



Better health through  
laboratory medicine.

## PEARLS OF LABORATORY MEDICINE

Name *Reacciones hemolíticas  
transfusionales tardías*

Title

*Karen Quillen, MD, MPH  
Boston Medical Center;  
Boston University School of Medicine (Centro Médico de  
Boston; Facultad de Medicina de la Universidad de Boston)*

DOI:



## Aloinmunización de glóbulos rojos

- Aproximadamente el 5 % de los pacientes transfundidos se aloinmunizan, producen anticuerpos contra los xenoantígenos de los glóbulos rojos luego de la exposición.
- Ciertas poblaciones de pacientes que se realizan gran cantidad de transfusiones durante el transcurso de los años, como aquellos con drepanocitosis, presentan incluso tasas más elevadas de sensibilización (40 %).
- La producción de un aloanticuerpo de GR predispone a un individuo a la posterior producción de aloanticuerpos.
- Ante la presencia de anticuerpos de GR inesperados (resultados positivos en la detección de anticuerpos), las pruebas de compatibilidad previas a la transfusión son demandantes y costosas

## Reacción hemolítica transfusional tardía (DHTR) - Patogénesis

- Los anticuerpos de GR no siempre pueden detectarse en la sangre del individuo al momento de la posterior transfusión meses o años después de la transfusión sensibilizante inicial
- Al momento de las pruebas de compatibilidad previas a la transfusión, si la detección de anticuerpos es negativa, la selección de unidad de GR compatible con AB0 Rh(D) para la transfusión (incompatible para el antígeno causal desconocido) puede causar la producción de anticuerpos anamnésicos.



## DHTR – presentación y tratamiento

- La presentación típica ocurre de 5 a 21 días después de la transfusión causal. El paciente puede presentarse con anemia inexplicable, febrícula, ictericia, deterioro de la función renal. No siempre se reconoce la relación temporal con la transfusión.
- Indicadores de laboratorio: LDH, bilirrubina, recuento de reticulocitos, prueba de antiglobulina directa (PAD), esferocitos en el frotis de sangre periférica.
- Tratamiento: supervisión en serie de recuentos sanguíneos completos, hidratación adecuada para mantener la diuresis. Transfusión de sangre con antígenos negativos para todas las transfusiones posteriores.



## DHTR en comparación con DSTR

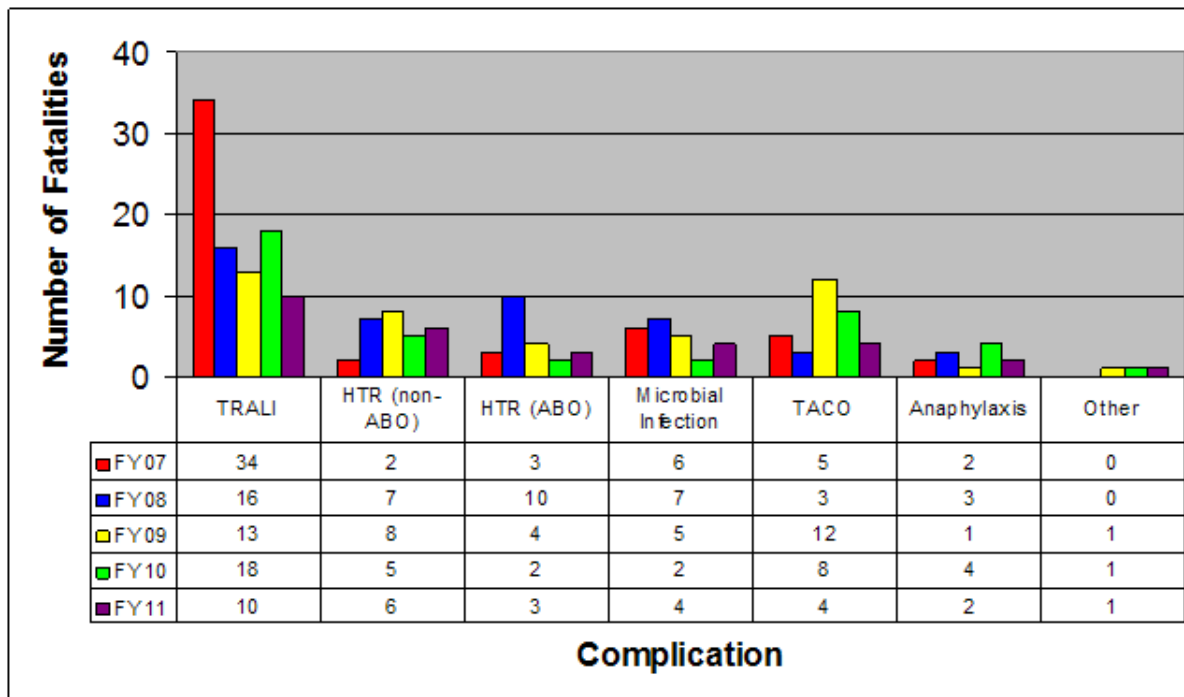
- La incidencia informada varía ampliamente: el estudio prospectivo es más preciso dado que todos los pacientes se evaluaron dentro de los 7 días de la realización de cada transfusión (detección de anticuerpos y PAD).
- La DHTR se presenta en 1:2000 pacientes transfundidos (Hedde 1995).
- Hasta un 2.5 % de los pacientes transfundidos puede presentar una reacción serológica transfusional tardía (DSTR).
- DSTR = resultados positivos en la detección de anticuerpos o PAD con especificidad identificable sin evidencia bioquímica de hemólisis.

## Hemovigilancia en Reino Unido: graves riesgos de la transfusión (1996-2004)

- La DHTR dio cuenta del 10 % de todos los riesgos informados de las transfusiones.
- Las reacciones hemolíticas transfusionales agudas (ATR) también dan cuenta del 10 % de todos los riesgos informados.
- La mortalidad (definitivamente atribuible) y la morbilidad principal de la DHTR exceden aquellas de las ATR.



# Muertes por transfusión informadas a la Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE. UU.



## Muertes causadas por complicaciones en la transfusión, AF 2007 al AF 2011

[www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities](http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities)

# Caso

- Hombre de 65 años, evaluación preoperatoria para esofagectomía
- Muestra del banco de sangre recibida 10 días antes de la cirugía.
- Sin antecedentes de transfusiones previas en nuestra institución
- Hgb/Hct en forma previa a la operación: 10.1/29.8



## Panel 1

LOTE N.º: ID169  
 VENCE: 20/11/2012  
 TIPO ESPECIAL  
 DONANTE

CÉLULA  
 RESULTADOS DE LA PRUEBA DEL PACIENTE  
 CONTROL POSITIVO  
 CONTROL NEGATIVO

LOT NO: ID169  
 EXPIRES: 2012/11/20

CELL	Special Type	Donor	Rh - Hr				Kell						Duffy		Kidd		Lewis		P	MN				Lutheran		Xg	CELL	PATIENT'S TEST RESULTS							
			D	C	E	V	C <sup>+</sup>	K	K <sup>a</sup>	Kp <sup>a</sup>	Kp <sup>b</sup>	Js <sup>a</sup>	Js <sup>b</sup>	Fy <sup>a</sup>	Fy <sup>b</sup>	Jk <sup>a</sup>	Jk <sup>b</sup>	Le <sup>a</sup>	Le <sup>b</sup>	P <sub>1</sub>	M	N	S	S	Lu <sup>a</sup>	Lu <sup>b</sup>		Xg <sup>a</sup>	PC						
1	Co(b <sup>+</sup> )	RzR1 A3293	+	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	1	P	92			
2		R1wR1 B1076	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	2	N					
3		R2R2 C2291	+	0	+	+	0	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+	3	P	87					
4		Ror D311	+	0	+	0	+	0	0	+	+	0	+	+	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	4	N						
5		r'r E822	0	+	+	0	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	0	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	5	N						
6		r'r F704	0	0	+	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	0	+	+	0	0	+	+	0	+	+	+	6	P	99					
7		rr N2412	0	0	+	0	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	0	0	0	+	0	+	+	0	0	+	+	7	N						
8		rr G381	0	0	+	0	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	8	N						
9		rr H1357	0	0	+	0	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	9	N						
10		r'r E404	0	+	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	0	0	0	0	+	+	+	0	0	0	+	0	+	10	N						
11		rr G1244	0	0	+	0	+	0	0	+	+	0	+	0	+	+	+	+	0	+	+	+	0	0	+	0	+	11	N						
12		rr H1049	0	0	+	0	+	0	0	0	+	+	0	+	0	0	+	0	+	+	+	+	0	+	+	+	+	12	N						
13		rr V171	0	0	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	0	0	0	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	13	N						
14		R1R1 B7691	+	+	0	0	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	+	14	N						
15		POSITIVE CONTROL	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	PC	P	89					
16		NEGATIVE CONTROL	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	NC	N						



## Conclusión del Panel 1

LOTE N.º: ID169  
 VENCE: 20/11/2012  
 TIPO ESPECIAL  
 DONANTE

CÉLULA  
 RESULTADOS DE LA PRUEBA DEL PACIENTE  
 CONTROL POSITIVO  
 CONTROL NEGATIVO

LOT NO: ID169  
 EXPIRES: 2012/11/20

CELL	Special Type	Donor	Rh - Hr											Kell					Duffy		Kidd		Lewis		P			MN			Luth-eran		Xg		CELL	PATIENT'S TEST RESULTS			
			D	C	E	S	V	C	K	k	Kp	Kp	Js <sup>a</sup>	Js <sup>b</sup>	Fy <sup>a</sup>	Fy <sup>b</sup>	Jk <sup>a</sup>	Jk <sup>b</sup>	Le <sup>a</sup>	Le <sup>b</sup>	P <sub>1</sub>	M	N	S	S	Lu <sup>a</sup>	Lu <sup>b</sup>	Xg <sup>a</sup>	Xg <sup>b</sup>										
1	Co(b <sup>+</sup> )	RzR1 A3293	+	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	1	P	92				
2		R1wR1 B1076	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	+	0	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	2	N						
3		R2R2 C2291	+	0	+	+	0	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	3	P	87					
4		Ror D311	+	0	+	0	+	0	0	+	+	0	+	+	+	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	4	N							
5		r'r E822	0	+	+	0	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+	+	5	N								
6		r'r F704	0	0	+	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	0	0	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	6	P	89							
7		rr N2412	0	0	+	0	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	0	0	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	0	7	N								
8		rr G381	0	0	+	0	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	8	N								
9		rr H1357	0	0	+	0	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	9	N								
10		r'r E404	0	+	+	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	0	+	0	0	+	+	0	0	0	+	0	+	0	10	N								
11		rr G1244	0	0	+	0	+	0	0	+	+	0	+	0	+	+	+	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	11	N									
12		rr H1049	0	0	+	0	+	0	0	0	+	+	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	+	+	+	+	+	12	N									
13		rr V171	0	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	0	0	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	13	N									
14		R1R1 B7691	+	+	0	0	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	14	N								
15		POSITIVE CONTROL	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	PC	P	89								
16		NEGATIVE CONTROL	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	NC	N									

**Anti-E. Rh fenotipo E neg, c neg, e pos, C pos**



## Búsqueda de antecedentes de referencia de la transfusión...

- 5 años antes, 5 unidades transfundidas en otro hospital, detección de anticuerpos negativa
- 4 años antes, anti-E y anti-c identificadas en otro hospital más, 3 unidades más transfundidas
- 6 meses antes, anti-E y anti-K identificadas en un tercer hospital externo, sin transfusión

*Recomendación para la transfusión: E, c, K neg*



## Caso - transfusión perioperatoria

El día de la cirugía y el primer día posterior a la operación,  
7 unidades de GR transfundidas

Día 2 posterior a  
la operación:

Hgb 11.3 g/dl

Hct 31.6 %

Día 14 posterior a  
la operación:

Hgb 6.8 g/dl

Hct 21.0 %

Nueva muestra del banco de sangre recibida



## Caso – día 11 posterior a la operación

- Detección de anticuerpos negativa previa a la operación: Célula I positiva, Célula II negativa
- Detección de anticuerpos posterior a la operación: ambas células positivas
- Nueva muestra: PAD positiva para IgG y C3



## Panel 2

LOTE N.º:

CÉLULA

VENCE:

RESULTADOS DE LA PRUEBA DEL PACIENTE

DONANTE

CONTROL NEGATIVO

TIPO ESPECIAL

CONTROL POSITIVO

LOT NO: ID173  
EXPIRES: 2013/01/29

ID	Special Type	Donor	Rh - Hr				Kell						Duffy		Kidd		Lewis		P	MN				Luth-eran		Xg	CELL	PATIENT'S TEST RESULTS							
			D	C	c	E	e	V	C <sup>v</sup>	K	k	Kp <sup>a</sup>	Kp <sup>b</sup>	Js <sup>a</sup>	Js <sup>b</sup>	Fy <sup>a</sup>	Fy <sup>b</sup>	Jk <sup>a</sup>	Jk <sup>b</sup>	Le <sup>a</sup>	Le <sup>b</sup>	P <sub>1</sub>	M	N	S	s		Lu <sup>a</sup>	Lu <sup>b</sup>	Xg <sup>a</sup>					
1		RzR1 A3639	+	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+	+	0	+	+	1	4					
2	Lu:14	R1wR1 B1506	/	/	0	0	/	0	/	0	+	0	+	0	+	0	0	/	0	0	/	0	/	0	/	0	+	+	2	-					
3		R2R2 C4372	+	0	+	+	0	0	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	0	+	+	+	+	+	+	0	+	+	3	4				
4		Ror D663	+	0	+	0	+	0	0	0	+	0	+	+	+	+	0	+	0	0	0	+	0	+	+	0	0	+	+	4	4				
5		r'r E750	0	+	+	0	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	+	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	+	5	3					
6	Co(b+)	r'r F799	0	0	+	+	0	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6	4					
7		r'r E411	0	+	+	0	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	+	0	+	+	7	4				
8		rr G455	0	0	+	0	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	8	4				
9		rr H255	0	0	+	0	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	9	4				
10		rr N2828	0	0	+	0	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	+	+	0	+	0	0	0	+	+	+	0	+	0	10	4				
11		rr N3579	0	0	+	0	+	0	0	0	+	+	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	+	+	+	0	+	+	11	4					
12		rr N3320	0	0	+	0	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	U	U	+	+	0	+	0	0	+	+	12	4					
13		rr N1902	0	0	+	0	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	0	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0	+	+	13	4				
14		R1R1 B8188	+	+	0	0	+	0	0	+	+	0	+	0	+	+	0	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	+	14	2					
15		POSITIVE CONTROL	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	PC					
16		NEGATIVE CONTROL	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	NC					



## Panel 3

LOTE N.º:  
VENCE:  
TIPO ESPECIAL

CÉLULA  
RESULTADOS DE LA PRUEBA DEL PACIENTE  
CONTROL POSITIVO

DONANTE

CONTROL NEGATIVO

LOT NO: DP059  
EXPIRES: 2013/01/15

CELL	Special Type	Donor	Rh - Hr				Kell						Duffy		Kidd		Lewis		P	MN				Luth-eran		Xg	TUB CULT	PATIENT'S TEST RESULTS								
			D	C	c	E	e	V	Cw	K	k	Kp <sup>a</sup>	Kp <sup>b</sup>	Js <sup>a</sup> *	Js <sup>b</sup>	Fy <sup>a</sup>	Fy <sup>b</sup>	Jk <sup>a</sup>	Jk <sup>b</sup>	Le <sup>a</sup>	Le <sup>b</sup>	P <sub>1</sub>	M	N	S	s		Lu <sup>a</sup>	Lu <sup>b</sup>	Xg <sup>a</sup>	Xg <sup>b</sup>					
1		R1wR1 B7201	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	1	9				
2		R1R1 B7231	+	+	0	0	+	0	0	+	+	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	2	9				
3	Lu:14	R1R1 B6426	+	+	0	0	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	+	+	+	+	3	9					
4	Di(a+)	R1R1 B8161	+	+	0	0	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	+	4	9					
5		R1R1 B8148	+	+	0	0	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0	+	+	+	+	+	5	9					
6		R1R1 B7498	+	+	0	0	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	+	6	9					
7		R1R1 B3600	+	+	0	0	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	+	+	7	9					
8		R2R2 C2394	+	0	+	+	0	0	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	8	9					
9		R2R2 C2785	+	0	+	+	0	0	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	0	+	+	+	0	+	0	+	0	+	9	9					
10	Co(b+)	R2R2 C2285	+	0	+	+	0	0	0	+	+	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	+	+	+	+	10	9					
11	Co(b+)	R2R2 C4749	+	0	+	+	0	0	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	11	9					
12		R2R2 C5131	+	0	+	+	0	0	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	+	+	12	9					
13		R2R2 C5136	+	0	+	+	0	0	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	0	+	+	+	13	9					
14		RzR2 A3802	+	W	+	+	0	0	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0	+	0	+	+	14	9					
15		POSITIVE CONTROL	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	PC	9						
16		NEGATIVE CONTROL	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	NC	9						



## ELUIDO

LOTE N.º

VENCE:

IMMUCOR, INC. Norcross, GA 30071 USA

US LICENSE NO: 886

LOT NO: 44984

EXPIRES: 2013/01/04

*Eluate*

*12/11/12*

VIAL	Donor	Rh - Hr				Kell						Duffy		Kidd		Lewis		P	MN				Luth-eran		X <sub>g</sub>														
		D	C	e	E	e	V	C <sup>w</sup>	K	k	Kp <sup>a</sup>	Kp <sup>b</sup>	Js <sup>a</sup>	Js <sup>b</sup>	Fy <sup>a</sup>	Fy <sup>b</sup>	Jk <sup>a</sup>	Jk <sup>b</sup>	Le <sup>a</sup>	Le <sup>b</sup>	P <sub>1</sub>	M	N	S	S <sub>1</sub>	Lu <sup>a</sup>	Lu <sup>b</sup>	Xg <sup>a</sup>	Xg <sup>b</sup>										
I	R1R1 B1364	+	+	0	0	+	0	0	+	+	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	0	0	+	+	0	0	+	+	
II	R2R2 C2301	+	0	+	+	0	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	0	0	+	+	0	0	+	+
III	rr H1508	0	0	+	0	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+	0	0	0	+	+	+	+	0	0	+	+	0	0	+	+	

Recomendación para la transfusión: E, c, K, S negativo



# Persistencia/transitoriedad de los anticuerpos

- El 25 % de todos los anticuerpos de GR se vuelven indetectables con el transcurso del tiempo. Los anticuerpos detectados con una técnica más sensible (LISS en lugar de la albúmina) pueden ser menos persistentes. (Schonewille 2000)
- Los anticuerpos Kidd son notablemente transitorios - responsables de varias DHTR
- Entre los veteranos militares de los EE. UU., la prevalencia de la aloinmunización de GR fue del 2.2 %. (Tormey 2008)
- Entre un subconjunto de estos hombres aloinmunizados a los que se les realizaron posteriores pruebas del banco de sangre (una mediana de 6 veces durante 16 meses), el 20 % de los anticuerpos preexistentes desaparecieron, el 49 % de los anticuerpos recientemente identificados desaparecieron. (Tormey 2009)



## Pacientes que reciben atención (transfusiones) en varios hospitales

- El 4 % de los pacientes asegurados comercialmente menores de 65 años en Kansas City reciben atención en más de un hospital
- Prevalencia mucho mayor de este problema en áreas metropolitanas más amplias
- Un sistema de entidad única no implica una historia clínica electrónica única



# Posibles estrategias para reducir la DHTR

- Antecedentes de transfusiones detallados - aloanticuerpos de GR análogos a la alergia a medicamentos. Transfusión de sangre con antígenos negativos independientemente de la persistencia de los anticuerpos
- Registro de aloanticuerpos de GR regionales o nacionales (Kansas City, Québec, Países Bajos)
- Pruebas de detección de rutina de anticuerpos posteriores a la transfusión (o posteriores al parto) mediante el uso de técnica sensible
  - a los 7 a 10 días para detectar respuesta inmunológica secundaria
  - a los 3 a 6 meses para detectar respuesta inmunológica primaria



# Futuras estrategias para prevenir la aloinmunización de GR

- Identificación del subconjunto de los individuos considerados "personas que reaccionan" de forma inmunológica mediante estudios genéticos
- Detección de biomarcadores que aumentan el riesgo de la aloinmunización: citocinas inflamatorias
- Inmunomodulación - fármacos antiinflamatorios
- Oferta profiláctica de GR fenotípicamente compatibles con Rh, Kell y Kidd para receptores de transfusiones que se identifican en gran riesgo de presentar aloinmunización - desde donantes de sangre a quienes se les realizó la identificación de genotipos de los antígenos de GR

## Declaraciones o posibles conflictos de interés

*Tras la presentación de la Perla, el presentador completó el formulario de declaración de Clinical Chemistry. Declaraciones o posibles conflictos de interés:*

- **Empleo o liderazgo:** No se declara.
- **Papel del consultor o asesor:** No se declara.
- **Propiedad de acciones:** No se declara.
- **Honorarios:** No se declara.
- **Financiamiento de la investigación:** No se declara.
- **Testimonio de expertos:** No se declara.
- **Patentes:** No se declara.



Gracias por su participación en la presente  
Perla de medicina de laboratorio  
del *Clinical Chemistry* Trainee Council

Encuentre nuestras próximas Perlas y demás  
información del Trainee Council en  
[www.traineecouncil.org](http://www.traineecouncil.org)

¡Descargue en forma gratuita la aplicación de *Clinical  
Chemistry*  
en iTunes hoy para obtener contenido adicional!

Síguenos en:

