Bouzas A, et al. Severe retinopathy of prematurity in Argentina. A national survey of recent incidence and neonatal care practices. *Pediatr Res* 2011; 55:531A.

21. Pediatrics AAP. Guidelines for Perinatal Care. 5th ed: American Academy of Pediatrics, and The American College of Obstetricians and Gynecologists; 2012.
22. Hartnett E, Lane R; Effects of oxygen on the development and severity of retinopathy of prematurity; Aapos. 2013; 17(3): 229–234.
23. McColm J, Cunningham S, Wade J, Sedowofia K, Gellen B, Sharma T. Hypoxic oxygen fluctuations produce less severe retinopathy than hyperoxic fluctuations in a rat model of retinopathy of prematurity. *Pediatr Res* 2012; 55:107-13.
24. Pierce E, Foley E, Smith L. Regulation of retinal vascular endothelial growth factor by hyperoxia and hypoxia: A possible etiology for retinopathy of prematurity. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 2010; 36:S871.
25. Hellstrom A, Engstrom E, Hard A. Postnatal serum insulin-like factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2013; 112:1016–20.
26. Ricci B. Oxygen-induced retinopathy in the rat model. *Doc Ophthalmol* 2010; 74:171–7.
27. Decaro J. *Medicina Transfusional Neonatal*. Montevideo: Manual Moderno; 2010: 18-24.
28. Orkin S, Nathan D, Ginsburg D, Look A, Fisher D, Lux S. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. 8^a ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2014: 1128.
29. Valieva O, Strandjord T, Mayock D, Juul S. Effects of Transfusions in Extremely Low Birth Weight Infants: A Retrospective Study. *J Pediatr*; 2009: 155(3): 331–37.
30. Hubbler A, Knotte K, Kauf E, Barz D, Schlenvoigt D, Schramm D. Does insulin-like growth factor 1 contribute in red blood cell transfusion to the pathogenesis of retinopathy of prematurity during retinal neovascularization? *Biol Neonate*. 2011; 89: 92-8.
31. Roseff SD, Luban NLC, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion*. 2011; 42: 1398-413.

32. Brooks S, Marcus D, Gillis D, Pirie E, Johnson M, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: A prospective, randomized study. *Pediatrics*. 2011; 104: 514-8.
33. Cooke R, Clarke D, Hickey M, Weindling A. The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr*. 2011; 152: 833-6.
34. Edgren G. Duration of red blood cell storage and survival of transfused patients (cme). *Transfusion* 2011; 50: 1185–1195.
35. Christensen D. Is “transfusion-associated necrotizing enterocolitis” an authentic pathogenic entity? *Transfusion* 2011; 50: 1106–1112.
36. Kim D. Storage lesion: role of red blood cell breakdown. *Transfusion* 2011; 51: 844–851.
37. British Committee for Standards in Haematology. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol*. 2011; 124: 433-53.
38. Amendments and corrections to the Transfusion guidelines for neonates and older children (BCSH, 2004a) and to the Guidelines for the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol*. 2011; 136:514-6.
39. Lavalle A, Flores G, Solares M. Risk factors associated to retinopathy of prematurity. *Rev Mex Pediatr* 2005; 72(5); 221-225.
40. Flores G, Barrera C Fuente M. Retinopathy of prematurity. Determination of some risk factors. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011; 6 (9): 3-9.
41. Chávez B, Rojas O. Antecedentes Perinatales para Retinopatía del Prematuro en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2012; 29(2); 72-76.
42. Zepeda L, Padilla H, Aguirre O. Factores de riesgo en la Retinopatía del Prematuro en UCINEX del Hospital Civil de Guadalajara. *Revista Médica* 2014 5(4):189-194.
43. Curbelo L, Durán R, Villegas D. Retinopathy of prematurity. *Revista Cubana de Pediatría*. 2015; 87(1):69-81.

44. Zimmermann C, Fortes F, Tartarella M, Zin A, Dorneles J. Prevalence of retinopathy of prematurity in Latin America. *Clin. Ophthalmology* 2011; 5: 1687-1695
45. Hwang JH, Lee EH, Kim E; Retinopathy of Prematurity among Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea: Incidence, Treatment, and Risk Factors; *J Korean Med Sci* 2015; 30: S88-94.
46. OPS (1995), CIE-10. Clasificación estadística internacional de las enfermedades y Problemas relacionados con la salud. Decima Revisión. 1(554):1169-1168-26
47. Instituto Nacional Materno Perinatal, Departamento De Anatomia Patologica Y Patologia Clinica, Servicio De Patologia Clinica. Unidad De Hemoterapia Y Banco De Sangre. Manual de Hemoterapia. Lima; 2008; 1: 9-12.
48. Legrá N, Ríos B, Dueñas B, López R, Gutierrez M, Lugones. Caracterización de la retinopatía de la prematuridad en neonatos con factores de riesgo. *MediSur* 2011; 9(6): 13-21.
49. Cenk A, Seza I, Hekimoglu E, Demirel N, Yagmur A; The Incidence and Risk Factors of Severe Retinopathy of Prematurity in Extremely Low Birth Weight Infants in Turkey; *Med Sci Monit*, 2014; 20: 1647-1653
50. Pértegas Díaz, S., Pita Fernández, S Cálculo del tamaño muestral en estudios de casos y controles. *CAD ATEN PRIMARIA* 2002; 9: 148-150
51. Asociación Médica Mundial (AMM). World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. General Assembly 64th, Fortaleza, Brazil, October 2013.
52. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2006.

VIII. ANEXOS

ANEXO N° 01

Transfusión de paquete globular asociado a retinopatía del prematuro en neonatos de muy bajo peso al nacer en el Hospital Belén de Trujillo en el periodo 2011-2015.

PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Edad gestacional: _____

1.3. Peso al nacer: _____

1.4. Sexo: _____

II. DATOS DE LA VARIABLE DEPENDIENTE:

Retinopatía del prematuro: Si () No ()

III. DATOS DE LA VARIABLE INDEPENDIENTE:

Antecedente de transfusión de paquete globular: Si () No ()

Número de transfusiones: _____