

ÉTICA DE LA EQUIDAD Y JUSTICIA EN EL ACCESO AL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y REHABILITACIÓN DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDADES RARAS

ETHICS OF EQUITY AND JUSTICE IN ACCESS TO DIAGNOSIS, TREATMENT AND REHABILITATION OF PATIENTS WITH RARE DISEASES.

DR. FERNANDO NOVOA S. (1), DR. JUAN FRANCISCO CABELLO A. (2).

(1) Unidad de Neurología Infantil, Hospital Carlos Van Buren.

(2) Unidad de Neurología Infantil y de la Adolescencia, Departamento de Pediatría. Clínica Las Condes.

Email: til@vtr.net

RESUMEN

Las enfermedades raras se definen por su reducida frecuencia en la población, lo que supone numerosas consecuencias adversas, tanto a nivel médico como social. Estas patologías, al ser poco conocidas, tienen un diagnóstico tardío y no cuentan con tratamientos específicos para muchas de ellas. Se caracterizan por ser enfermedades crónicas, degenerativas, invalidantes con calidad de vida disminuida, pérdida de autonomía, alto nivel de dolor y sufrimiento de la persona y su familia, y generalmente ponen en riesgo la vida. Aquellas que tienen un tratamiento específico son de tan alto costo que no pueden ser financiadas por el paciente sin el aporte estatal. Esta situación implica desde el punto de vista ético la necesidad de considerar el principio de Beneficencia y de Justicia Social en las decisiones que se adopten.

Palabras clave: Enfermedades raras, carga de enfermedad, beneficencia, justicia social.

SUMMARY

Rare diseases are defined by the reduced frequency in the population, leading to numerous adverse consequences, both at medical and social level. These pathologies, being little known, the diagnose is late or non-existent and there are no specific treatments for many of them. They are characterized by debilitating, degenerative, chronic diseases with decreased quality of life, loss of autonomy, high level of pain and suffering of the person and his family, and usually life threatening. Those with specific treatment are so costly that they can not be financed by the patient without the state contribution. This situation results from the ethical point of view the need to consider the principle of Beneficence and Social Justice in the decisions taken.

Key words: Rare diseases, burden of disease, beneficence, social justice.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades raras constituyen un dilema desde el término con que nos referimos a ellas y su definición. En el diccionario algo raro consiste en “extraño, excéntrico, extravagante, original, peculiar, singular, curioso, caprichoso”. Estas características no corresponden a este grupo de enfermedades. El término raras en este caso se refiere a la baja incidencia de estas condiciones, el número absoluto de pacientes diagnosticados o una estimación de la prevalencia. Es un grupo heterogéneo de muy diferentes síndromes clínicos. La causa más común son defectos en el material hereditario y por lo tanto pueden ser transmitidas a la descendencia. Se ponen de manifiesto en casi todos los órganos y a menudo tienen una expresividad sistémica, es decir, afectan a varios órganos al mismo tiempo.

En el tema de una baja incidencia lo más constante es el cambio en medicina. Tan pronto los países empiezan a controlar de las afecciones infecto-contagiosas cuando, en esa transición epidemiológica, ya adquieren importancia las enfermedades crónico-degenerativas entre las cuales se encuentran estas enfermedades. Por lo tanto el ser poco frecuentes no es una realidad rígida y estática. Depende de la época y del lugar.

Resultando de la incidencia se proponen diferentes límites para definir una enfermedad rara. En nuestro país no se ha adoptado aún una definición, pues no existe una legislación vigente que las reconozca o las regule. La definición probablemente dependerá de cuántos recursos se asignen a este grupo de condiciones y cuántas enfermedades sean cubiertas en aspectos diagnósticos y de tratamiento una vez que esta legislación exista.

Considerando, por tanto, que existen diferentes maneras de definir el problema, podríamos enumerar entre 5.000 y 8.000 condiciones que cumplen criterios para ser consideradas raras.

Por otra parte, es imposible desligar del concepto de enfermedad rara de otros conceptos como el de enfermedad desatendida (*neglected*) o enfermedad catastrófica. El primer concepto está referido a aquellas condiciones que son raras en algunos territorios y comunes en otros (borreliosis, Chagas, etc); el segundo referido a enfermedades que sin necesidad de tener una frecuencia tan baja, son crónicamente debilitantes o ponen en peligro la vida, o bien, producen un alto impacto social y/o económico como fue el caso del SIDA. Este último aspecto se demostró claramente en la epidemia del SIDA. Los dineros requeridos para investigar las causas y el tratamiento del SIDA que afectaba principalmente a homosexuales haitianos pobres en el estado de Florida, no se obtuvieron sino hasta cuando la enfermedad afectó a “personas de bien”, como famosos actores de cine, senadores o miembros de ciertas familias (1).

La realidad era que había enfermos que importaban y otros que no y si eso era así había enfermedades que importaban y otras que no, según el tipo de personas o poblaciones a las que afectaban. Por este motivo ciertas enfermedades que aquejan a un pequeño número de pacientes, dicen algunos, están huérfanas. El asunto también se relaciona con la sociedad que venimos construyendo, una para la cual hay vidas y muertes que importan, otras que no, al igual que hay enfermos y enfermedades que interesan y otras no.

Por lo tanto, se trata de ubicar el problema en su real magnitud y considerar tópicos de interés en bioética, como la justicia, la no maleficencia y beneficencia, proyectando que los problemas no están solamente por los lados de la tecnología, los recursos humanos o financieros como pareciera plantearse desde ciertas perspectivas, ya que también tienen implicancias éticas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

No todas las afecciones tienen igual “carga de enfermedad”. El acné es muy frecuente al igual que el resfrío común. Aunque tienen cierta carga de enfermedad, no es la misma que el cáncer y la demencia. El imperativo moral que tienen para destinar recursos no es igual, por las consecuencias que tienen. Esto es en virtud de la naturaleza y magnitud de las complicaciones. En general las enfermedades raras y las enfermedades que tienen mínimas consecuencias tienen menor fuerza moral para la búsqueda de esfuerzos preventivos que las enfermedades comunes con consecuencias graves. Es apropiado el gasto para hacer *screening* a un grupo específico si tiene tratamiento efectivo y el daño es de gran magnitud, como la Fenilcetonuria en recién nacidos.

El bajo número de pacientes afectados por un síndrome clínico específico provoca una serie de problemas estructurales. Entre ellos hay que considerar un considerable déficit en el diagnóstico y la terapia en el cuidado del paciente. La atención adecuada no es posible sin un diagnóstico correcto o si este se hace demasiado tarde. Los enfoques interdisciplinarios de la terapia son necesarios porque las enfermedades suelen afectar varios sistemas, y sólo unos pocos centros especializados pueden proporcionar esta atención. Una terapia causal efectiva a menudo no está disponible y sólo se puede desarrollar cuando se comprenden las causas subyacentes de la enfermedad. Hasta ahora una atención adecuada ha sido posible sólo para algunas de las enfermedades raras. En general, las nuevas tecnologías y los avances en los procedimientos de diagnóstico-terapéuticos que obligan a cambiar criterios tienen un componente no sólo científico, sino también Moral. En conjunto, ambas dimensiones exigen un equilibrio responsable, no siempre fácil de encontrar, sobre todo durante los primeros años de implantación de una nueva tecnología o procedimiento.

Las enfermedades raras, por afectar a un número pequeño de personas tienen, la desventaja de no ser atendidas igual que otras que por ser frecuentes afectan a la población en general. En relación a este aspecto, hace unos meses se publicó en *The Lancet* una serie de artículos acerca del comercio y la salud. En uno de ellos se afirma: “Mucho antes de desarrollada la teoría del germen, los gobiernos adoptaron medidas para prevenir la importación de enfermedades asociadas con el comercio, tales como la plaga y el cólera” (2).

Es decir, el comercio y la salud han convergido hace tiempo, el problema es que, siendo como parece, tanto el comercio como la salud asuntos vinculados de alguna manera con la justicia, deberían abordarse políticamente, por cuanto los asuntos de justicia en estas dos esferas también atañen a la política, así nos hayan hecho creer que se trata de asuntos meramente técnicos, esto es, que deben ser tratados por expertos. La política sería entonces la encargada de buscar conciliar el comercio y la salud, con el fin de que la balanza no opere solamente a favor del primero. La Declaración de Alma Ata sobre *Salud para Todos en el año 2000*, enunciada en 1978, planteaba objetivos ambiciosos en la búsqueda de mejorar la accesibilidad a los tratamientos a todas las personas, independientemente de su condición. A pesar de que la meta parecía estar suficientemente lejana, brindaba la oportunidad de abrigar esperanzas para quienes deseaban que la equidad en el terreno de la salud pública fuera una realidad (3).

Sufrimos un desequilibrio desastroso entre tecnología y humanismo. La evaluación de las medidas utilizadas es también un elemento a considerar. Ética y Calidad en Salud es una relación indisoluble que existe entre ambos componentes, evitando el conflicto derivado de la mala atención o insuficiente cobertura cada vez mayor, pese al progresivo adelanto científico y tecnológico (4).

CALIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA Y PRINCIPIOS ÉTICOS

Por otra parte, no se puede hacer el bien, es decir obrar éticamente, si no existe ordenamiento con regulaciones precisas, conocidas, aplicadas y cumplidas por todos y para todos, utilizando instrumentos complementarios que nos permitan verificar y medir la calidad y seguridad de manera constante, sobre la base de indicadores claramente establecidos. Las regulaciones necesarias para atender a pacientes portadores de enfermedades raras se encuentran en pleno proceso de desarrollo en nuestro país, teniendo presente que la calidad de atención en salud se ha transformado en uno de los aspectos fundamentales de la medicina actual. Los innumerables problemas surgidos durante las últimas décadas, derivados de la creciente complejidad de la salud, aunados a las mayores exigencias por parte de los enfermos y sus familiares, así como los incrementos en

los costos de atención, exigen soluciones efectivas que garanticen que los enfermos reciban los tratamientos adecuados, en el momento oportuno y dentro de un sistema eficiente.

¿Qué consideramos como eficiente en la atención de las enfermedades raras? Las herramientas como la Medicina Basada en la Evidencia nos ayudan evaluando el peso de la evidencia según la disponibilidad de estudios clínicos con grandes grupos de pacientes que reciben terapia y placebo. En drogas huérfanas, el diseño experimental debe considerar que las fases tradicionales de evaluación comprenden grupos pequeños de pacientes (muchas veces no más de 20 o 30) y que el uso de placebo es controversial, al menos por tiempos prolongados, por lo que los estudios suelen ser abiertos en 6 o 12 meses, a pesar que muchos de los efectos buscados serían mejor evaluados en plazos superiores a este. Es así como aparecen en países desarrollados herramientas como la Evaluación de Tecnologías en Salud con especialistas agrupados en oficinas dedicadas exclusivamente a la evaluación particular de estos casos, donde no solo la evidencia pre aprobación es la que interesa, sino también los registros post aprobación de pacientes, los reportes de farmacovigilancia que estas mismas oficinas manejan, el impacto social, etc, con niveles de corte de dinero/QUALY no aplicables en evaluación de drogas de uso masivo.

En los últimos 5 años países como Colombia, Argentina, Uruguay, Costa Rica y México han buscado a través de estas aproximaciones soluciones que eviten la judicialización que obliguen al Estado a pagar los gastos y por ende, el aumento de los costos aún más por sobre lo que hoy significan para estos países. La “Cuenta de Alto Costo” en Colombia, o el “Fondo Nacional de Medicamentos de Alto Costo” en Uruguay son ejemplos de esto.

El establecimiento de fórmulas que permitan proporcionalidad en los precios que paguen países Latinoamericanos de acuerdo a sus Productos Internos Brutos o algún otro parámetro Farmacoeconómico, o bien, la negociación colectiva entre países no productores de medicamentos, parecen ser soluciones planteables.

LEGISLACIÓN EN ENFERMEDADAS RARAS Y CONSIDERACIONES MORALES

Durante los últimos 25 años, ha crecido la necesidad en diferentes países desarrollados por legislar acerca de este tema, en un inicio motivados por la “carga de estas enfermedades”, ausencia del interés por parte de la industria farmacéutica y biotecnológica por investigar en condiciones consideradas históricamente como “no viables” para el mercado. Es así como Estados Unidos aprueba la ley de Drogas Huérfanas en 1983, estableciendo incentivos a la investigación y comercialización de drogas diseñadas para enfermedades que afecten a menos de 200.000 habitantes en su territorio. No sería hasta 17 años

después en que la Comunidad Europea aprobaría una legislación similar, pero asumiendo una definición de < 5:10.000 habitantes. A 20 años de aprobada esta ley en los Estados Unidos, cerca de 1100 drogas recibieron la denominación de huérfanas, sin embargo, solo 231 están comercialmente disponibles, beneficiando a cerca de 11 millones de pacientes.

Estas mismas leyes han generado en el tiempo serios problemas en el ámbito social, político y comercial, derivados de la aparición de terapias efectivas y seguras en el tratamiento de estas condiciones, pero al mismo tiempo de un altísimo costo, dificultando el acceso a estos tratamientos.

ÉTICA Y DISTRIBUCIÓN DE RECURSOS

En la relación con el paciente que padece una enfermedad rara se encierran una serie de dilemas relativos a la distribución de recursos, que nunca van a ser los necesarios. Por esta razón es necesario considerar el principio de equidad en el proceso de toma de decisiones (5).

Equidad es la adaptación de una norma al caso singular, que no permite una perfecta equiparación a los casos previstos, significando que la desigualdad de tratamiento corresponde a un reconocimiento de la desigualdad de situación. Las enfermedades raras tienen la doble característica de, afectar a un reducido número de pacientes y ser de tratamientos de muy alto costo. El proceso de la toma de decisiones, visto como un elemento nuclear fundamental para optimizar los recursos, requiere incluir una clara intención, tanto para obtener un mejor aprovechamiento de los recursos como para incluir la calidad y definir los aspectos bioéticos que se encuentran formando parte de cada uno de los procedimientos empleados.

Desde la aparición del hombre en el planeta, la medicina se caracterizó como un acto de socorro al ser humano. Es injusto, que disponiendo como disponemos hoy de los más grandes avances biomédicos en la historia de la humanidad, graves enfermedades que afectan a unos pocos, no reciban la atención que merecen.

La **“representación y defensa de los pacientes”** (*patient advocacy*) se refiere a lo que como médicos debemos hacer más allá del diagnóstico y la receta de nuestro paciente. Es decir, la obligación de participar en la generación de políticas públicas de salud que ayuden a nuestros pacientes, o el apoyo en la generación y mantención de agrupaciones de pacientes que aumente la representatividad social de los mismos.

En los últimos años diferentes países en la región han buscado soluciones nuevas al eterno problema de la distribución de recursos limitados en un área como la salud, donde las nece-

sidades son infinitas. Chile ha escogido el Programa de Garantías Explícitas en Salud, que basado en algoritmos de decisión según carga de enfermedad, busca optimizar el uso de recursos para resolver los problemas de salud más importantes de la población chilena. Es así como una lista de más de 80 patologías con canastas de prestaciones y tiempos garantizados de atención abordan el 80% de los problemas de salud de la población (entendida hoy como la “carga de enfermedad”). En esta lógica de enfrentamiento, las enfermedades ubicadas al final de esta lista no tendrían opción de ser consideradas en alguna política pública de salud. Es así como se han buscado a través de Programas Complementarios la solución de los problemas oncológicos, del VIH/SIDA, la Fenilcetonuria, etc. Así también, otros factores más allá de la frecuencia o la eficiencia de las terapias disponibles aparecen como importantes a la hora de tomar decisiones. La presión social que agrupaciones de pacientes pueden ejercer es un ejemplo de esto último.

La **“regla del rescate”** es un argumento clásicamente esgrimido en esta área. Esta se refiere a que cuando existe una condición que pone en peligro la vida de un grupo pequeño de personas, el Estado no ahorrará recursos si existe una posibilidad de salvarles la vida. Un grupo de 33 trabajadores atrapados en una mina podría ser un buen ejemplo para esta regla, en el cual se justifica invertir grandes sumas de dinero para salvar pocas vidas. Pero si este grupo no fuera tan pequeño, o si las posibilidades de éxito de la operación no fueran altas, ¿se seguiría justificando la destinación de recursos especiales? Hay quienes opinan que esta regla, por tanto, no debiera ser utilizada para tomar decisiones, pues solo nublaría una discusión basada en argumentos objetivos. Por otra parte, esta regla nos hace reflexionar respecto a que hay situaciones en que la distribución de recursos en salud, no solo depende de algoritmos estrictos.

ÉTICA E INVESTIGACIÓN

Debido al escaso número de pacientes que sufren de enfermedades raras no existe un incentivo especial para investigar en la búsqueda de alternativas de tratamiento. Esta es una situación bastante generalizada en la investigación. Según la OMS, la industria farmacéutica destina 13 veces más dinero para investigar en medicamentos contra las enfermedades cardiovasculares que contra las enfermedades tropicales (incluida la tuberculosis, usualmente asociada con el virus de inmunodeficiencia humana), aunque ambos grupos de patologías representen un mismo impacto global, alrededor de un 12% de la carga de enfermedad medida por AVISA (Años de Vida Saludable Ajustados por Discapacidad) (1).

En ese sentido, las enfermedades que son poco frecuentes tienen muy poca capacidad de pago como retorno. En cambio,

el mercado de los medicamentos dirigidos al manejo de los problemas relacionados con el sobrepeso, la diabetes, la hipertensión arterial, el colesterol elevado, etc. es muy amplio y competitivo; por tanto, la investigación se ve más atractiva desde el punto de vista comercial.

Desde el punto de vista científico, el diseño de estudios randomizados se ve limitado a pequeños grupos de pacientes, haciendo común la situación de aprobaciones por vías rápidas, inmediatamente terminados estudios de fase 3, poniendo a prueba metodologías comunes de evaluación para tratamientos, tales como la medicina basada en la evidencia, y al mismo tiempo dando una mayor importancia relativa a evidencias demostradas por estudios no controlados o a consensos de expertos. Por otro lado, el desconocimiento de la historia natural de estas enfermedades, la ausencia de marcadores biológicos y de estrategias diagnósticas precisas, retrasan la aparición de terapias disponibles para los pacientes.

En países como el nuestro, ya sea que lo consideremos subdesarrollado o en vías de desarrollo, los problemas ya mencionados se marcan aún más y aparecen otros no considerados por quienes hoy definen el mercado de las drogas huérfanas en el mundo.

Desde la existencia de tratados internacionales que regulan esta actividad necesaria para el desarrollo científico y en particular, el de nuevas drogas huérfanas, las Compañías interesadas en desarrollar productos deben ser en extremo cuidadosas con estos aspectos. A pesar de la creciente regulación por parte de oficinas locales o regionales, hoy es posible constatar que ante el bajo número de pacientes con los que las Compañías cuentan para probar nuevas terapias específicas, una vez terminadas las patentes exclusivas que las leyes de drogas huérfanas les otorgaban, acuden a países como los nuestros para buscar pacientes que no puedan acceder a terapias ya probadas, generando una situación de difícil abordaje para el clínico y su paciente.

Así también, considerando el alto costo, una vez concluidas las Fase 3 de investigación, los consentimientos informados no siempre incluyen la condición de seguir aportando al paciente la terapia de por vida, sino que se busca condicionar el pago por parte del Gobierno local a la suspensión del donativo. Los programas de uso compasivo, originalmente ideados para aportar tratamiento a quienes no pudieron entrar al estudio clínico y que están en peligro de vida, pueden ser usados como herramientas de marketing para presionar la compra de medicamentos o para evitar que pacientes ingresen a estudios clínicos de otras Compañías.

La generación de políticas nacionales que regulen el accionar de Comités de Ética Científicos debiera disminuir estos riesgos,

protegiendo a una población de pacientes en extremo vulnerables (6).

ÉTICA Y CONFLICTOS DE INTERESES

En Enfermedades Raras/Drogas Huérfanas no es un 80% como ocurre con otras patologías, sino prácticamente un 100% de la investigación la que es financiada por Compañías de Biotecnología, en parte por beneficios legislativos y que pocos quieren modificar porque han sido eficientes en generar no solo nuevos productos, sino también ganancias millonarias. Estos costos son traspasados al altísimo precio de los medicamentos (hasta 500.000 USD por paciente por año), lo que condiciona que los gastos destinados a "*medical affairs*" sean también mayores. Los médicos se ven expuestos a decisiones complejas, como es el caso de exigir el "uso compasivo" de estos productos. Esto es, cuando un paciente diagnosticado con una de estas condiciones cuenta con una terapia específica aprobada no financiada por el gobierno local y que ofrecida generosamente por la Compañía, evidencia mejorías o incluso evita su muerte. Esta estrategia, perfectamente justificable desde la perspectiva del médico tratante quien busca como interés principal la salud de su paciente, acarrea para autoridades sanitarias un desafío cuando las Compañías y las Agrupaciones de Pacientes exigen el pago de esta terapia que hasta entonces era donada, evidenciando la natural perspectiva de una empresa cuyo interés primario es vender productos, ya que la donación no era más que una estrategia de marketing. Está establecido que el juicio particular de cada médico es claramente insuficiente ante estímulos atractivos que le ofrece la Industria para contar con su apoyo. Así también, la ausencia de regulación es el peor de los escenarios posibles, pues deja al criterio de cada uno lo que es correcto. Un tema que se ha discutido en la Comisión Asesora Técnica de Enfermedades Raras y Poco Frecuentes del Ministerio de Salud es trabajar más allá de una Declaración de Conflictos de Intereses, en una lista de conductas que sean incompatibles con el trabajo que realiza una Comisión que establece los ítems en los que se gastan dineros públicos. Sería un ideal poder establecer también un Código de Conducta de Ética Profesional para que quienes sin formar parte de una Comisión Ministerial, van a contribuir con sus opiniones respecto a las decisiones que se adopten. Nos referimos en este punto a médicos tratantes, enfermeras y otros profesionales del equipo de salud, así como a la relación que establecen las Industrias productoras de medicamentos con Agrupaciones de pacientes y autoridades de Gobierno.

Este aspecto se enmarca dentro del "profesionalismo médico" que consagró los principios de primacía del bienestar del paciente, de su autonomía y de justicia social, evitando que el lucro constituya un objetivo principal en los acuerdos que se adopten (7).

CONCLUSIONES

El conjunto de enfermedades raras comprende patologías graves, crónicas, degenerativas, en las que el paciente va perdiendo autonomía y capacidades sensoriales o intelectuales. Su poca frecuencia las hace prácticamente desconocidas no sólo para el público en general, sino también para los médicos, lo que lleva a diagnósticos tardíos. Que sean raras no dice que sean pocos los afectados. Hay pocos pacientes de cada enfermedad, pero como son tantas, los afectados son muchos.

El tratamiento lo han conseguido sólo algunas patologías, ya que estas pueden costar más de 40 millones de pesos al mes en

promedio. Por este motivo constituyen un reto enorme, pues las terapias son de alto costo. A nivel mundial se investiga poco en estas enfermedades, porque son de bajo interés comercial para los laboratorios.

El mercado tiene pocas leyes y son insuficientes. Muchas veces es el mercado quien las impone. Las casas farmacéuticas no son diferentes de otras industrias, sus productos están fundamentalmente para la venta, no sólo para la salud ni la vida. Para estas últimas, están las sociedades y sus gobiernos. El objetivo debe ser abrir las puertas y dar a conocer estas enfermedades, y también lograr apoyo y cobertura en los tratamientos de manera progresiva.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rivas-Muñoz, F. ¿Enfermedades de minorías?. *Acta Bioethica* 2010; 16 (2): 165-173.
2. Fidler D, Drager N, Kelley L. Managing the pursuit of health and wealth: the key challenges. *The Lancet* 2009; 373:325.
3. UNICEF-WHO. Declaration of Alma Ata International Conference on Primary Health Care. Alma-Ata, URRS, 6-12 September, 1978. Disponible en http://www.who.int/hpr/NPH/docs/declaration_almaata.pdf
4. Rico-Jaime VM, Domínguez-Márquez O. Aspectos bioéticos en la toma de decisiones para la calidad de la atención en salud. *Acta Bioethica* 2010; 16 (2): 142-147.
5. Gross M. Ethics, policy, and rare genetic disorders: the case of Gaucher Disease in Israel. *Theoretical Medicine* 23: 151-170, 2002.
6. Parker M, Ashcroft R. Ethical review of research into rare genetic disorders *BMJ* 2004;329:288-289.
7. Sox HC. Medical professionalism in the new millenium: A physician charter. *Ann Intern Med* 2002; 136: 243-246.