



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD

SECRETARIA GENERAL  
DE SANIDAD Y CONSUMO

DIRECCION GENERAL DE  
SALUD PÚBLICA, CALIDAD  
E INNOVACION

SUBDIRECCION GENERAL  
DE PROMOCION DE LA  
SALUD Y EPIDEMIOLOGIA



# HEMOFILIA

## ASPECTOS ORGANIZATIVOS

Noviembre, 2012



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD

SECRETARIA GENERAL  
DE SANIDAD Y CONSUMO

DIRECCION GENERAL DE  
SALUD PÚBLICA, CALIDAD  
E INNOVACION

SUBDIRECCION GENERAL  
DE PROMOCION DE LA  
SALUD Y EPIDEMIOLOGIA



### Comité Científico para la Seguridad Transfusional (CCST)

**Elaboración y coordinación:**

Dra. Rosario Arrieta Gallastegui (Presidenta)

**Elaboración: Grupo de Expertos en Hemofilia**

Dra. Carmen Altisent Roca

Dra. Teresa Álvarez Román

Dr. José Antonio Aznar Lucea

Dr. Víctor Jiménez Yuste

Dra. M<sup>a</sup> Fernanda López Fernández

Dr. Ramiro Núñez Vázquez

**Colaboración:** Dr. Miguel Ángel Vesga Carasa (Vocal)

**Secretaría Técnica:** Unidad de Hemoterapia: Dra. Elena Moro Domingo/Magdalena Pérez Jiménez

## INDICE

<b>1.</b>	<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>CONSIDERACIONES GENERALES.....</b>	<b>3</b>
2.1.	APROVECHAMIENTO Y AHORRO DEL PLASMA.....	3
2.2.	RECOMENDACIONES ORGANISMOS INTERNACIONALES .....	6
<b>3.</b>	<b>CONSUMO FACTORES DE COAGULACIÓN EN ESPAÑA .....</b>	<b>9</b>
3.1.	IDENTIFICACIÓN DE NECESIDADES .....	9
3.2.	CONSUMO FACTOR VIII.....	10
3.3.	CONSUMO FACTOR IX.....	18
<b>4.</b>	<b>ORGANIZACIÓN SANITARIA.....</b>	<b>19</b>
4.1.	REGISTRO DE PACIENTES.....	19
4.2.	CENTROS DE ATENCIÓN.....	23
4.3.	PROGRAMA HEMO/FARMACOVIGILANCIA .....	27
<b>5.</b>	<b>REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>31</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

La transfusión de sangre y productos sanguíneos entre los que se incluyen los componentes lábiles y los derivados del plasma, han sido utilizados desde décadas, y es conocido desde entonces así como probada su efectividad, en la cura de todos aquellos pacientes con deficiencia ya sea en glóbulos rojos, plaquetas, plasma, o derivados **plasmáticos**.

La seguridad, tanto de la sangre como de sus productos es universalmente conocida, como un aspecto crítico de los sistemas de salud, al ser capaz de salvar millones de vidas y mejorar la salud y/o la forma de vida de millones de pacientes<sup>1</sup>.

Históricamente, antes de estar disponibles los factores de coagulación, era norma que los pacientes con Hemofilia fallecieran de hemorragia incontrolada antes de los 20 años. Aquellos que sobrevivían, sufrían sin embargo de complicaciones derivadas de hemorragias frecuentes en sus articulaciones, que desembocaban en incapacidad<sup>2</sup>.

Desde una perspectiva histórica, se puede considerar que han sido dos los "hitos" en el tratamiento de los pacientes hemofílicos. Por un lado, diversos hechos como la mejora sustancial de los derivados plasmáticos a partir de la selección más cuidadosa y mejora en las pruebas en la población donante del plasma de origen, la mejoría en purificación de los distintos factores de coagulación y en la inactivación de cualquier virus presente, así como la introducción de métodos de purificación posterior. El éxito de tales esfuerzos es patente en la seguridad de dichos productos, hoy en día considerados en el rango de los mejores dentro de la industria farmacéutica<sup>2</sup>.

Si bien esta situación de los derivados plasmáticos, tuvo en su origen como motor, la aparición y los efectos del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y con posterioridad el virus de la hepatitis C (VHC), otra enfermedad, conocida como Variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJ), aparecida en el Reino Unido en 1996 y derivada de la ingesta de vaca infectada por la Encefalopatía Espongiforme Bovina,<sup>3</sup> ha sido la responsable del importante auge en la utilización del considerado otro importante triunfo de la medicina moderna, como es el tratamiento de la hemofilia con factores recombinantes. Se puede anticipar que un niño nacido

en el siglo XXI con hemofilia grave, puede llegar a tener una esperanza de vida normal, e incluso libre de complicaciones secundarias a las hemorragias. Sin embargo, este tratamiento requiere de recursos importantes para ser efectivo y continúa siendo, extraordinariamente caro<sup>2</sup>. Otro aspecto a destacar, es el hecho de que las medidas, en su momento adoptadas para la recomendación de este tipo de productos, lo fueron bajo el denominado Principio de Precaución a pesar de la ausencia de evidencia de transmisión de la enfermedad, en todos los estudios sobre población hemofílica del Reino Unido<sup>4,5</sup>. La descripción años más tarde de la proteína prión, en la autopsia de un paciente hemofílico<sup>6</sup>, no modificó ninguna de las medidas de prevención adoptadas al respecto, al concluir que era altamente improbable que los derivados plasmáticos (factores de coagulación), que fueran consumidos por dicho paciente, fueran el origen del prión hallado en su bazo<sup>7</sup>. Es también de resaltar que no ha sido identificado hasta el momento, ningún caso clínico de vCJ tratado con concentrado de factores de coagulación de plasma procedente del Reino Unido<sup>8</sup>. En tal sentido cabe concluir en el momento actual, que la infección por priones no es criterio suficiente para la elección obligatoria de productos de origen recombinante.

## Principio de Precaución

Comisión Europea COM (2000)1

*“Cuando no haya certeza sobre la existencia o la extensión del riesgo en la salud humana ... las instituciones deberán tomar medidas protectoras sin esperar a que la realidad o la gravedad del riesgo se haga aparente”*

### *Guías para su aplicación*

*Proporcionalidad*

*No discriminatorias*

*Consistentes*

*Examen Costo-Beneficio (Aplicación o no)*

*Examen Desarrollo Científico (Revisión)*

## 2. CONSIDERACIONES GENERALES

### 2.1. APROVECHAMIENTO Y AHORRO DEL PLASMA

Desde la puesta en marcha y posterior desarrollo del Plan Nacional de Hemoterapia, la situación en España en cuanto a los índices de obtención de componentes sanguíneos, incluido el plasma, y los indicadores estructurales, es la que de forma muy somera, se refleja en la figura 1 en la que cabe destacar el notable cambio de la red hemoterápica española, tras la creación y desarrollo de los Centros de Transfusión.

### ESTRUCTURA SISTEMA TRANSFUSIONAL

#### Año 1983

**Índice de donación** por mil habitantes: 20  
**Índice de Fraccionamiento:** 34,05%  
**Litros de Plasma enviado a la Industria:** 33.000



#### ESTRUCTURA DE LA RED TRANSFUSIONAL EN ESPAÑA 2010



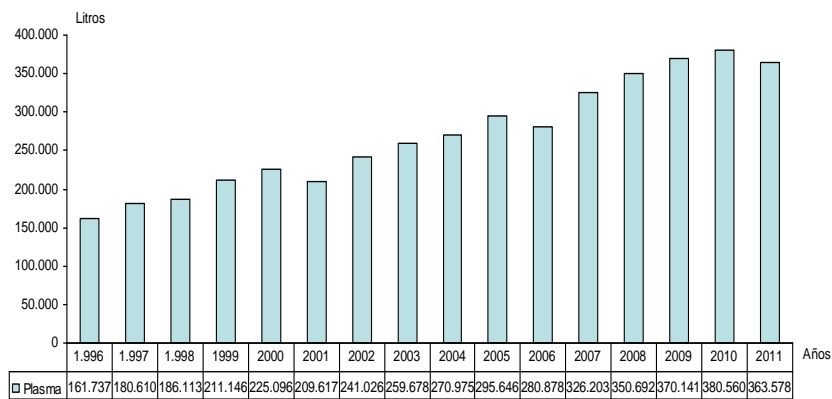
#### Año 2010

**Índice de donación por mil habitantes:** 39,28  
**Índice de Fraccionamiento:** 97,07%  
**Litros de Plasma enviado a la Industria:** 380.560

Figura 1

Dicho cambio redunda lógicamente en un importante incremento en la obtención de plasma que es destinado a la Industria farmacéutica para la subsiguiente producción de derivados plasmáticos (gráfico 1).

### PLASMA ENVIADO A LA INDUSTRIA 1996-2011 TOTAL NACIONAL



Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. D.G. de Salud Pública, Calidad e Innovación  
Plan Nacional de Hemoterapia elaborado a partir de la "Estadística Estatal de Centros y Servicios de Transfusión (2011)"

Gráfico 1

Tras un análisis de los diferentes indicadores relativos a la Medicina Transfusional, se podría concluir, que si bien España es autosuficiente en componentes sanguíneos destinados a transfusión (hematíes, plaquetas y plasma), no se alcanza, al igual que ocurre en otros países europeos, el nivel de autosuficiencia en derivados plasmáticos (gráfico 2).

## Self sufficiency: 2<sup>nd</sup> EC report on VNRD of blood and blood components (2011)

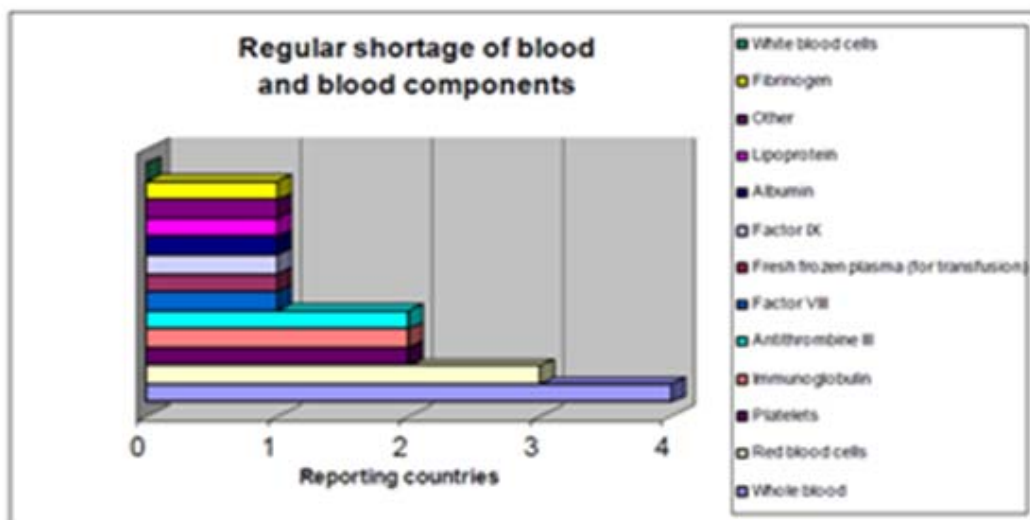


Gráfico 2

El análisis de los datos relativos al estudio del “Programa de aprovechamiento y ahorro *en el fraccionamiento del plasma*” en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) de 27 de junio de 2012, lleva a la aprobación del **Acuerdo Marco para el Fraccionamiento del Plasma** procedente de la red de Centros de Transfusión, en base a los siguientes principios:

1. El Fraccionamiento del plasma se realizará de forma común, mediante gestión conjunta de la Comunidades Autónomas
2. Se garantizará un rendimiento mínimo común, para cada una de las distintas fracciones plasmáticas a obtener.
3. Con un Precio de fraccionamiento unificado, y
4. De forma tal, que posibilite el intercambio entre CCAA de los productos una vez obtenidos, así como el mantenimiento de la trazabilidad en toda la cadena desde la obtención del plasma a la utilización de los distintos derivados.



## 2.2. RECOMENDACIONES ORGANISMOS INTERNACIONALES

### 2.2.1. GRUPO DE EXPERTOS OMS

Desde 1975, la OMS insiste en la necesidad de conseguir la Autosuficiencia en sangre y productos sanguíneos en base a la Donación de Sangre Voluntaria y No Remunerada (DVNR). A pesar de algunos éxitos, la autosuficiencia como se ha visto no es una realidad en muchos países. Ello lleva en Septiembre de 2011 al estudio por parte de la OMS en Ginebra, a través de un Grupo de Expertos para la elaboración de las estrategias y mecanismos en pos de su consecución. Entre las conclusiones cabe destacar por su importancia actual, las Recomendaciones dirigidas a las Autoridades Sanitarias nacionales que se recogen en el siguiente cuadro<sup>1</sup>.

### RECOMENDACIONES

1. Incorporar el objetivo de Autosuficiencia sobre una base de Donación Voluntaria y no remunerada (DVNR) como política de salud nacional y reforzar el sistema transfusional de acuerdo con:
  - Un posicionamiento claro sobre la autosuficiencia en base a la DVNR en transfusión de componentes lábiles y productos derivados del plasma y su introducción en la regulación
  - Implementar estrategias y mecanismos para su consecución
  - Provisión de suficientes recursos financieros, técnicos y humanos
2. Introducir legislación con implementación específica al respecto:
  - Identificar la DVNR como única fuente de sangre, plasma y componentes celulares para la producción de los seis productos sanguíneos clave: (componentes lábiles y productos derivados del plasma)
  - Instituir el uso preferencial de los productos derivados del plasma de la DVNR como medida transicional
  - Prohibir el pago en la donación de sangre, plasma o componentes celulares
3. Introducir medidas específicas, consistentes en acuerdos internacionales relevantes para el aseguramiento de la provisión de componentes sanguíneos suficientes para la transfusión y derivados plasmáticos
4. Establecer la cooperación internacional entre países para asegurar la Autosuficiencia

5. Incorporar medidas que faciliten:
  - El suministro de plasma, productos intermedios y derivados medicinales obtenidos de la DVNR mediante acuerdos incluidos los contratos de fraccionamiento.
  - Retirar progresivamente la importación de productos cuyo origen es la Donación de sangre o plasma retribuidos.
  - Introducir estrategias y medidas para el establecimiento de sistema de calidad
6. Poner en marcha mecanismos para el fraccionamiento del plasma recuperado de la DVNR y abolir el que se descarte. Ello requiere de:
  - Acuerdo formal entre el sistema transfusional y los fraccionadores
  - Negociaciones con los fraccionadores para la provisión adecuada para el tratamiento de la hemofilia.
7. Establecer mecanismos tales como un Comité de expertos nacional independiente para:
  - Estimar y monitorizar la demanda, las necesidades y el uso clínico de los componentes y derivados del plasma
  - Evaluación regular del nivel de Autosuficiencia
  - Aviso y recomendación de las prioridades en el suministro a nivel nacional
8. Establecer mecanismos para:
  - Recogida de datos e informes anuales de la seguridad y suministro de los productos
  - Distribución nacional, importación y exportación
  - Monitorización de los datos
  - Compartir los productos clave
9. Introducción de un Etiquetaje que distinga la DVNR de otras de otro origen
10. Promover la DVNR para conseguir la Autosuficiencia sobre la base de la DVNR al 100% el año 2020  
Autorizar que la DVNR permanezca siempre como una cuestión pública

## 2.2.2. RECOMENDACIONES ORGANISMOS EUROPEOS

En mayo de 1999, bajo presidencia alemana de la Unión Europea, aparece el acuerdo sobre: *“LA SEGURIDAD DE LA SANGRE EN LA UNIÓN EUROPEA: PROPUESTAS PARA SU CORRECTA UTILIZACIÓN”*, en el que se manifiesta la persistencia del problema de uso excesivo infrutilización y/o de utilización inadecuada tanto de la sangre como de los productos derivados.

Diez años después, en abril de 2009, en el *“European Symposium on “Optimal clinical Use of Blood Components”* en Wildbad-Kreutz (Alemania), tras la actualización, entre otros, del tratamiento de la enfermedad Hemofílica, se recogen las Recomendaciones que son adoptadas y aprobadas por el Consejo de Europa, y que a continuación se detallan (Cuadro I)

### RECOMENDACIONES<sup>1</sup>

1. Establecimiento de un Registro de pacientes hemofílicos y otros trastornos de la coagulación.
2. Establecimiento de un Programa de Hemo/Farmacovigilancia
3. Establecimiento de una Red de Centros con servicio las 24h. accesibles a todos los pacientes
4. Adecuado suministro tanto de plasmaderivados como de productos recombinantes. Se tendrán en consideración las preferencias individuales del paciente cuando sea posible su elección entre ambos
5. Tener en cuenta las posibles consecuencias adversas que pudieran derivar ante una situación de monopolio en la producción de concentrados de factores de coagulación
6. Armonización entre las diversas guías existentes y su difusión en el tratamiento de los problemas hemorrágicos espontáneos más frecuentes
7. Recomendación como regla general del tratamiento profiláctico en niños con hemofilia grave
8. Recomendación de la inmunotolerancia a pacientes que desarrollen inhibidores
9. Estudio de la evolución del tratamiento que incluya parámetros relacionados a la calidad de vida y aspectos económicos.

Cuadro I

### 3. CONSUMO FACTORES DE COAGULACIÓN EN ESPAÑA

#### 3.1. IDENTIFICACIÓN DE NECESIDADES

Definición de Autosuficiencia de la OMS (WHO 2011)<sup>1</sup>

*“Forma en que las necesidades nacionales de los pacientes en sangre y productos sanguíneos, son evaluados dentro de la red del sistema de salud, son cubiertas en tiempo y manera, los pacientes disponen de un acceso equitativo a los servicios de transfusión y productos sanguíneos, y los productos son obtenidos a partir de la donación voluntaria, no remunerada”*

Cabe distinguir las diferencias conceptuales que en numerosas ocasiones derivan en confusión respecto al Grado de Autosuficiencia.

En este sentido se considera de interés diferenciar en nuestro caso respecto a los factores de coagulación <sup>2</sup>.

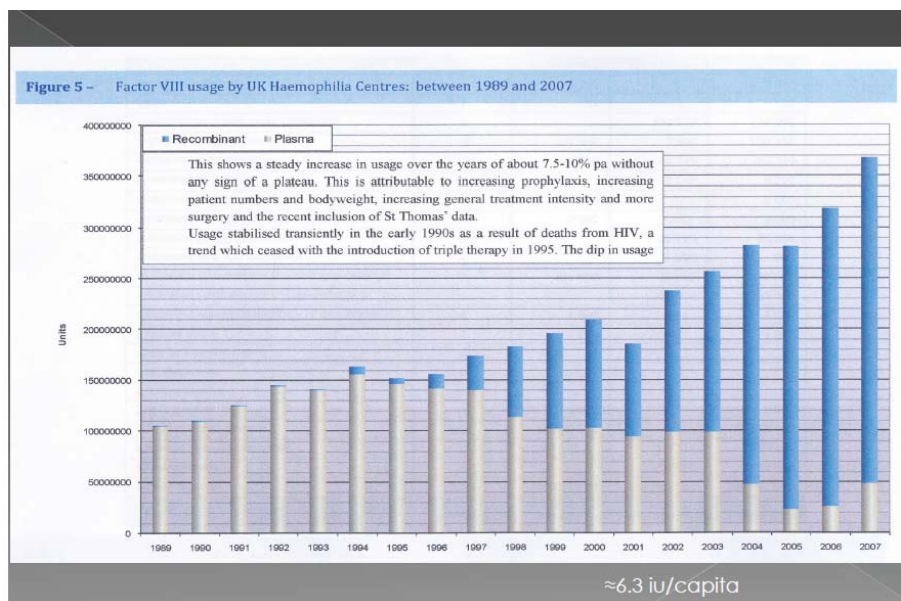
<u>Uso</u>	Cantidad de concentrados de coagulación administrados en un período de tiempo (su utilización puede ser apropiada o inapropiada)
<u>Demanda</u>	Cantidad de concentrados de coagulación requeridos para cubrir todas las solicitudes confirmadas como tales en un período de tiempo definido.
<u>Necesidad</u>	Cantidad de concentrados de coagulación para tratamiento de pacientes definidos bien identificados

### 3.2. CONSUMO FACTOR VIII

En las últimas décadas, es notable el importante incremento en el consumo de concentrados de coagulación, tal como se recoge en el gráfico sobre el uso de factor VIII en el Reino Unido desde el año 1989 al 2007 (gráfico 3). Se aprecia a su vez, motivado en dicho país por la aparición de la Enfermedad Variante de Creutzfeldt-Jacob, y el temor de una posible transmisión, la paulatina, pero sustancial sustitución de los factores derivados del plasma, por los de origen recombinante.

## FACTOR VIII (U.I)

Evolución uso en Reino Unido 1989-2007



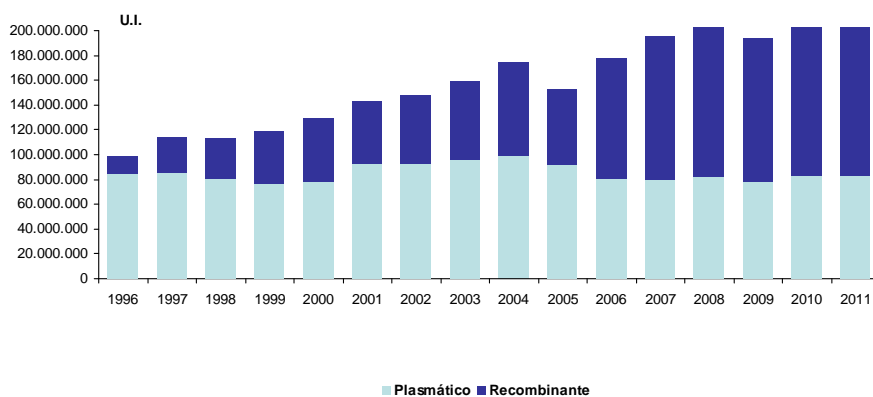
Fuente: "Optimal Clinical Use of Blood Components" European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. 24-25 April 2009 International Symposium co-organised by the EDM & HealthCare/DBO - Transfusion Medicine, Council of Europe. PEI, the German Official National Agency for Biologicals The Transfusionsmedizin und Haemostaseologie, Klinikum der Universitaet Muenchen (Wildbad Kreuth, Bavaria, Germany)

Gráfico 3

En nuestro país los datos correspondientes a los años 2006 hasta la actualidad (2011), son los representados en el gráfico 4. Si bien también se aprecia un incremento, no es tan notorio, y la sustitución de plasmáticos por recombinantes, es también menos sensible. El último año se sitúa alrededor de un 62% de recombinante frente a un 38% del derivado del plasma.

### FACTOR VIII (U.I)

Evolución en España 1996-2011



Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. D.G. Salud Pública, Calidad e Innovación  
Plan Nacional de Hemoterapia elaborado a partir de datos facilitados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Gráfico 4

Es innegable la implicación económica del consumo de concentrados, tal como se refleja en el estudio en el que se representa el histograma de consumo de Factor VIII en 104 países (gráfico 5).

### FACTOR VIII (U.I per capita)

Uso en el mundo: media 1996-2006

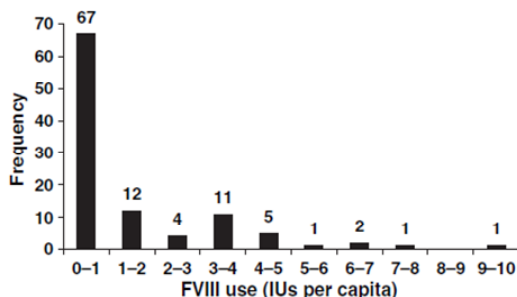


Fig. 1. Histogram for the factor VIII (FVIII) use (IUs per capita) for each of the 104 countries in Table 1. The numbers above each bar represents the number (frequency) of countries with mean FVIII use in the range stated on the abscissa.

Fuente: "A study of reported factor VIII use around the world". J.S Stonebraker et al. Haemophilia (2010), 16, 33-46.

Gráfico 5

En la tabla y gráficos siguientes se muestra su correlación con el nivel económico (Tabla 1 y gráficos 6 y 7)

### FACTOR VIII (U.I per capita)

Uso en el mundo: media 1996-2006

Econ, Economic Classification [31]: 1: High income Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) [32]; 2: High income non-OECD; 3: Upper middle income; 4: Lower middle income; 5: Low income.

Table 2. Statistical analysis of the reported factor VIII (FVIII) use (IUs per capita) by economic classification [31] for the annual FVIII use data in Table 1.

Economic Classification	Mean	SD	CV	n	N	P compares economic classifications			
						(2)	(3)	(4)	(5)
High Income OECD countries (1)	3.8312	1.7691	51%	158	25	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
High Income non-OECD countries (2)	1.4000	1.2381	88%	27	11		0.042	<0.001	<0.001
Upper Middle Income countries (3)	0.9665	0.9481	98%	134	23			<0.001	<0.001
Lower Middle Income countries (4)	0.2130	0.3073	144%	114	31				<0.001
Low Income countries (5)	0.0274	0.0564	206%	46	13				
Countries in (2)-(5)	0.6008	0.8618	143%	321	78				
G7 countries	3.8964	1.3051	33%	48	7				
All countries	1.6633	2.0125	121%	483	104				

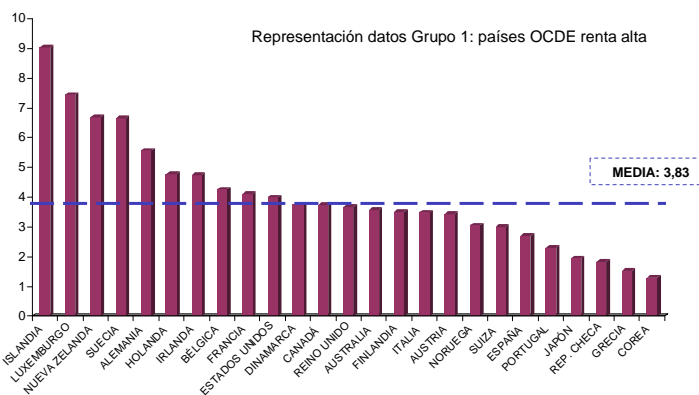
P compares the mean FVIII use for economic classifications using an analysis of variance (ANOVA). OECD, Organisation for Economic Co-operation and Development [32]; SD, standard deviation; CV, coefficient of variation; n, number of annual FVIII use observations in Table 1 for each economic classification; N, number of countries in each economic classification; G7 countries include: Canada, France, Germany, Italy, Japan, United Kingdom, and United States. Taiwan was not economically classified by the World Bank, but was included in All countries analysis.

Fuente: "A study of reported factor VIII use around the world". J.S Stonebraker et al. Haemophilia (2010), 16, 33-46.

Tabla 1

### FACTOR VIII (U.I per capita)

Uso en el mundo: media 1996-2006

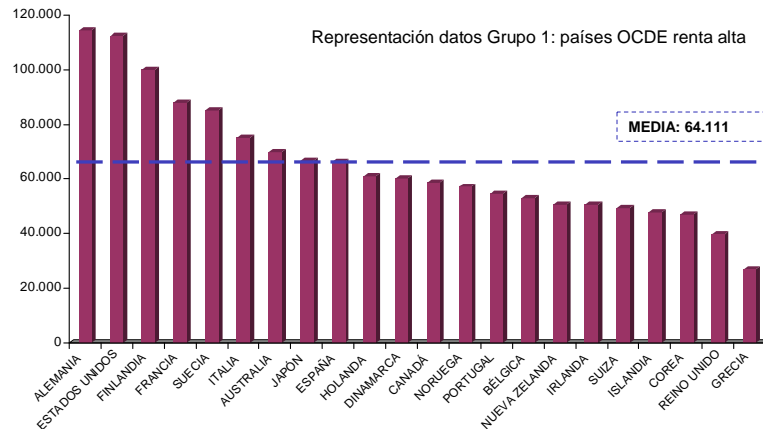


"A study of reported factor VIII use around the world". J.S Stonebraker et al. Haemophilia (2010), 16, 33-46.

Gráfico 6

## FACTOR VIII (U.I por paciente)

Uso en el mundo: media 1998-2006



"A study of reported factor VIII use around the world". J.S Stonebraker et al. *Haemophilia* (2010), 16, 33–46.

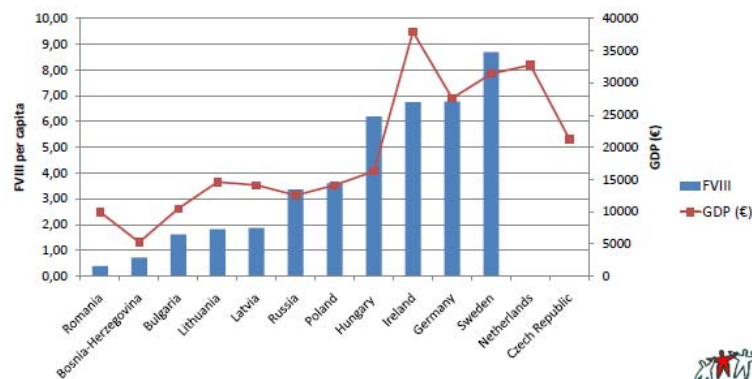
Gráfico 7

En otro estudio en este caso europeo, realizado en 2009 por Mahony, relaciona el uso de factor VIII referido en UI per cápita, en los diversos países europeos y su relación con la renta per cápita (gráfico 8)

## FACTOR VIII (U.I per capita)

Uso en Europa

### Concentrate Use per capita



B O Mahony 2009

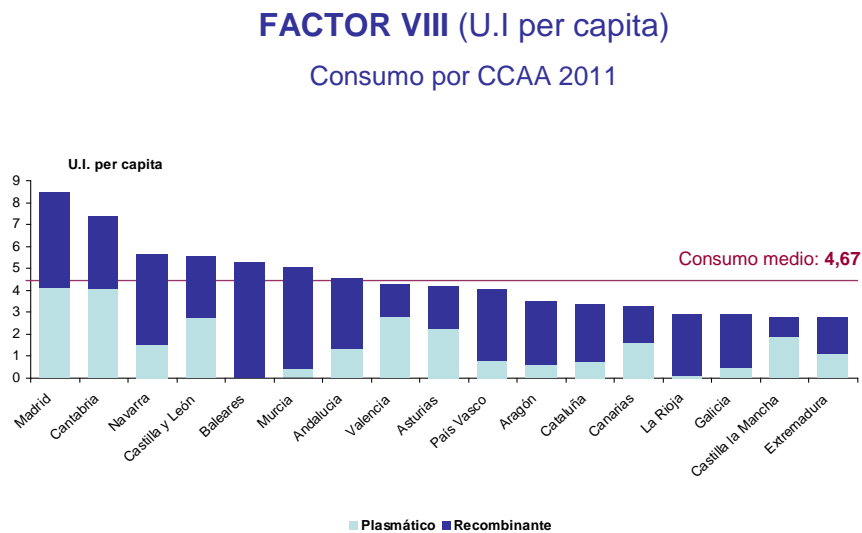
Fuente: "Optimal Clinical Use of Blood Components" European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. 24-25 April 2009 International Symposium co-organised by the EDQM & HealthCare/DBO - Transfusion Medicine, Council of Europe. PEI, the German Official National Agency for Biologicals The Transfusionsmedizin und Haemostaseologie, Klinikum der Universitaet Muenchen (Wildbad Kreuth, Bavaria, Germany)



Gráfico 8



Si se traslada a España, en el gráfico 9 se recoge la correspondiente a las CCAA con un consumo medio del 4,67.



Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. D.G. Salud Pública, Calidad e Innovación  
Plan Nacional de Hemoterapia elaborado a partir de la "Estadística Estatal de Centros y Servicios de Transfusión 2011"

Gráfico 9

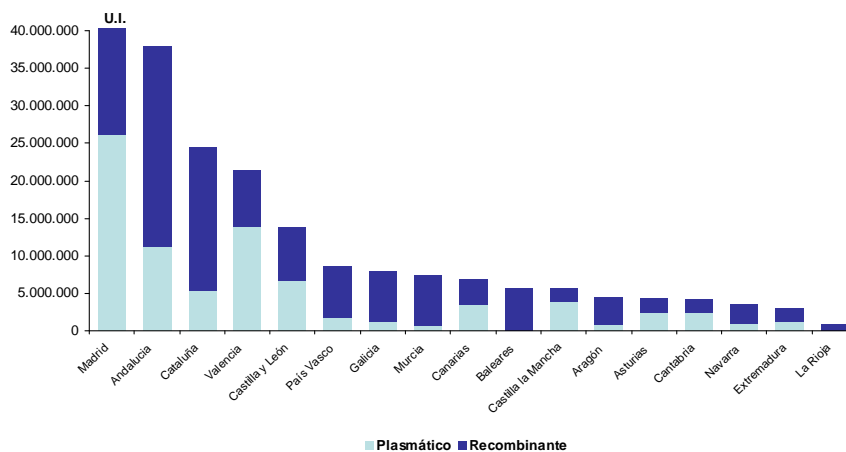
Si se compara con el último estudio disponible (año 1988) la evolución es:

	1988	2011
Consumo de Factor VIII (UI)	59.322.000	214.773.669
Índice de consumo (UI per capita)	1,52	4,67

Finalmente en el gráfico siguiente se desglosa por CCAA la proporción de Factor VIII según su origen recombinante, o derivado del plasma (gráfico 10)

### FACTOR VIII (U.I)

Consumo por CCAA 2011



Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. D.G. Salud Pública, Calidad e Innovación  
Plan Nacional de Hemoterapia elaborado a partir de la "Estadística Estatal de Centros y Servicios de Transfusión (2011)"

Gráfico 10

Son evidentes las diferencias observadas entre CCAA, cuya explicación no parece correlacionarse con indicaciones médicas precisas, sino con otros factores.

En el conjunto del país en el momento actual la proporción es:

### FACTOR VIII (U.I)

Consumo España 2011

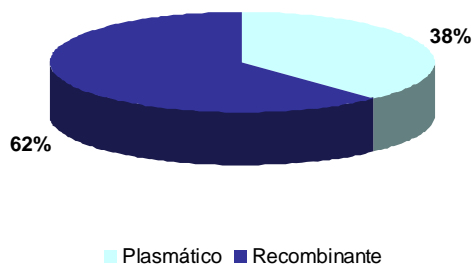
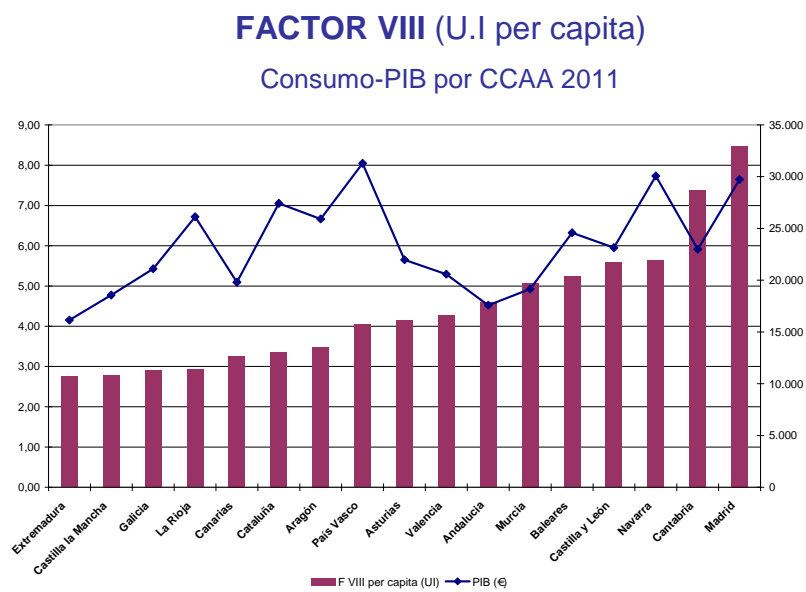


Gráfico 11

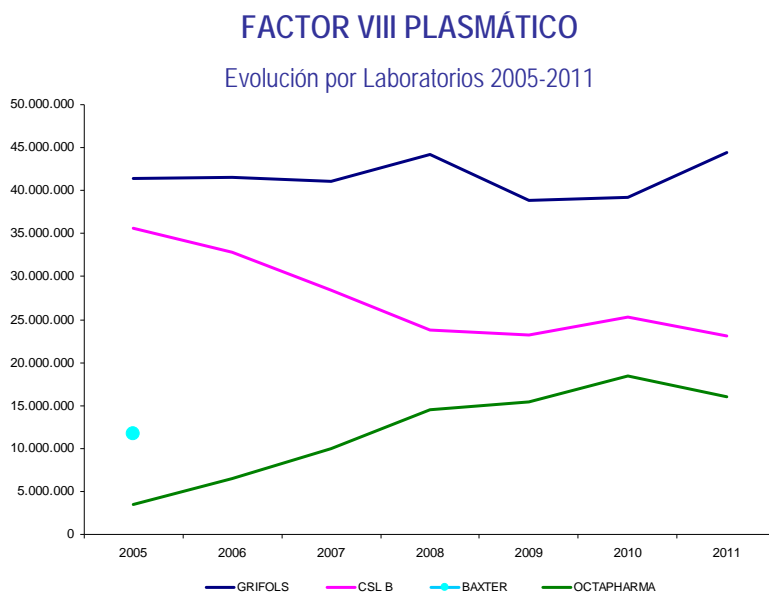
Si se estudia también la relación entre el consumo de factor VIII y el PIB por CCAA es la que se muestra en el gráfico 12



Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. D.G. Salud Pública, Calidad e Innovación  
 Plan Nacional de Hemoterapia elaborado a partir de "Estadística Estatal de Centros y Servicios de Transfusión 2011" y "Producto Interior Bruto regional 2011" (Instituto Nacional de Estadística)

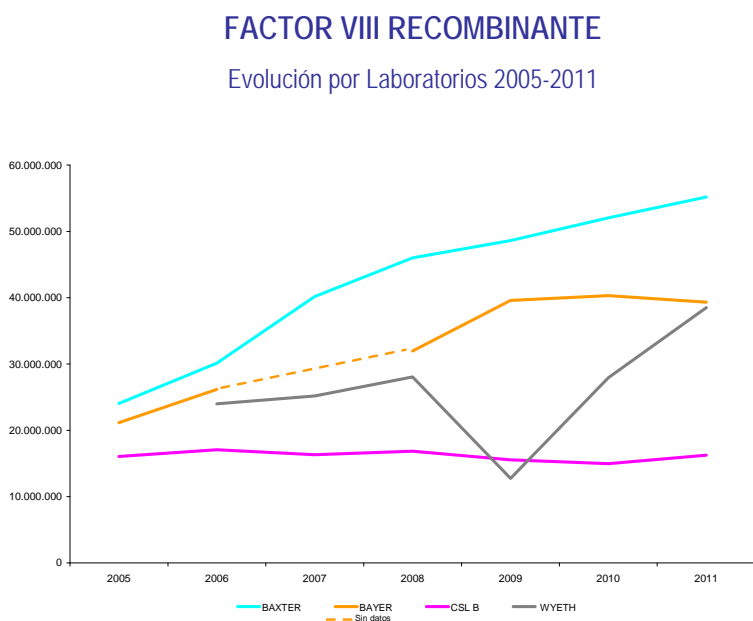
Gráfico 12

Finalmente, el estudio según origen y laboratorio farmacéutico que los producen son:



Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. D.G. Salud Pública, Calidad e Innovación  
Plan Nacional de Hemoterapia elaborado a partir de datos facilitados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Gráfico 13

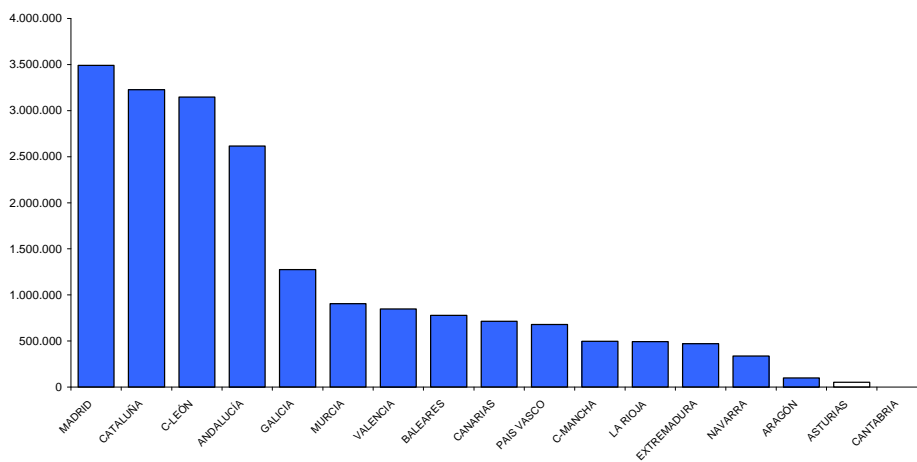


Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. D.G. Salud Pública, Calidad e Innovación  
Plan Nacional de Hemoterapia elaborado a partir de datos facilitados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Gráfico 14

### 3.3. CONSUMO FACTOR IX

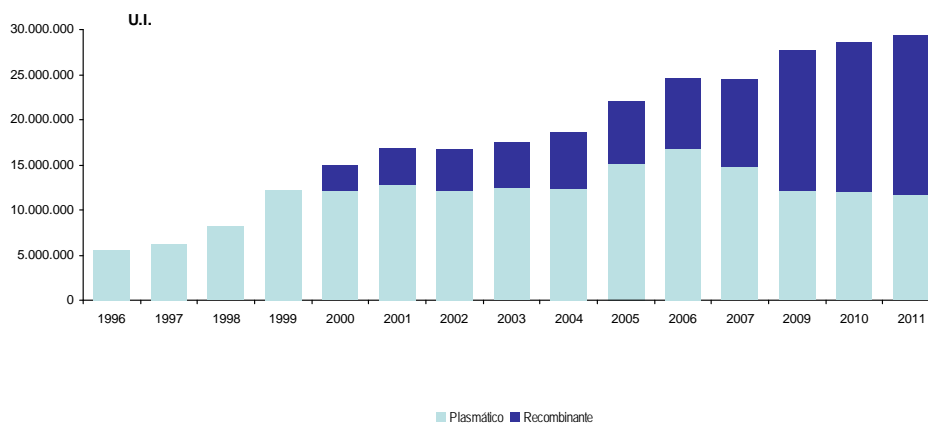
**FACTOR IX PLASMÁTICO (U.I)**  
Consumo por CCAA 2011



Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. D.G. Salud Pública, Calidad e Innovación  
Plan Nacional de Hemoterapia elaborado a partir de la "Estadística Estatal de Centros y Servicios de Transfusión (2011)"

Gráfico 15

**FACTOR IX (U.I)**  
Evolución en España 1996-2011



Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. D.G. Salud Pública, Calidad e Innovación  
Plan Nacional de Hemoterapia elaborado a partir de datos facilitados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Gráfico 16

## 4. ORGANIZACIÓN SANITARIA

### 4.1. REGISTRO DE PACIENTES

Hasta fechas muy recientes no se dispone en España de un censo de hemofílicos suficientemente contrastado. Como antecedente, lo más aproximado es la información aportada por la Federación Española de enfermos de hemofilia, que realiza un meritorio trabajo al recoger datos de los pacientes asociados a la misma. La información disponible es la que se expone en el gráfico adjunto (gráfico 17), en el que se refleja lo errático e irregular de los datos.

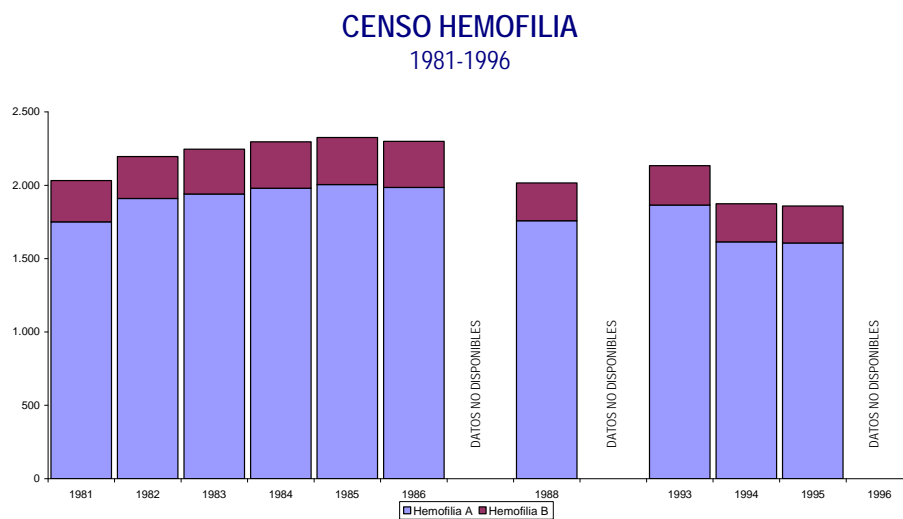


Gráfico 17

Ante esta realidad, en el 2008 la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) toma la iniciativa de constituir un grupo de trabajo con el objetivo de elaborar un "Registro Oficial de Coagulopatías Congénitas en España".

En la fase inicial, el grupo de trabajo elabora un primer censo de la enfermedad hemofílica A y B, en el que se incluyen datos básicos como: tipo, gravedad y el hospital donde habitualmente el paciente es tratado.

## Diseño del registro

El "Registro Nacional de hemofilia A y B" diseña un formulario electrónico de recogida de datos, al que es posible acceder a través de la página Web de la SETH. Al centro informante (hospital) le es asignado un número de identificación y se le acredita un responsable. Los datos de cada paciente se encuentran diferenciados en tres bloques:

- Datos demográficos (sexo y fecha de nacimiento)
- Datos clínicos: tipo de hemofilia (A o B) y gravedad basada en cifras basales de factor VIII o IX
- Hospital habitual donde se sigue al paciente

## Confidencialidad

Para la gestión de dichos datos se cuenta con una aplicación informática que cumple los requisitos exigidos por la Ley de protección de datos. En este sentido, y al objeto de garantizar el anonimato de los pacientes, no se recoge información que pudiera llevar, directa o indirectamente, a la identificación de los pacientes. Para cada registro se utiliza la fecha de nacimiento, que a su vez, el propio sistema informático encripta con un código de varios caracteres.

Dispone igualmente, de un sistema que permite evitar duplicidades, en los casos en los que un paciente es tratado en dos centros distintos.

## Resultados

Se exponen a continuación resultados obtenidos del registro correspondiente al 2010. Se incluyen datos provenientes de **54 centros**. El nº total de pacientes censados en el momento actual es de 2.993, de los cuales corresponden a Hemofilia tipo A 2.595 (86%), y Hemofilia tipo B 398 (14%).

La clasificación por grupos de edad, tipo de hemofilia y gravedad, es la que recoge la tabla 2

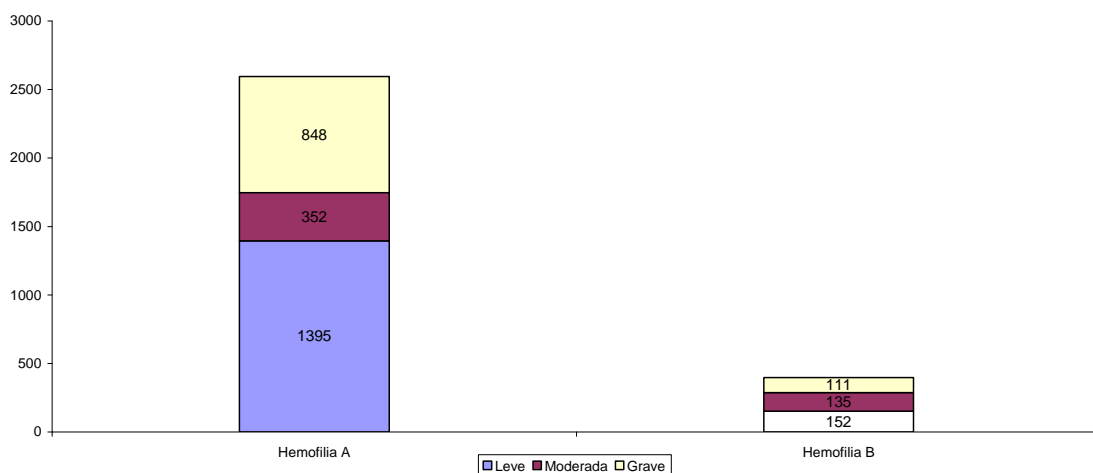
		HEMOFILIA A	HEMOFILIA B
Adultos 2.392 (80%)	Leve	1.164 (56%)	129 (42%)
	Moderada	281 (13%)	102 (33%)
	Grave	638 (31%)	78 (25%)
	<b>Total</b>	<b>2.083</b>	<b>309</b>
Pediátricos 541 (18%)	Leve	212 (45%)	19 (28%)
	Moderada	64 (14%)	22 (32%)
	Grave	196 (41%)	28 (40%)
	<b>Total</b>	<b>472</b>	<b>69</b>
Desconocida 60 (2%)	Leve	19 (48%)	4 (20%)
	Moderada	7 (17%)	11 (55%)
	Grave	14 (35%)	5 (25%)
	<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>20</b>

Tabla 2



En los gráficos siguientes 18 y 19 respectivamente, se refleja el total nacional según la gravedad y tipo de hemofilia, así como la distribución de los pacientes por CCAA

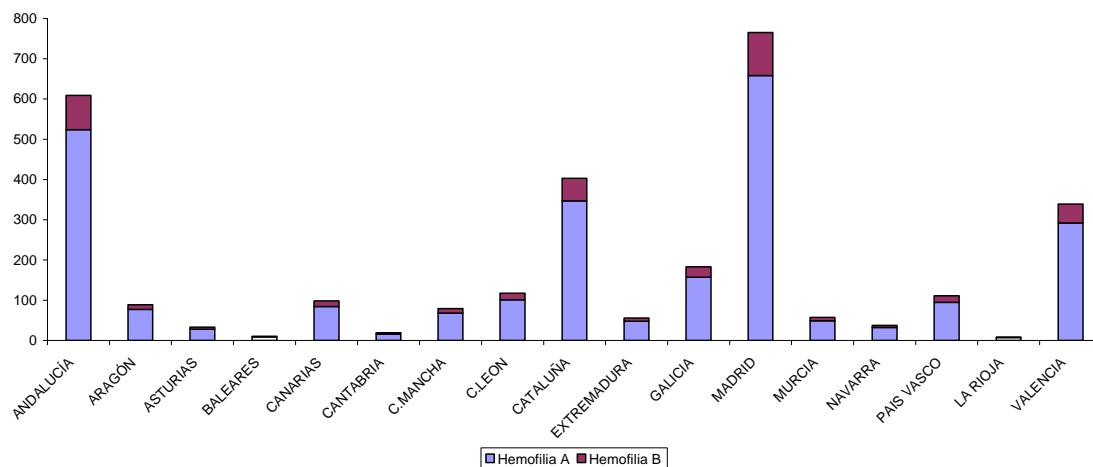
### CENSO HEMOFÍLICOS DISTRIBUCIÓN POR GRAVEDAD TOTAL NACIONAL 2010



Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. D.G. Salud Pública, Calidad e Innovación  
Elaborado a partir de datos facilitados por el "Registro Oficial de Coagulopatías Congénitas en España", Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia

Gráfico 18

### CENSO HEMOFILIA A/B DISTRIBUCIÓN POR CCAA 2010



Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. D.G. Salud Pública, Calidad e Innovación  
Elaborado a partir de datos facilitados por el "Registro Oficial de Coagulopatías Congénitas en España", Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia

Gráfico 19

En cualquier caso cabe concluir en la necesidad de **desarrollar un registro riguroso** que sirva para garantizar la mejor atención y mejor terapéutica para los pacientes.

## 4.2. CENTROS DE ATENCIÓN

### INTRODUCCIÓN

El manejo integral de las personas afectas de hemofilia es *complejo* y es esencial que los pacientes tengan acceso a unas atenciones ofrecidas por un *equipo multidisciplinar de especialistas*, que abarcan desde enfermeras, hematólogos, rehabilitadores, ortopedas, psicólogos, cirujanos y otros profesionales de ámbito sanitario.<sup>1</sup>

Ofrecer una asistencia de calidad a las personas con hemofilia requiere un *grado de experiencia y capacitación*, a iniciar desde el mismo momento del diagnóstico, y se prolonga durante toda la vida del paciente. A modo de ejemplo, el manejo de los niños con hemofilia es particularmente importante, dado que las decisiones terapéuticas tomadas en niños de corta edad, son un determinante fundamental en el estado articular de los pacientes en la edad adulta<sup>2,3</sup>. Más importante aún es la demostración de que la esperanza de vida de las personas con hemofilia está directamente relacionada con el cuidado especializado<sup>4,5,6</sup>

### ORGANIZACIÓN CENTRALIZADA DE CENTROS DE ATENCIÓN Y TRATAMIENTO A PACIENTES CON HEMOFILIA

Desde el punto de vista organizativo el modelo más aceptado es el adoptado en la mayoría de los Centros a nivel europeo y americano<sup>7,8</sup> con una Organización Centralizada conformada por un grupo de expertos de reconocida experiencia clínica y solvencia científicas, capaces de coordinar diferentes grupos de trabajo a nivel nacional. La atención a los pacientes para una mejor optimización de recursos, sería la llevada a cabo por los denominados Centros de Atención Integral de Hemofilia (CAIH).

Las bases fundamentales que deben regir los CAIH son:

- Formación y promoción de personal experto en la atención de personas con hemofilia
- Conformar Centros de tratamiento multidisciplinario
- Ofrecer servicios especializados como diagnóstico prenatal, cirugía ortopédica, etc.
- Ofrecer programas de autotratamiento domiciliario

- Conformar una red de centros de atención
- Favorecer un registro de pacientes
- Implementar la investigación en el campo de la hemofilia

A pesar de que la organización optimizada se base en los CAIH, dada las condiciones geográficas y del desarrollo de los Estados Autonómicos es recomendable al igual que otros países de nuestro entorno, que los pacientes tengan acceso por proximidad geográfica a Centros de Tratamiento de Hemofilia (CTH).

### **Centros de Atención Integral de Hemofilia (CAIH) y Centros de Tratamiento de Hemofilia (CTH)**

Al ser la hemofilia una enfermedad compleja, tanto en el diagnóstico como en su manejo<sup>9</sup>, los pilares sobre los cuales se debe sustentar el correcto cuidado de los pacientes son:

- Prevención de las manifestaciones hemorrágicas
- Manejo integral de la artropatía y secuelas musculares
- Manejo de las complicaciones derivadas del tratamiento:
  - Manejo de Inhibidores
  - Complicaciones derivadas de las posibles infecciones virales transmitidas en el pasado.

Las características que deben reunir los Centros de Atención Integral (CAIH)<sup>1</sup> son:

- Ofrecer atención las 24 horas del día con personal experimentado
- Ofrecer atención a pacientes con inhibidor
- Acceso a programas de inmunotolerancia
- Ofrecer a los pacientes con hemofilia tratamiento con concentrados de factor seguros y efectivos. Los niños deben recibir el producto con el menor riesgo posible de transmisión de patógenos
- Tener un equipo de enfermería especializado en la atención y necesidades de los pacientes con hemofilia

- Poder ofrecer atención en la comunidad extrahospitalaria, tanto en el domicilio como en el colegio
- Disponer de laboratorios que puedan ofrecer tests para el manejo de pacientes las 24 horas, así como tests de determinación de inhibidores diario si se precisa
- Laboratorio incluido en programas de control externos de calidad
- Disponer de Servicio de Rehabilitación y fisioterapia adecuados
- Disponer de acceso a trabajadores sociales
- Tener personas dedicadas específicamente al manejo de datos de pacientes o "data manager"
- Acceso a Cirujano ortopeda y /o Reumatólogo
- Acceso a atención dental
- Acceso al Servicio de Ginecología y Obstetricia
- Si se tratan niños, acceso a Servicio de Urgencias Pediátricas y Servicios de Pediatría especializados
- Acceso a soporte psicológico
- Acceso a laboratorio de genética
- Disponer de consejo genético
- Acceso a diagnóstico prenatal
- Capacidad de tratamiento de pacientes infectados por VIH y/o VHC
- Accesibilidad para personas discapacitadas
- Seguimiento regular de los pacientes
- Capacidad para que los pacientes desarrollen autotratamiento domiciliario
- Capacidad para realizar esquemas de profilaxis, especialmente en niños
- Capacidad de mantenimiento de datos de los pacientes
- Realizaciones de auditorías, la interna es esencial y la externa es deseable
- Capacidad para realización de formación continuada
- Participación en proyectos de investigación
- Experiencia en el campo de la hemostasia, no solo limitada a la hemofilia
- Seguimiento y adherencia a guías de consenso en hemofilia, siendo deseable que cada estado europeo las desarrolle

Las características que deben reunir los Centros de tratamiento de la Hemofilia (CTH)<sup>1</sup> son:

- Ofrecer durante 24 horas una asistencia hematológica adecuada
- Atención a inhibidores y tratamientos de inmunotolerancia en cooperación activa con los CAIH
- Ofrecer a los pacientes con hemofilia tratamiento con concentrados de factor seguros y efectivos. Los niños deben recibir el producto con el menor riesgo posible de transmisión de patógenos
- Ofrecer apoyo durante las 24 horas al equipo médico a través de un médico con experiencia en el campo de la hemostasia

- Idealmente pudiera disponer de técnicas de laboratorio a lo largo de las 24 horas, pero es recomendable al menos que puedan realizarse al día siguiente si no es factible durante el período nocturno
- Laboratorio incluido en programas de control externos de calidad
- Acceso a personal de enfermería
- Acceso a trabajadores sociales
- Tener un manejo efectivo de los datos
- Tener estrecha relación y facilidad de acceso con los Servicios de Reumatología y/o Cirugía ortopédica de los CAIH
- Acceso a los servicios locales de Rehabilitación y fisioterapia, teniendo conocimientos de la especial patología de los pacientes con hemofilia
- Acceso a Servicios de Ginecología y Obstetricia
- Si se tratan a niños, acceso al Servicio de Urgencias Pediátricas y Servicios de Pediatría especializados
- Capacidad para ofrecer un consejo genético preliminar, siendo posteriormente referido a un CAIH para atención integral y completa
- Acceso al tratamiento de la infección por VIH y/o VHC, si fuera necesario a través de CAIH
- Accesibilidad para personas discapacitadas
- Capacidad para ofrecer seguimiento periódico y autotratamiento domiciliario en colaboración con CAIH

## CONCLUSIONES

1. El manejo integral de las personas afectas de hemofilia *es complejo* y es esencial que los pacientes tengan acceso a unas atenciones ofrecidas por un *equipo multidisciplinar de especialistas*
2. La atención a los pacientes con hemofilia es aconsejable sea centralizada en aras a una mejor optimización de recursos en los denominados Centros de Atención Integral de la Hemofilia (CAIH)

### **4.3. PROGRAMA HEMO/FARMACOVIGILANCIA**

#### **Hemovigilancia (HV)**

La publicación de la Directiva 2005/61/CE, que regula la notificación de las reacciones y efectos adversos de la transfusión, y la trazabilidad de los componentes sanguíneos, han sido elementos clave para la creación de programas de HV en los países de la Comunidad Europea (CE). En el momento actual, todos los países miembros, hasta un total de 27, disponen de un sistema de HV.

En España existe un sistema de HV que aunque oficialmente se crea el año 2004, no es hasta el año 2009 cuando todas las CCAA dispusieron de su propio programa. Los informes de HV elaborados por el "Programa Estatal de HV" del Ministerio de Sanidad demuestran, año tras año, que el número de notificaciones reportadas es variable de unas a otras comunidades. Actualmente nadie cuestiona el interés de los programas de HV, y los servicios hospitalarios y los centros de transfusión de nuestro país, aunque con distintas velocidades, han ido incorporando la HV como un instrumento más al servicio de una transfusión sanguínea más segura y de mayor calidad.

#### **Farmacovigilancia**

La Farmacovigilancia nos brinda la oportunidad de conocer cuáles son las complicaciones, cuál es el nivel de calidad y de seguridad de los concentrados, y cuál el grado de consistencia de nuestros procedimientos de trabajo.

La mejora que ofrece la Farmacovigilancia, es la implementación de medidas correctoras y preventivas, y el posterior análisis de la eficacia de las mismas.

Partiendo del hecho que previo a la comercialización de los medicamentos el conocimiento es limitado, pese a los ensayos clínicos realizados, no es hasta que ya está en el mercado y es utilizado de manera regular, cuando tal conocimiento se incrementa de forma notable. Es precisamente la Farmacovigilancia quien se ocupa de la detección, cuantificación, evaluación y prevención de los efectos adversos, incluidos los posibles errores que pueden provocar daño en el paciente.

A lo largo del tiempo de uso de un medicamento surgen reacciones adversas que no fueron detectadas durante los ensayos clínicos o que, aún siendo detectadas, lo son en una frecuencia distinta en la práctica diaria. La eficacia del propio medicamento en las condiciones realizadas en un ensayo clínico, puede ser distinta de la que luego se comprueba en la población general, esto es, su efectividad puede diferir durante la práctica médica habitual.

La metodología más eficiente para la detección de posibles nuevos riesgos de los medicamentos es la notificación espontánea de las sospechas de reacciones adversas, por parte de los profesionales sanitarios. Dicha tarea es articulada a través del Sistema Español de Farmacovigilancia Humana (SEFV-H), integrado por los 17 centros de farmacovigilancia de las comunidades autónomas (CAFV-H), coordinados por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). A su vez, la AEMPS comparte las sospechas de reacciones graves recibidas con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) la Red de Agencias nacionales de medicamentos de la Unión Europea y los laboratorios titulares de la autorización de comercialización. En España, los profesionales sanitarios notifican directamente a los centros autonómicos de farmacovigilancia, a través de la llamada tarjeta amarilla, o a través del laboratorio farmacéutico titular del medicamento, quien se encuentra por ley obligado a enviar dichas notificaciones al centro autonómico de farmacovigilancia correspondiente. Toda la información una vez evaluada y codificada por los centros autonómicos se reúne en FEDRA, la base de datos común del SEFV-H. (*Acceso al directorio de los CAFV-H:* [http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir\\_serfv.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf))

**CONFIDENCIAL**  
**NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A UN MEDICAMENTO**

1. Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o las raras para el resto de fármacos (incluidos vacunas, medicamentos pediátricos, radioterapias, plantas medicinales, fórmulas magistrales, gases medicinales y medicamentos homeopáticos).  
 2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción. O sea, ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechados si cree que hay más de uno.  
 3. Notifique todos los demás fármacos (incluidos los de automedicación), tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.  
 4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que se pedimos.

**NOMBRE DEL PACIENTE** \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Peso (kg.) \_\_\_\_\_  
 Masculino  Femenino

(Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción, indique también el número de historia para los pacientes hospitalizados)

FÁRMACO (S) * (Indique el nombre comercial) (Véase nota 2)	Dosis diaria y vía admón.	Fechas (dmita)		Motivo de la prescripción
		Comienzo	Final	

\* Para las vacunas, indique número de lote.

REACCIONES	Fechas (dmita)		Desarrollo (P. ej. mortal, recuperación, secuelas, etc.)
	Comienzo	Final	

OBSERVACIONES ADICIONALES \_\_\_\_\_ Requirió ingreso: SI  NO

PROFESIONAL QUE NOTIFICA: Médico  Odontólogo  Farmacéutico  DUE

Nombre: \_\_\_\_\_ Dirección: \_\_\_\_\_ Población: \_\_\_\_\_ C.P.: \_\_\_\_\_ Teléf. \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas

Formulario de notificación de sospecha de reacción adversa a un medicamento "Tarjeta amarilla"

Figura 2

De manera similar al resto de medicamentos, el SEFV-H recoge información de las sospechas de reacción adversa relacionadas con los factores de coagulación. La tabla 3 muestra, el número de notificaciones recibidas por el SEFV-H durante los últimos cinco años, relativas a factores de coagulación.

		2007	2008	2009	2010	2011
Factor VIII	Tarjeta amarilla	-	-	-	-	2
	Industria	5	8	10	4	6
Factor IX	Tarjeta amarilla	-	-	1	-	-
	Industria	-	-	-	-	-
Factor rVIIa	Tarjeta amarilla	-	2	-	-	1
	Industria	-	8	10	1	1
Complejo protrombina activada	Tarjeta amarilla	-	-	-	-	-
	Industria	-	-	2	1	9
<b>Total</b>		<b>5</b>	<b>18</b>	<b>23</b>	<b>6</b>	<b>19</b>

Tabla 3

Notificaciones de sospechas de Reacciones Adversas con factores recibidas en el SEFV-H<sup>2</sup>

Fuente: <sup>1</sup>Agencia Estatal «Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios» Memoria de actividades 2011

<sup>2</sup>Centro Coordinador del SEFV-H



Como se puede apreciar en la tabla 3, las cifras muestran una baja participación en la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, teniendo en cuenta que las cifras anuales de notificaciones de sospechas a cualquier medicamento han oscilado entre los 8.875 casos en el año 2007, hasta los 14.886 casos en 2011.

**NOTA:** En cumplimiento de la normativa europea sobre farmacovigilancia, desde el 15 de enero de 2013, existe en el SEFV-H un sistema de notificación electrónica simplificado tanto para los profesionales sanitarios como para los ciudadanos. El acceso al sistema se realiza a través del siguiente enlace: <https://www.notificaram.es/>

## 5. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

---

### Apartado 1

<sup>1</sup> Follea G, de Kort W, Wittaner G, Burh O, Vandeverkore P. Why voluntary non remunerated blood donations are now more important than ever? "Principles and Perspectives of Europea Blood Alliance". June 2012

<sup>2</sup> Powel Js "Recombinat factor VIII in the Management of Hemofilia A. Current use and future pro" Ther Clin Rik Mag.2009;5:391-402

<sup>3</sup> Will RG et al. Cerebrospinal-fluid test for new-variant Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet 1996; 34:291-5

<sup>4</sup> "Principio de Precaución" Comisión Europea COM (2000)1

<sup>5</sup> Steven Anderson, Ph.D. Comparison of the transfusion risk for CJD vs. vCJD. MPPTSE Advisory Committee Meeting October 14th, 2004

<sup>6</sup> Peden A, McCardle L, Head MW, Love S, Ward HJ, Cousens SN, Keeling DM, Millar CM, Hill FG, Ironside JW. Variant CJD infection in the spleen of a neurologically asymptomatic UK adult patient with haemophilia Haemophilia March 2010;16(2):296-304

<sup>7</sup>Bennett P, Ball J (UK Department of Health) vCJD risk assessment calculations for a patient with multiple routes of exposure. 5 June 2009. Available from: [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_100357](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_100357)

<sup>8</sup> Ironside JW. "Variant Creutzfeldt-Jacob disease: an update" Folia Neurologica 2012;50/1

### Sección 2.2.1

<sup>1</sup> "Expert Consensus Statement on achieving self-sufficiency in safe blood and blood products, based on a voluntary non-remunerated blood donation (VNRBD)" Vox sanguinis 2012 International Society of Blood Transfusion Article first published online: 13 JUN 2012 DOI: 10.1111/j.1423-0410.2012.01630.x

### Sección 2.2.2

<sup>1</sup> Optimal Clinical Use of Blood Components: Proceedings. International Symposium co-organised by the EDQM & HealthCare/DBO – Transfusion medicine, Council of Europe, PEI, The German Official National Agency for Biological . Wildbad Kreuth, Bavaria, Germany, April 2009.

### Sección 3.1

<sup>1</sup> WHO definitions (expert's draft report on estimation of blood requirements) May 2010

<sup>2</sup> Cross-sectional Guidelines for therapy with blood component and Plasma derivatives. Executive Committee of the German Medical Association on the recommendation of the scientific Advisory Board 4<sup>th</sup> 2009

### Sección 4.2

<sup>1</sup> Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, et al. European principles of haemophilia care. Haemophilia. 2008 Mar;14(2):361-74.

<sup>2</sup> Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. J Intern Med. 1992 Jul;232(1):25-32

---

<sup>3</sup> Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, de Kleijn P, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood*. 2002 Apr 1;99(7):2337-41.

<sup>4</sup> Evatt BL, Robillard L. Establishing haemophilia care in developing countries: using data to overcome the barrier of pessimism. *Haemophilia*. 2000 May;6(3):131-4.

<sup>5</sup> Soucie JM, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, Hill H, et al. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood*. 2000 Jul 15;96(2):437-42.

<sup>6</sup> Baker JR, Crudder SO, Riske B, Bias V, Forsberg A. A model for a regional system of care to promote the health and well-being of people with rare chronic genetic disorders. *Am J Public Health*. 2005 Nov;95(11):1910-6.

<sup>7</sup> United Kingdom Government LU. Department of Health and Social Security. Health Services Development Arrangements for the Care of Persons Suffering from Haemophilia and Related Conditions, Health Circular 4. Department of Health and Social Security. 1976.

<sup>8</sup> 9463. P. The Public Health Service Act Establishing the Hemophilia Diagnostic and Treatment Centre Program. Nº. 1131 of Public Law 9463. Washington,DC: Government Printing Office. 1975.

<sup>9</sup> Bolton-Maggs PH. Optimal haemophilia care versus the reality. *Br J Haematol*. 2006 Mar;132(6):671-82.