

ARTÍCULO ORIGINAL

Recibido para publicación: agosto 15 de 2012.

Aceptado en forma revisada: septiembre 30 de 2012.

Frecuencia de anticuerpos irregulares en pacientes dializados que asisten a una unidad renal de la ciudad de Cartagena y su relación con factores de riesgo

Frequency of irregular antibodies in dialyzed patients attending a renal unit in the city of Cartagena and its relationship with risk factors

[Olier-Castillo Doris](#),¹ [Osorio Rosario](#),² Lever Treicy,³ Delgado Gloria,³ Jiménez Mónica,³ Primera Ana Sol³, Meza Katherine,³ Meléndez Jessica,³ Barraza Elvira³

RESUMEN

Introducción: La terapia transfusional aunque es de gran importancia amerita que se analice riesgo-beneficio en cada paciente, principalmente por la respuesta inmunológica que genera, entre esta, la producción de autoanticuerpos o anticuerpos irregulares, especialmente si son pacientes poli-transfundidos como es el caso de los pacientes con falla renal que son dializados periódicamente ya que este procedimiento conlleva a anemia por deficiencia de eritropoyetina. Como en Colombia, incluida Cartagena (Bolívar), desde hace un poco de menos de 10 años se realiza la prueba de detección de anticuerpos irregulares al donante y al receptor; se cree que pueda existir una alta incidencia de estos anticuerpos; además no hay publicaciones que muestren la frecuencia de los mismos en la población general ni la intervención de las transfusiones y embarazos en su aparición. **Objetivo:** Determinar la frecuencia de anticuerpos irregulares en pacientes que son dializados en una Unidad Renal de Cartagena-Bolívar y su relación con factores de riesgo. **Materiales y Métodos:** Este fue un estudio de diseño de casos y controles de corte transversal en pacientes dializados que asistieron a una Unidad Renal de la ciudad de Cartagena-Bolívar. A los pacientes que participaron voluntariamente se les aplicó una encuesta posterior a su aceptación a través del consentimiento informado, y se les realizó toma de muestra sanguínea para la realización de la prueba de detección de Acs Irregulares mediante

¹ Bact, MSc. Líder del Grupo de Estudio en Problemáticas de la Salud, Programa de Bacteriología, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena – Colombia.

² Bact, Esp. Integrante del Grupo de Estudio en Problemáticas de la Salud, Programa de Bacteriología, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena – Colombia.

³ Semillerista del Grupo de Estudio en Problemáticas de la Salud, Egresadas del Programa de Bacteriología, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena – Colombia. Correspondencia: doris.olier@curvirtual.edu.co

técnica estandarizada. Los individuos controles fueron sujetos sanos que no tenían presente los factores de riesgo y estuvieron en relación 1:1, apareados por sexo y rango de edad. **Resultados:** De los 112 pacientes y 112 individuos control, 49% fueron mujeres y 51% hombres con edades comprendidas entre 20 a 89 años. Los pacientes refirieron entre 1 y 20 transfusiones recibidas. El 76,4% de las pacientes y el 81,8% de las mujeres control tuvieron entre 1 y 18 embarazos. Sólo dos pacientes dieron positivos para presencia de anticuerpos irregulares, una mujer tri-transfundida con seis embarazos y un hombre con 20 transfusiones.

En los controles no hubo presencia de anticuerpos irregulares. No se halló significancia estadística para la presencia de anticuerpos irregulares ($p=0,498$) ni para el embarazo ($p=0,639$), mientras que si se encontró significancia estadística para el factor de riesgo de transfusiones ($p=0,001$). **Conclusión:** Aunque el embarazo siempre se ha asociado con la aparición de los anticuerpos irregulares, la transfusión sigue siendo el principal factor de riesgo como proceso inmunizante en hombres y mujeres.

Palabras Claves: Anticuerpos irregulares, transfusión, diálisis, embarazo.

ABSTRACT

Introduction: The transfusion therapy is of great importance although warrants the risk-benefit analyzes in each patient, principally by the immune response generated among this, the production of autoantibodies or irregular antibodies, especially if patients polytransfused as is the case of patients with renal failure who are on dialysis regularly as this procedure leads to erythropoietin deficiency anemia. As in Colombia, including Cartagena (Bolívar), for a little less than 10 years there is a screening test for irregular antibodies to the donor and the recipient, it is believed that there may be a high incidence of these antibodies, plus no publications showing the same frequency in the general population or the intervention of transfusions and pregnancies in their appearance. **Objective:** To determine the frequency of irregular antibodies in patients who are on dialysis in a renal unit of Cartagena, Bolívar and its relationship with risk factors. **Materials and Methods:** This study was a case-control design of cross section in dialysis patients attending a renal unit in the city of Cartagena, Bolívar. Patients who volunteered were surveyed after their acceptance through informed consent, and underwent blood sampling for conducting the screening test by Irregular Acs standardized technique. Control subjects were healthy subjects who had no risk factors present were in 1:1 ratio and matched by sex and age. **Results:** Of the 112 patients and 112 control subjects, 49% were women and 51% men aged 20-89 years. The patients had between 1 and 20 received transfusions. 76.4% of patients and 81.8% of control women had between 1 and 18 pregnancies. Only two patients were positive for the presence of irregular antibodies, a female tri-transfused with six pregnancies and a man with 20 transfusions. In controls there were no irregular antibodies. No statistical significance was found for the presence of irregular antibodies ($p = 0.498$) nor for pregnancy ($p = 0.639$), whereas if statistical significance was found for the transfusion risk factor ($p = 0.001$). **Conclusion:** Although pregnancy has long been associated with the onset of irregular antibodies, transfusion remains the main risk factor as immunizing process in men and women.

Keywords: Irregular antibodies, blood transfusion, dialysis, pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La terapia transfusional tiene gran relevancia en la medicina actual, siendo un proceder terapéutico de uso frecuente para la preservación de la salud, por la ayuda que brinda a

los pacientes que cursan con un déficit de sangre provocado por una pérdida súbita y grave de ésta o por algún proceso patológico que conlleve a una pérdida crónica o la total falta de producción de células sanguíneas [1-2].

Sin embargo, es importante establecer la dualidad comparativa riesgo-beneficio, procurando brindar a cada paciente una terapia lo más confiable y segura posible debido a que se reconocen efectos nocivos ocasionados por reacciones transfusionales, cuya aparición puede ser inmediata o tardía, en dependencia del tiempo que demora la aparición de los signos y síntomas [1-4].

El efecto nocivo inmediato va de leve a grave y se atribuye a factores tales como la contaminación bacteriana del componente transfundido, considerada la reacción grave más frecuente después de la incompatibilidad ABO, o la respuesta inmune debida a la introducción de un antígeno desconocido por el paciente. Esta respuesta se debe a anticuerpos dirigidos contra antígenos eritrocitarios diferentes a los del sistema ABO que se desarrollan como consecuencia de transfusiones incompatibles o embarazos previos, especialmente en mujeres multíparas que presentan factor Rh negativo, ya que estas se sensibilizan y producen anticuerpos contra los glóbulos rojos del feto que son heredados del padre y que su organismo reconoce como extraño. Tales anticuerpos pueden ser autoanticuerpos, es decir, se forman como respuesta a un antígeno propio, o aloanticuerpos que se forman como respuesta a la exposición del antígeno [2-10].

En este contexto podemos considerar a los anticuerpos (Acs) que se forman como respuesta a lo propio como anticuerpos irregulares o adquiridos, y dividir a los aloanticuerpos en anticuerpos regulares naturales, producidos contra el sistema ABO, como lo son el anti-A y anti-B; irregulares naturales como el anti-A1; e irregulares adquiridos o inmunes, los que involucran a sistemas diferentes al ABO como el anti-D, anti-Kell, anti-Duffy, entre otros [3, 9].

La incidencia de los anticuerpos irregulares es variable, puede ser mínima o cero en quienes no se han expuesto nunca a una transfusión o a un embarazo y alta en quienes han recibido múltiples transfusiones o en multíparas [6]. La incidencia de los Acs irregulares además de las características demográficas de la población estudiada, depende del método utilizado para la determinación de estos [11].

Las reacciones transfusionales tardías, por su parte, son efectos adversos producidos por la transmisión de microorganismos contenidos en la sangre del donador, ya sea que quien la proporciona curse con una infección o infestación sin que este tenga conciencia de que es portador, o en ocasiones por una mala técnica en la obtención de la sangre o de sus componentes, errores en la separación o manipulación de estos o de las muestras para la determinación de pruebas serológicas por el laboratorio [1,3-4].

Así pues, aún cuando la aplicación de la terapia transfusional ha sido de gran ayuda y los beneficios son muchos, el riesgo existe, sobre todo debido a las diferencias genéticas de individuo a individuo y con ello los mecanismos de defensa contra lo que cada uno identifica como extraño para su organismo [1]. De ahí la importancia en la actualidad de

los sistemas de hemovigilancia en todo el mundo para el incremento de la seguridad transfusional mediante el control y la prevención de los efectos adversos relacionados con este proceder [2].

Es por esto, que la medicina transfusional en los últimos años ha realizado grandes avances en el área de la conservación y manejo de las fracciones sanguíneas, principalmente en la detección de incompatibilidades entre donantes y receptores [12]. Por ejemplo, en Colombia desde 1993 el Decreto 1571 estableció que se debía investigar la presencia de anticuerpos irregulares en el suero de todos los donantes y receptores de sangre [13]. Sin embargo, dicho decreto no se cumplió a cabalidad en Cartagena ni en otras ciudades del país desde ese entonces, debido a la falta de estandarización de la prueba y por la importación de los reactivos, aunque con el tiempo la estandarización se haya logrado.

Esta situación, pudo haber generado que todas las personas que recibieron transfusión sanguínea alrededor de esta época y que aún reciben este tratamiento, tengan transferencia de anticuerpos irregulares.

Por otro lado, se sabe que el parénquima renal representa en la especie humana el 1 % de la masa corporal total, que recibe aproximadamente un 20% del gasto cardíaco y consume casi el 8% del oxígeno utilizado en reposo, lo que da una idea de su potencial metabólico, participando en múltiples procesos para mantener el equilibrio interno. Una de estas funciones es la síntesis de eritropoyetina (EPO), hormona que actúa sobre la diferenciación y maduración de precursores de la serie roja en la médula ósea [14,15].

En relación a esto, actualmente muchos autores afirman que una de las causas más importantes del desarrollo de la anemia en pacientes con enfermedad renal es el déficit de la EPO, por ello no es extraño que los pacientes que padecen esta enfermedad manifiesten anemia asociada a la ausencia o producción disminuida de esta hormona y que a medida que se deteriore la función renal, por regla general, la anemia empeore con un grado de correlación fuerte y significativo. Uno de los análisis que comprueban esta afirmación es que la eritropoyetina en sangre tiende a ser más alta en pacientes sanos, que en aquellos que padecen anemia [14-17].

De igual manera, a estos pacientes, en la Unidad Renal se les practica hemodiálisis como terapia de rehabilitación para filtrar su sangre y eliminar las sustancias tóxicas producidas por el metabolismo del organismo, consecuentemente, pueden presentar anemia secundaria a el déficit de hierro que acompaña al aumento de las pérdidas de sangre debidas a sangrado gastrointestinal y pérdidas frecuentes en líneas – dializador [18,19]. Otras causas de anemia en pacientes en diálisis son: la hemólisis, intoxicación por aluminio, infección e inflamación crónica, hipoparatiroidismo e inadecuada diálisis [19].

Por todo lo anterior, existe la posibilidad que en diferentes ciudades colombianas, incluida Cartagena, los pacientes con falla renal que reciben diálisis y continuas transfusiones, independientemente del factor Rh negativo y la multiparidad en las mujeres, presenten una alta incidencia de Acs irregulares. Además, aunque en el país existe una nueva

normativa desde el año 2003 y la mayor parte de los Bancos de Sangre de la ciudad de Cartagena realizan la prueba de detección de anticuerpos irregulares al donante y al receptor; en Colombia, incluida Cartagena, no existen publicaciones orientadas a determinar la frecuencia de Acs irregulares en la población general ni la intervención de las transfusiones y embarazos en su aparición [6].

De esta manera, se hace necesario determinar la frecuencia de anticuerpos irregulares en pacientes dializados atendidos en una Unidad Renal de la ciudad de Cartagena y su asociación con los factores de riesgo presentes, lo que permitirá al cuerpo médico decidir sobre la pertinencia de futuras transfusiones teniendo en cuenta riesgos vs beneficios. Igualmente, documenta a la ciudad de Cartagena con información óptima sobre la frecuencia de Anticuerpos Irregulares en la población objeto de estudio y abre caminos para ayudar a la transformación social, comprometiéndonos en la búsqueda de soluciones a los diversos problemas, asegurando así un mejor servicio de atención al paciente evitando la aparición de complicaciones y de esta manera contribuir a una excelente calidad de vida.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico con diseño de casos y controles, con selección prospectiva y de corte transversal en pacientes dializados que asistieron a una Unidad Renal de la ciudad de Cartagena. Los casos fueron individuos que aceptaron participar en el estudio mediante la resolución de una encuesta cuya finalidad fue la de identificar aquellos que habían recibido transfusión sanguínea (criterio de inclusión) y presencia de otros factores de riesgo. Para constatar los datos respondidos se revisaron las historias clínicas de estos. A los pacientes que cumplieron con el criterio de inclusión, teniendo en cuenta lo estipulado en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, se les explicó detalladamente los objetivos del proyecto y procedimientos que se llevarían a cabo; esto se hizo de manera verbal y por escrito a través del Consentimiento Informado.

La toma de muestra fue realizada por el personal de la Unidad Renal y/o los investigadores. Esta se obtuvo a través del catéter de canalización antes del proceso de diálisis en un tubo seco, aproximadamente una cantidad de 3,0 c.c, y fueron transportadas apropiadamente hasta el Centro Experimental de Investigación y Docencia (CEID) de la Corporación Universitaria Rafael Núñez (CURN), donde fueron procesadas por el grupo de investigación teniendo como guía la técnica estandarizada en el Manual de Normas Técnicas y Procedimientos para Banco de Sangre del Ministerio de Salud [20]. Las muestras de sangre coaguladas a temperatura ambiente fueron separadas para obtener el suero, el cual fue congelado a -20°C, para su posterior procesamiento para la detección de Acs Irregulares mediante la prueba de Coombs Indirecto a partir de células pantallas I y II.

La muestra a los sujetos controles fue tomada por los investigadores una vez fueron completados el número de casos. Los individuos controles estuvieron en relación 1:1,

apareados por sexo y rango de edad y fueron sujetos sanos con la característica principal de no haber recibido nunca una transfusión.

El análisis estadístico se utilizó el software SPSS versión 16 mediante el cual se calcularon las frecuencias de todas las variables y para calcular el valor de p .

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En una Unidad Renal de la ciudad de Cartagena-Bolívar se encuestaron 212 pacientes que acudían a realizarse diálisis en dicha institución. De acuerdo al criterio de inclusión de haber sido transfundidos y a la aceptación del paciente a participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado, sólo se les tomó muestra de sangre a 112 pacientes. Posteriormente, se hizo la consecución de 112 individuos voluntarios, aparentemente sanos, sin haber recibido transfusión, que conformaron el grupo control.

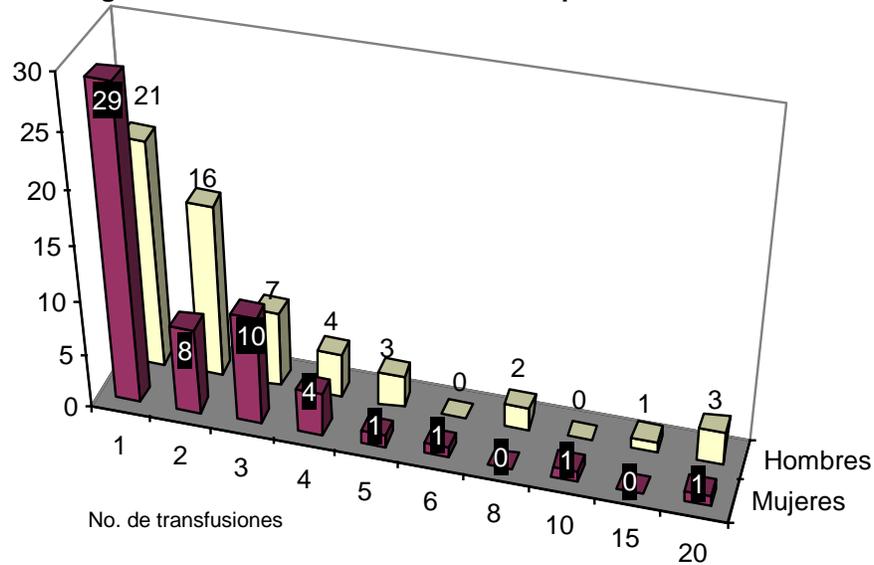
La distribución por sexo de los individuos investigados acorde a los diversos rangos de edad fue la siguiente: 55 (49%) mujeres y 57 (51%) hombres. Para el grupo control fueron los mismos datos ya que estos fueron apareados teniendo en cuenta género y rango de edad en relación 1:1 (ver tabla 1).

Tabla 1: Distribución por género y edad en pacientes y en controles

RANGO DE EDAD	MUJERES	HOMBRES
20-29 años	5	5
30-39 años	8	4
40-49 años	8	7
50-59 años	11	12
60-69 años	8	18
70-79 años	12	8
80-89 años	3	3
TOTAL	55	57

En los 112 pacientes se encontró un rango entre 1 y 20 transfusiones efectuadas en ambos géneros (ver figura 1). Del total de pacientes, 6 refieren haber sufrido reacción transfusional adversa, de los cuales 4 fueron mujeres y dos hombres. De estos individuos, sólo dos presentaron reacción transfusional con una sola transfusión recibida, el resto había sido transfundido entre 3 y 15 veces.

Figura 1: Número de transfusiones en pacientes dializados



Con respecto a la administración de eritropoyetina, 95 pacientes la reciben, de los cuales 46 son mujeres y 49 hombres (ver figura 2). De estos, 78 pacientes la reciben en tres dosis al día, 11 pacientes dos veces al día y 6 pacientes una sola vez al día.

Figura 2: Número de pacientes que reciben eritropoyetina



Por otra parte, el antecedente de embarazo estuvo presente en el 76,4% (42/55) de las mujeres del grupo de pacientes y en el 81,8% (45/55) de las mujeres del grupo control. En ambos grupos se presentaron diferentes números de embarazos los que oscilaron entre 1 y 18 embarazos, como se observa en la siguiente tabla.

Tabla 2: Número de embarazos en pacientes y controles

No embarazos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	13	17	18	Total
Pacientes	7	8	5	5	6	1	2	2	3	1	1	0	1	42
Control	6	11	16	4	3	2	0	1	0	1	0	1	0	45

Para la prueba de Anticuerpos Irregulares sólo dos pacientes dieron resultado positivo

(0.90%). Una mujer de 43 años que dio una prueba de Rastreo de Anticuerpos Irregulares (RAI) positivo para células pantalla II, quien previamente había recibido tres transfusiones (la última en el presente año); además, tuvo seis embarazos. El otro paciente fue un hombre con un RAI positivo para células pantalla I, que desde 1997 ha recibido 20 transfusiones. En el grupo control no se detectó presencia de anticuerpos irregulares.

Asimismo en el SPSS también se realizaron tablas de contingencia y cálculos de asociación estadística. Al relacionar la presencia de Anticuerpos Irregulares en los dos grupos de estudio, se encontró que esta no fue estadísticamente significativa ($p=0,498$). El análisis para los factores de riesgo mostró que para el embarazo no hay asociación estadística ($p=0,639$), mientras que para las transfusiones si ($p=0,001$).

Discusión: Frecuentemente se obtienen hallazgos positivos para anticuerpos irregulares al realizar análisis a pacientes con estímulos previos por embarazos o transfusiones incompatibles [21]. El embarazo ha sido reportado como el suceso más comprometido en la aparición de estos anticuerpos, sin embargo en este estudio no se presentó asociación estadísticamente significativa entre las mujeres pacientes y las mujeres control. No obstante, uno de nuestros casos con RAI positivo fue una mujer múltipara y con transfusiones previas.

La transfusión es más significativa como proceso inmunizante en hombres y mujeres que en pacientes con antecedentes de embarazo. Esto se refuerza en este estudio donde los dos pacientes con RAI positivo (un hombre y una mujer) fueron pacientes politransfundidos. La probabilidad de encontrar anticuerpos irregulares en individuos con antecedentes de transfusiones es de 13 por cada 1.000, mientras que la probabilidad de encontrarlos en mujeres con historia de embarazos o abortos es de 4 por cada 1.000 [6].

Por dos motivos el embarazo constituye un menor estímulo antigénico que las transfusiones: primero, el número de antígenos extraños es limitado a los que posea el padre del feto (pero se debe recordar que algunas madres tienen hijos de diferentes padres) y segundo, en muchos embarazos el volumen de transferencia de glóbulos rojos fetales a la madre es escaso para estimular la respuesta inmune. Además, cuando el antígeno comprometido es de baja frecuencia la oportunidad de inducir un anticuerpo es mucho más baja para embarazo que para transfusión de sangre, si se supone que la mujer tiene un solo compañero sexual y que la transfusión compromete muchos donantes [6].

Se resalta la importancia de las transfusiones sanguíneas, más sin embargo se reconocen efectos nocivos ocasionados por reacciones transfusionales cuya aparición puede ser inmediata o tardía [21].

En mujeres con historial de embarazos es importante tener en cuenta dicho antecedente para indagar sobre una probable Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido [3].

CONCLUSIÓN

Aunque el embarazo siempre se ha asociado con la aparición de los anticuerpos irregulares, la transfusión sigue siendo el principal factor de riesgo como proceso inmunizante en hombres y mujeres.

BIBLIOGRAFÍA

1. Luna J. La reacción transfusional. [Gac Méd Méx 2007; 143 Supl 2: 33-37.](#)
2. Silva-Ballester HM, Rojas-Zúñiga M, González-Lorenzo A, Ballester-Santovenia JM, Bencomo-Hernández A, Alfonso-Valdés ME, et al. Reacciones transfusionales en el Hospital Docente Provincial "Comandante Faustino Pérez" de la provincia de Matanzas. [Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter \[serial on the Internet\]. 2007; 23 \(2\).](#)
3. Luna-González J. Anticuerpos irregulares, su importancia en medicina transfusional. [Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2005; 43 \(Supl 1\): 17-20.](#)
4. Rodríguez Moyado H, Quintanar García E, Mejía Arreguí MH. El banco de sangre y la medicina transfusional. Primera edición. México: Editorial Panamericana; 2004. p. 159-160.
5. García JA, Benito V, Reyes D. Transfusión fetomaterna masiva: presentación de 2 casos. [Prog Obstet Ginecol 2004; 47:191-5.](#)
6. Dueñas VH, Cortés A, Rovetto P, Neuta PA. Embarazo y transfusión y su asociación con aloanticuerpos inesperados de significancia clínica contra antígenos eritrocitarios. [Colombia Médica 1999; 30:26-31.](#)
7. Martins PRJ, Alves VM, Pereira GA, Moraes-Souza H. Freqüência de anticorpos irregulares em politransfundidos no Hemocentro Regional de Uberaba-MG, de 1997 a 2005. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2008; 30: 272-276.
8. Alfonso-Valdés ME, Muñiz E, Bencomo-Hernández A, López de Roux MR, Cruz F, Lam RM, et al. Aloinmunización contra células sanguíneas en el primer trimestre del embarazo. [Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2006; 22\(2\).](#)
9. Rodríguez-Valiente M, Salido-Fierrez EJ. Isoinmunización en mujeres entre los años 2006/2007 en el Hospital Virgen de la Arrixaca. [Revista electrónica de Portales médicos.com, 2009; 4\(16\):352](#)
10. Baptista-González HA, Rosenfeld-Mann F, Leiss-Márquez T. Prevención de la isoinmunización materna al RhD, con γ -globulina anti-D. [Salud pública Méx. 2001; 43: 52-58.](#)
11. Jiménez MT, Pineda A. Aloinmunización a antígenos eritrocitarios y su epidemiología. [Rev. argent. Transfus, 2001; 27: 241-251.](#)
12. Orizola S, Corvalán M, Díaz M, Ríos O, Sejas L. Búsqueda e identificación de anticuerpos irregulares en la población de Antofagasta. [Rev. cienc. Salud, 2008; 12: 7-13.](#)
13. República de Colombia, Ministerio de Salud. Decreto 1571 de 1993. Disponible en: http://www.presidencia.gov.co/prensa_new/decretoslinea/1993/agosto/12/dec1571121993.pdf
14. Pitts RF: Fisiología del riñón y líquidos corporales. Ed Interamericana, pp. 146-147. México. 1976.
15. Bravo JA, Galindo P, Biechy MM, Osorio JM. Anemia, insuficiencia renal crónica y eritropoyetina. [Nefrología, 1994; 14: 687-694.](#)
16. Mackenzie B. Shirlyn, Hematología Clínica, Manual Moderno, 2000 p. 826.
17. National Kidney Foundation, Inc 2006. La anemia y la insuficiencia renal crónica.
18. Dueñas R, Víctor. El Banco de Sangre. Editorial. Universidad del Valle, Cali, 2000.
19. Soriano S. Anemia e insuficiencia renal crónica. [Revista Biseden, 1997. \(Sociedad Española de Enfermería Nefrológica\).](#)
20. Ministerio de Salud, Manual de Normas Técnicas y Procedimientos para Bancos de Sangre, 1ª Ed. Santa fe de Bogota 1994. 332p.
21. Alcaraz-López JL. Inmunoematología: estudios pretransfusionales en pacientes con anticuerpos irregulares. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2005; 43 (Supl 1): 21-24 S21.*