

La producción de conocimientos en salud bucal. Un bien escaso y costoso

*Luis Alonso Calatrava O.**

*Decano Facultad de Odontología, Universidad Santa María.
Profesor Titular (Jubilado) Universidad Central de Venezuela.*

Resumen

Vivimos tiempos de cambios extraordinarios. Los medios de comunicación permiten a las personas ver, oír y leer los cambios que ocurren. Los profesionales de la salud tienen el privilegio de promover la calidad de vida al intercambiar la información e ideas basadas en nuestras propias experiencias. Pero la falta de suficiente financiamiento para la investigación en odontología se considera frecuentemente como la principal barrera para los avances futuros. Es obvio que se necesita el desarrollo de investigación a pesar de los recursos económicos limitados, de la falta de infraestructura y las necesidades y demandas de tratamiento de la población. La investigación impactará la naturaleza de la práctica, pero de manera general no es apreciada por nuestra comunidad odontológica. Los educadores deben reconocer el valor de la producción del conocimiento y hacerla relevante para sus alumnos. Ese es el reto.

Palabras clave: Investigación, comunicación, redes en investigación, ética, pesquisa.

* Clínica Metropolitana Consultorio 2V, Caurimari, Caracas. Teléfono: (58-0212) 2436631 /9080269

Recibido: 26-07-04 / Aceptado: 20-10-04

The Production of Dental Health Knowledge: An Expensive and Scarce Asset

Abstract

We are living in times of extraordinary changes. New means of communication are enabling people to see, hear and read about these changes as they happen. It is the privilege and responsibility of health scientists to promote quality of life by exchanging information and ideas based on their own experiences. The lack of sufficient funding for dental research is frequently considered the main barrier for future improvements. There is an obvious need to develop basic oral research in the face of limited finance, inadequate existing infrastructure, and the perceived needs and demands of the population. Oral health research will have an impact on the nature of dental practice, but it is generally underappreciated by the dental community. Dental educators must recognize the value of the production of knowledge, and make the same relevant for their students. This is the challenge.

Key words: Research, communication, research networks, ethics.

Introducción

Los avances tecnológicos y científicos en las últimas décadas ofrecen la oportunidad de transformar la práctica clínica y revolucionar la profesión. El último medio siglo ha presenciado la evolución del significado del componente bucal de la salud, desde un enfoque estrecho concentrado en los dientes y las encías, hasta el reconocimiento de que la boca es crítica para la salud general y el bienestar a lo largo de toda la vida. El "Reporte del Cirujano General" en USA¹, relacionado con la salud bucal, es un claro llamado sobre la *epidemia silenciosa* que es la enfermedad oral. Al evaluar los progresos realizados, este informe en un país desarrollado deja perfectamente claro que todavía existen profundas e importantes disparidades que restringen las actividades escolares, laborales y familiares, y disminuyen significativamente la calidad de vida. Aquellos que sufren de la peor salud bucal son los pobres de todas las edades; además una persona muere diariamente por cáncer bucal, y los resultados de investigaciones recientes han señalado la posible relación entre infecciones orales crónicas y la diabetes, las enfermedades cardíacas y

pulmonares, el derrame cerebral y los nacimientos prematuros²⁻⁴. Este informe marca el hito en la historia de la salud oral: explica el significado y por qué la salud oral es esencial para la salud general y el bienestar, y como los costos económicos y sociales que generan disminuyen la calidad de vida y representan una carga para la sociedad.

En Latinoamérica, también ha habido reiteradas expresiones de la preocupación por las brechas que existen entre ricos y pobres y por la consiguiente disparidad en su estado de salud. La búsqueda de la equidad debe comenzar con una demostración de las desigualdades existentes, y esto sólo se puede lograr si se dispone de **información**⁵. Los países de esta región tienen algunas de las inequidades sociales más marcadas del mundo. Los epidemiólogos y alentadores de políticas al enfrentarse a los retos de la descentralización del sector de la salud, se han visto obligados a utilizar y analizar la información que ellos mismos generan para documentar la desigual distribución de necesidades de los diferentes sectores de población en búsqueda de soluciones; por eso Collazo y col.⁶ proponen a los investigadores latinoamericanos una manera de medición de las desigualdades de salud en una edición especial de la Revista Panamericana de la Salud.

Igualmente, la Declaración de Toronto sobre la Equidad en Salud⁷ expresa a los profesionales de la salud y a las organizaciones internacionales la obligación de reafirmar y promover entre sus miembros la importancia de la atención primaria en salud y la prevención y el compromiso para rebatir toda decisión de los sectores público y privado que incremente las inequidades en materia de salud y a aclamar toda decisión encaminada a mejorar la equidad y **promover la investigación** sobre la equidad en esta área. El estudio y los retos de la producción de conocimientos en salud oral es el objetivo que deseamos se perciba de esta revisión.

Una inversión generosa y sostenida en el tiempo

La vacuna de la caries dental sólo espera la confirmación de su eficacia en estudios clínicos a gran escala; por otro lado señala De Paola del Instituto Forsyth⁸, el impacto verdaderamente revolucionario que producirá en la práctica clínica la regeneración de hueso y dientes; en ese Instituto ya clonaron un diente. Por lo tanto no hay duda de que el mejoramiento de la salud oral depende de enfoques *multidisciplinarios e interdisciplinarios en la investigación biomédica*, incluyendo la cooperación entre los investigadores de las ciencias físicas y de la vida, y de la capacidad de los profesionales de la salud y del público para aplicar los resultados de esas investigaciones en forma efectiva.

En la actualidad, existe una gran necesidad de investigación clínica y sobre el comportamiento, investigación sobre los servicios de salud y de demostración basada en la comunidad. Además, sobre el riesgo, marcadores de

diagnóstico que indiquen si un individuo es más susceptible a una determinada enfermedad, los perfiles de riesgo y los programas de tratamiento, y la influencia de las ciencias biomédicas en la práctica de la odontología^{9,10}. Pero no nos llamemos a engaño. La producción de conocimientos en Latinoamérica es un *bien escaso y costoso*; la creación y uso de nuevos conocimientos no se produce por generación espontánea, ni se compra en una farmacia. Para tenerlos y poder disfrutar de sus beneficios hay que invertir generosa y sostenidamente en el tiempo para formar los **recursos humanos y para construir una infraestructura adecuada y desarrollo tecnológico**. Los recursos son limitados en cuanto a personal, equipos e instalaciones disponibles para apoyar los programas de salud oral. También hay una falta de recursos humanos, lo cual trae como resultado, que los programas no están siendo implementados en muchas comunidades, creando brechas en prevención y tratamientos que afectan a la población más necesitada. De hecho, los recortes en muchos presupuestos han reducido el personal de los programas y limitado la promoción de la salud y la prevención de las enfermedades orales.

En ese sentido, cabe destacar el papel de la Organización Panamericana de la Salud para el desarrollo de la profesión. Al inicio, tuvo el desafío de actuar como factor estimulante en áreas de prevención, comunicación, aplicación de tecnología apropiada y aglutinante de la profesión y con otras áreas de la salud, otros países y la comunidad. Gillespie GM¹¹ al tratar **el programa de salud oral de la OPS** y su contribución en la odontología en Latinoamérica (1954-1991), numera que la investigación ha sido un reto presente en todos los aspectos de los programas; en ese período se prepararon investigadores y se estimuló el desarrollo de investigaciones locales como nacionales y hemisféricas haciendo referencia a: estudio de dos comunidades en Antioquia, Colombia, sobre la fluoración de la sal, el desarrollo de instrumental básico con indígenas en México; estudios epidemiológicos en Venezuela; el chicle con xylitol en Belice. Añade estudios de servicios, el bicarbonato de sodio como medida preventiva; procesos educativos en varios países; estudios de nutrición e identificación de patologías orales; el barniz como medida preventiva; análisis de currículo, el proceso educacional y sobre la tecnología apropiada.

Sin embargo Collazo y col.⁶ señalan que los **obstáculos de la investigación** en Latinoamérica pueden estar relacionados con factores tales como: ausencia de un plan de investigación, la falta de motivación debido a la poca competencia de los profesionales y a la falta de reconocimiento hacia esta actividad. Todo ello sumado a la insuficiente aplicación y publicación de los resultados alcanzados, limitan el desarrollo de este proceso. Para poder conocer a interiorizar estos retos, es necesario adoptar medidas que permitan no sólo reducirlos todo lo posible, sino también lograr una continua retroalimentación del proceso de investigación como elemento de evolución.

La investigación en las universidades

Independiente del número de alumnos involucrados en la investigación durante sus estudios universitarios, muy pocos escogen la carrera de científicos/clínicos. En USA de los egresados en el año 2000 sólo el 0.5% dijo tener interés en continuar la carrera académica, comparado con el 1.3% que expresó su interés en la docencia entre 1980 y 1999¹². Los líderes del sector público y privado, no sólo en el norte sino en nuestros medios, tienen conciencia de que las tendencias de la fuerza laboral presenta una preocupante declinación en el número de hombres y mujeres que eligen carreras de educación e investigación en el campo de la salud oral. Así, en un Simposio¹³ realizado en Vancouver discutieron *como atraer los alumnos a la investigación en salud oral*. Se debataron las formas de aumentar y diversificar el pozo de talentos. Concluyen que los tutores desprendidos surgen como un elemento importante, por lo tanto debemos estimularlos; sin embargo, el problema es que el docente generalmente debe enseñar en la clínica y realizar investigación.

Sally Marshall¹⁴, ex presidente de la Asociación Internacional de Investigación Dental al tratar el tema de los tutores en la investigación señaló que **los estudiantes de hoy serán la columna del futuro**, por lo tanto debemos ser tutores y cultivar cuidadosamente su interés en la ciencia y la investigación, asegurándonos de que los jóvenes disfruten la investigación y que sientan que son parte importante de las instituciones. El tutor abre las puertas a las oportunidades y es intelectual y emocionalmente, la fuente de soporte de sus estudiantes

Pocos alumnos tienen la fortuna de trabajar con miembros del personal docente en los programas de investigación durante sus lapsos libres. Generalmente, los estudiantes sólo **presionan por tiempo para sus objetivos clínicos**; la energía se concentra en estos requerimientos. Adicionalmente, los niveles de frustración aumentan en los miembros docentes ocupados como investigadores, sabiendo que pueden ganar más como clínicos.

En general, los planes de estudios se enfocan en producir odontólogos generales o especialistas, pero no brindan un ambiente para cultivar futuros académicos. Debemos **crear un ambiente para la expansión de ideas**. Como la creatividad es parte esencial de la naturaleza de los investigadores, los profesores deben trabajar intensamente e inteligentemente en crear un ambiente que cultive la naturaleza creativa de nuestros estudiantes. Es decir, formar un odontólogo integral en una Práctica Profesional cuyas funciones abarquen tanto lo científico-técnico como en lo axiológico

Una manera es **mejorar la comunicación y lograr acuerdos conceptuales** entre los profesores de clínica y los colegas de ciencias básicas. El fracaso mutuo de comprender y apreciarnos el rol de cada uno, limita la percepción de los alumnos. No es difícil imaginar la impresión negativa del instructor

que le dice a sus alumnos *Conocimiento clínico es lo que necesitas para ser odontólogo o La investigación en ciencias básica es una pérdida de tiempo*. Igualmente los investigadores de ciencias básicas que dan conferencias extensas en un tópico de interés sin ninguna correlación clínica, que desencantan al alumnos de las ciencias.

Un estudio sobre los científicos y la nueva ciencia en los Estados Unidos¹⁵, reseñó que el promedio de edad de los nuevos profesores en USA es de 29 años y el promedio en el cual se recibe el primer apoyo para una investigación (Grant) es a los 41 años. Más aún la media de edad de los miembros de la Asociación Americana para la Investigación Dental (AADR) es de 51 años de edad; no hay dudas de que es un grupo maduro, con energía pero no atractivo para los jóvenes científicos. En nuestros países parece no ser diferente.

No hay duda; el futuro de las instituciones descansa en cada nueva generación de científicos y no puede depender de miembros estáticos y envejecidos por lo tanto, como estrategia debemos dar crédito al ejercicio científico; estimular la participación en eventos científicos; establecer becas y desarrollar programas de intercambio, aumentando la interacción entre escuelas dentales regionales y promover la tutorías. Hemos entrado a una nueva manera de comunicarnos; necesitamos de la presencia y organización de nuestros estudiantes para colmar su potencial. No hay dudas de que la nueva ciencia debe resolver problemas de complejidad extrema, turbulencia, es exigente y de magnificación infinita.

Por todo lo anterior, con los avances de la ciencia y de la tecnología hay un aumento de responsabilidad para asegurar un *grupo adecuado y diverso de investigadores competentes* en los próximos años. Es necesario el entrenamiento flexible e innovador para reclutar investigadores que estén familiarizados con un amplio rango de las ciencias, que manejen estudios complejos, especialmente en la investigación clínica, que integren el conocimiento de campos diversos, adaptando nuevas estrategias que promuevan diversidad de trabajo científico.

En ese sentido ha trabajado en Venezuela el Ministerio de Ciencia y Tecnología creando la Fundación Venezolana de Promoción al Investigador¹⁶, con el objeto de contribuir al fortalecimiento, desarrollo y apoyo de los científicos y tecnólogos en los ámbitos de las instituciones de educación superior y de investigación del sector público y privado, de manera que la investigación científica sea atractiva a las futuras generaciones, así como apreciada y estimada en el entorno social, cultural y político de la sociedad venezolana. También tiene como objeto estimular la productividad de la investigación de alta calidad y pertinencia social.

La comunicación de la investigación

La investigación biomédica y los estudios sobre comportamiento, los ensayos clínicos y la investigación basada en la población, han sido parte vital de los avances científicos en las últimas décadas. *Ciencia Odontológica*, Revista arbitrada de la Facultad de Odontología de la Universidad del Zulia es una excelente iniciativa que permite que la comunidad de la profesión y afines conozcan el esfuerzo que se está realizando en el área¹⁷.

Igualmente importante es la efectiva transferencia de las conclusiones de la investigación al público y a los profesionales de la salud. Es necesario asegurarnos de que nuestra audiencia esté informada, que puede tomar decisiones sobre su salud oral, por lo que es necesario mejorar nuestras herramientas para comunicarnos con la audiencia de manera efectiva. Es necesario cambiar las percepciones del público ya que muchas personas consideran que los signos y síntomas orales son menos importantes que las indicaciones de enfermedad en general, postergando el tratamiento y exacerbando el problema; también cambiar las percepciones de los políticos, ya que son claves para la inclusión de programas de investigación y de servicios de salud. Es necesario usar todos los medios si deseamos políticas racionales. Con profesionales de la salud bien informados, estamos seguros de que el público que utiliza los servicios se beneficiará con las intervenciones interdisciplinarias y el tratamiento integral.

El siglo de las redes

Como ya dijimos, es necesario que nuestra audiencia esté informada, que pueda tomar decisiones sobre su salud oral, por lo que es necesario mejorar nuestras herramientas para comunicarnos con la audiencia de manera efectiva. Mirta Roses P.¹⁸ plantea que este será el siglo de las redes, la conectividad la interdependencia, fenómeno que nos permitirá superar las barreras del espacio y del tiempo y que abrirá posibilidades inimaginables a la humanidad. Agrega,

si estimulamos a esas redes para que multipliquen exponencialmente el capital social disponible, vinculando a las personas y a las instituciones en una gran malla de sostén que incluya todos los habitantes del continente, habremos dado un paso fundamental para que los conocimientos y experiencias se destinen a encontrar nuevas formas de intercambio de cooperación técnica para el desarrollo humano sostenible.

Vivimos tiempo donde la salud se ha redefinido y dominado por compartir la información tecnológica a un nivel global. Las universidades forman ya parte de una red internacional de instituciones de investigación dedicadas

a encontrar soluciones de los problemas de salud compartiendo experiencias y recursos. Esta cooperación puede crear y fortalecer las iniciativas y programas de demostración interdisciplinarias, culturalmente apropiados, basados en la comunidad, para extender las iniciativas de promoción de la salud y prevención de las enfermedades.

De Ketele en la Conferencia Mundial sobre Educación Superior en el Siglo XXI París 1998, citado por Castellanos¹⁹, señaló que

todas las actividades de la educación superior necesitan creación de redes para agrupar los distintos puntos fuertes y especialidades exigidos.... Los puntos fuertes de una universidad determinada pueden combinarse con otros totalmente distintos de otras universidades y producir resultados extraordinarios para los copartícipes y las comunidades a las que sirven.

Finalmente el Núcleo de Vice Rectores Académicos venezolanos²⁰, en una Declaración de mayo 2002 en relación con la Transformación Universitaria decidió, entre otros puntos, desarrollar la investigación multicéntrica y la integración de los sistemas de información y establecer redes inter-universitarias de investigación. Es impostergable que las facultades de odontología acatemos esta decisión invitando a nuestros profesores a compartir experiencias, familiarizándonos con un amplio rango de la ciencia.

La ética en la investigación y su publicación

Irving Mandel²¹ al tratar el problema de la investigación en un mundo de cambios violentos señala que las ciencias biológicas han cambiado dramáticamente en los últimos 50 años, no sólo por los descubrimientos sino por los derechos gubernamentales, las políticas institucionales y la actitud del público. El período actual está caracterizado por el alto volumen de información y el aumento de conocimiento en profundidad y amplitud donde los problemas éticos se están multiplicando.

No hay dudas de que también ha habido un cambio en los criterios de validación del conocimiento científico. Junto al criterio tradicional, basado en la apelación del consenso de la comunidad de investigadores, viene tomando cuerpo la noción de que el conocimiento además de confiable en términos del "juicio de los pares", requiere la certificación por parte de sectores más amplios y diversos, atentos a sus implicaciones sociales, en término de "juicio de los impares". A la postre señala Avalos²² que se trata de darle cabida al interés colectivo, a sabiendas de que el desarrollo tecno-científico afecta con tal intensidad la vida de todos, que la participación pública en las decisiones que conciernen a su orientación y regulación es consustancial a la democracia e, incluso, se abren ahora nuevas perspectivas para entender desde un punto de

vista más amplio y distinto, la Declaración de los Derechos Humanos del año 1948. No en balde se reclama la necesidad de establecer un nuevo contrato social entre la ciencia y la sociedad.

Simultáneamente, es preciso llamar la atención sobre el hecho de que junto a las precisiones democratizadoras se observa, por otro lado, una marcada tendencia hacia la apropiación privada del conocimiento en todas sus expresiones y su orientación a través de la lógica dominante del mercado.

Muchos investigadores se han preocupado por la sobre-comercialización en la conducta de la ciencia y la falta de dominio de las instituciones académicas en la empresa científica. No puede negarse que en los países desarrollados el 25% de la inversión viene de la industria, sin establecer un balance adecuado. A medida que los fondos son más restrictivos, la competencia es más intensa y los temas éticos se hacen más importantes y las universidades deben jugar un importante papel como guardián de la cultura de la ciencia en el área de la investigación oral y promover la integridad científica.

Bebeau y Davis²³ al comparar las observaciones de un grupo de líderes sobre las observaciones más frecuentes, señalan: plagios, asignación inapropiada de dar créditos en autorías; falsificación de los datos; evitar presentar datos contradictorios en investigaciones previas, interpretación errada de los datos; ignorar políticas de investigación como bio-seguridad, sujetos humanos; uso de información no autorizada; y no identificar claramente las relaciones que existen con productos utilizados en las investigaciones

Conclusiones

- Es necesario que las universidades promuevan la investigación, de alta calidad y pertinencia social, resaltando la equidad en salud.
- El mejoramiento de la salud oral depende de profesionales pertinentes con el medio, que cuestionen y debatan sobre su realidad, y de una universidad que proponga, exponga y formule proposiciones, que realice investigación multi, inter y trans-disciplinaria, y de leyes que permitan a la población tener acceso a la salud.
- Es necesario una inversión generosa y sostenida en el tiempo para formar recursos humanos y construir una infraestructura adecuada y de desarrollo tecnológico.
- Los obstáculos en la investigación en las universidades están relacionados con la ausencia de un plan, la falta de motivación y reconocimiento a esta actividad. Además el mayor esfuerzo es generado en la mayoría de los casos por los postgrados, no adaptados a nuestra realidad social, y por los docentes que sólo cumplen con el compromiso legal del ascenso universitario.

- Es necesario atraer a los alumnos a la investigación en salud oral, empleando excelentes tutores, creando un ambiente para la expansión de ideas, mejorando la comunicación entre profesores de clínica y colegas de ciencias básicas. La investigación debe ser atractiva a las nuevas generaciones, apreciada y estimada en el entorno social, cultural y político de la sociedad.
- El futuro no puede depender de miembros estáticos y envejecidos, por lo que se debe asegurar un grupo adecuado y diverso de investigadores competentes, familiarizados con un amplio rango de las ciencias.
- Es necesario cambiar las percepciones de los políticos, ya que son claves para la inclusión de programas de investigación en salud oral. Además, toda nuestra audiencia debe estar informada de manera efectiva.
- La cooperación fortalece iniciativas y programas. Este será el siglo de las redes, de la integración de los sistemas de información. Por lo que se debe apoyar la Red Latinoamericana de Salud Bucal
- Existe preocupación por la sobre comercialización en la conducción de la ciencia y la falta de dominio de las instituciones académicas en la empresa científica. Las universidades deben jugar un importante papel como guardián de la cultura de la ciencia, en el área de la investigación oral y promover la integración científica.

Referencias

1. La Salud Oral en los Estados Unidos. Informe del Cirujano General. Resumen Ejecutivo. National Institute of Dental and Cranium Facial Research. 2000.
2. Paquette, DW. The periodontal-cardiovascular link. *Compendium*. 2004 25(9): 681-692
3. Shiop, JA Diabetes and Oral Health: an overview. *JADA* 2003; 134: 4S-9S
4. Scannapieco, FA Periodontal Inflammation: from gingivitis to systemic disease? *Compendium* 2004; 25(7) (Supp.1): 16-25.
5. Alleyne GA. Herramientas para la búsqueda de la equidad y la justicia social para todos. *Rev Panam Salud Pública* 2002; 12(6): i-ii.
6. Collazo HM; Cárdenas, RJ; González, LR; Mijar, AR.; Gálvez G y Cosme CJ. Health economics: should it concern the health sector? *Rev. Panam. Salud Pública* 2002; 12(5): 359-365.
7. La Declaración de Toronto sobre la Equidad en Salud. *Rev Panam Salud Pública* 2002; 12(6): 465-467.
8. DePaola DP Clinical research: the time is now. *Global Health NEXUS*. Winter 2003 5(1): 6-8.
9. Page, R., Martin JA. and Loeb, CF. Use of risk assessment in attaining and maintaining oral health. *Compendium* 2004; 25 (9): 657-690.

10. Baum, BJ Can biomedical science be made relevant in dental education? A North American perspective. *European Journal of Dental Education* 2003; 7(2): 49-55.
11. Gillespie, GM El programa de salud oral de la OPS y su contribución al desarrollo de la odontología en América Latina. (1954-1991) Impreso en PALCOGRAF 2002.
12. Schlossberg, M No more teachers. *Faculty vacancies nearing crisis proportions*. *AGD Impact* 2002: 16-17.
13. Bayne, S. The new scientist and the new science. *J Dent Res* 1999; 78(8): 1386-1387.
14. Marshall, ID The IADR: Mentor for dental research. *J Dent Res* 1999; 78(8): 1384-1385.
15. Krebsbach, PH and Ibelzi, MA Failure to attract and retain clinician/scientists faculty puts our profession at risk *J Den Res* 1999; 78(10): 1576-1578.
16. Fundación Venezolana de Promoción de Investigador, Adscrita al MCT. Información institucional. <http://ppi.org.ve> 4-06-03.
17. *Ciencia Odontológica*. Revista arbitrada de la Facultad de Odontología Universidad del Zulia 1(1): ISSN 1317-8245 Depósito legal pp. 200402ZU1595.
18. Roses P., M. La Dra. Mirta Roses Perioago dirige la OPS en el Nuevo milenio. Discurso de toma posesión como Directora de la OPS. Enero 2003. *Rev Panam Salud* 2003; 13(2-3): 191-192.
19. Castellanos de S, ME Las redes regionales de cooperación de la educación superior: estrategia para una concertación entre la educación superior y el estado. Mimeografiado del Ministerio de Educación Superior, Vice Ministerio de Políticas Académicas. República bolivariana de Venezuela. 2002.
20. Declaración del Núcleo de Vice Rectores Académicos en relación con la transformación universitaria. Mimeografiado Propuesta 23-05-2002.
21. Mandel, ID. On being a scientist in a rapidly changing world *J Dent Res* 1996; 75(2): 841-844.
22. Avalos G, I. Los premios Polar. *El Universal*. Caracas Venezuela. Página Opinión. Mayo 23, 2003.
23. Babeau MJ. and Davis EL. Survey of ethical issues in dental research. *J Dent Res* 1996, 75(2): 845-855.