

Con el título de ¿Sufren los médicos realmente de más fatiga? (*Are physicians really more burned out?*) aparece un artículo en Medscape que refiere que cerca de la mitad (46%) de los casi 20 000 médicos norteamericanos que respondieron una encuesta Medscape 2015 sobre el estilo de vida manifestaron que estaban 'fatigados' (*burned out*). El agotamiento ocurrió en 30% a 65% de los médicos, de acuerdo a la especialidad<sup>(1)</sup>. Las tasas más altas la presentaron los médicos de atención primaria, medicina de emergencia y cuidados críticos. Otra encuesta nacional publicada en los *Archives of Internal Medicine* 2012 encontró que los médicos norteamericanos sufren más agotamiento que otros tipos de trabajadores norteamericanos<sup>(2)</sup>. Y esta fatiga empezaría muy temprano en la carrera, ya desde la residencia<sup>(3)</sup>. ¿Y cuáles son las repercusiones del agotamiento en los médicos? Se ha hallado mayores tasas de depresión, de conflictos laborales, menor nivel de satisfacción profesional y posibles efectos negativos en la atención del paciente<sup>(4)</sup>. Aunque no existe mucha información, pero estudios anteriores sugieren que la tasa de suicidios en los médicos es por lo menos el doble que en la población general, de lo que hemos sido testigos durante los estudios médicos en Norteamérica. El artículo señala que no está muy claro que el suicidio se relacione al estrés laboral en los médicos, pero es posible que sea el indicador definitivo de la fatiga y el estrés. El tema invita a conocer cómo esta fatiga estuviera repercutiendo en el médico peruano.

Iniciamos los artículos originales del presente número con un tema de especial trascendencia en la fabricación de equipos y materiales médicos, el de Cobre antimicrobiano contra patógenos intrahospitalarios en Perú. Este artículo recuerda que las infecciones intrahospitalarias constituyen un problema de salud pública, pues los patógenos causantes muestran resistencia a fármacos, infectan a los pacientes y ocasionan una mayor permanencia hospitalaria. En el estudio publicado, las superficies de cobre eliminaron totalmente las bacterias intrahospitalarias *E. coli*, *P. aeruginosa* y *S. aureus*, a diferencia de las superficies de acero inoxidable, en las que estos peligrosos microorganismos permanecieron viables. Por ello, las superficies de cobre surgen como opción sanitaria y efectiva para controlar el crecimiento y propagación de los patógenos causantes de infecciones intrahospitalarias, que incluyen también otras bacterias, hongos, levaduras y virus. Es así grato conocer que Arequipa tiene la primera clínica con superficies de cobre antiinfecciones<sup>(5)</sup>. La Clínica San Juan de Dios de la ciudad del Misti ha recubierto con cobre las superficies de dispositivos médicos en la Unidad de Cuidados Intensivos, a fin de disminuir el riesgo de contraer infecciones intrahospitalarias, y posteriormente harán una comparación con las superficies tradicionales usadas en el mismo centro hospitalario. En el mismo artículo periodístico se señala que las propiedades antimicrobianas del cobre y sus aleaciones han sido demostradas en el año 2011, cuando el profesor Bill

Kevill, jefe de microbiología de la Universidad de Southampton del Reino Unido, demostró que la acción letal del cobre era muy superior a la de las superficies de acero inoxidable, material que es ampliamente usado en los nosocomios. Esta propuesta surge como una medida útil a ser aplicada sobre las superficies de aparatos y utensilios médicos, de manera de evitar o disminuir las infecciones intrahospitalarias.

Ejemplo de la resistencia que llegan a adquirir ciertas bacterias en recintos hospitalarios se encuentra en el artículo Patrones de resistencia a antibióticos de *Acinetobacter baumannii* en un hospital de Colombia. En una clínica universitaria de Cali se obtuvo 52 aislamientos de *Acinetobacter* de cultivos de muestras de sangre, heridas quirúrgicas, secreción nasal, orina, secreción uretral y puntas de catéter. Mediante la medida de la concentración mínima inhibitoria y el coeficiente de similitud generado por las distancias de los diámetros de los halos de inhibición entre dos aislamientos, se identificó 5 antibiotipos y la agrupación en dos clados con resistencia a múltiples fármacos, lo que demostró la capacidad de propagación de estos aislamientos, contribuyendo a la aparición de brotes epidémicos.

Muy al contrario de lo esperado, estudios observacionales sugieren que el sangrado de úlceras de estrés no es común en pacientes en las unidades de cuidados intensivos (UCI), y que el riesgo de sangrado no se alteraría al usar terapia supresora de los ácidos. Además, la profilaxis de úlcera de estrés puede incrementar el riesgo de neumonía adquirida en el hospital y la infección por *Clostridia difficile*<sup>(6)</sup>. Las revisiones sistemáticas utilizando metaanálisis y análisis de ensayos secuenciales han demostrado que la calidad y cantidad de evidencia que respalda el uso de profilaxis de úlcera de estrés en pacientes de UCI es baja, y que aún se necesita ensayos clínicos grandes y aleatorios<sup>(7)</sup>. Se presenta un estudio que trata sobre el Uso inadecuado del bloqueador H2 histamina ranitidina en pacientes hospitalizados en el servicio de emergencia de adultos de un hospital general de EsSalud, en el que se observa que la terapia profiláctica para úlcera de estrés es una práctica habitual en los servicios de emergencia. Confrontadas las historias clínicas de pacientes ingresados a las salas de observación de emergencia con las guías clínicas del empleo de ranitidina, en relación a la profilaxis de úlcera de estrés, el 79% no tenía recomendación de prescripción de ranitidina según los diagnósticos consignados. Concluyen los autores que existió uso inadecuado de ranitidina en las salas de observación de emergencia del Hospital estudiado, medicamento que era administrado principalmente por las especialidades de medicina de emergencia, cirugía y traumatología.

La osteoporosis es un trastorno esquelético multifactorial caracterizado por baja densidad mineral ósea que predispone al riesgo de fractura. Hasta el momento no existe una cura

efectiva de la osteoporosis<sup>(9)</sup>. La prevalencia en las mujeres aumenta con la edad, de 2% a la edad de 50 años a más de 25% a los 80 años<sup>(9)</sup>. La última década se ha caracterizado por la revisión cuidadosa de los riesgos y beneficios de la terapia de reemplazo hormonal (TRH); la evidencia disponible actual no respalda el uso de la TRH únicamente para el manejo de la osteoporosis<sup>(10)</sup>. El manejo de la osteoporosis es por medios no farmacológicos –modificaciones del estilo de vida y hábitos dietéticos- y farmacológicos, cuando existe riesgo de fractura u osteoporosis establecida. Entre los fármacos se utiliza suplementos de calcio y vitamina D (dosis diarias de 1 g y 800 UI, respectivamente) si es que la dieta no cubre las necesidades diarias, o medicamentos para la osteoporosis que incluyen los inhibidores de la resorción ósea (bisfosfonatos, denosumab y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos), estimulantes de la formación ósea (teriparatida) o químicos que disminuyen la resorción ósea y estimulan la formación de hueso (ranelato de estroncio), de acuerdo a la severidad del problema<sup>(11)</sup>. Los bisfosfonatos han sido muy utilizados para la prevención y tratamiento de la osteoporosis, pero se ha encontrado ciertos efectos secundarios que han causado alerta<sup>(12-14)</sup>, por ello actualmente no se recomienda el uso de bisfosfonatos para la prevención de la osteoporosis<sup>(15)</sup>. Además, la Fuerza de Trabajo de Servicios de Prevención de los Estados Unidos ha sugerido recientemente que la evidencia actual es insuficiente para determinar los beneficios o daños de la suplementación con 400 UI de vitamina D y 1 000 mg de calcio para la prevención primaria de fractura en mujeres posmenopáusicas<sup>(16)</sup>. El calcio predispondría a los cálculos renales. Y se requeriría altas dosis farmacológicas de vitamina D para la prevención de la osteoporosis y de la recurrencia de fracturas osteoporóticas<sup>(17,18)</sup>. Y el efecto de la suplementación con calcio es pobre en la reducción de fracturas<sup>(19)</sup>.

Para complicar más las cosas, el artículo Adherencia al tratamiento de osteoporosis en pacientes posmenopáusicas en un hospital de referencia, Perú 2013, ha encontrado que existe un elevado porcentaje de no adherencia a la medicación para osteoporosis, en donde las características asociadas fueron el número de medicamentos adicionales, número de comorbilidades, la diabetes y la falta de búsqueda de información sobre la enfermedad. A este respecto, se ha hallado prevalencia de medicamentos potencialmente inapropiados conjuntamente a potencial omisión de prescripción de medicamentos necesarios en pacientes de edad mayor<sup>(20)</sup>. Entre otros, se halla polifarmacia en este grupo de pacientes<sup>(21)</sup>. Son realidades que deben hacernos meditar. En pacientes mayores debemos tener la paciencia hipocrática de capacitarlos sobre sus enfermedades, convencerlos sobre las medidas de prevención, usar la mejor dieta y ejercicio para cada caso y la importancia de la forma correcta de usar cualquier medicación.

Anales de la Facultad de Medicina acaba de publicar un Número Especial dedicado a Recursos Humanos en Salud en el Perú, auspiciado por el Proyecto Plan Sanitario de Integración Andina (PLANSIA), en donde se editorializa que la Facultad de Medicina San Fernando se siente parte activa del sistema de salud y que ayuda a buscar soluciones<sup>(22)</sup>. En dicho número se encuentra artículos sobre la Reforma del

Sector Salud y los recursos humanos en salud en el Perú, así como la política andina de planificación y gestión de recursos humanos en salud. Se puede leer sobre la inequidad en la distribución de los RRHH, la propuesta de un índice de dispersión distrital para estimar las necesidades de RRHH en el primer nivel de atención, análisis de la gestión de RRHH en los países andinos, la deserción estudiantil en las carreras de la salud en el Perú, conflictos laborales en el sector salud, y las propuestas de un perfil de competencias del profesional que cumple funciones de monitoreo, evaluación y gestión de evidencias de programas y proyectos de desarrollo, así como la construcción de competencias interculturales en el aprendizaje para alumnos de primer año de medicina. Aparte de la importancia del conocimiento sobre el presente y futuro de la política de formación y atracción de recursos humanos, y la promoción del desempeño y el desarrollo de capacidades –que incluyen la capacitación y la investigación–, se propone sistemas de monitoreo y evaluación, y la incorporación de competencias interculturales en la formación de los profesionales de la salud. Coincidentemente, dos artículos originales y dos manuscritos relacionados a la Medicina Centrada en la Persona que publicamos en el presente número de Anales son temas asociados a los temas del mencionado número especial.

La investigación científica en el Perú tiene retraso con relación a los países de la región y al mundo. Sin embargo, la producción científica peruana ha sido positiva en el año 2013 en relación a la de 1996<sup>(23)</sup>. En producción científica, actualmente destaca en el mundo el Asia más que América del Norte y Europa y, en la región, lo hace Brasil. El artículo La enseñanza aprendizaje de la investigación. Representación social desde la perspectiva estudiantil, señala que la universidad es el espacio donde se desarrolla la creatividad y el verdadero espíritu investigador en los estudiantes y los docentes. Al describir la representación social de los estudiantes de pregrado de enfermería de la Facultad de Medicina, la investigación fue considerada por los entrevistados como difícil, compleja, estresante, que se relaciona con la presión y controversias docentes, entre otros, lo que hace que los estudiantes, a pesar de mostrar interés por la investigación, la sobrecarga de tareas les impide la dedicación y el tiempo para realizarla. Será un reto para la Universidad y la Educación Peruana encontrar la manera de incentivar la investigación en los jóvenes, brindándoles facilidades, asesoría, tiempo y gratificaciones que promuevan su interés y tener resultados que ayuden en conocer más sobre el habitante peruano, su salud y la enfermedad.

Para el año 2012 se ha calculado una brecha de 69 904 recursos humanos y de capacidad resolutoria en salud para el primer nivel de atención del Ministerio de Salud y Gobiernos Regionales; esto a pesar de que, en las últimas tres décadas, el Ministerio de Salud habría empleado diversas estrategias para mejorar la atención en el primer nivel de atención y extender la cobertura en zonas de escaso desarrollo socio-económico<sup>(24)</sup>. Una de las razones importantes para este problema se encuentra en el artículo Expectativas de laborar en el primer nivel de atención de salud de los estudiantes de una facultad de medicina de Lima, Perú. El estudio se

orientó a identificar las expectativas laborales, económicas y personales de los futuros profesionales de la salud formados en las cinco escuelas de una facultad de medicina de Lima. La mitad de los estudiantes encuestados manifestó el interés de desarrollarse en el área asistencial. Pero, solo 14,5% expresó su intención de trabajar en el primer nivel de atención de salud (puestos y centros de salud). Casi 6 de cada 10 deseaba laborar en Lima y 16% en el extranjero. Es decir, que ya desde el inicio de sus estudios, los estudiantes no mostraban interés en practicar su carrera en el lugar asistencial más requerido de recursos humanos en salud, y muchos ya tenían en mente viajar al extranjero para continuar sus expectativas personales.

En la sección Medicina Centrada en la Persona hallamos propuestas para que la medicina que practicamos se desarrolle como anteriormente de manera personalizada, profesional, cálida, ética, oportuna y humanística. El artículo Bases y Perspectivas Latinoamericanas sobre Medicina y Salud Centradas en la Persona, se refiere a una propuesta liderada por la Academia Nacional de Medicina del Perú que, en colaboración con Academias de Medicina Latinoamericanas e instituciones universitarias y profesionales relacionadas con la salud, han elaborado para re-priorizar la práctica de la medicina en torno a la persona y su contexto, articulando para el efecto ciencia y humanismo. En el artículo se discute el nivel filosófico del concepto Persona en medicina, pertinente tanto en la medicina clínica como en la salud pública, así como en la educación, investigación y en las políticas en salud. Fundamenta la importancia de la formación en ética y comunicación clínica y el apropiado uso de la tecnología y la evidencia científica en beneficio de la persona. Se considera las perspectivas sobre políticas de salud centradas en la persona y la comunidad, así como el intercambio de la experiencia latinoamericana en el tema.

Coincidentemente, en la Revista The Lancet apareció hace pocas semanas el artículo Recordando a Sir William Osler a 100 años de su fallecimiento: ¿qué podemos aprender de su legado? <sup>(25)</sup>. El Comité Editorial consideró la necesidad de retransmitir este mensaje del médico canadiense Sir William Osler, quien falleció hace 100 años y que dejó muchas enseñanzas que cobran actualidad con la medicina centrada en la persona. Como Becker señala en su artículo, Osler “trasladó las bases de la educación médica del siglo XIX de los salones de clase a la cabecera de los pacientes, introdujo el uso de rutina del laboratorio y la autopsia como parte de la educación y la práctica médica, y trajo consigo la escolaridad, humildad y la humanidad en la relación médico-paciente”. Por otro lado, al atender al paciente se preocupó antes que todo por la persona misma. Avanzó el sitio de la ciencia, de las humanidades y del profesionalismo en la medicina, y se preocupó por el control de errores, la biología variacional, el método científico y el humanismo, situaciones desplazadas en la medicina moderna. Becker recuerda en su ensayo las frases de Osler, que los médicos deberíamos tener presentes en nuestras acciones hipocráticas y en la enseñanza de estudiantes, internos y residentes: “Dejen que el paciente, con su historia y el examen físico, les proporcione el diagnóstico.” “Si no tienen un diagnóstico, repitan la anamnesis y el examen.”

“Usen los exámenes auxiliares para confirmar lo que han averiguado de su paciente.” “En una epidemia, inmunicen y protejan a la población.” “Todos los medicamentos son venenos. Los médicos los usan en beneficio de los pacientes.” “La variabilidad es la ley de la vida, y así como no hay dos caras iguales, dos cuerpos tampoco se parecen y no hay dos individuos que reaccionen de la misma manera y que se comporten de forma parecida en las condiciones anormales que conocemos como enfermedad.” “Hagan el diagnóstico por exclusión.”

La medicina basada en la evidencia moderna encamina a “la búsqueda de la mejor respuesta actual”. Pero, Osler medio siglo atrás ya decía que esta medicina basada en la evidencia podía sufrir potencialmente de errores en los criterios y en la investigación, como se ha propuesto en esta Revista un artículo previo <sup>(26)</sup>. Evitar y corregir los errores representaron la principal tarea en la medicina de Osler. Le molestaba que para alguna gente involucrada en la medicina, “la gente consiste en números...la ganancia de dinero es lo que reina”. Y algo que hemos aprendido con la experiencia en nuestra profesión, “El mejor doctor, como el general exitoso, es el que se equivoca menos”. Frases aplicables hoy día y siempre en la atención centrada en la persona.

Una serie de Cartas al Editor han llegado a la redacción. Publicamos algunas que el Comité Editorial ha considerado como contribuciones que serán de interés médico. Una de ellas se refiere al síndrome de fatiga con el que iniciamos el presente Editorial, pero esta vez no en los médicos, sino en los alumnos. En nuestra región no es un síndrome aún muy estudiado, menos en los estudiantes de medicina, quienes pueden sufrirlo por la exigencia académica, entre otros. El hallazgo preliminar de su prevalencia en alrededor de la mitad de los estudiantes merece la atención del profesional médico y de los educadores, de manera de atender a los afectados y prevenir su ocurrencia, en pro de la calidad de vida del estudiante y de un mejor rendimiento. La Carta Guía de aborto terapéutico en el Perú: ¿considera la objeción de conciencia médica?, representa una reflexión a la Guía recientemente presentada por el Ministerio de Salud <sup>(27)</sup>. Y será de interés para el profesional y el estudiante de ciencias de la salud conocer sobre la existencia del Repositorio Nacional Digital de Acceso Libre (ALICIA): oportunidad para el acceso a la información científica en el Perú, repositorio que CONCYTEC ha implementado para difundir y promover el intercambio de información entre las instituciones y las universidades peruanas.



Dr. José Pacheco Romero  
Presidente, Comité Editorial, Anales de la Facultad de Medicina

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Scudder L. Are physicians really more burned out? Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/838560>.
- Shanafelt TD, Boone S, Tan L, et al. Burnout and satisfaction with work-life balance among US physicians relative to the general US population. *Arch Intern Med.* 2012;172:1377-85.
- Eckleberry-Hunt J, Lick D, Boura J, et al. An exploratory study of resident burnout and wellness. *Acad Med.* 2009;84:269-77.
- Dyrbye LN, Varkey P, Boone SL, Satele DV, Sloan JA, Shanafelt TD. Physician satisfaction and burnout at different career stages. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:1358-67.
- Arequipa tiene la primera clínica con superficies de cobre antiinfecciones. *Diario El Comercio.* Viernes 13 de febrero de 2015:A18.
- Marik PE1, Vasu T, Hirani A, Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2010 Nov;38(11):2222-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181f17adf.
- Krag M1, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Hylander Møller M. Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients. A systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2014 Jan;40(1):11-22. doi: 10.1007/s00134-013-3125-3.
- Kwan P. Osteoporosis: from osteoscience to neuroscience and beyond. *Mech Ageing Dev.* 2015 Feb 11. pii: S0047-6374(15)00005-6. doi: 10.1016/j.mad.2015.02.001. [Publicación electrónica antes de la impresión].
- Dilemmas in the management of osteoporosis. *Drug Ther Bull.* 2015 Feb;53(2):18-21. doi: 10.1136/dtb.2015.2.0307.
- Gambacciani M1, Levancini M. Hormone replacement therapy: who should be treated? *Minerva Ginecol.* 2015 Feb 13. [Publicación electrónica antes de la impresión].
- Reginster JY, Neuprez A, Lecart MP, Sarlet N, Distèche S, Bruyère O. [Treatment of post-menopausal osteoporosis: what's new in 2014?]. *Rev Med Liege.* 2014 Jul-Aug;69(7-8):441-53.
- Sigua-Rodríguez EA, da Costa Ribeiro R, de Brito AC, Alvarez-Pinzon N, de Albergaria-Barbosa JR. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the literature. *Int J Dent.* 2014;2014:192320. doi: 10.1155/2014/192320.
- Kreutle V, Blum C, Meier C, Past M, Müller B, Schütz P, Borm K. Bisphosphonate induced hypocalcaemia - report of six cases and review of the literature. *Swiss Med Wkly.* 2014 Jun 25;144:w13979. doi: 10.4414/smw.2014.13979. eCollection 2014.
- Jaimes M, Chaves Netto HDM, Olate S, Miranda Chaves MGA, Albergaria Barbosa JR. Bifosfonatos y osteonecrosis de los maxilares. Consideraciones sobre su tratamiento. *Int J Morphol.* 2008;26(3):681-8.
- Eriksen EF, Halse J, Moen MH. New developments in the treatment of osteoporosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013 Jun;92(6):620-36. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01473.x.
- U.S. Preventive Services Task Force. Vitamin D and calcium to prevent fractures. Preventive medication. Release Date\_ February 2013. Disponible en: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf12/vitaminD/finalrecvidt.htm>.
- Brincat M1, Gambin J2, Brincat M2, Calleja-Agius J3. The role of vitamin D in osteoporosis. *Maturitas.* 2015 Jan 13. pii: S0378-5122(14)00408-3. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.12.018. [Publicación electrónica antes de la impresión].
- Challoumas D1, Stavrou A2, Pericleous A2, Dimitrakakis G3. Effects of combined vitamin D - calcium supplements on the cardiovascular system: Should we be cautious? *Atherosclerosis.* 2015 Feb;238(2):388-98. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.050.
- Challoumas D1, Cobbold C, Dimitrakakis G. Effects of calcium intake on the cardiovascular system in postmenopausal women. *Atherosclerosis.* 2013 Nov;231(1):1-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.018.
- Moriarty F1, Bennett K, Fahey T, Kenny RA, Cahir C. Longitudinal prevalence of potentially inappropriate medicines and potential prescribing omissions in a cohort of community-dwelling older people. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Feb 11. [Publicación electrónica antes de la impresión].
- San-José A1, Agustí A2, Vidal X2, Formiga F3, López-Soto A4, Fernández-Moyano A5, García J6, Ramírez-Duque N7, Torres OH8, Barbé J9; Potentially Inappropriate Prescription in Older Patients in Spain (PIPOPS) Investigators' Project. Inappropriate prescribing to older patients admitted to hospital: A comparison of different tools of misprescribing and underprescribing. *Eur J Intern Med.* 2014 Oct;25(8):710-6. doi: 10.1016/j.ejim.2014.07.011.
- Núñez Vergara M. Editorial. *An Fac med.* 2015;76 (N° Especial):5-6. doi:10.15381/anales.v76i1.10963.
- Hernández Asensio R. ¿Quién escribe más y sobre qué? Cambios recientes en la geopolítica de la producción científica en América Latina y El Caribe. Instituto de Estudios Peruanos. Disponible en: <http://198.57.164.64/~ieporj/textos/DDT/quienescibemas.pdf>.
- García Cabrera HE, Urteaga PD, Ávila Chávez D, Cusco Ruiz MZ. La Reforma del Sector Salud y los recursos humanos en salud. *An Fac med.* 2015;76:7-28.
- Becker RE. Remembering Sir William Osler 100 years after his death: what can we learn from his legacy? *Lancet.* 2014; 384: 2260-63. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61887-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61887-0).
- Huicho L. LA Medicina Basada en la Evidencia: ¿mejoró la medicina que practicamos y enseñamos. *An Fac med.* 2013;74(3):231-5.
- Ministerio de Salud. Guía Técnica Nacional para la estandarización del procedimiento de la Atención Integral de la gestante en la Interrupción Voluntaria por Indicación Terapéutica del Embarazo menor de 22 semanas con consentimiento informado en el marco de lo dispuesto en el artículo 119° del Código Penal". *Diario El Peruano.* 2014;20(2):526379-526387.