



# HEMOVIGILANCIA EN EL PERU

Dr. Jose Fuentes Rivera Salcedo

- Doctor en Medicina
- Profesor Principal de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos

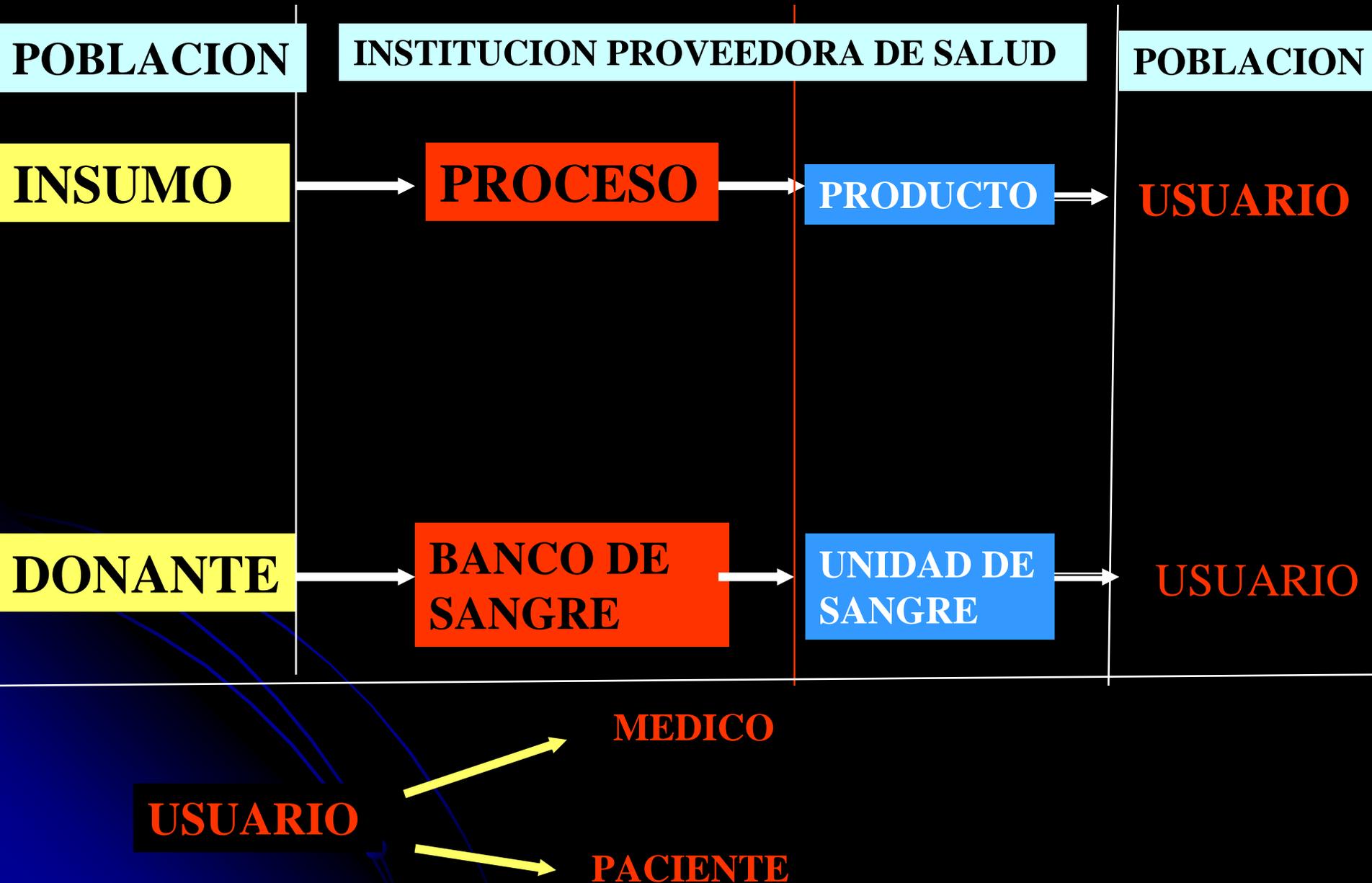
# EXPERIENCIA PERUANA



# Glosario de términos

- **Banco de sangre o Centros Hemodadores-(art. 14)**”Son organizaciones que realizan donación control, conservación y distribución de sangre.
- **Centros de hemoterapia tipo II. ò Bancos de sangre hospitalarios-(art.13)** “son organizaciones de salud que realizan directamente la obtención ,control conservación y aplicaciones (transfusión)
- **Centros de hemoterapia tipo I.-(art.13)** “son organizaciones de salud que realizan directamente la conservación y aplicación de la sangre y hemocomponentes.

# CICLO DE PRODUCCION



**Ciclo de Producción**



Informada y comprometida

Manual de uso adecuado de la sangre

**Donación Altruista**

**Informática**

**Uso Adecuado**

Plan Nacional de donación voluntaria

Manual de Gestión de la calidad

**Procesamiento Centralizado y Distribución**

- Registro
- Autorización
- Sello de calidad

**LEY 26454**  
**PRONAHEBAS**  
**Mayo 25 de 1995**

**Orden público e interés nacional la  
obtención, donación, conservación,  
transfusión y suministro de sangre.**

# COMPETENCIA

- Art.2 El Ministerio de Salud ,es el organismo competente de la aplicación de la ley a través de la creación de un Programa Nacional de Hemoterapia y Bancos de sangre

- Art.3 Ley 26454

“EL PROGRAMA NACIONAL DE HEMOTERAPIA Y BANCOS DE SANGRE COMO ORGANO COMPETENTE DEL MINISTERIO DE SALUD.....”

# OBJETIVOS

- **SEGURIDAD**
- **OPORTUNIDAD**
- **CALIDAD**

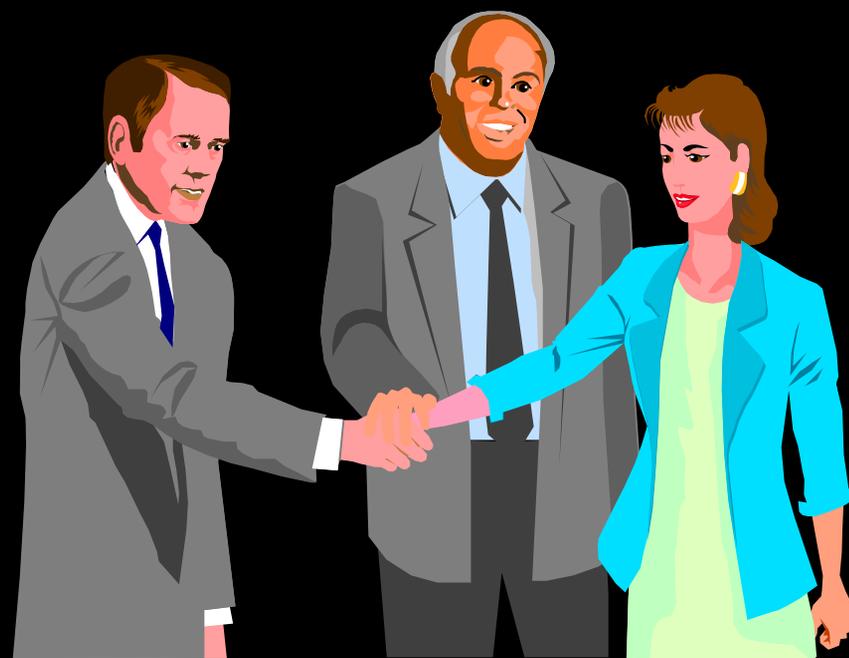


# ***MINSA-PRONAHEBAS***

## **PROPOSITOS :**

- NORMAR.**
- COORDINAR.**
- SUPERVISAR.**
- EVALUAR.**

***“SANGRE SEGURA Y  
OPORTUNA”***



**PRONAHEBAS**

**DIRECCION REGIONAL DE SALUD**

**INSTITUCION DE SALUD**

**RESPONSABLE DE CALIDAD**

**COMITÉ TRANSFUSIONAL**

**CENTRO DE HEMOTERAPIA**

**USUARIO**

# HACIA LA OBTENCION DE SANGRE SEGURA

- **Promoción de la donación de sangre voluntaria y habitual –PLAN DE DONACION VOLUNTARIA**
- **Adecuada selección del donante –MANUAL DE GESTION DE LA CALIDAD**
- **Técnicas óptimas de pesquisaje de infecciones-NORMAS DE PRUEBAS OBLIGATORIAS**
- **Indicación médica científica y racional de la transfusión – MANUAL DE USO RACIONAL DE SANGRE Y HEMOCOMPONENTES**
- **Informatización de la gestión –PROGRAMA CELICA**
- **Aseguramiento de la calidad- MANUAL DE GESTION DE LA CALIDAD**
- **Funcionamiento óptimo del COMITÉ DE TRANSFUSIONES HOSPITALARIO**

# Concepto de Hemovigilancia



La Hemovigilancia es un sistema que permite la detección, registro y análisis de la información relativa a los efectos adversos o inesperados que se manifiesta en **donantes o en los receptores.**

**Abarca toda la cadena transfusional**, comenzando por la selección de los donantes, la extracción de sangre, las complicaciones de la donación, el procesamiento y análisis de los componentes sanguíneos y finalmente, la transfusión y los efectos adversos e inesperados que puede presentar el receptor.

**Promoción de la donación voluntaria de sangre o componentes**

**Selección médica del donante**

**Materiales de la extracción de la sangre (bolsas, agujas)**

**Clasificación del grupo de sangre**

**Pesquisa de infecciones, según normas y algoritmo**

**Fraccionamiento de componentes**

**Almacenamiento en el Banco**

**Transportación a los Servicios de Transfusión**

**Transportación a los Laboratorios de Producción**

**Almacenamiento en los Servicios de Transfusión**

**Control de inventario**

**Indicación médica: Urgente, No Urgente, Volumen, Tiempo**

**Pruebas de compatibilidad Donante - Receptor**

**Verificación del grupo sanguíneo Donante - Receptor**

**Identificación del Receptor (Nombre y Apellidos)**

**Manipulación e infusión**

**Prueba biológica**

**Vigilancia transfusional**

**Vigilancia post - transfusional**

**Conservación de muestras del Donante - Receptor**

**BUENAS**  
**PRÁCTICAS EN**  
**TODAS LAS**  
**ETAPAS DE LA**  
**RUTA CRÍTICA**

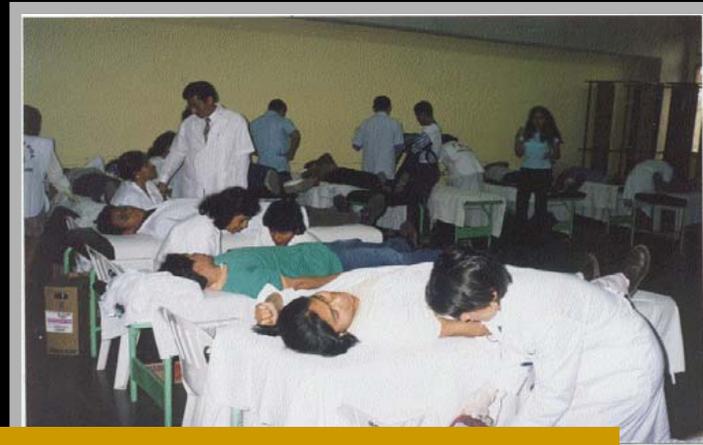
# UNIDADES DE SANGRE CON MARCADORES POSITIVOS % POR TIPO DE PATOGENO PERU 2000-2006

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
N° de donaciones	332,800	347,250	149,077	145,665	183,489	179,721	178,888
VIH	0.12	0.10	0.34	0.27	0.40	0.34	0,43

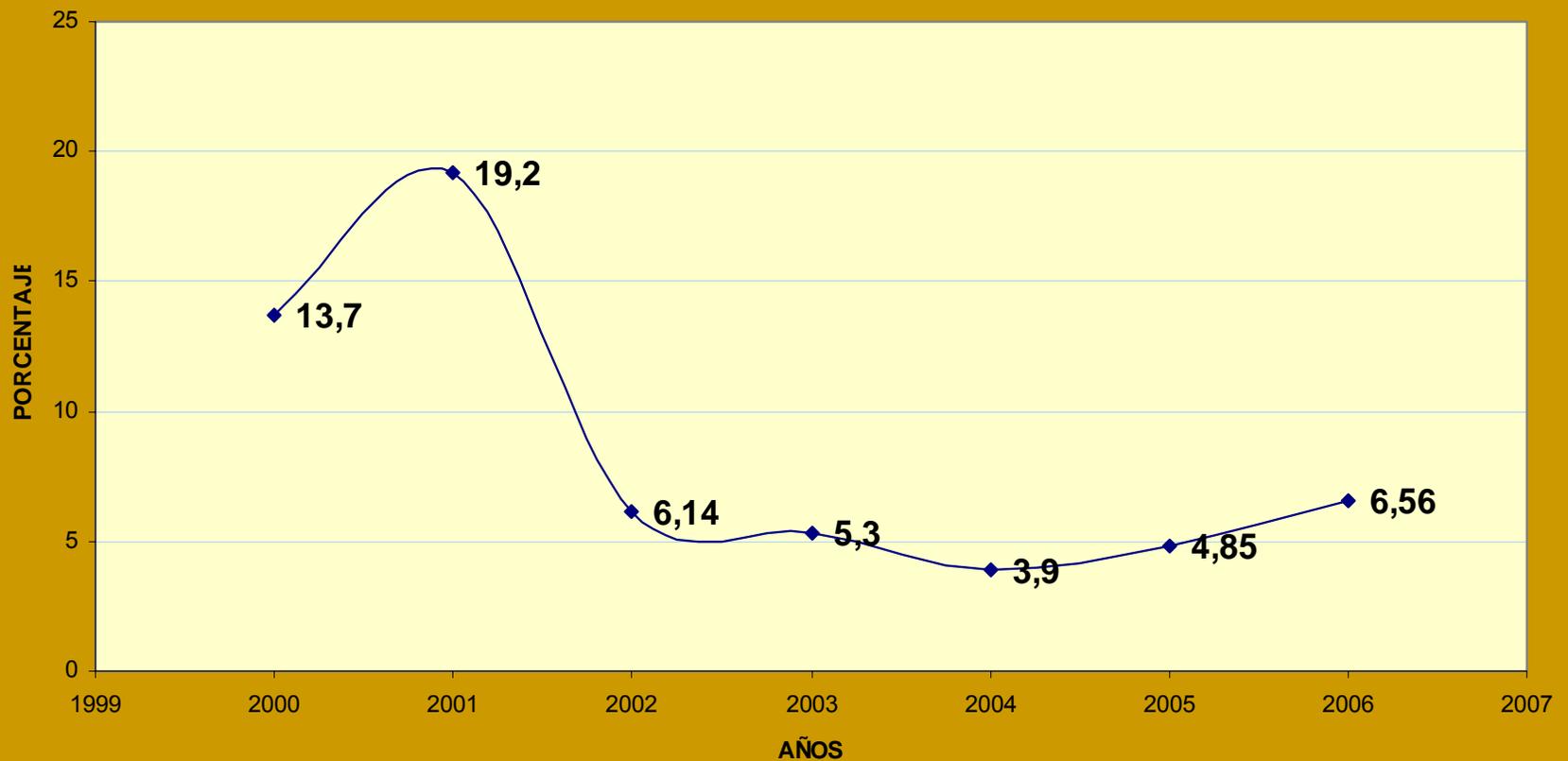
# UNIDADES DE SANGRE CON MARCADORES POSITIVOS % POR TIPO DE PATOGENO PERU 2000-2006

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
<b>VIH</b>	0.12	0.10	0.34	0.27	0.40	0.34	0,43
<b>HBsAg</b>	0.85	0.82	0.42	0.62	0.46	0.44	0.40
<b>HCV</b>	0.30	0.50	0.67	0.55	0.71	0.38	0,94
<b>HTLVI - II</b>	0.86	0.99	0.92	0.59	0.93	0.50	1,20
<b>CORE</b>	4.8	4.9	4.3	3.66	3.56	2.50	4,58
<b>SIFILIS</b>	0.97	0.89	1.29	1.58	1.15	0.44	1,28
<b>CHAGAS</b>	0.20	0.29	0.26	0.84	0.48	0.16	0,57

# DONACION VOLUNTARIA



PORCENTAJE DE DONANTES VOLUNTARIOS 2000-2006





## REQUERIMIENTO DE SANGRE 2006

**540,000 UNIDADES / AÑO**  
**(2% TOTAL POBLACION)**

**UNIDADES DE SANGRE COLECTADAS**  
**4178,888 UNIDADES / AÑO**  
**(33% de la necesidad)**

**DEFICIT 361,112 UNIDADES (67%)**

	DIRESAS	POBLACIÓN	DEMANDA POTENCIAL (2%)	OFERTA REAL
1	Amazonas	164818	3296	354
2	Ancash	1154523	23090	2030
3	Apurímac	585934	11719	710
4	Arequipa	1139599	22792	8310
5	Ayacucho	581656	11633	714
6	Cajamarca	1550132	31003	1308
7	Cusco	1252201	25044	1891
8	Huancavelica	468161	9363	276
9	Huanuco	844649	16893	601
10	Ica	720691	14414	1667
11	Junín y Pasco	1572441	31449	2294
12	Lambayeque	1151411	23028	6785
13	La Libertad	1573106	31462	10196
14	Loreto	943807	18876	691
15	Madre de Dios	107664	2153	308
16	Moquegua	167251	3345	491
17	Piura	1710790	34216	4681
18	Puno	1313571	26271	1732
19	San Martín	788195	15764	868
20	Tacna	317619	6352	1646
21	Tumbes	215634	4313	265
22	Ucayali	468922	9378	967
		<b>TOTAL</b>	<b>375856</b>	<b>49185</b>
23	Lima	8.968.279	179.366	130.103

# PERU 2006

UNIDADES EXTRAIDAS 178,400

**VOLUNTARIA: 6.56%**

**POSITIVIDAD: 9.40%**

**CORE 4.58%**

VIH 0.43%

FRACCIONADAS 143,451

TRANSFUNDIDAS 9,987

ELIMINADAS 3,800



# MODELO COLOMBIANO.....

## HEMOVIGILANCIA

**“ Monitoreo epidemiológico de los indicadores trazadores de seguridad transfusional en la red de bancos de sangre, donación, pruebas, control de calidad, indicación de sangre y componentes, reacciones adversas a la transfusión y a la donación.”**

### Productos

- Comportamiento de la enfermedad de Chagas en individuos residentes en Colombia, durante período enero 1997 a julio 2001
- Control de la Enfermedad de Chagas en bancos de sangre de Colombia
- Epidemiología de la hepatitis C Bancos de sangre
- Evaluación de Curriculum Postgrado Hematología y banco de sangre
- Frecuencia de Grupos Sanguíneos y factor Rh en donantes de sangre Colombia 1996
- Importancia del tamizaje serológico en la seguridad transfusional
- Los Bancos de Sangre en la vigilancia en Salud Pública de enfermedades transmitidas por sangre
- Política Nacional en Bancos de Sangre
- Tamizaje de enfermedad de Chagas en Bancos de sangre de Colombia, 2003
- Tamizaje de enfermedades infecciosas en bancos de sangre, Colombia 1995.



# El Programa de Hemovigilancia (PHV)

El Programa de Hemovigilancia (PHV) es el conjunto de medidas que, una vez implementadas, permite detectar, registrar y analizar, la información relativa a los efectos adversos e inesperados de la donación y transfusión sanguínea. El objetivo fundamental es aumentar los niveles de calidad y seguridad de la transfusión sanguínea, en toda la cadena transfusional, teniendo en cuenta todos los efectos adversos que pueden producirse desde la extracción hasta la transfusión, pasando por el fraccionamiento y la preparación de los componentes sanguíneos



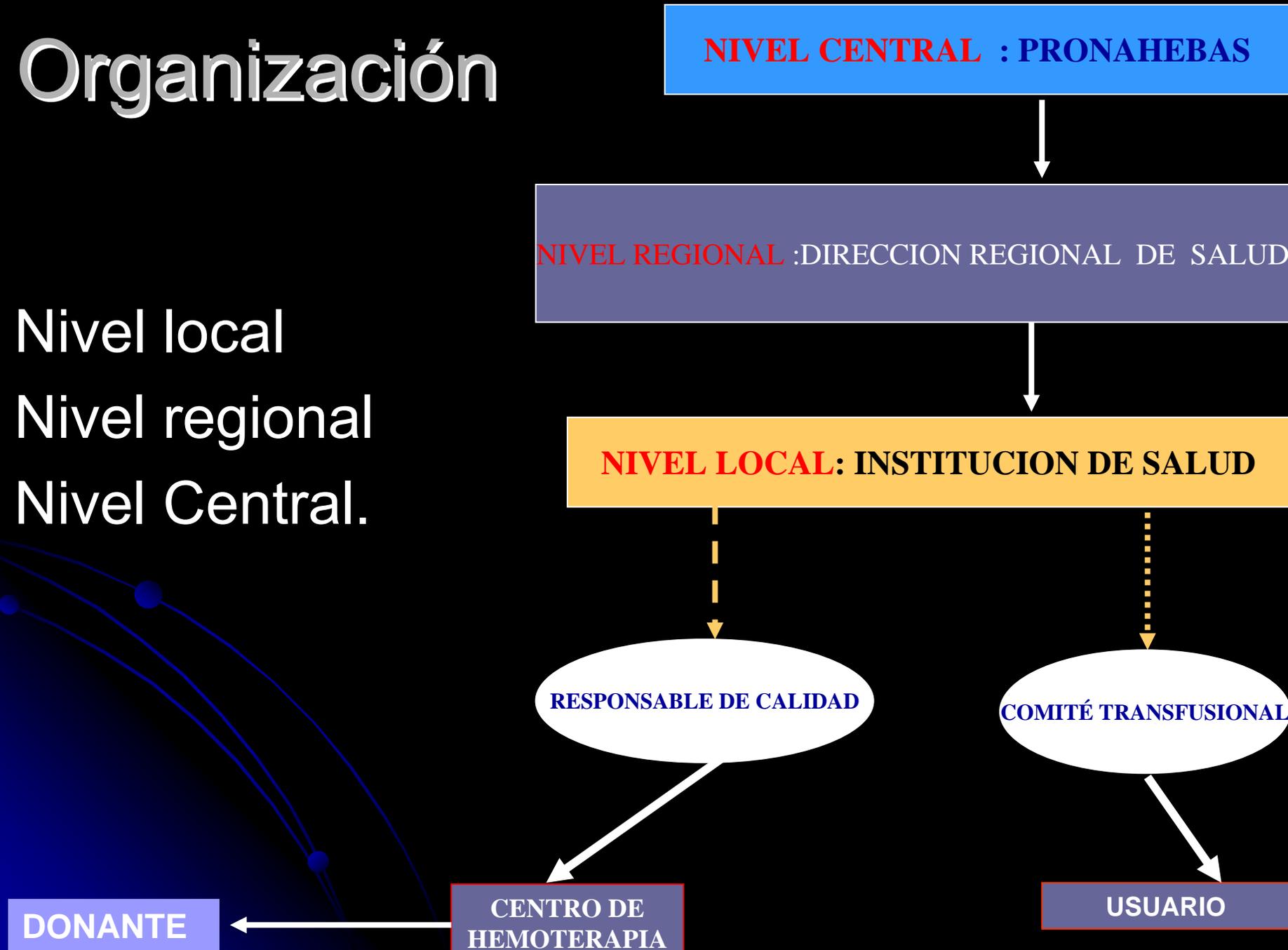
# Dicho objetivo se consigue a través de:

- - Proveer a la comunidad médica información real sobre incidentes relacionados con la transfusión.
- - Crear las medidas correctoras para evitar la recurrencia de algunos efectos o errores en la cadena transfusional.
- - Alertar a los Servicios de Hemoterapia sobre efectos adversos que tengan que ver con más de un individuo, tales como, enfermedades infecciosas o anomalías en la bolsa de sangre, en las soluciones o en el material o equipos empleados para el procesamiento de la sangre.



# Organización

- Nivel local
- Nivel regional
- Nivel Central.



# FUNCIONES DEL PROGRAMA

1. Las funciones del PHV son: **La recepción de datos y elaboración del registro nacional** que se efectuará a partir de los formularios elaborados
2. **La evaluación y análisis de datos** con criterios unificados con el fin de poder homogeneizar toda la información.
3. **La difusión del programa a toda la red asistencial del Estado.**
4. **La gestión y estudio de la información generada**, elaboración de informes y difusión de los mismos a la comunidad científica.





# PRINCIPIOS



## Principio de voluntariedad

Todos los Centros de Hemoterapia deben participar como parte de la responsabilidad profesional.

## Principio de confidencialidad

Se garantiza la confidencialidad total de la información y de las personas emisoras de la misma. El PHV se compromete a vigilar la seguridad de los datos recogidos garantizando la integridad y confidencialidad de los mismos durante todo el proceso de transferencia de los mismos. No facilitará a ninguna persona ni organización detalles de casos individuales.

## Principio de no punibilidad

El PHV se establece con el objetivo de obtener información global sobre los incidentes relacionados con la transfusión sanguínea. Ello nos permitirá conocer los puntos débiles a nivel general, de la cadena transfusional y actuar en consecuencia. En ningún caso se podrá actuar desde el PHV a nivel particular, ya que no llegará al PHV información alguna sobre la persona o Centro que envió la notificación del incidente. Sin embargo una ventaja importante de la implantación de un Programa de Hemovigilancia, es que el conocimiento que tiene individualmente cada Centro sobre los incidentes acaecidos en su medio, se incrementa, lo que permite actuaciones locales por parte de los propios responsables, cuando lo estimen oportuno.

# SISTEMA DE NOTIFICACIÓN.

## PERSONAL INVOLUCRADO EN EL CIRCUITO DE NOTIFICACIÓN

En cada fase del circuito, los responsables de la notificación serán:

- El médico responsable de la transfusión.
- El médico responsable de la hemovigilancia en el Centro de Hemoterapia hospitalario.
- El médico responsable de la hemovigilancia en la DISA o DIRESA según corresponda.
- La persona responsable del Registro de Hemovigilancia del nivel central.



# COMPONENTES SANGUÍNEOS OBJETO DE NOTIFICACIÓN

- Los componentes sanguíneos objeto de notificación serán:
  - Hematíes
  - Plaquetas
  - Plasma
  - Crioprecipitado
  - Otros



# DOCUMENTOS DE NOTIFICACIÓN

*Los documentos que se cumplimentarán en cada caso serán:*

Formulario 1. Notificación inicial de reacción transfusional.

Formulario 2. Notificación inicial de un incidente relacionado con la transfusión.

Formulario 3. Notificación de un incidente relacionado con la donación.

Formulario 4. Notificación de un incidente relacionado con la preparación de componentes sanguíneos.

Formulario 5. Error en la administración de componentes.

Formulario 6. Reacciones hemolíticas agudas y retardadas.

Formulario 7. Reacción alérgica/anafiláctica.

Formulario 8. Contaminación bacteriana.

Formulario 9. Edema pulmonar: cardiogénico y no cardiogénico.

Formulario 10. Púrpura postransfusional.

Formulario 11. Enfermedad del injerto contra el huésped.

Formulario 12. Infección postransfusional vírica.

Formulario 13. Reacción febril y/o hipotensiva.

Formulario 14. Hemosiderosis transfusional.

Formulario 15. Incidentes sin efecto/Casi incidentes.



# Formulario 1.

## Notificación inicial de reacción transfusional

- Este formulario será llenado por el médico responsable de la transfusión sanguínea cuando se produzca el incidente.
- Deberá ser enviado al Centro de Hemoterapia preferiblemente ,en un plazo no superior a las 24 horas.
- Se enviarán al Centro de Hemoterapia aquellas muestras necesarias para el diagnóstico.
- En este cuestionario se indican las más utilizadas pero pueden ser modificadas, según protocolo de cada Centro.



## Formulario 2.

# Notificación inicial de un incidente relacionado con la transfusión.

- Una vez que el Centro de Hemoterapia recibe el formulario iniciará las investigaciones oportunas para realizar el diagnóstico. Al mismo tiempo, y en un plazo preferiblemente no superior a las 72 horas, se enviará a la DISA o DIRESA la notificación inicial del incidente

- Los *incidentes relacionados, o sospechosamente relacionados, con la transmisión de enfermedades infecciosas, con la calidad y seguridad de los componentes, o aquellos que pudieran implicar a más receptores deberían notificarse, tan pronto como sea posible.*



## Formulario 3.

### Notificación de un incidente relacionado con la donación.

Cualquier incidente relacionado con la donación de sangre o componente sanguíneo que aparece las 12 horas post donación.



## Formulario 4.

### Notificación de un incidente relacionado con la preparación de componentes sanguíneos.

- Cualquier incidente relacionado con la preparación, conservación y distribución de componentes sanguíneos que pudiera producir un deterioro de los productos destinados a la transfusión.



## Formulario 5.

### Error en la administración de componentes.

Episodio en que a un paciente se le transfunde un componente sanguíneo que no cumple los requisitos idóneos o que estaba destinado a otro paciente.



## Formulario 6.

# Reacciones hemolíticas agudas y retardadas

- Son reacciones transfusionales debidas a la lisis o destrucción acelerada de los hematíes transfundidos. La hemólisis puede ser de tipo **inmune** (anticuerpos en el receptor o en el donante que reaccionan con antígenos presentes en el donante, o receptor, respectivamente) o **no inmune** (de origen *químico*, por la infusión de soluciones hipotónicas, *mecánicas* por exceso de presión en la administración de la transfusión, por *congelación*, por *contaminación bacteriana*, etc.). Las reacciones hemolíticas agudas características, son las producidas como consecuencia de transfusiones ABO incompatibles.



## Formulario 7. Reacción alérgica/anafiláctica

Se tratan de reacciones transfusionales agudas que aparecen durante las 24 horas siguientes a la transfusión de cualquier componente sanguíneo y que evolucionan con signos y síntomas característicos de alergia o anafilaxia.

### Clínica:

Formas **leves**: fundamentalmente manifestaciones cutáneas como urticaria, eritema, prurito.

Formas **graves**: broncoespasmo que cursa con disnea, roncus, sibilancias, estridor laríngeo, manifestaciones digestivas como náuseas o diarrea, manifestaciones cardíacas como hipotensión, taquicardia, arritmia, síncope o parada cardiorrespiratoria.

### Laboratorio:

Investigar si el paciente presenta un déficit de IgA y anticuerpos anti-IgA. Recordar que transfusiones recientes, pueden aumentar los niveles reales de IgA.



## Formulario 8. Contaminación bacteriana

Aparición en el receptor de una transfusión sanguínea de una infección bacteriana transmitida por el componente transfundido.

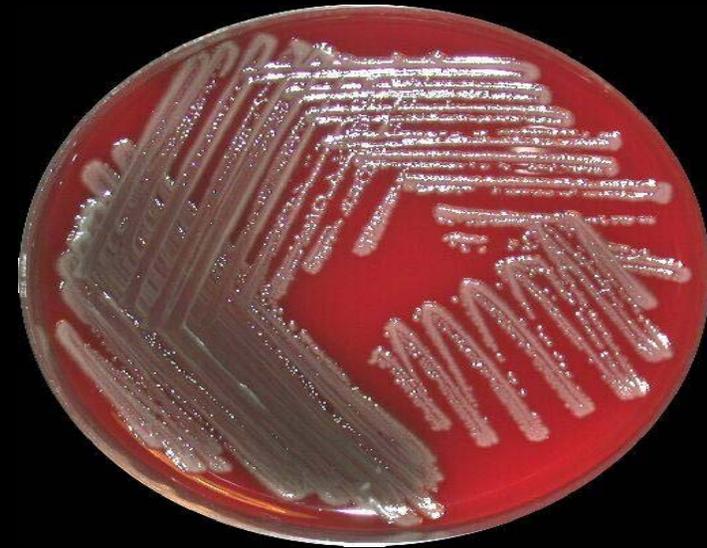
### **Clínica:**

Aparición en las, habitualmente, 24 horas siguientes a la transfusión sanguínea, de un cuadro de fiebre, taquicardia, escalofríos, hipotensión. En casos graves el cuadro puede evolucionar a CID.

### **Laboratorio:**

Crecimiento del mismo germen en cultivos realizados al paciente y al componente sanguíneo.

La aparición de este efecto adverso se notificará urgentemente al Centro de Hemoterapia que proveyó el componente sanguíneo.



## Formulario 9.

# Edema pulmonar: cardiogénico y no cardiogénico

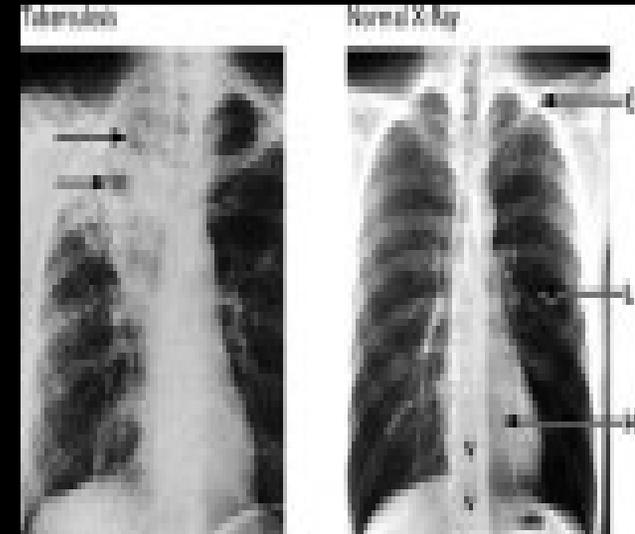
Aparición de disnea aguda, taquicardia, hipotensión, hipoxia e hipercapnia, acompañadas de un patrón radiológico alveolar bilateral en las 24 horas siguientes a la transfusión sanguínea.

Este cuadro puede ser de origen:

1. Cardiogénico
2. No cardiogénico y producido por una lesión pulmonar aguda asociada a transfusión (Edema pulmonar no cardiogénico).

### Laboratorio

Para confirmar el edema pulmonar no cardiogénico ("TRALI") se investigará la presencia de anticuerpos en el donante dirigidos contra antígenos HLA (clase I y II) o granulocitarios del receptor y viceversa. En algunos casos no es posible demostrar un origen inmunológico y en estos casos se supone que los responsables podrían ser lípidos biológicamente activos generados durante el almacenamiento.



## Formulario 10.

### Púrpura postransfusional

Aparición de trombocitopenia súbita en un paciente con antecedentes de transfusión de cualquier componente sanguíneo en los últimos 5-12 días.

#### Laboratorio

1. Presencia de anticuerpos antiplaquetarios (anti-HPA) en el suero del paciente.

2. Genotipo plaquetario. Para confirmar la especificidad detectada en el suero, es necesario demostrar que al paciente le falta el correspondiente antígeno: un paciente portador de un Ac anti HPA-1a debe ser HPA-1a negativo ( genotipo HPA 1b 1b)



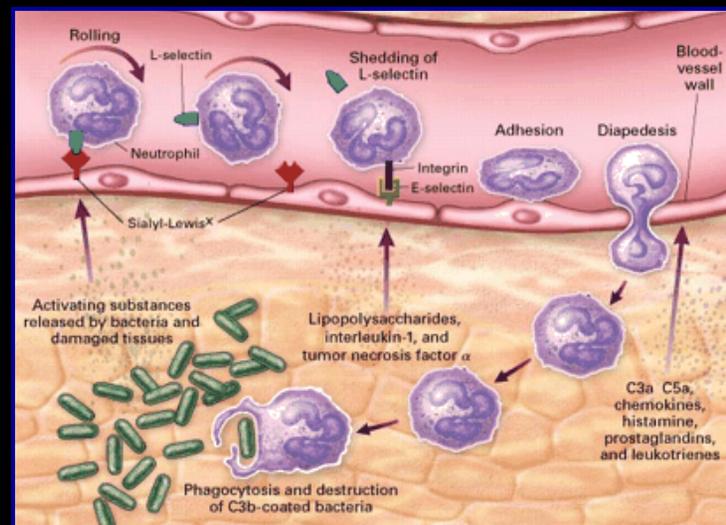
## Formulario 11.

### Enfermedad del injerto contra el huésped asociada a transfusión

Aparición en la semanas 1 a 6 después de una transfusión sanguínea de fiebre, exantema maculopapular (inicialmente central que luego se extiende a extremidades y puede progresar a formación de vesículas), alteraciones hepáticas, diarrea, y pancitopenia, sin otra causa aparente.

#### Laboratorio:

Pancitopenia, aumento de bilirrubina y transaminasas. Confirmación diagnóstica por demostración de presencia de linfocitos del donante en la sangre circulante y/ o tejidos afectados (quimerismo mixto)



# Formulario 12.

## Infección postransfusional vírica

Aparición de signos o síntomas de infección sugestiva de haber sido transmitida por vía sanguínea, días, semanas, meses o años después de una transfusión sanguínea. **En muchos casos el grado de imputabilidad puede ser muy difícil de establecer.**

Laboratorio:

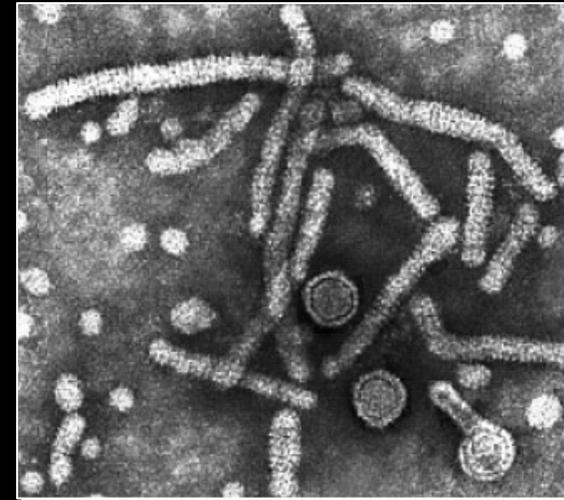
Los criterios para considerar una infección como comunicable son dos:

a) Existencia confirmada de marcadores post-transfusionales de infección, cuando existe evidencia de que previo a ésta, eran negativos.

b) Confirmación tras la transfusión, de desarrollo en el receptor de hepatitis aguda, o una infección presumiblemente transfusional de causa desconocida.

El estudio de marcadores en las muestras de la seroteca de las unidades implicadas, o el seguimiento de los donantes de las donaciones sospechosas, pueden confirmar la transfusión como posible causa de la infección, o por el contrario aconsejar la búsqueda de otras causas.

La aparición de este efecto adverso se notificará urgentemente al Centro de Hemoterapia que proyectó el



# Formulario 13.

## Reacción febril y/o hipotensiva

### Reacción febril no hemolítica:

Elevación de la temperatura 1° C relacionada con la transfusión sanguínea y sin otra explicación posible. Generalmente son debidas a Ac antiplaquetarios o citoquinas liberadas por los leucocitos del donante.

### Laboratorio:

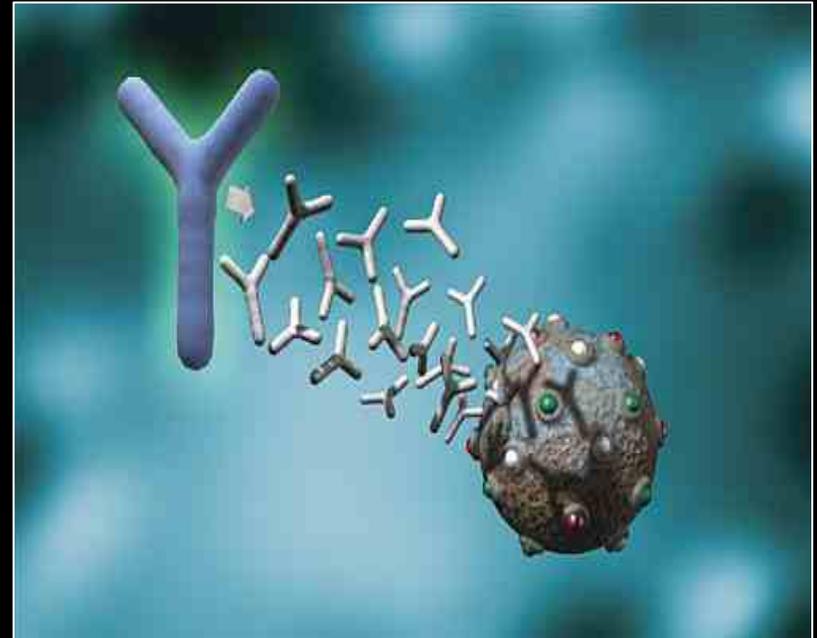
En pacientes con reacciones repetidas, determinar anticuerpos anti-leucocitos y/o plaquetas.

### Reacción hipotensiva:

Aparición de un cuadro agudo de hipotensión sistólica y/o diastólica poco después del inicio de la transfusión. Se relaciona con la generación de citoquinas (generalmente bradiquinina) durante la filtración de componentes sanguíneos en la cabecera del paciente.

### Clínica:

El grado de caída de la Tensión Arterial debe ser al menos de 10 mmHg sobre la previa. Suele ceder en media hora y puede acompañarse de síntomas respiratorios (disnea o hipoxemia). Un tercio de los casos cursan con manifestaciones alérgicas (prurito, urticaria).



## Formulario 14. Hemosiderosis transfusional

Acumulo de hierro en órganos y tejidos de pacientes que reciben transfusiones periódicas de concentrados de hematíes.

### Clínica:

Depende de los órganos más afectados. Lo más frecuente son alteraciones cutáneas (hiperpigmentación), cardíacas (Insuficiencia cardíaca), hepáticas y endocrinas (diabetes e hipogonadismo).

### Laboratorio:

Niveles de ferritina por encima de 1000 mcg/mL, índice de saturación de la transferrina y medición de la sobrecarga de hierro hepático (bioquímica hepática alterada y biopsia) son las pruebas de laboratorio más habituales.



# Formulario 15.

## Incidentes sin efecto/Casi incidentes

Cualquier error que de no haberse detectado a tiempo hubiera producido un incidente en el proceso transfusional en:

- solicitud de transfusión
- extracción de muestra
- pruebas de compatibilidad
- selección del componente a transfundir
- distribución, etc.,

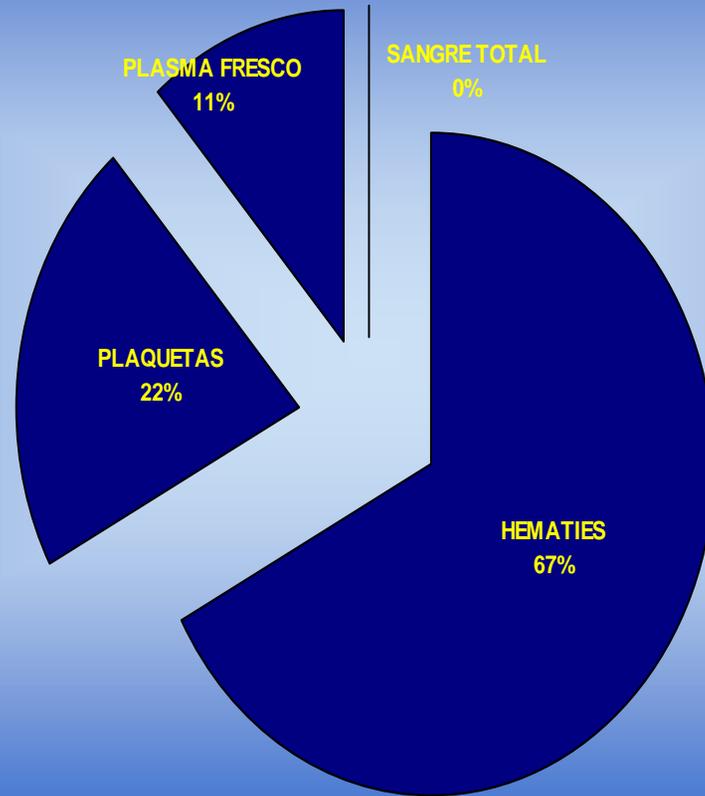
Pero que se ha detectado antes de la transfusión y por tanto no se ha llegado a producir.



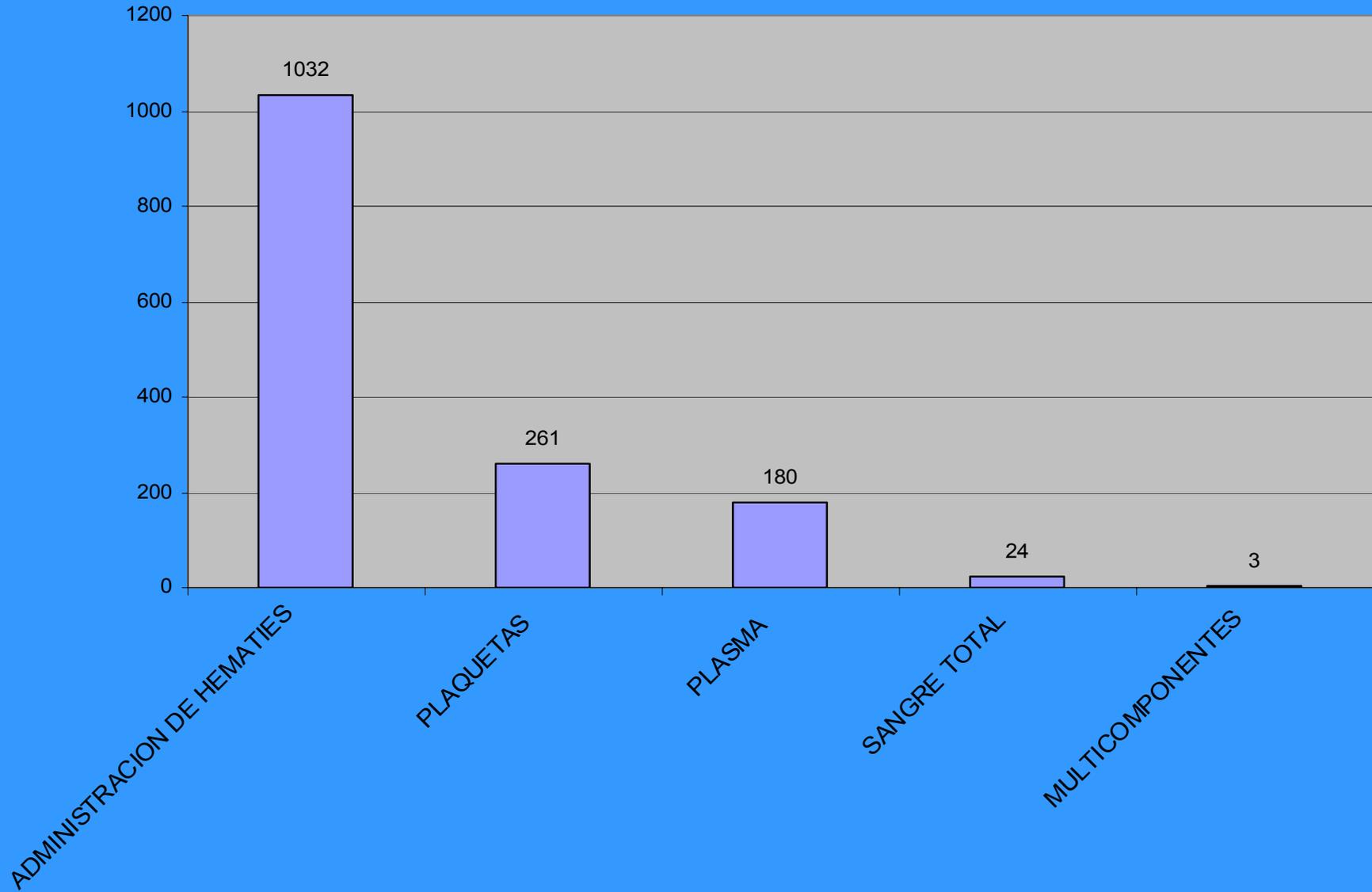
# HEMOVIGILANCIA EN ESPAÑA

- Durante el año 2006 se transfundieron en España 2.202.057 componentes sanguíneos: 1.477.288 unidades de hematíes, 476.496 unidades de plaquetas, 248.052 unidades de plasma fresco congelado y 221 unidades de sangre total.
- Se notificaron un total de 1.500 incidentes transfusionales : 1.032 relacionados con la administración de hematíes, 261 con la de plaquetas, 180 con plasma, 24 con sangre total y 3 con multicomponentes. De esos 1.500 incidentes, 1.143 son reacciones adversas, 114 errores en la administración de componentes y 243 los denominados “casi incidentes”.

# TRANSFUSION DE HEMOCOMPONENTES EN ESPAÑA 2006



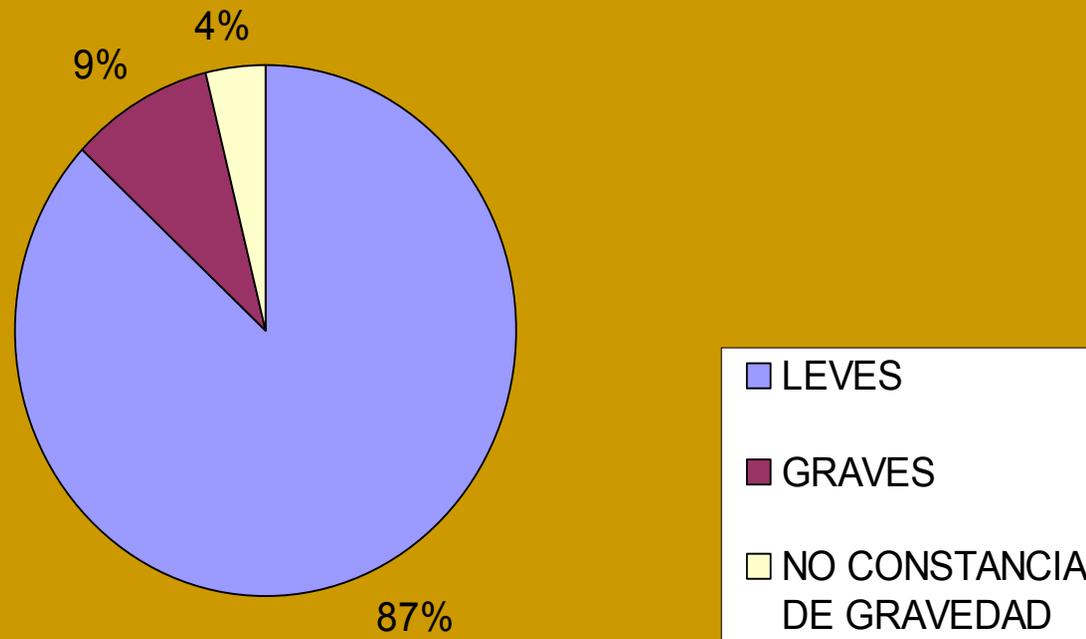
## INCIDENTES TRANSFUSIONALES : 1500 AÑO 2006



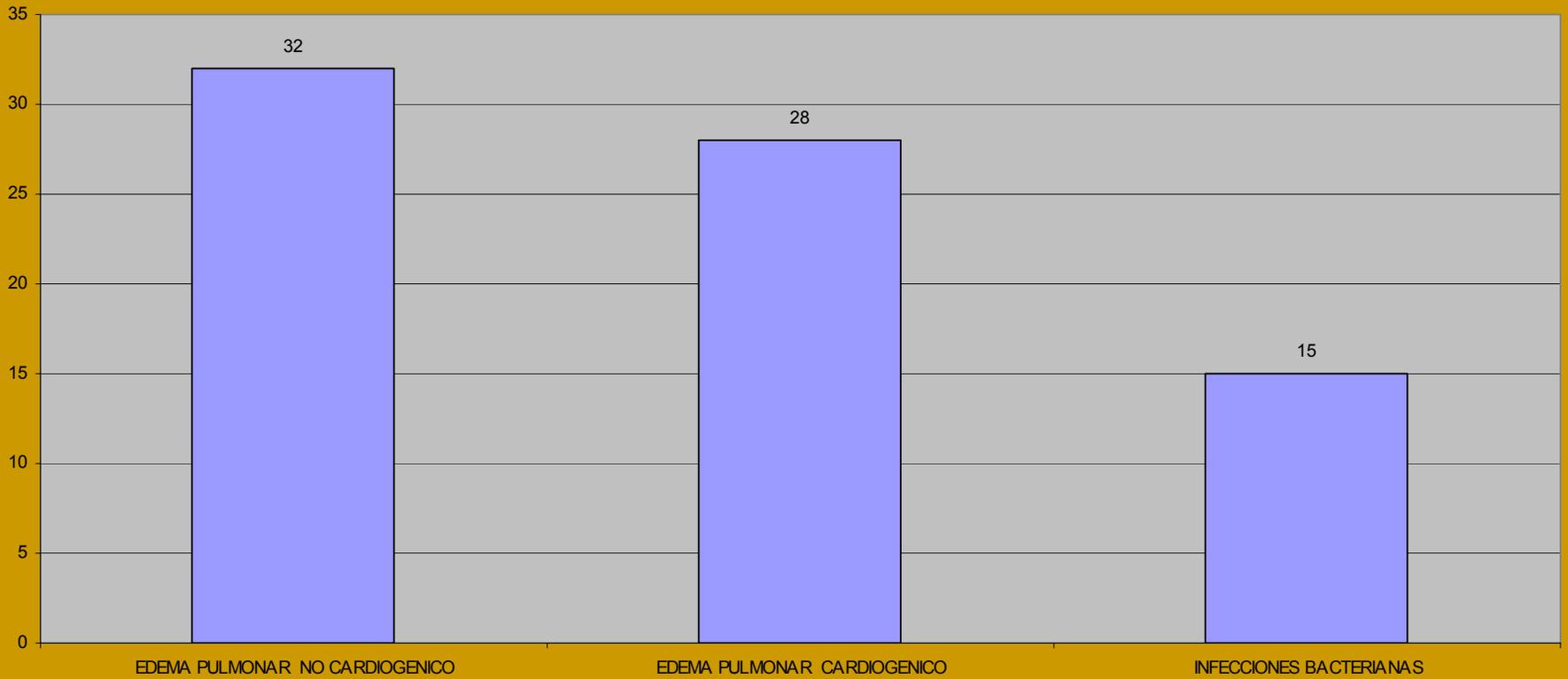
# CAUSAS DE INCIDENTES TRANSFUSIONALES



## TOTAL DE INCIDENTES NOTIFICADOS



## REACCIONES TRANSFUSIONALES GRAVES

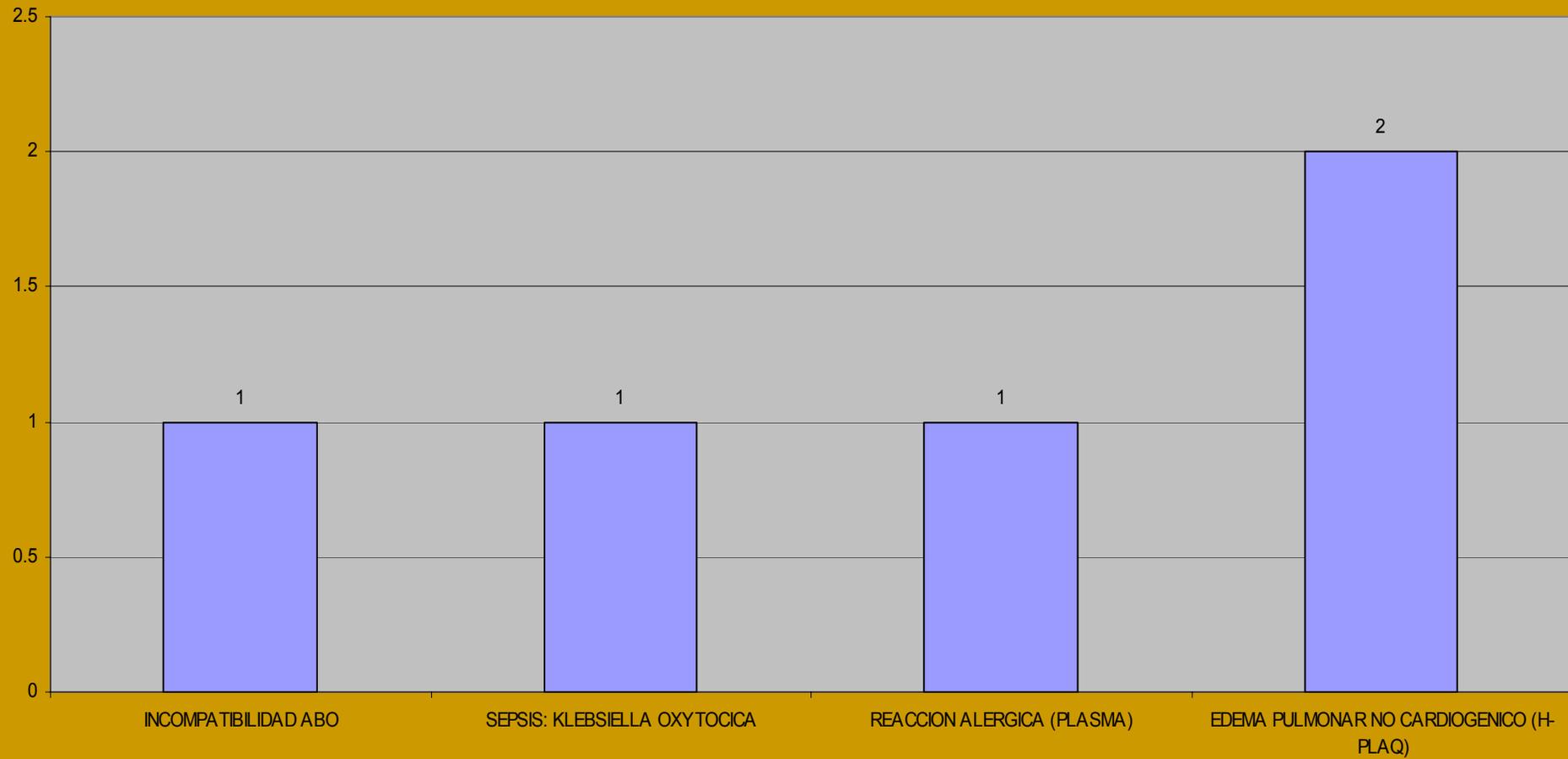


HEMATIES	1,477,288
PLAQUETAS	476,496
PLASMA FRESCO	248,052
SANGRE TOTAL	221
TOTAL	2,202,057

LEVES	87%
GRAVES	9%
NO CONSTANCIA DE GRAVEDAD	4%

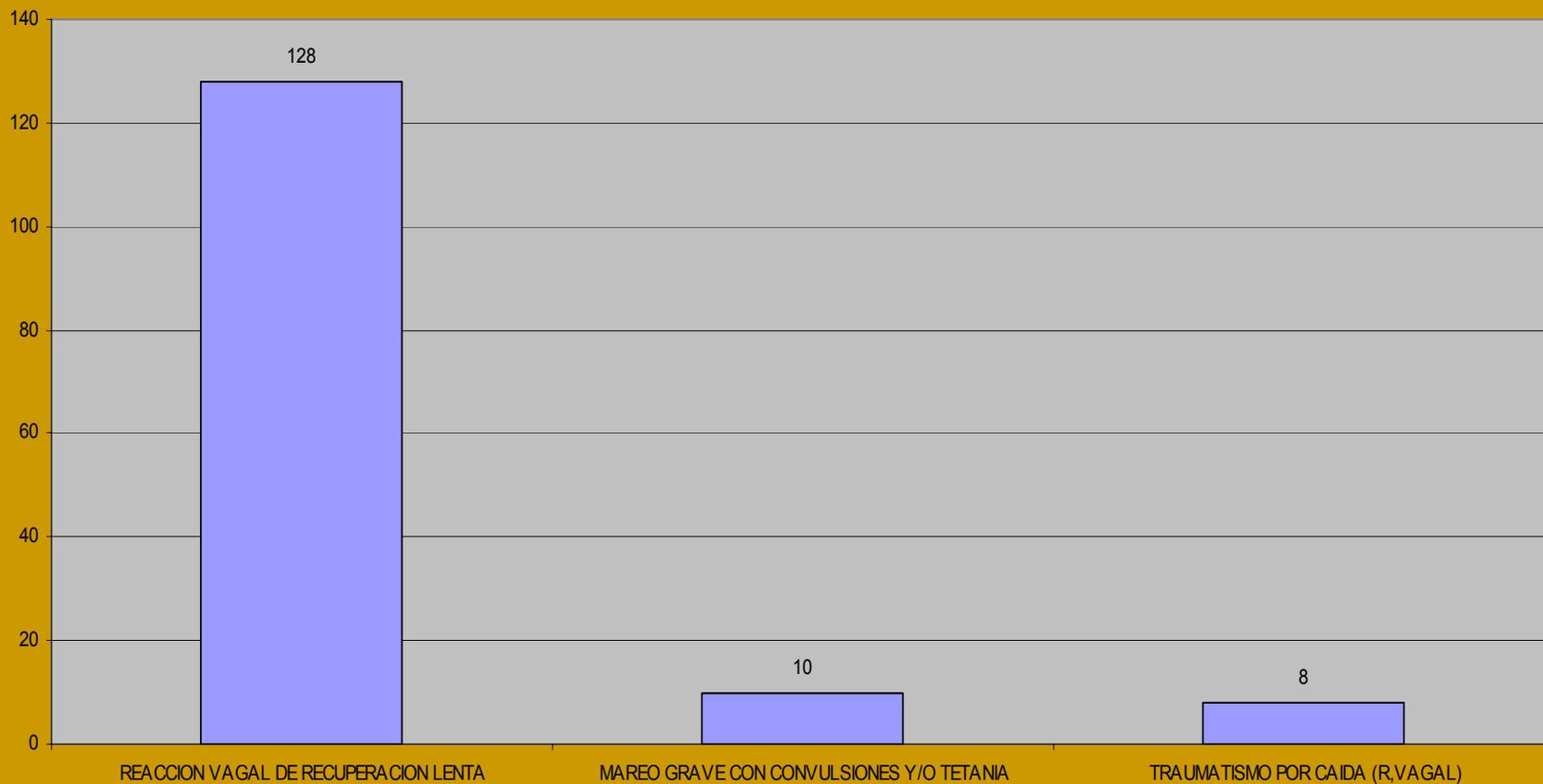
EDEMA PULMONAR NO CARDIOGENICO	32
EDEMA PULMONAR CARDIOGENICO	28
INFECCIONES BACTERIANAS	15
INCOMPATIBILIDAD ABO	1
SEPSIS: KLEBSIELLA OXYTOCICA	1
REACCION ALERGICA (PLASMA)	1
EDEMA PULMONAR NO CARDIOGENICO (HEMATIES Y PLAQUETAS)	2

## CAUSAS DE MUERTES POR TRANSFUSION



- Los indicadores de las reacciones adversas más significativas, de acuerdo a esas cifras, sería la de 2 fallecimientos por millón de transfusiones, 2 infecciones bacterianas transmitidas por cada millón de componentes transfundidos, 7 EPNC por millón y 10 EPC por millón de transfusiones.

**INCIDENTES CON LA DONACION : 4921    GRAVES : 4%**



[www.medicinatransfusional.es.tl](http://www.medicinatransfusional.es.tl)

MUCHAS GRACIAS

