Conducta a seguir por la sección de sanidad de una base aérea

Misiones en ambientes tropicales y subtropicales

Mª CARMEN GARCIA TORREJON Teniente Médico de Vuelo

A incorporación de España a organismos internacionales como la OTAN, UEO, ONU, etc., implica la presencia de militares españoles en países extranjeros.

Las tripulaciones que son destinadas o hacen escala en regiones de clima tropical o subtropical deben tomar especiales precauciones ante riesgos específicos de este nuevo ambiente: el calor y enfermedades infecciosas tropicales que son mucho más frecuentes, cuando no exclusivas, de países con condiciones socioeconómicas y sanitarias deficientes. Este hecho implica directamente a los médicos de las bases, puesto que deben conocer la problemática, sobre todo de tipo infeccioso que estas misiones suponen. El médico ha de estar preparado para aconsejar en función del destino, el tiempo de estancia, el tipo de viaje y el estado de salud del viajero.

Por ello, vamos a comentar la conducta a seguir por el Servicio de Sanidad de una base aérea, ante misiones en ambientes tropicales y subtropicales.

ANTES DE LA PARTIDA

- 1.—Se facilitará a la Sección de Sanidad de la base aérea correspondiente una relación nominal de las personas que van a desplazarse al Trópico, así como la fecha prevista del viaje.
- 2.—La Sección de Sanidad, al recibir la relación nominal específica, dispondrá lo necesario para:
- a) Abrir una historia clínica individual (o ficha médica) a cada una de las personas que van a realizar el

citado viaje; haciéndose constar en la misma todos los datos referentes a: reconocimiento médico, vacunaciones y quimioprofilaxis, así como todas las incidencias que pudieran surgir.

- b) Practicar el reconocimiento médico previo a la partida. Este deberá incluir: exploración física general; hemograma y bioquímica general sanguínea; radiografía de tórax (si no existen datos radiológicos previos); otros estudios, que se enfocarán según datos exploratorios previos.
- c) Establecer la quimioprofilaxis así como la vacunación correspondiente: previamente al viaje. La Sección de Sanidad ha de comprobar las vacunaciones obligatorias según el país que se visite. Esta reglamentación puede cambiar de una vez para otra, además de un país a otro. Por ello es recomendable ponerse en contacto con el Centro Militar de Asistencia Preventiva «Ramón y Cajal» en Madrid, telf. 91/545 00 07; o bien con Sanidad Exterior (Ministerio de Sanidad), telf. 91/401 50 35, 402 18 99; para que nos den la información actualizada al respecto.
- —Fiebre amarilla. La vacuna se elabora a partir de virus vivos atenuados y su eficacia es del 100%. Esta vacunación es válida a partir de los 10 días después de la fecha de primovacunación (hecho a tener en cuenta antes de partir) o desde el primer día en caso de revacunación. Su validez legal es de 10 años.
- —Cólera. La administración de esta vacuna es motivo de discusión. La OMS no la aconseja, sin embargo todavía es exigida por muchos países. Su efectivad es escasa. Sólo estaría

indicada en sujetos con una disminución de la secreción gástrica (por ejemplo en tratamiento con anti H2: cimetidina ranitidina...), en los que se ha demostrado una mayor susceptibilidad al cólera.

La base de la prevención son las medidas higiéncias en bebidas y alimentos, que más tarde comentaremos

Una nueva vacuna de vibrio vivo atenuado, que se administra por vía oral, está dando buenos resultados; pero aún tendremos que esperar a tener más datos.

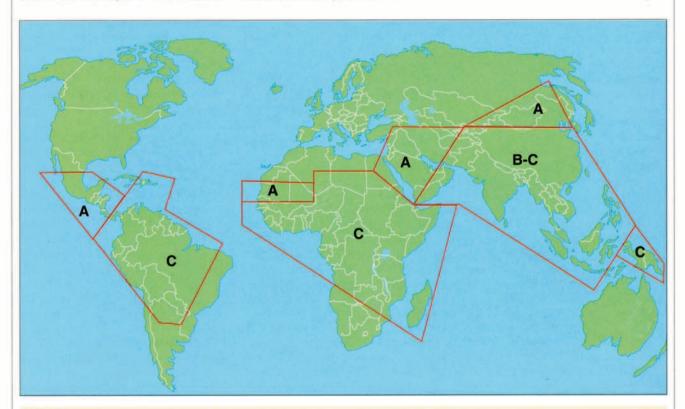
- —Poliomelitis. La polio todavía es endémica en muchos de estos países, por ello se debe recomendar la vacunación a todas las personas que viajen. Así, si la persona ha sido vacunada correctamente con anterioridad, es suficiente administrar una dosis de recuerdo de la vacuna oral antes de emprender el viaje; y si no ha sido vacunada previamente es preferible realizar la inmunización con vacuna parenteral, vía intramuscular (vacuna inactivada), dos dosis con 4 semanas de diferencia entre ambas, y que protege a partir de la segunda dosis (hecho a tener en cuenta antes de partir).
- —Hepatitis. Las hepatitis A y E son dos enfermedades de gran importancia en los países en vías de desarrollo. La vacunación anti-hepatits A, se administra en 2 dosis: la primera en la fecha elegida y la segunda al cabo de 1 mes, debiéndose inyectar vía i.m., en la región deltoidea. Si fuera necesario, la segunda dosis podrá administrarse a las 2 semanas de la primera.

En cuanto a la hepatitis B, la vacunación no es aconsejada de rutina, salvo que los militares tuvieran que permanecer largo tiempo en países de riesgo (2 meses o más) o por supuesto, al personal sanitario que se desplaze a la zona. Si fuera necesario vacunar se administrarán 3 dosis en el día 0, 1 mes y al 6º mes respectivamente, administrándose v.i.m. en la región deltoidea. El embarazo no contraindica esta vacunación. La duración conferida por la vacuna de la

hepatitis B se desconoce; sin embargo, aproximadamente el 80% al 90% de los vacunados mantienen niveles protectores a los 5 años.

—Fiebre tifoidea. En la actualidad se dispone de una vacuna oral, se han de tomar 4 cápsulas en total, 1 cápsula en días alternos, tomándolas con líquido frío y estómago vacío, 2 semanas antes de partir. La inmunización persiste durante 5 años. Aún así, la mejor prevención son las medidas higiénicas con los alimentos y las bebidas.

—Meningitis meningococica. Se recomienda la vacuna, ante desplazamientos a zonas con mucha incidencia de esta enfermedad, Africa Subsahariana, norte de India y Nepal, entre los meses de diciembre y junio (meses de invierno y primavera). La vacuna es eficaz contra los serotipos



Zona A

Son áreas de riesgo generalmente bajo y estacional. No existe riesgo en numerosas regiones (zonas urbanas); no se han descrito casos por P. falciparum o son sensibles a cloroquina.

Países: Africa: Argelia, Egipto, Marruecos y Mauricio; Asia: Emiratos Arabes, Irak y Turquía; América: Argentina, Méjico y Paraguay.

Zona B

El riesgo es bajo en la mayor parte de la zona B. La cloroquina asociada o no a proguanil ofrece una protección adecuada, incluso frente a P. vivax. No previene completamente la infección por P. falciparum pero atenúa la gravedad de la enfermedad.

Países. Africa: Cabo Verde y Mauritania; Asia: Siria; América: Belice, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Haití, Honduras, Nicaragua y República Dominicana.

Zona C

La zona C se caracteriza por existir un riesgo elevado y por la descripción técnica de P. falciparum resistente a cloroquina y en ciertos países también a sulfadoxina-pirimetamina, siendo esta última frecuente en Asia y variable en Africa y América.

Países. Africa: Angola, Benin, Botswana, Burkina Fasso, Burundi, Camerún, Comores, Congo, Costa de Marfil, Chad, Etiopía, Gabón, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea Bissau, Guinea Ecuatorial, Kenia, Libia, Madagascar, Malawi, Mali, Mozambique, Namibia*, Níger, Nigeria, República Ceontrafricana, Ruanda, Santo Tomé y Príncipe, Senegal, Sierra Leona, Somalia, Sudáfrica*, Sudán, Swazilandia, Tanzania, Togo, Uganda, Zaire, Zambia y Zimbabwe; Asia: Afganistán, Arabia Saudita, Bangladesh, Birmania* (Myanmar), Bután*, Camboya, China*, Flipinas*, India*, Indonesia, Irán*, Malasia*, Nepal*, Omán, Pakistán, Laos, Sri Lanka, Tailandia*, Vietnam y Yemen; América: Bolivia*, Brasil*, Colombia, Ecuador*, Guayana*, Guayana Francesa, Panamá*, Perú*, Surinam y Venezuela*; Oceanía: Papúa-Nueva Guinea, Islas Salomón y Vanuatu.

(*) Riesgo en zonas aisladas.

- A, C, Y, W 135, de Neisseria meningitidis, una sola dosis via parenteral protege durante 3 años.
- —Encefalitis japonesa. La vacunación se aconseja a aquellas tripulaciones que visiten fundamentalmente en verano zonas rurales arroceras asiáticas durante 1 mes o más.
- —Rabia. La rabia se transmite fundamentalmente por mordedura, a partir de la saliva del animal enfermo (muciérlago, zorro, perro, etc.). Por tanto únicamente se recomienda a personas que vayan a permanecer largos o frecuentes periodos de tiempo en contacto con estos animales, aunque sean domésticos. En caso de vacunación, se han de administrar 3 dosis vía intramuscular los días 0, 7 y 21; se consigue inmunización en 3-4 semanas.
- —**Tétanos.** La vacunación antitetánica es de gran importancia y todas las personas deben estar vacunadas, pues no debe olvidarse que una herida en el Trópico debe considerarse potencialmente tetanígena independientemente de sus características. Si no hay constancia de vacunación previa, se administrarán 2 dosis de toxoide tetánico, separadas por un mes, y a partir de entonces una dosis de recuerdo al año y posteriormente cada 10 años. En los ya vacunados será suficiente con una dosis de recuerdo cada 10 años.
- —Paludismo o malaria. Es una infección causada por protozoos intracelulares del género Plasmodium y transmitida al hombre por la picadura de las hembras de mosquito del género Anopheles. La enfermedad está muy extendida en los Trópicos (ver dibujos anexos). La profilaxis se basará en la conjunción de medidas que eviten la picadura del mosquito, así como una quimioprofilaxis adecuada.

Esta será:

 a) En países con P. Falciparum sensible a la cloroquina:

Administrar cloroquina, 300 mg, 1 vez por semana. Hay que comenzar 1-2 semanas antes de emprender el viaje. Tomar los comprimidos de cloroquina en un día fijo de la semana y después de la comida principal. Continuar el tratamiento el tiempo que se permanezca en Trópico y suspender-

lo 4 semanas después de volver del viaje.

Recordar que el único fármaco comercializado en España para profilaxis de malaria es la cloroquina. El resto de fármacos que comentaremos a continuación, hay que obtenerlo en Sanidad Exterior, departamento de medicamentos extranjeros. En lo que respecta a los efectos secundarios de la cloroquina sobre el ojo, se ha demostrado que con estas dosis la posibilidad de que se produzca daño irreversible de la retina es mínima.

b) Países con P. Falciparum resistente a la cloroquina:

En este caso tenemos dos opciones:

- 1.—Administrar cloroquina según la pauta ya descrita, a la que se añadirá 200 mg de proguanil al día, mientras dure el tratamiento con cloroquina. Sirve para P. Falciparum con resistencia moderada a la cloroquina.
- Administrar 250 mg de mefloquina a la semana. Es el fármaco más eficaz si la resistencia es de alto nivel. Está contraindicado en el primer trimestre del embarazo, y la viajera que lo toma no debe quedarse embarazada durante 3 meses, tras suspender la medicación. Su principal efecto secundario es neuropsiquiátrico: ansiedad, depresión, alteraciones del sueño, pesadillas, alucinaciones; La hace incompatible con las misiones del vuelo; por lo que recomiendo la no utilización de este medicamente en personal con responsabilidad en vuelo.
- 3.—Administrar doxiciclina: es una alternativa para misiones en el sudeste asíatico (Camboya en las provincias del oeste, y en Tailandia, en la frontera con Camboya), pues en esta zona existe P. Falciparum resistente a mefloquina; o en viajeros que no puedan tomar cloroquina o mefloquina.

La dosis es de 100 mg al día, mientras dure la misión, aunque no debe utilizarse más de 3 meses. Debe tomarse con abundante líquido y mientras se consume debe evitarse la exposición excesiva a la luz solar.

c) Standby Treatment

Deben hacerlo aquellos sujetos que empiezan con un cuadro febril durante la misión y que no van a poder recibir asistencia médica en el plazo de 24 horas.

1.—Zonas cloroquina sensibles: si no hacía profilaxis, tomar cloroquina, 600 mg días 1° y 2°; y 300 mg el día tercero.

Si hacía profilaxis con cloroquina, administrar 75 mgr de pirimetamina más 1500 mgr de sulfadiacina en una sola toma.

2.—Zonas cloroquina resistente: puede usarse mefloquina si la profilaxis se hacía con proguanil más cloroquina; en esta situación también puede usarse pirimetamina más sulfadiacina.

Si la profilaxis se hacía con mefloquina o doxiciclina, se puede utilizar quinina de 300 mg/día durante 3 días, seguida de 75 mgr de pirimetamina más 1500 mgr de sulfadiacina, en una sola toma. Seguidamente se deberá poner en contacto médico inmediato, y esta persona habrá de abandonar la misión en el Trópico.

—Diarrea del viajero. Esta patología se presenta en el 30-40% de todos los viajeros que visitan países tropicales. Produce un cuadro diarréico, habitualmente limitado a no más de 3 días. En el 50% de los casos suele ser leve, en un 40% altera las actividades y en un 10% obliga a permanecer en cama.

La mejor profilaxis, consiste en seguir de forma escrupulosa las medidas higiénicas que se comentarán más tarde en cuanto al consumo de aguas y de alimentos frescos o insuficientemente cocinados.

La profilaxis con antibióticos (quinolonas o cotrimoxazol) estará indicada, para aquellos sujetos que tienen disminuida la secreción grástica, o en viajeros que no pueden permitirse de ninguna manera el estar indispuestos, como sería el caso de los militares con misiones que cumplir.

Si se empieza con diarrea, el tratamiento será:

- —Rehidratación oral o endovenosa.
 - -Antidiarréicos:

Uso moderado, por el riesgo de megacolon tóxico.

—Antibióticos:

Como tratamiento empírico se recomiendan las nuevas quinolonas; aunque no olvidemos que la diarrea del viajero suele ser un cuadro autolimitado de 3 ó 4 días de duración.

- —Si el dolor abdominal es importante, probablemente se aliviará con la dieta, si persiste podrá utilizarse parecetamol 500 mg cada 6 horas una vez descartado abdomen agudo.
- d) Facilitar a cada una de las personas que vayan a desplazarse un impreso detallado que contenga las medidas higiénicas así como la profilaxis a seguir en la zona donde van a desplazarse:
- —Es aconsejable una visita al odontólogo con la suficiente antelación al viaje, para que revise la dentadura y arregle los desperfectos que puedan existir, pues en los países tropicales cualquier patología bucodental puede convertirse en un serio problema a la hora de tratarla, pues las condiciones higiénicas (asepsia y antisepsia) serán prácticamente nulas, si tenemos que acudir al dentista.
- —Protección contra el sol y el calor, especialmente la cabeza y los ojos (gafas adecuadas), sobre todo en países tropicales por el riesgo de insolación.
- Elegir ropa y calzado adecuados, dado que la sudoración es muy profusa en el trópico. Procurar vestir ropa holgada y cómoda de colores claros y de fibras naturales (algodón, lino), siendo aconsejable cambiarse de ropa a menudo. En caso de ropa secada al aire, es conveniente plancharla para evitar las infecciones por larva de mosca. Lleve siempre pantalones largos y camisas de manga larga, para evitar picaduras de insectos. El calzado será amplio y ventilado, cómodo. Es recomendable calzar botas de goma o cuero cerradas o altas, fundamentalmente en zonas de mucha vegetación.
- —Si usa gafas o lentillas, no olvide llevar un par de repuesto, así como material necesario para su limpieza. De cualquier forma son más recomendables las gafas que las lentillas.
- —Si sigue un tratamiento médico, tenga la precaución de llevar medicación suficiente para todo el viaje y algunos días más. Allí le puede resultar difícil encontrarla.
- —Es recomendable beber sólo bebidas embotelladas que deberá ser abierta en su presencia. Hay que

prestar especial atención a los cubitos de hielo, que pueden estar preparados con aguas contaminadas. Ofrecen mayor garantía y seguridad por su elaboración los refrescos y bebidas embotelladas, así como las infusiones, por la temperatura a que se someten.

En caso de aguas potencialmente peligrosas, éstas pueden ser sencillamente tratadas para su consumo, de las siguientes formas: hirviéndola durante 10 minutos o añadiendo a un ligro de agua 3-4 gotas de lejía común (sin detergente ni perfumada) o 5-10 gotas de tintura de yodo al 2%. Esperar media hora antes de consumirla.

- —Los alimentos deben estar suficientemente cocinados. Evite la ingesta de carnes o pescados crudos ahumados y de embutidos. No comer frutas sin pelar ni que tengan defectos en la piel o cáscara. No ingerir verduras crudas, prestando especial atención a las ensaladas.
- —Las picaduras de moscas y mosquitos serán prácticamente inevitables, pero para ello cuando esté en el exterior, al anochecer y al amanecer, se recomienda vestir ropas de manga larga y pantalón largo (ya comentado), evitando colores oscuros, ya que estos atraen a los mosquitos. En las partes del cuerpo que no están cubiertas por ropas, usar repelentes de insectos en spray o barra de dietetoluamida.

Cuando permanezca en el interior, es conveniente pulverizar con insecticidas, sin olvidar los armarios, los bajos y laterales de la cama y otros muebles; usar aparatos especiales impregnados con piretrina sintética, del tipo de los que se enchufan a la corriente eléctrica.

Las habitaciones han de estar debidamente protegidas en sus puertas y ventanas con telas metálicas, y es aconsejable el uso de mosquiteros sobre las camas, cerciorándose de que no tengan roturas y sujetándolos debajo del colchón.

—No se bañe en aguas dulces estancadas ni en ríos, aunque lo hagan los nativos, debido a que se pueden adquirir enfermedades parasitarias. Igualmente debe tenerse precaución con los baños marinos, pues son frecuentes las infestaciones por niguas

otungas, las urticarias por celentéreos marinos (medusas principalmente) y los emponzoñamientos por espinas venenosas de pescados roqueros. Una piscina bien clorada es la mejor garantía en este sentido.

- —Evitar el contacto con cualquier tipo de animales, incluidos los domésticos, ya que éstos pueden no estar controlados sanitariamente (vacunados contra la rabia, etc.).
- —Recuerde el peligro del SIDA y otras enfermedades de transmisión sexual, muy frecuentes en países tropicales. Por ello evitar contacos sexuales ocasionales e incontrolados, y utilizar preservativo en cualquier práctica sexual.

Además si necesita asistencia médica procure que sea un centro reconocido. Rechace el uso de utensilios médicos sin garantía de esterilización: agujas de tatuaje, acupuntura, material odontológico, etc.

- —Debido a la gran sudoración que se produce en los países tropicales por la temperatura y el exceso de humedad, es importante realizar una limpieza corporal adecuada, por ello se recomienda los baños de aseo lo más frecuentes posibles. Recuerde que en estos ambientes calurosos hay que beber abundante agua, por el riesgo de deshidratación. Si realiza ejercicio, la aclimatación será progresiva evitando el agotamiento.
- —Por último, al llegar al lugar de destino, concédase algún tiempo para aclimatarse; además tómese descansos con mayor frecuente de lo habitual.
- e) Informar que al regreso de la misión todas las personas de la expedición han de acudir de nuevo al Servicio de Sanidad de la base, en un plazo máximo de una semana, a fin de ser sometidos a un nuevo reconocimiento médico.
- f) Aconsejar a cada individuo la necesidad de llevar consigo un pequeño botiquín de emergencia personal, pues las zonas suelen estar mal comunicadas, aisladas y muy lejanas de núcleos poblacionales. Este ha de incluir analgésicos/antitérmicos (aspirina, paracetamol); antihistamínicos orales (hidroxizina, loratadina); antiácidos; antibióticos de amplio es-

pectro (quinolonas); antiflemonosos bucales (espiramicina); sales de rehidratación oral (sueroral); antidiarreicos (loperamida, difenoxilato); repelentes de insectos (dietiltoluamida); material para pequeñas curas (vendas, gasas, esparadrapo, tiritas, antisépticos, etc.); medicación que tome habitualmente para proceso patológico en tratamiento.

- g) Un militar profesional con una patología previa, es un candidato a no participar en este tipo de misiones, ya que la mayoría de los cometidos se desarrollan en zonas mal comunicadas y muy lejanas de núcleos poblacionales que cuentan con la debida asistencia médica; bajo estas condiciones la patología más banal puede convertirse en un serio problema.
- h) En cuanto a las medidas a realizar en la aeronave, comentar qué regulaciones internacionales obligan a aplicar técnicas, para eliminar los insectos, especialmente en aviones que entran o salen de zonas donde existen enfermedades transmitidas por mosquitos (paludismo, fiebre amarilla, etc) al objeto de evitar que dichos insectos puedan ser trasladados a otros países. Por ello se han de tomar las siguientes medidas:
- —Antes del despegue: se procederá a la desinsectación del avión. El método más comúnmente utilizado es el denominado «blocks away» o desinsectación con calzos quitados; y que utiliza insecticidas en aerosoles

de un sólo uso. Estos aerosoles se guardarán convenientemente a bordo del avión para acreditar que se ha practicado la desinsectación. Se tratarán todos los lugares del interior del avión, incluyendo armarios, palés de equipajes y mercancías, etc., donde pueda haber mosquitos. Los compartimentos reservados al personal de vuelo (cabina) se tratarán con la antelación debida, no más allá de 30 minutos antes del despegue, y antes de la entrada de los tripulantes. En la bodega lo más cercano al arranque de motores y en la cabina de pasaje después de cerrar las puertas pero antes del despegue. Todas las partes de la aeronave que sólo sean accesibles desde el exterior y en las que puede haber insectos, como compartimentos de ocultación del tren de aterrizaje, etc., se desinsectará lo más cerca posible del momento señalado para que la aeronave salga del terrreno de estacionamiento.

—A la llegada de la aeronave del primer punto de destino, deberá practicarse la «desinsectación en tierra a la llegada» y se debe realizar antes de efecuar los procedimientos de carga y descarga, tanto de personal como de material.

Por último se harán de forma periódica tratamientos residuales de toda la aeronave, y en este sistema se suele hacer sin ninguna persona a bordo.

i) Finalmente, sería conveniente el desplazamiento de un equipo de sanidad (médico y DUE), para que puedan subsanar los problemas que pudieran surgir en la zona de operaciones.

VUELTA A CASA

1.—Máximo a la semana de regreso, se ha de someter a todo el personal desplazado al Trópico a un nuevo reconocimiento médico que incluirá: historia médica del viaje; exploración física general; hemograma sanguíneo con recuento de eosinófilos y VSG; bioquímica general sanguínea; radiología de tórax y mantoux; si existe eosinofilia, realizar un estudio parasitológico en heces.

Asimismo facilitar los medicamentos necesarios para continuar la quimioprofilaxis antipalúdica (4 semanas más).

- 2.—Al mes de regreso, nuevo reconocimiento médico, que esta vez incluirá: exploración física general; hematología con recuento de eosinófilos y VSG; bioquímica sanguínea general; si existe eosinifilia, realizar estudio parasitológico de heces.
- 3.—Por último, al cuarto mes de la vuelta a casa, se llevará a cabo el último reconocimiento médico programado, que será idéntico al anterior.

Esperamos que estas reflexiones puedan ser de interés práctico a todos aquellos militares que se encuentren ante la necesidad de organizar desde el punto de vista sanitario una misión al Trópico.

BIBLIOGRAFIA -

Farthing MJG: *Travellers'diarrhoea*. British Medical Journal, 1993; 306: 1425-1426.

Farthing MJG; *Travellers' diarrhoea*, GUT, 1994; 35: 1-4.

Herbert L du Pont, MD; *Prevention and tratment of traveler's diarrhoea*; The New England Journal of Medicine, 1993; 328: 1821-1827.

Flight Surgeon Manual, 1992. USAF.

Schaffiner and Al; Advice for travelers, The Medical Letter, 1994; 36: 41-44.

Kenneth R Dardick; General advice and medical kit; Medical Clinics of North America; 1992; 76: 1261-1273.

G. Thomas Strickland, Fever in the retourned traveler. Medical Clinics of North America, 1992; 76: 1375-1391.

David J. Wiler; *Malaria chemoprophylasis for the traveler*. The New England Journal of Medicine, 1993; 329: 31-37.

J. Jernigan; *Parasitic infections of the small intestine*. GUT, 1994; 35: 289-293.

Diana NJ Lockwood; Recent advances in tropical medicine, British Medical Journal, 1994; 308: 1559-1562.

GC Cook. Persisting diarrhoea and malabsorption. GUT, 1994; 35: 582-586.

David Badley. *Prophylasis against malaria for travellers from the united kingdom*. British Medical Journal, 1993; 306: 1247-1252.

Azofra, J et al. *Recomendaciones médicas en ambientes tropicales*. Medicina Militar, 1993; 49 nº 1: 87-90.

Voyages internationaux et sante. (Vaccinations exigées et conseils d'hygiéne) OMS 1992.

G Zancada. Profilaxis del viajero. Medcine, 1994.

Bradley DJ, Warhurst DC. Malaria Prophylaxis: guidelines for travellers from Britain. BMJ, 1995; 310: 709-714.