



Investigaciones Andina

ISSN: 0124-8146

investigaciones@funandi.edu.co

Fundación Universitaria del Área Andina  
Colombia

Durán Ospina, Patricia

De la farmacología ocular hacia la biofarmacéutica

Investigaciones Andina, núm. 9, 2004, pp. 36-45

Fundación Universitaria del Área Andina

Pereira, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=239017810006>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

## ○ Temas de actualidad

### De la farmacología ocular HACIA LA BIOFARMACÉUTICA

Patricia Durán Ospina  
Docente de Ciencias Básicas de la Fundación Universitaria Área Andina

#### R Resumen

*La farmacología ocular avanza a pasos agigantados; moléculas que antes no se pensaron emplear a nivel ocular, ahora son adicionadas a preparados de lágrimas artificiales. El tratamiento del glaucoma y la degeneración macular senil han tenido avances muy importantes, basados en la biofarmacéutica: fototerapia dinámica, terapia génica, antioxidantes e inmunomoduladores.*

*Por una parte el presente artículo hace una breve revisión de los fármacos que están revolucionando este campo y a su vez pone en alerta a las personas y profesionales de los peligros de la automedicación.*

**Palabras clave:** *Biofarmacéutica, secretagogues, nutracéuticos, trovafloxacina, gatifloxacina, omega 3, loteprednol, emedastina, mucílago, autosueros, antioxidantes, anecorvato, inmunología, combretastatina a4, trifluorotimidina, interferón, mitomicina, ciclosporina.*

Es posterior a la legislación de la Optometría en Colombia respecto al 'cuidado primario', cuando los optómetras tienen contacto estrecho y comprometido con la terapia ocular. Por tal motivo es prioritario conocer lo que ha pasado con la farmacología ocular en los últimos años respecto a nuevos antibióticos que lanza la industria farmacológica ocular, debido a la resistencia microbiana en infecciones oculares; identificar los nuevos fármacos biológicos, secretagogos y nutracéuticos y su aplicación como lágrimas artificiales o para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica y otras patologías oculares.



En el ámbito nacional son pocos los datos estadísticos de evaluación clínica de nuevas moléculas y tecnología al servicio de la Farmacología Ocular, por lo tanto deben conocerse al menos estudios internacionales y ser precavi-

dos respecto a lo que se utiliza (de acuerdo a nuestra legislación) o si se requiere de reformas para nuevos fármacos, o simplemente tener criterio sobre lo conveniente o no de los avances en terapia ocular.

Preocupa que algunos profesionales no han tenido la oportunidad de actualizarse en esta área y puedan incurrir en errores que deriven en un compromiso indeseado en salud visual, por lo tanto se debe estar alerta respecto a los nuevos fármacos que la industria farmacéutica nos ofrece cada día.

Sobre los nuevos fármacos de uso ocular que han sido lanzados al mercado en los últimos años, no necesariamente los profesionales del área de la salud, han investigado sobre ellos; esta monografía presenta algunos estudios relevantes y nuevas terapias biofarmacéuticas que se han puesto al servicio de los profesionales en salud visual ocular tanto en el mundo como en Colombia, desde el año 2000 hasta el presente.

El trabajo cuenta con nuevas alternativas que se han venido trabajando a nivel de la investigación mundial para el tratamiento de ojo seco, como el empleo de secretagogos, complejos con omega 3<sup>10</sup>, complejos mucílagos, autosueros e incluso pilocarpina y doxiciclina<sup>12</sup>; conocer las nuevas fluoroquinolonas<sup>4</sup> y algunos estudios realizados con estos antibióticos, que permitan tener un criterio en el uso de medicamentos.

No sobra aclarar que estos fármacos solo deben ser administrados por profesionales en el área y no ser automeedicados, porque de otra forma se puede alterar la salud integral visual.

## Nuevos antibióticos aprobados para uso ocular

### A. Antibióticos

Se ha puesto a los microorganismos en alerta bombardeándolos con antibióticos severos<sup>1</sup>; la presencia de *Staphylococcus* resistentes a meticilina (MRSA) presenta un desafío para el tratamiento. La terapia antibiótica se ha devuelto como un bumerang, se debe ser cauteloso y empezar tratamiento con la terapia convencional (tobramicina, bacitracina, sulfas); y utilizar las nuevas alternativas sólo para casos severos (queratitis, POP) en asocio con el oftalmólogo y demás especialistas.

La cuarta generación de fluoroquinolonas aprobadas para uso ocular incluye la Gatifloxacina (Allergan), la Moxifloxacina (Alcon) y la Trovafloxacina.

Al revisar estudios comparativos entre fluoroquinolonas se encuentran grupos que recomiendan la ciprofloxacina<sup>2</sup>, y otros que se inclinan por los de última generación<sup>3,4</sup>.

Se han encontrado infecciones oculares por *Staphylococcus* que ceden mejor incluso con tobramicina que con ciprofloxacina, lo que lleva a pensar que puede haber resistencia de algunas cepas.

### B. Antivirales

La idoxuridina (IDU), que fue empleada por muchos años en la terapia antiherpética, hoy en día está siendo re-

emplazada por nuevos antivirales debido no sólo a su toxicidad y resistencia<sup>5,6</sup>, sino también a su baja penetración en los tejidos más profundos, y se abrió el espacio para nuevos antivirales como el cidofivir (efectivo contra HSV (Herpes simple virus) y CMV (Citomegalovirus)) y a la trifluorotimidina, con excelentes resultados clínicos, menor toxicidad, mejor reepitelización y efectividad. Aquí es donde se debe estar alerta para prevenir reacciones de hipersensibilidad Tipo I, con el empleo de esta terapia.

### C. Antimicóticos

La medicina basada en la evidencia ha demostrado que el tratamiento de las queratitis micóticas debe ser tratado por expertos, debido a que se pone en peligro la integridad ocular. No sólo requiere un buen diagnóstico diferencial, sino también realizar cultivos y antimicóticos de uso oral y tópico adecuado<sup>7,8</sup>. En zonas como el Valle del Cauca y el Eje Cafetero se manejan para casos de urgencias, las cuales se presentan en trabajadores de los cultivos de caña de azúcar que han tenido accidentes con esquilas en sus córneas, de los cuales se ha cultivado *Fusarium*, el principal agente etiológico en estos pacientes; la sulfadiazina de plata como alternativa reepitelizadora asociada a Anfotericina B oral y a Ketoconazol, son buenas alternativas, igual que lágrimas artificiales con ungüentos antimicóticos.

## Nuevos tratamientos para ojo seco

Los avances en bio-farmacéutica han tenido notables progresos en este cam-

po, los siguientes son los más relevantes:

- **Mucinas:** componente natural de la lágrima, agregado ahora a soluciones oftálmicas.
- **Hialuronato:** componente de H.A. y H. V. Agregado a las soluciones (ácido hialurónico) en casos de deficiencia de mucina.
- **Secretagogues:** estimulantes para lágrimas artificiales desde la glándula lagrimal.
- **Nutracéuticos:** inclusión de Zinc, Vitaminas, Antioxidantes.
- **Nucleótidos:** La adición de nucleótidos como ATP (Adenosintrifosfato, UTP o uraciltrifosfato)<sup>9</sup> la han propuesto recientemente varios autores como suplemento adicional para la capa mucínica.

### Inmunotratamiento

El Inmunotratamiento es controversial debido a los efectos colaterales sistémicos que se han presentado en varios casos como son los daños renales; la utilización de ciclosporina en forma tópica evita estos efectos y ha sido el primer inmunomodulador adicionado a lágrimas artificiales. Los nucleótidos son unos compuestos naturales formados por base nitrogenada, azúcar y varios grupos fosfato. Estas sustancias presentan funciones bioquímicas importantes en el interior celular y pueden actuar a nivel extracelular como mensajeros químicos o neurotransmisores. Recientemente se ha descrito la presencia de algunos de estos nucleótidos en la película lagrimal, sustancias que actúan como mensajeros químicos se unen a los receptores de membrana purinérgicos o receptores P2 y provocan un aumento de la secreción mucínica y la acuosa. Esto favorece la estabilidad del film

lagrimal, una mayor lubricación en usuarios de lentes de contacto, principalmente.

Entre las sustancias que inducen la secreción lagrimal se encuentran la pilocarpina oral, la isobutil metil xantina (IBMX) y la ciclosporina A, y el compuesto 15(s)-HETE como inductor de la secreción mucínica. Recientemente una nueva familia de sustancias, los nucleótidos, forman parte de este grupo y la mitomicina C, un inmunomodulador está siendo empleado para prevenir inflamación postoperatoria en pterigio.

### Oral

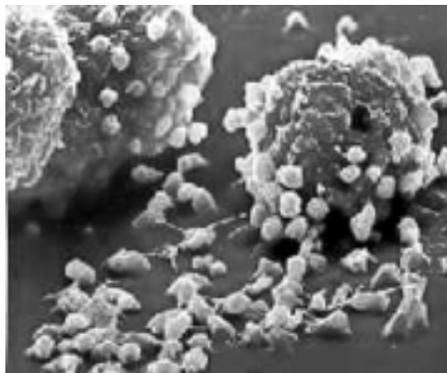


**Omega 3:** Estudios de La Universidad de Harvard<sup>10</sup> han revolucionado la terapia de ojo seco que consiste en la administración concomitante de cápsulas orales con suplementos de ácidos omega 3 (ácido alfa-linoléico), que en el organismo se convierte en un eicosanoide antiinflamatorio (EPA o eicosapentanoico) inhibe subproductos de la cascada del ácido araquidónico (COX, IL, PG3, leucotrienos), disminuye la inflamación de las glándulas de Meibomio y la activación de lactoferrina, aumenta la capa lipídica e incluso la acuosa<sup>11</sup>.

**¿Pilocarpina?** Si efectivamente, por su efecto parasimpaticomimético como estimulante de las glándulas lagrimales (no para uso optométrico pues es de administración oral)

**Doxiciclina:** ¿antibióticos? Sí, se ha demostrado que oralmente favorecen la producción lagrimal en estudios realizados en humanos<sup>12</sup>. Estas nuevas alternativas que se han venido probando en humanos contra la QCS (queratoconjuntivitis sicca), en bajas dosis han demostrado ser efectivas en estudios recientes específicamente en ojo seco asociado a acné rosacea.

## Nuevos tratamientos para alergias



Se han identificado diferentes tipos de mastocitos: los que liberan histamina y los que liberan bradiquinas. Un reto para el Pemirolast, Elestatina<sup>13,14</sup> y Emedastina<sup>15</sup>. ¿Histamina en segmento posterior? Científicos osados de la Universidad de Austria han demostrado que la histamina por sus capacidades de vasodilatación inyectada IV en dosis de 0.08 µg/kg/min, 0.16 µg/kg/min y 0.32 µg/kg/min, produce un pequeño aumento del flujo retiniano,

mientras que mejora el flujo sanguíneo coroideo. Esto explica las diferencias locales en la distribución de receptores en el segmento posterior, lo que dilucida una mirada hacia nuevas terapias<sup>16</sup>.

## Nuevos tratamientos para glaucoma

Actualmente se estudia sobre fármacos antiglaucomatosos que podrían ofrecer neuroprotección o mayor eficacia para la reducción de la resistencia al flujo trabecular. Es factible que en poco tiempo entren a engrosar el arsenal farmacológico para tratar el glaucoma. En este sentido durante la reunión del ocular Drug and Surgical Therapy Update, en California, el Prof. Steven M. Podos, del Mount Sinai Hospital, de Nueva York, llevó a cabo una revisión de algunos medicamentos antiglaucomatosos que están en fase de desarrollo.

Entre las nuevas estrategias farmacológicas que se investigan para tratar el glaucoma, el profesor Podos se refirió a los antagonistas del glutamato, a los bloqueadores de los canales de calcio y a los moduladores autoinmunes; citó también dos proteínas, miocilina y optineurina, que están siendo analizadas para contribuir al desarrollo de terapias biofarmacéuticas.

En 2002 'Science' publicó una noticia revolucionaria en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto primario (POAG). Esta patología afecta 33 millones de personas en el mundo y es una de las principales causas de ceguera. Los científicos, coordinados por

Mansoor Sarfarazi del laboratorio de Genética Oftalmológica Molecular de la facultad de Medicina de la Universidad de Connecticut, en Estados Unidos, buscaron el gen causante de la enfermedad en 54 familias con POAG hereditaria autosómica dominante, identificándolo en el cromosoma 10p14.(OPTN), presente incluso en personas con PIO normal. La función de la optineurina es desconocida por ahora, según han explicado los autores, pero parece tener implicaciones en la vía de señalización del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) e interactuar con diversas proteínas, entre ellas la huntingtina, la proteína Ras asociada RAB8 y el factor de transcripción IIIA. El equipo especula con que la optineurina pueda ejercer un papel neuroprotector evitando la degeneración del ojo y del nervio óptico<sup>17</sup>.

Moléculas biológicas como estatinas, que bajan el colesterol, son coadyuvantes en el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto en la actualidad<sup>18</sup>. Otras posibilidades farmacológicas capaces de alterar la resistencia del retículo trabecular son las proteínas citoesqueléticas y la molécula 1 de adhesión de leucocitos al endotelio, que se relaciona con la viscosidad celular. El profesor Podos indicó además que estudios clave muestran el latanoprost más efectivo para disminuir la presión intraocular que otros fármacos anteriores como el timolol y la dorzolamida. Con todo, el latanoprost no está libre de efectos secundarios como la hiperpigmentación del iris, hiperemia conjuntival, erosiones epiteliales puntactas, crecimiento de pestañas y cabello. En cuanto a unoprostonea parece tener efectos colaterales más moderados.

Por último se refirió a dos nuevas pros-

taglandinas, travoprost y bimatoprost. Señaló que su eficacia es superior a la del timolol y que en reciente estudio el bimatoprost se ha mostrado más efectivo para reducir la presión intraocular que el latanoprost. Otros estudios no han encontrado diferencias significativas entre latanoprost, bimatoprost y travoprost.

## Futuro para el tratamiento de la degeneración macular senil

La fotodinamia con laser revolucionó el tratamiento de esta anomalía de la tercera edad y de alta pertinencia en investigación, pues día a día son más los casos que se presentan. Recientes estudios han demostrado que para prevenirla desde joven se debe consumir una mayor cantidad de frutas y verduras, en especial banano y naranja. A nivel de terapia farmacológica y biofarmacéutica, nuevos horizontes se vislumbran para su tratamiento como son:

- Luteína y zaexantina oral
- Plantas verdes (Brócoli)
- Evitar luz azul: oxidación
- Investigar drusas tempranas
- Efecto lumínico acumulativo
- Atención a fumadores
- VEGF: Bloquear el Factor crecimiento endotelial vascular
- Pegaptanib: Aptómero (Eyeteq/Pfizer)
- Ranibizumab (Genentech)
- Prodroga: Combretastatin A4 (CA4P) OxiGene
- Retaane

Todos ellos basados en la biofarmacéutica y prevención por terapia génica como en el caso del VEGF (Factor de crecimiento endotelial)<sup>20</sup>, asociados obviamente a tratamientos paliativos como dietas ricas en plantas verdes, en especial el brócoli del cual se ha demostrado su alto poder antioxidante. Alcon presentó recientemente Retaane 15 mg (acetato de anecortavo), un estudio en Fase II/III demostró que previene la pérdida de visión severa e inhibe el crecimiento de la lesión en la DMS exudativa. 73 por ciento de los pacientes tratados con Retaane mostró mejor visión. Se espera el lanzamiento del producto a principios de 2005.

En un estudio realizado por el equipo de educación continuada del grupo de investigadores de Medicina Interna de la Universidad Javeriana, presentado en Pereira durante el Seminario de "Prevalencias de Enfermedades de Alto impacto"<sup>21</sup> se presentó una alarmante cifra de población hipertensa de los cuales, se muestra que el 50% de casos de hipertensión no son identificados a tiempo, son pacientes silenciosos; del 50% identificado sólo el 25% se trata, encontrándose que si estos pacientes son fumadores empeoran el cuadro.

Antes de crear nuevos y costosos fármacos para la DMS, la RD y la hipertensión ocular, se debe prevenir esta patología, educando a la población sobre el peligro del cigarrillo, la obesidad, el IMC (Índice de Masa Corporal) controlado, la presión arterial, entre otros. Como profesionales de la sa-

lud tener en cuenta que esto no es sólo responsabilidad de oftalmólogos y optómetras, sino de la creación de grupos de vigilancia interdisciplinarios entre enfermeros, promotores de salud, médicos generales, epidemiólogos, internistas entre otros.

## Neuritis óptica

Asociada frecuentemente a la esclerosis múltiple, la inmunología está al servicio de patologías autoinmunitarias con IFN beta (Interferón beta 1 y 2) Avonex, Betaferón, Copaxone, Rebif, Novantrone Avonex y Rebif son Interferón-beta-1-a, Betaferón es interferón-beta-1-b<sup>22,23</sup>. Estos fármacos son iguales a los interferones naturales beta del cuerpo humano; cada uno de ellos se prepara de un modo ligeramente distinto y el método de administración también varía. Se conoce que por sus efectos inmunomoduladores podría pensarse en una buena alternativa como terapia de primera elección en estos casos, con grupos interdisciplinarios para una detección precoz de estos procesos que afectan la salud visual de nuestra población.

El copaxone es una droga artificial, también es inyectable. Es un 'reclamo' para atacar al sistema inmunológico hiperactivo, en vez de atacar la mielina.

El Novantrone es una droga quimioterapéutica, recientemente aprobada en los EE.UU. para aminorar la pérdida de la visión progresiva.

## CONCLUSIONES

- Se considera que el diagnóstico diferencial de las entidades patológicas se debe realizar antes de elegir cualquier tratamiento adecuado. Los estudios referenciados en el trabajo confirman que no sólo se deben conocer los nuevos fármacos en el mercado y emplearlos como recetas de protocolo, sino conocer cada caso en particular como por ejemplo: la flora normal y antecedentes, resistencia a antibióticos, ojo seco debido a causas sistémicas, entender la importancia real del ojo rojo antes de emplear cualquier terapia.
- Respecto al tratamiento de ojo seco, múltiples cambios se han generado en el mundo, inclusive protocolos con omega 3 oral, adición de mucinas y secretagogos en sus suspensiones oftálmicas, pilocarpina oral para estimular la secreción de las glándulas lagrimales. Es necesario conocer los nuevos adelantos, al igual que el lanzamiento de nuevos anti-inflamatorios esteroides y no esteroides.
- La biofarmacéutica ya no es un sueño, es una realidad que se viene implementando con éxito a nivel ocular y que hace necesario adquirir conocimiento sobre sus pros y sus contras. Desde hace pocos años la terapia inmunológica ha venido tocando puertas en la salud visual y los profesionales en salud deben estar al tanto de ella; se emprendió la ruta hacia la terapia génica y urge crear comités de vigilancia y bioética para estar en alerta sin poner en peligro la salud visual por la tecnociencia.

## RECOMENDACIONES

- Se deben evaluar los nuevos fármacos y conocerlos aunque no estén aprobados por la ley en la actualidad podemos orientar a los pacientes en coordinación con los oftalmólogos
- Los profesionales de la salud visual y los promotores del cuidado primario deben trabajar en grupos interdisciplinarios.
- Crear semilleros de investigación en diferentes áreas con el fin de confrontar sobre los nuevos fármacos que la industria multinacional ofrece.
- Realizar ensayos clínicos que permitan comprobar su eficacia en nuestro medio.
- En el caso específico de la degeneración macular senil, evitarla con consumo de una alimentación sana.
- La biotecnología está tomando fuerza como terapia concomitante en la terapia ocular.
- En el caso del ojo seco diseñar estrategias para que las personas con riesgo o sospecha de padecerlo, se practiquen los exámenes pertinentes antes de escoger cualquier tratamiento específico.
- En el caso de las alergias más que

- emplear múltiples fármacos debemos tratar de identificar el alérgeno.
- Tomar la aplicación de soluciones oftálmicas como algo ligero es muy peligroso para la Integridad Visual.
- Nunca se debe instilar nada en el ojo sin antes realizar un buen diagnóstico diferencial y con previo consentimiento de los profesionales.

*Nota del autor:* Cualquier fármaco debe administrarse única y exclusivamente bajo prescripción profesional adecuada, estudiando cada caso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Block S.L., Hedrick J, Tyler R, et al. Increasing bacterial resistance in pediatric acute conjunctivitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(6): 1650-4. Mah F. Unpublished data 2002. □
2. Ritterband D.C., Farquhar A, Shah M, et al. Are second generation fluoroquinolone antibiotics losing their competitive edge in precataract surgery prophylaxis? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: E-Abstract 1580.
3. Silver L.H., Burkey R, Montgomery D, et al. Safety of ophthalmic moxifloxacin in the treatment of newborns, infants and toddlers, children, and adolescents with bacterial conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: E-Abstract 804.
4. Gross R.D., Silas P, Oshman S, et al. A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin and ciprofloxacin in the treatment of presumed bacterial conjunctivitis in neonatal patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: E-Abstract 1465.
5. Steven, A. Swelwyn, S. *Eye Disorders*. 51:20
6. Vahpayee, Madju, Malhotra Neena, *Indian Journal of Pharmacology*. 2000, 32 330-338
7. De la Torre, A.M.D.; Nuñez M. J.; M.D. Blanco C. Guías de manejo de las infecciones micóticas oculares. *Colombia Médica*. Vol 34 No 3. 2003
8. Tirado Angel, J. M.D. Queratitis micótica. *Fundación Oftalmológica Nacional*.
9. Assumpta Peraldo, MSc1 los nucleótidos: nueva posibilidad terapéutica para el tratamiento del ojo seco *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2004; 29(1) Madrid ene. 2004
10. Harvard Medical School; Harvard study connects diet, dry eye. *"\_blank" Biotech* \t "\_blank" Week. Atlanta: \t "\_blank" Oct 1, 2003. p. 188.
11. Sullivan RM. Correlations between Nutrient Intake and the Polar Lipid Profiles of Meibomian Gland Secretions in Women with Sjogren's Syndrome. *Third International Conference on the Lacrimal Gland, Tear Film and Dry Eye Syndromes: Basic Science and Clinical Relevance*. Maui, Hawaii. November 15-18, 2000-2002.
12. Pflugfelder S.C. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol*. 2004 Feb; 137(2): 337-42.
13. Data on file, Allergan, Inc.; Adult Ocular Allergy Attitudes Evaluation, December 2003.
14. Abelson M.B, Gómez P, Crampton HJ, Schiffman RM, Bradford RR, Whitcup, SM. Efficiency and tolerability of ophthalmic epinastine assessed using the conjunctival antigen challenge model in patients with a history of allergic conjunctivitis. *Clin Ther*. 2004; 26(1): 35-47.
15. Elestat™ Prescribing Information.
16. Zawinka C., Resch H, Schmetterer L, et al. Intravenously administered histamine increases choroidal but not retinal blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 2337-41.
17. Mansoor Sarfarazi. *Science*. 2002; 295: 1.077-1.079

18. McGwin G, McNeal S, Owsley C, et al. Statins and other cholesterol-lowering medications and the presence of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(6): 822-6.
19. Optic Neuritis Study Group. The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Neurology* 1997; 49:1404-13.
20. O'Conner P, Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study (CHAMPS). The effects of intramuscular interferon beta 1-a in patients at high risk for the development of multiple sclerosis: a post hoc analysis of data from Champs. *Clin Ther* 2003; 25:2865-74.
21. Pontificia Universidad Javeriana. Prevalencias en enfermedades de alto impacto. Educación continuada Programa Medicina interna. 2003.
22. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348:15-23.
23. Dalton CM, Miskiel KA, Barker GJ, et al. Effects of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol.* 2004; 251:407-13.
24. Lai TY, Chan WM, Lam DS. Transient reduction in retinal function revealed by multifocal electroretinogram after photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 2004; 137(5): 826-33.