

Prevención de la transmisión nosocomial de tuberculosis

Autores Dra. María Cristina Ortiz^{1,3}, Dr. Gustavo Viera¹, Lic. Isabel Ortiz¹, Dr. Eduardo Acero¹, Dra. Alejandra Gurtman².

¹ Hospital Paroissien, La Matanza, Provincia de Buenos Aires. ² Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA. ³ Comisión de Neumonología Clínica de la AAMR.

« No hay cuestiones agotadas
sino hombres agotados en las cuestiones»

Cajal

El problema de la tuberculosis en la Argentina

Durante el año 2001 fueron notificados 11464 casos nuevos de tuberculosis (TBC) al Programa Nacional de Control. La tasa correspondiente fue de 30,6/ 100.000 habitantes. Ochenta y cuatro por ciento de los casos fueron pulmonares y 50% tuvieron examen directo de esputo positivo (1). La tasa nacional muestra una gran variación regional, con cifras superiores al 80/100.000 para las provincias del norte del país. La provincia de Buenos Aires es la que registra el mayor número absoluto de casos. El 6 % de los pacientes notificados tenía coinfección con el HIV. Alrededor del 13% de los pacientes HIV positivos, ya sea con tratamiento original o retratamiento, presentó multi-resistencia, definida como resistencia a por lo menos las dos drogas mayores, isoniazida y rifampicina (1).

Un estudio de cohortes del año 2000 demostró una tasa de éxito (suma de pacientes curados con baciloscopia negativa al final del tratamiento más pacientes con tratamiento terminado sin control bacteriológico) del 75% para todo el país y cerca de un 10% de abandonos. En el año 2000, murieron 900 personas con diagnóstico de TBC (1).

En los Estados Unidos, la incidencia de tuberculosis fue tan baja como 5,6 /100.000 en 2001, a pesar de la persistencia de la infección por el HIV (2). El CDC mantiene la política de eliminación de la TBC hacia el año 2010, definiendo eliminación como menos de 1 caso cada 1.000.000 habitantes (3).

Un tercio de la población mundial está infectado por el bacilo de la TBC y de ese grupo surgirán los nuevos casos que, a su vez, continuarán la transmisión. El 80% de los casos mundiales de TBC están concentrados en 22 países llamados «de alta carga», donde vive el 63% de la población mundial (4). No todos estos países cuentan con programas de control de TBC completamente implementados y operativos.

Consideraciones acerca de la patogenia

La tuberculosis pulmonar es una enfermedad que se transmite por vía aérea. Los pacientes con tuberculosis pulmonar o laríngea eliminan los bacilos con las gotitas de *Pflugge* producidas al hablar o toser. Las partículas pueden permanecer suspendidas en el aire durante muchas horas. Las unidades infecciosas deben tener 1 a 5 µm de diámetro para alcanzar la superficie alveolar. La probabilidad de resultar infectado depende del número de núcleos infecciosos por volumen de aire y de la duración de la exposición de un huésped susceptible (3).

Cuando se hace el diagnóstico el paciente lleva varios meses infectando a sus contactos. Entre los contactos inmunocompetentes infectados, un 10% desarrollará la enfermedad a lo largo de toda su vida, la mitad en los primeros dos años de la infección. Los contactos inmunodeprimidos tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar enfermedad luego de ser infectados, que alcanza al 10% por año (5).

Los trabajadores de la salud están en riesgo de adquirir infecciones o enfermedades nosocomiales. Los afectados, a su vez, pueden infectar a sus contactos domiciliarios, a otros trabajadores de la salud y a los pacientes.

Los pacientes con TBC multirresistente pueden permanecer infecciosos por períodos prolongados, lo que aumenta el riesgo de transmisión nosocomial u ocupacional (6). La TBC multirresistente, además de generar un riesgo para la vida, aumenta los costos de la atención médica (3).

Ocasionalmente ocurren infecciones micobacterianas mixtas, por *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias en los pacientes inmunosuprimidos. El desarrollo de la micobacteria ambiental atípica puede enmascarar al de *M. tuberculosis* y en estos casos la TBC puede pasar desapercibida, lo que aumenta el riesgo de transmisión intrahospitalaria (7).

Antecedentes de brotes hospitalarios

A comienzos de los años 90 se comenzó a registrar brotes intrahospitalarios de tuberculosis, particularmente en los hospitales de las grandes ciudades del mundo donde coexistían pacientes con tuberculosis y con SIDA (8). Muchos de los casos involucrados en estos brotes fueron producidos por cepas multirresistentes de *M. tuberculosis* y entre ellos se registró alta mortalidad (7).

En Mayo de 1991 el Departamento de Salud del Estado de Nueva York alertó sobre brotes de TBC nosocomial que involucraron tanto pacientes como personal en tres hospitales de Nueva York. Las cepas de *M. tuberculosis* identificadas frecuentemente eran resistentes a muchas de las drogas antituberculosas (9). El Departamento de Salud identificó como prioridades el diagnóstico y el tratamiento precoces de los pacientes con TBC y el aislamiento respiratorio de los pacientes infecciosos (10). En un brote de TBC entre 8 trabajadores de la salud, se identificó como condición favorecedora de la transmisión la demora en el tratamiento del personal que convertía su PPD o presentaba síntomas de TBC (11).

En Argentina, se detectó a partir de 1994 un importante brote de TBC multi-resistente con altas tasas de mortalidad entre pacientes con SIDA en un centro de referencia de la ciudad de Buenos Aires. Las cepas aisladas eran resistentes al me-

nos a 5 drogas antituberculosas (12). Otros brotes de menor magnitud ocurrieron en el conurbano bonaerense y en Rosario (13-15).

El hospital de la Ciudad de Buenos Aires donde se registró el mayor de los brotes cuenta con 400 camas y más de mil empleados. Allí, 20 de los 79 casos de TBC multi-resistente primaria asistidos en la década de los 90 fueron trabajadores de la salud (16). El riesgo para el personal de salud es evidente aún en hospitales generales adonde no se documentó transmisión hospitalaria hasta el presente. Así, por ejemplo, en un hospital de 300 camas del conurbano bonaerense que emplea alrededor de 1000 personas se registró un promedio anual de 3 trabajadores de la salud con TBC entre 1998 y 2000 (17).

Riesgo de transmisión nosocomial de TBC

El riesgo de transmisión nosocomial es directamente proporcional a la prevalencia de TBC en la comunidad y varía según el tipo de hospital y dentro del mismo, del área de que se trate. Los hospitales pueden ser clasificados en: de alto riesgo de transmisión (aquellos en los que se ha detectado transmisión nosocomial, tienen tasas de conversión de PPD superiores a las de otros grupos con menor exposición), de riesgo intermedio (aquellos en los que no se ha detectado transmisión persona a persona, asisten o tratan más de 6 pacientes con TBC activa por año, su tasa de conversión de PPD no difiere de la otros grupos con menor exposición), bajo riesgo (tasa de conversión de PPD igual a la de otros grupos no expuestos, examinan o tratan menos de 6 pacientes por año) y de muy bajo riesgo (no tratan ni internan pacientes con TBC) (6). El riesgo es mayor en áreas del hospital donde se atiende a los pacientes antes de hacer el diagnóstico, como salas de espera de áreas clínicas, guardia, o lugares donde se realizan procedimientos inductores de tos (fibrobroncoscopia, toma de esputo inducido, tratamiento con pentamidina) (9).

La aparición de casos entre los trabajadores de la salud en un hospital puede ser considerada como «marcadora», o como la punta del iceberg, de una situación nosocomial subyacente preocupante, con condiciones dadas para facilitar la transmisión y exige adoptar medidas de corrección.

En nuestro país se recomienda que los trabajadores de la salud infectados con HIV, con otra en-

fermedad inmunosupresora, con tratamientos prolongados con inmunosupresores, o diabéticos, no trabajen en contacto con pacientes TBC o en áreas de riesgo del hospital.

Evidencias de transmisión intrahospitalaria

- Antecedentes epidemiológicos: Es el caso, por ejemplo, de un paciente internado repetidas veces por patología no relacionada con la tuberculosis a quien en una nueva internación se diagnostica esta enfermedad y niega contacto familiar o laboral con enfermos. Si el interrogatorio detecta que estuvo internado al mismo tiempo que un paciente bacilífero, antes de ser diagnosticado, en la misma sala, puede dar una aproximación a la fuente. Este método es apenas orientativo.
- Identidad de patrones de sensibilidad de los aislamientos: cuando varios casos ocurridos en distintos momentos, fuera de los casos intrafamiliares, tienen patrones de sensibilidad idénticos, y hay nexos epidemiológicos, puede considerarse que existe una evidencia débil de transmisión.
- Alta tasa de conversión tuberculínica entre el personal de salud (PPD negativos que pasan a PPD positivos con una diferencia de por lo menos 10 mm entre las dos mediciones realizadas en un lapso menor de 2 años): es indicativa de infección ocurrida dentro del hospital y permite identificar las áreas de mayor riesgo de transmisión (17).
- Identidad de genotipos de los aislamientos de *M. tuberculosis*: Es el mejor método para confirmar la sospecha de transmisión (*fingerprinting* del ADN por RFLP y spoligotyping) (19). Cuando los aislamientos de dos o más pacientes presentan idéntico fingerprint se asume que esos casos en "cluster" integran una misma cadena de transmisión. Si esos casos además tienen antecedentes de exposición hospitalaria se sustenta la hipótesis de transmisión nosocomial. Dado que los "clusters" también pueden señalar errores en el manejo y procesamiento de la muestra clínica, su presencia obliga a investigar la conexión epidemiológica entre los casos (20, 21).

En la figura 1 se observan los *fingerprints* de los primeros casos del Hospital Paroissien investigados por RFLP. Estos son resultados preliminares de un proyecto de investigación de transmisión hospitalaria iniciado a mediados de 2002.

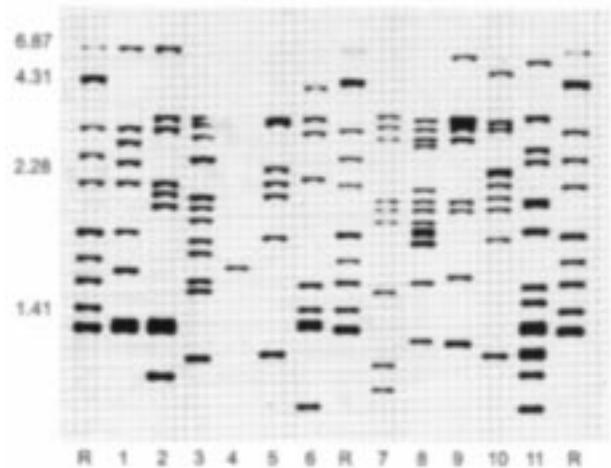


Fig 1: RFLP según IS6110 de aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* de pacientes del Hospital Paroissien, 2002 (Gentileza Dra. V. Ritacco). R: Cepa de referencia internacional Mt14323. Los números a la izquierda representan el tamaño de los fragmentos estimados en miles de pares de bases. En el ejemplo de 11 cepas que se muestra no hay identidad genómica entre las cepas, no hay clusters.

En la figura 2 se resume la secuencia de investigación.

Medidas de prevención de la transmisión

Surge así la necesidad de implementar medidas que disminuyan la posibilidad de transmitir tuberculosis dentro las instituciones de salud, en lo posible sencillas y de bajo costo (22). Todas las medidas a aplicar tienen por objeto en última instancia:

- **Identificar y tratar precozmente los casos con TBC activa**
- **Aislar a los pacientes bacilíferos internados**. Los casos internados con alta sospecha de TBC abierta también deben permanecer en aislamiento hasta tanto se confirme o descarte el diagnóstico.

Algunas de estas medidas son de orden **administrativo**:

- Designar a una persona, o a un grupo de personas como responsables del programa de control de tuberculosis dentro del hospital, con autoridad para implementar las políticas que se consideren apropiadas.
- Diseñar e implementar protocolos escritos para el manejo inicial de los casos sospechosos. Las normas a aplicar deben ser convenientemente

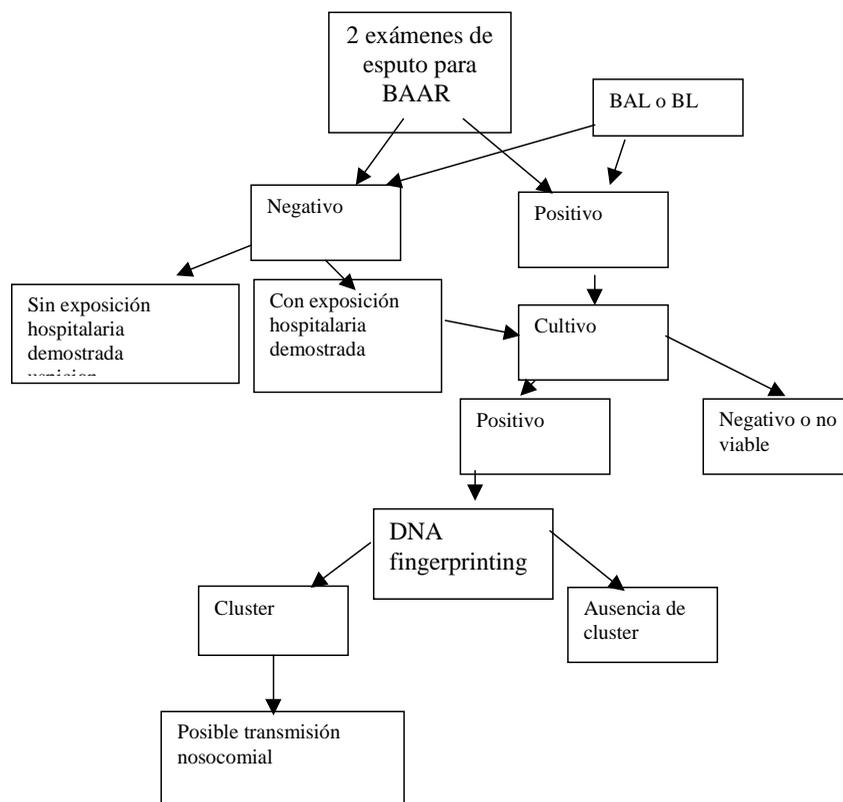


Figura 2: Flujograma para determinar el posible origen nosocomial de la infección.

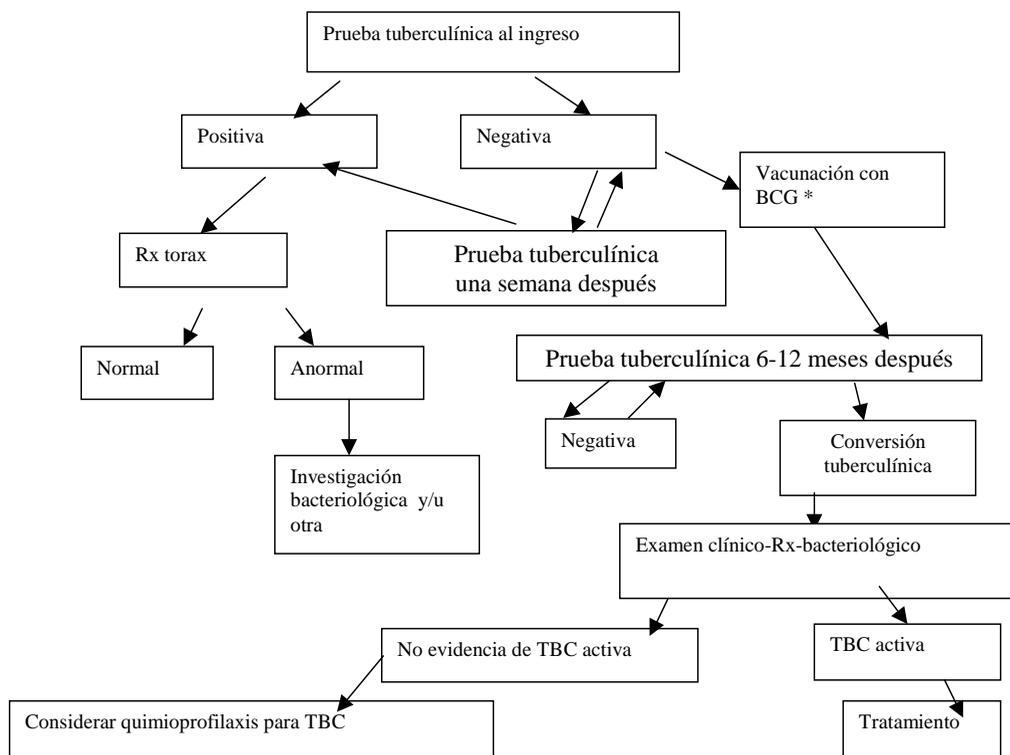
difundidas. Asimismo, debe contarse con algoritmos expuestos en lugares clave como salas de guardia, consultorios externos, áreas clínicas de internación que ayuden a la toma de decisión y al manejo adecuado de los casos sospechosos o confirmados.

3. Implementar prácticas de trabajo que sigan estas normas (ej. usar protección respiratoria cuando corresponda, cerrar puertas de habitaciones de aislamiento, etc.), proveer formularios y potes para recolección de esputo en sala de guardia, consultorios externos, áreas de internación, realizar examen de los convivientes u otros contactos de alto riesgo de los casos nuevos.
4. Realizar prueba tuberculínica con PPD 2UT al ingreso a los trabajadores de la salud y, en el caso de que sea negativa, repetir periódicamente la prueba a fin de registrar conversiones que detecten infección reciente y que eventualmente conduzcan al diagnóstico precoz de TBC activa. Se recomienda controlar mediante prueba tuberculínica cada 6 meses al personal que trabaja en áreas de alto riesgo que resulte negativo y cada 12 meses al resto. Es posible detectar

reacciones extinguidas por el paso del tiempo provocando el llamado efecto "booster". Para ello se repite la prueba tuberculínica a los no reactivos luego de 1 a 3 semanas y se toma como definitivo este último resultado. Esto evita que un falso negativo se interprete como conversión en el siguiente control. En la figura 3 se propone una secuencia para el control del personal asintomático mediante prueba tuberculínica.

5. Educar al equipo de salud acerca de la tuberculosis: esto exige realizar reuniones con personal estratégico (médicos, enfermeras, trabajadores sociales, administrativos y autoridades del hospital) para diseñar un programa anual de entrenamiento. Se debe ofrecer refuerzo periódico de los conocimientos adquiridos. Se redactará un plan adecuado para cada ocupación (enfermeras, médicos de planta, residentes, trabajadores sociales y administrativos). Las sesiones educativas deben ser participativas, centradas en los problemas, con abundante ejemplificación.

Se podrán usar diferentes estrategias tales como conferencias, rol-playing, seguimiento del personal ya entrenado, discusión de casos y otras.



*El Programa Nacional de Control de TBC recomienda la vacunación BCG a los ingresantes a trabajar que no presenten cicatriz de BCG y tengan PPD menor de 10 mm (23). Se ha objetado que la BCG sólo previene las formas infantiles graves de TBC, por lo que en muchos servicios no se sigue esta recomendación.

Figura 3: Algoritmo para el control mediante prueba tuberculínica del personal de salud asintomático.

Los siguientes tópicos serán parte de las discusiones: transmisión, patogénesis, diagnóstico, diferencias entre infección TBC (TBC latente para la literatura anglosajona) y TBC activa, fundamentos de la aplicación de PPD al personal, signos y síntomas de tuberculosis, reinfección, indicadores epidemiológicos en la comunidad y en el medio hospitalario de que se trate, medidas de control de la infección, normatizaciones escritas, confidencialidad (6).

Estas medidas administrativas son las que alcanzan al mayor número de personas y se dirigen a *disminuir el riesgo de exposición* a personas con tuberculosis infecciosa (pulmonar o laríngea).

Otras medidas tienden a *disminuir la concentración de partículas infecciosas*, son de índole **ambiental**. Las más importantes son:

1. Aislamiento respiratorio. Para los países u hospitales de bajos recursos se sugiere incrementar progresivamente las medidas de aislamiento respiratorio de acuerdo con las guías

aceptadas. La política general en nuestros hospitales es no internar a los pacientes con TBC. Pero, en el caso de ser necesaria la internación, todo paciente con sospecha de TBC debe ser ubicado, como mínimo, en una habitación individual con puertas cerradas, claramente identificada y con buena ventilación. Si no se dispone de ventanas amplias se puede utilizar extractores de aire ubicados en la pared opuesta a cualquier entrada de aire y cerca del techo (23). El criterio para admitir a los pacientes en habitaciones individuales se basará en categorías previamente publicadas (24-26) para optimizar el uso de las limitadas camas disponibles. Similares medidas se aplicarán en áreas designadas de la sala de Guardia (27). La circulación de personas se restringirá al mínimo indispensable. Se deberá discutir con la administración del Hospital la factibilidad de crear cuartos de aislamiento respiratorio en Internación de Clínica Médica, en Guardia y en Endoscopia apropiadamente equipados según

las guías establecidas que incluyen presión negativa, 6 recambios de aire por hora y filtros HEPA (high efficiency particulate air filter) (6).

2. Filtración del aire. En los lugares donde se asiste a pacientes con tuberculosis sería también deseable la utilización de filtros HEPA. Estos equipos, que filtran el aire con una eficiencia del 99.97% reteniendo partículas de diámetro mayor o igual a $0,3 \mu$, pueden estar en los conductos de descarga, el techo, las paredes o en dispositivos portátiles. Su potencia debe estar en relación con el volumen de la habitación en que se instalan. Si no fuera posible su utilización, se recomienda la ventilación del área logrando de la mejor forma posible que la corriente de aire se dirija al exterior y que el personal quede ubicado al margen de la misma. Si no se cuenta con un área segura, se recomienda tomar las muestras de esputo en un lugar reservado al aire libre.

3. Irradiación ultravioleta. El sol es una fuente natural de rayos ultravioletas. La luz ultravioleta es germicida y habitualmente se utiliza en combinación con el filtrado de aire. La luz debe estar dirigida hacia el techo de la habitación a fin de evitar las complicaciones oculares y dermatológicas asociadas con esta radiación.

4. Protección personal. Cuando es necesario entrar a las habitaciones de aislamiento o áreas donde se realizan procedimientos inductores de tos, deben aplicarse medidas de protección personal. La principal es el uso de barbijos que pueden ser *de tipo quirúrgico*, sólo aceptable para los pacientes, o *de tipo N95*, exigible para personas expuestas (personal de la salud y visitantes). Los últimos son llamados respiradores y sus poros filtran partículas de hasta $0,3 \mu$ con una eficiencia del 95% (28). Se deberá ofrecer barbijos quirúrgicos a personas que presenten tos productiva en salas de espera u otras áreas muy concurridas del Hospital y exigir su uso a los pacientes bacilíferos que deben realizar estudios o consultas fuera de las habitaciones de aislamiento.

En síntesis, la prevención de la tuberculosis nosocomial descansa en el reconocimiento precoz de los casos para su aislamiento y tratamiento. Las medidas óptimas para minimizar la transmisión de la TBC incluyen acciones coordinadas de tres órdenes: administrativas, de ingeniería y de protección personal, como se recomienda en las guías

publicadas (revisadas en el 2002 sin cambios) por el CDC (6). A nivel nacional, deben implementarse las recomendaciones del Programa de Control de TBC (23).

En nuestros hospitales públicos que asisten a gran cantidad de pacientes con recursos siempre insuficientes, por lo menos se debería aumentar la conciencia del riesgo y el conocimiento de medidas simples y de muy bajo costo para mejorar la seguridad (vacunación BCG a menores expuestos, ventilación, desinfección y limpieza de áreas, protección del personal de salud) (23). Indirectamente, todas estas medidas también contribuirán a controlar la diseminación hospitalaria de otros patógenos transmitidos por vía aerógena.

Agradecimientos

Agradecemos a la Lic. Lucía Barrera y a la Dra. Viviana Ritacco (Instituto Malbrán) la revisión exhaustiva y crítica del material; a los Dres. Juan Ossés (Fundación Favalaro) y Edgardo Szyld (Hospital Paroissien) su aliento para esta tarea.

Los estudios realizados en el Hospital Paroissien han sido solventados parcialmente por un grant de Fogarty International Center (NIH).

Bibliografía

1. Programa Nacional de Control de Tuberculosis. Informe oral en el 30º Congreso de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, Buenos Aires, octubre de 2002.
2. New York City Department of Health. *Tuberculosis in New York City, Information Summary*. New York 2001.
3. CDC. *Tuberculosis elimination revisited: obstacles, opportunities and a renewed commitment*. MMWR 1999; 48 (RR-9) 1-13
4. Cegielsk JP, Chin DP, Espinal MA, Frieden TR, Rodríguez Cruz R, Talbut EA, Weil DEC, Zaleski R, Ravigliani M. *The global tuberculosis situation. Progress and problems in the 20th century, prospects for the 21st century*. Infectious Disease Clinics of North America, vol 16, 1, March 2002.
5. IUATLD. *Epidemiologic basis of tuberculosis control*. First edition. 1999.
6. CDC. *Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health care facilities*. MMWR. 1994 October 28, 43 (RR-13): 1-133.
7. Pierce JR Jr, Sims SL, Holman GH. *Transmission of tuberculosis to hospital workers by a patient with AIDS*. Chest 1992 Feb;101 (2):581-2
8. Cruciani, M, Malena M, Bosco O, Gatti G, Serpelloni G. *The impact of human immunodeficiency virus type 1 on infectiousness of tuberculosis: a meta-analysis*. Clin Infect Dis 2001 Dec 1;33 (11):1922-30.
9. CDC. *Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons-Florida and New York, 1988-1991*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1991 Aug

- 30; 40(34): 585-91
10. State of New York. Department of Health Memorandum. *Control of tuberculosis in Hospitals*. Health Facilities series: H-7. Series 92-7. Date 3/13/92.
 11. Zaza S, Blumberg HM, Beck-Sague C, Haas WH, Woodley CL, Pineda M, Parrish C, Crawford JY, McGowan JE Jr, Jarvis WR. *Nosocomial transmission of Mycobacterium tuberculosis: role of health care workers in outbreak propagation*. J Infect Dis 1995 Dec; 172 (6): 1542-9.
 12. Ritacco V, Di Lonardo M, Reniero A, Ambroggi M, Barrera L, Dambrosi A, Lopez B, Isola N, de Kantor IN. *Nosocomial spread of human immunodeficiency virus-related multidrug-resistant tuberculosis in Buenos Aires*. J of Infect Dis 1997 Sept; 176 (3): 748-51.
 13. Poggio G, Togneri A, Reniero A, Insúa A, Guerra A, Dinerstein E, Kantor IN, Ritacco V. *AIDS-related multidrug resistant tuberculosis "M" strain spreads within two hospitals in Buenos Aires suburbs*. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 1 (Suppl. 1): 523, 1997.
 14. Aita J, Barrera L, Reniero A, López B, Biglione J, Weisburd G, Rajmil JC, Largacha C, Ritacco V. *Hospital outbreak of multiple resistant tuberculosis in Rosario, Argentina*. Tubercle Lung Dis. 77 (Suppl. 2): 64, 1996.
 15. Morcillo N, Alito A, Romano M, Cataldi A, Dolnamm A, Reniero A, Kantor IN. . *A multidrug resistant tuberculosis outbreak in Buenos Aires: DNA fingerprinting analysis*. Medicina (Buenos Aires) 56: 45-47, 1996.
 16. Palmero D, Ritacco V, Ambroggi M et al. *Emergence of initial multidrug resistant at a referral hospital in Buenos Aires, Argentina*. Emerg Infect Dis (en prensa) 2003.
 17. Hospital Paroissien, Servicio de Neumonología. Datos propios no publicados.
 18. ACCP/ATS Consensus conference. *Institutional control measures for tuberculosis in the era of multiple drug resistance*. Chest 1995; 108:1690-1710.
 19. van Emden DJA, Cave MD, Crawford JT, et al. *Strain identification of Mycobacterium tuberculosis by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology*. J Clin Microbiol 1993; 31: 406-9.
 20. Heifets, L.: *False diagnosis of tuberculosis*. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 5, 789-790 (2001).
 21. Ritacco V., López B., Paul R., Reniero A., Di Lonardo M., Casimir L., Togneri A., Kaufman S., Barrera L. *Falsos cultivos positivos por contaminación cruzada en laboratorios de tuberculosis*. Rev. Arg. Microbiol. 34: 163-166, 2002
 22. Harries AD, Maher D, Nunn P. *Practical and affordable measures for the protection of health care workers from tuberculosis in low-income countries*. Bull World Health Organ 1997; 75 (5): 477-89.
 23. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Normas Técnicas 2002. Ministerio de Salud de la Nación de la República Argentina. Vigía, 2002
 24. Wisnivesky JP, Kaplan J, Henschke C, McGinn T, Crystal R. *Evaluation of clinical parameters to predict Mycobacterium tuberculosis in inpatients*. Arch Intern Med 2000; 160: 2471-2476.
 25. Cohen R, Muzzaffar S, Capellan J, Azar H, Chinikamwala M. *The validity of classic symptoms and chest radiographic configuration in predicting pulmonary tuberculosis*. Chest 1996; 109:420-23.
 26. Bock NN, McGowan JE, Ahn J, Tapia J, Blumberg H. *Clinical predictors of tuberculosis as a guide for a respiratory isolation policy*. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1468-1472.
 27. Haley CE, Mc Donald RC, Rossi L, Jones W, Haley RW, Luby J. *Tuberculosis epidemic among hospital personnel*. Infect Control Hosp Epidemiol 1989; 10-5:204-210.
 28. Palmero D, Corti M, Todesca G. *Bioseguridad aerógena: tuberculosis*. Revista del Hospital Nacional Baldomero Sommer. 1990.Vol 2 (1), 50-59.