

## Cefalea en racimos

J.A. van Vliet <sup>1</sup>, J. Haan <sup>1,2</sup>, M.D. Ferrari <sup>1</sup>, E. Kors <sup>1</sup>, J.M. Peralta <sup>3</sup>, F Chaves-Sell <sup>4</sup>, H. Raventós <sup>3</sup>

**Resumen:** La cefalea en racimos (CR) o “neuralgia de Horton”, es un tipo relativamente raro de cefalea que se presenta en forma de ataques y cuya severidad le ha dado el nombre de “dolor de cabeza suicida”. Debido a que la CR es una patología bastante desconocida, el paciente puede tardar en ser diagnosticado, especialmente debido a que es raro que un médico lo atienda en el momento mismo del ataque. La CR suele ser confundida con sinusitis, migraña o patología dental. De ahí que los pacientes no reciban el tratamiento adecuado, o lo reciban demasiado tarde.

Sin embargo, la CR es fácil de diagnosticar por lo típico del cuadro clínico, y en la mayoría de los casos, también es fácil de tratar. Por ello, es importante que esta enfermedad sea reconocida lo antes posible. Los médicos de cabecera pueden jugar un importante papel en el proceso de diagnóstico.

**Descriptor:** Cefalea en racimos; neuralgia de Horton; triptan.

*Recibido: 01 de abril, 2003*

*Aceptado: 01 de julio, 2003*

Hasta ahora, hay pocos estudios epidemiológicos en el mundo sobre la CR. La investigación más reciente establece una prevalencia de 56 por 100.000 (95% de intervalo de confianza 31.3-92.4) <sup>1</sup>. La incidencia se estima en 9,8 por 100.000 anual <sup>2</sup>. Es más frecuente en hombres que en mujeres (en los distintos estudios varía entre 7:1 y 3:1). En la mayoría de los casos, las mujeres presentan síntomas de forma atípica. La enfermedad puede manifestarse a cualquier edad, aunque generalmente es entre los 20 y 40 años <sup>3,4</sup>. También se han reportado casos excepcionales de niños de muy corta edad a los que se les identificó la enfermedad <sup>5,6</sup>.

### Manifestaciones clínicas

La CR se caracteriza por ataques de dolor intenso, taladrante, de carácter uniforme, localizado en la región (peri)orbital o temporal, que va acompañado por fenómenos ipsilaterales de disfunción autonómica, como un ojo enrojecido, lagrimeo, ptosis, miosis, edema del párpado, rinorrea u obstrucción nasal, o hiperhidrosis en un solo lado del rostro <sup>7</sup> (Cuadro 1).

**Abreviaturas:** CR, cefalea en racimos

<sup>1</sup> Centro Médico de la Universidad de Leiden, Holanda,

<sup>2</sup> Departamento de Neurología, K5-Q, Holanda,

<sup>3</sup> Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular, Universidad de Costa Rica,

<sup>4</sup> Hospital Clínica Bíblica, San José.

**Correspondencia:** H. Raventós, CIBCM, Ciudad de la Investigación, Universidad de Costa Rica. E.mail: hravento@racsa.co.cr

### Cuadro 1. Pautas diagnósticas simplificadas de la CR.

1. Ataques recidivantes de cefalea temporal, intensa, uniforme, (peri) orbital.
2. Duración de 15 a 180 minutos (sin tratamiento, o si este es poco exitoso).
3. Además, una o más de las siguientes manifestaciones ipsilaterales:
  - ojo lacrimoso
  - ojo enrojecido
  - obstrucción nasal
  - rinorrea
  - hiperhidrosis frontal y facial
  - miosis
  - ptosis
  - edema palpebral
4. Ataques con una frecuencia de hasta 8 veces por día

Cefalea en racimos episódica: ataques que aparecen en un período determinado de semanas o meses (cluster) alternados con períodos libres de ataques.

Cefalea en racimos: ataques prácticamente diarios sin períodos libres de ataques.

Observación: a menudo el ataque va acompañado de la necesidad imperiosa de moverse.

Los ataques tienen una duración de entre 15 y 180 minutos; en la mayoría de los casos, de 30 a 60 minutos. A menudo el paciente suele describir el dolor como si el ojo fuera empujado a salir de su órbita o como cuchillos que se clavan en el ojo. La mayoría de los pacientes se mantienen en movimiento (al contrario del paciente con migraña) y pueden arrastrarse por el suelo, golpearse la cabeza en la pared, o estar continuamente en movimiento aunque estén sentados, mientras se presionan la zona dolorosa con las manos <sup>8</sup>. Algunos pacientes se tornan agresivos durante el ataque, se autolesionan e incluso algunos intentan el suicidio por la intensidad del dolor. Los ataques pueden presentarse durante el día, pero generalmente aparecen por la noche. El paciente se despierta por el dolor, en algunos casos hasta varias veces, por lo que su descanso nocturno se ve seriamente interrumpido. Muchas veces los ataques aparecen a una hora determinada del día o de la noche, de tal forma que el paciente puede casi predecir la hora cuando aparecerá el dolor.

En un estudio realizado recientemente a más de 2000 pacientes holandeses con CR y afecciones parecidas, surgió un grupo "atípico" de pacientes cuyo rasgo característico era que sufrían ataques más prolongados (a veces de varios días) y constituían un mayor porcentaje de mujeres (grupo de trabajo RUSSH: "Rare, Unusual, Severe and Short-lasting Headaches" de los Países Bajos). Algunas personas describen síntomas previos a los ataques de dolor de cabeza, como visión borrosa, lagrimeo, nariz tapada, sensación de rigidez en el cuello, cansancio e irritabilidad <sup>9</sup>.

Se pueden distinguir varias formas de cefalea en racimos:

- Un tipo **episódico**, con ataques frecuentes durante algunas semanas o meses ("clusters"), con períodos libres de ataques, de semanas, meses o años. La mayoría de los pacientes (cerca del 80%) padece este tipo de dolencia, de ahí el nombre de la patología.
- Un tipo **crónico**, sin períodos libres de ataques, en que los pacientes casi cada día sufren ataques durante al menos 6 meses, y con una ausencia de ellos de no más de dos semanas seguidas. Alrededor del 10 al 20% de los pacientes sufren esta forma crónica. En la práctica, tales ataques parecen ser más difíciles de tratar, puesto que responden con menos éxito a los medicamentos.

La forma crónica de CR es precedida en algunos casos por el tipo episódico (a este se le llama cefalea en racimos crónica secundaria). Se ignora cuan frecuente es la progresión entre tipos, o la causa de este cambio.

Se sabe poco del pronóstico de la CR. Se conoce que los períodos de remisión se hacen más largos a medida que el paciente se hace mayor <sup>10</sup>. En algunos pacientes, desaparecen definitivamente los ataques en un momento dado. Sin embargo, en muchos casos, la CR se mantiene como una enfermedad de larga duración, normalmente durante toda la vida. Es necesario realizar más investigaciones antes de establecer un juicio único sobre el pronóstico de la CR.

## Diagnóstico diferencial

Normalmente, el diagnóstico de la CR puede establecerse de forma directa, basándose en la anamnesis. Sin embargo, el estudio RUSSH de los Países Bajos mencionados, dio como resultado que el diagnóstico está equivocado con frecuencia. El tiempo que transcurre entre el primer ataque y la obtención de un diagnóstico correcto, tiene como media 3 años. En primera instancia, se suele pensar en migraña (19%), sinusitis (21%), o en un problema dental. A menudo, los pacientes son sometidos a operaciones de ORL innecesarias (13%), o se les extraen piezas dentales (16%), antes de ser diagnosticados con CR.

La corta duración de los ataques, la severidad del dolor, las manifestaciones asociadas, la necesidad imperiosa de moverse y la aparición de ataques en "racimos", diferencian la CR de la **migraña**. Además la CR raras veces se acompaña de mareos, vómitos o foto- o fonofobia.

Otro diagnóstico incorrecto frecuente es la **sinusitis**, que no se produce de forma aguda como los ataques de CR, y además va acompañada de la formación de mucosidad y dolores pulsátiles. El dolor disminuye al agacharse y no se presenta la necesidad imperiosa de moverse u otras pronunciadas disfunciones autonómicas.

**La neuralgia del trigémino** es un dolor que aparece en forma de ataque, generalmente en la segunda o tercera rama del nervio trigémino. Los ataques duran por solo unos segundos y son a veces provocados por el movimiento o contacto de la mandíbula. La neuralgia del trigémino no se asocia a la aparición de disfunciones autonómicas.

Al igual que la CR, los ataques de **glaucoma agudo** van acompañados de un dolor severo, enrojecimiento del ojo y, a veces, edema palpebral. Se manifiesta con malestar general, mareos y vómitos, que aparecen inicialmente. Puede ser diferenciado de la CR porque la presión ocular aumenta mucho, frecuentemente se asocia a un trastorno en la agudeza visual y la pupila está semidilatada, al contrario que en la CR, donde la pupila justamente se contrae aún más.

Se diferencia de la **arteritis temporal** por el carácter continuo del dolor y la presión dolorosa en la sien. Además, en la arteritis temporal, la VES está aumentada en forma importante y aparece en especial en las personas de edad avanzada.

Los ataques de cefalea unilateral, que en algunos casos van acompañados por síntomas de disfunción autonómica, como el síndrome del S.U.N.C.T. y la hemicránea paroxística episódica, también pertenecen al diagnóstico diferencial de la CR, pero no se mencionan aquí por ser muy poco frecuentes <sup>11</sup>.

También las malformaciones arteriovenosas occipitales <sup>12</sup> y del territorio de la arteria cerebral media <sup>13</sup>, así como los aneurismas o disección de arterias basilar y vertebrales <sup>14</sup>, carótidas y comunicantes anteriores <sup>15</sup>, se han asociado con

cefaleas intensas recurrentes, hemicráneas y con manifestaciones simpáticas, con el agravante en estos casos, del riesgo subyacente de hemorragia subaracnoidea.

Hannerz, en 1989<sup>16</sup>, reportó el caso de un hombre de 46 años que padeció de cefalea de Horton por 23 años, encontrándose finalmente un meningioma del ala menor del esfenoides. Una vez resuelto el problema mediante resección quirúrgica, desaparecieron los episodios de cefalea, lo que sugirió la hipótesis de una asociación entre la región del seno cavernoso y las cefaleas en racimos. Situaciones semejantes han sido descritas en relación con los macro-adenomas de hipófisis<sup>17</sup>.

## Fisiopatología

La CR es una cefalea neurovascular. Se conoce poco sobre su etiología y patología. La explicación para la aparición cíclica de los ataques de CR, a veces a una hora determinada del día o en cierta época del año, es desconocida, pero apunta a una causa en el sistema nervioso central. En un estudio reciente con la técnica de PET, se encontró un foco hiperactivo en el hipotálamo durante los ataques<sup>18</sup>. Se observó, además, una desviación estructural en la misma zona, con una técnica especial de MRI (voxel-based morphometry-MRI)<sup>19</sup>. Estas diferencias funcionales y estructurales señalan al hipotálamo como un regulador importante de la aparición en el tiempo de la CR.

Igual que en el ataque de migraña, el dolor durante un ataque de CR es causado muy probablemente por la activación del sistema trigémino-vascular<sup>20</sup>. Esto lo indica el aumento en la concentración del neuropéptido CGRP (“calcitonin gene related peptide”) que se encontró durante los ataques de la CR<sup>21</sup>.

Es probable que el factor familiar juegue un papel en la CR: algunas familias presentan más de un paciente con esta enfermedad<sup>22</sup> y la probabilidad de padecer la enfermedad aumenta en los familiares de un probando<sup>23</sup>. Estos hallazgos hacen pensar en la posibilidad de un componente genético en su etiología.

## Tratamiento

Dada la alta frecuencia de los ataques, el tratamiento de la CR, incluyendo los del tipo episódico, consiste en una combinación de profilaxis y tratamiento inmediato del ataque agudo, al contrario de la migraña, donde generalmente basta un tratamiento en el momento mismo del ataque (Cuadro 2).

### Tratamiento en caso de ataque o tratamiento de la crisis

Durante un ataque de CR, es necesario el tratamiento inmediato por la severidad de la manifestación y la brevedad del ataque. Los medicamentos y calmantes orales usuales no suelen ser efectivos a pesar de su uso generalizado por los pacientes de CR. El primer tratamiento por elegir debe ser la inhalación del 100% de oxígeno, a través del vasito de O<sub>2</sub>, durante 15 minutos (7 litros/minuto). Con este tratamiento, al

rededor del 70% de los pacientes sienten una mejoría al cabo de 10 minutos; aunque el ataque no sea abortado del todo, en la mayoría de los casos la gravedad del dolor disminuye considerablemente<sup>24</sup>. Una ventaja de este tratamiento es que tiene efectos secundarios mínimos. Su desventaja radica en la dificultad de realizar el tratamiento: los pacientes requieren tener siempre a mano las botellas (grandes, pesadas) de oxígeno para tratar inmediatamente el ataque. Además, la entrega de las botellas de oxígeno puede ser difícil en algunos sistemas de salud.

Otro tratamiento para los ataques agudos es el sumatriptan, que es inyectado subcutáneamente al comienzo de un ataque. El sumatriptan s.c. puede abortar en minutos un ataque y tiene un efecto positivo en la mayoría de los pacientes<sup>25</sup>. También puede ser tomado en forma de tableta, pero actúa más lentamente en el caso de la CR. El uso de un triptan de administración mediante un aerosol nasal, puede ser una opción en ataques relativamente largos (más de 45 minutos)<sup>26</sup>. Los efectos secundarios del sumatriptan son frecuentes, pero de corta duración e inofensivos. Se puede presentar hormigueo en el cuello, en las manos o en los hombros. En unos pocos pacientes, aparecen síntomas pectorales: una sensación de compresión y opresión en el pecho. Estas molestias pueden parecerse al angor pectoris y por ello causan preocupación. Sin embargo, casi nunca se basan en una verdadera constricción de las arterias coronarias. En la mayoría de los pacientes, los efectos secundarios infrecuentes resultan inofensivos, pero deben ser alertados sobre la posible aparición de ellos. En algunos pacientes que ya padecen de una estenosis de las arterias, debido a arteriosclerosis, por ejemplo, sí se demuestra la aparición de constricción coronaria. En estos casos raros, el Sumatriptan puede dar origen a una isquemia miocárdica. De ahí que el Sumatriptan está contraindicado en los pacientes con angor pectoris, antecedentes de infarto de miocardio o hipertensión arterial no tratada. El Sumatriptan puede, en principio, ser usado solo 2 veces por día, puesto que no existen suficientes datos sobre su uso en largo plazo de más dosis

### Cuadro 2. Tratamiento de la Cefalea “en racimos” (preferiblemente por un neurólogo):

Agudo (en caso de ataque)

- 100% O<sub>2</sub>, 15 minutos (7 l/min) por el vasito del O<sub>2</sub>.
- Triptan 6mg s.c.(máx.2 veces al día, no en comprimidos)

Profiláctico (para la prevención de ataque)\*

- Verapamil, 1-3 dd 80-120 mg
- Methysergida (para los dolores del tipo episódico), 1-3 dd 2mg
- Litio, (con monitorización de niveles plasmáticos de litio)
- Prednisona (corta duración), 60 mg.

- En la forma episódica, solo durante el período en racimos; en la forma crónica, de manera continua.

diarias. En la práctica, los pacientes de CR que usan el Sumatriptan de forma prolongada y frecuente, no presentan efectos secundarios serios en la mayoría de los casos. Por otro lado, no parecen existir más que mínimos riesgos de adicción con el aumento en la frecuencia de los ataques. Esto contrasta con el tratamiento en la migraña, en la cual el uso de Sumatriptan más de dos días a la semana, puede llevar a una adicción y al aumento de frecuencia de los ataques. Se recomienda combinar este tratamiento con el oxígeno en los pacientes que sufren ataques frecuentes. Eventualmente puede darse también ergotamina, pero por los serios y permanentes efectos secundarios (vasoconstricción periférica y a veces coronaria) y la menor eficacia, esta opción no suele ser utilizada <sup>27</sup>.

## Profilaxis

El tratamiento profiláctico de la CR tiene como objetivo disminuir la frecuencia de los ataques o su desaparición total. Este tratamiento incluye verapamil, litio y en algunos casos corticoesteroides. Aunque no existen investigaciones recientes sobre la eficacia de estos medicamentos, parecen actuar razonablemente bien en la práctica clínica. Estos medicamentos deben ser administrados en el momento del episodio y ser gradualmente disminuidos al final del mismo. No es necesario continuar administrando la profilaxis fuera de los episodios en racimos, ya que estos períodos no pueden ser prevenidos. Los pacientes que sufren la forma crónica de CR, deben ser tratados de forma continua con la medicación profiláctica.

La primera elección de los medicamentos profilácticos debe ser el verapamil, un calcioantagonista. Su funcionamiento en la CR no es conocido. Otros antagonistas del calcio como la nifedipina, no son efectivos en la CR. La metisergrida resulta ser en la práctica una medicina efectiva, pero no se suele prescribir por los efectos secundarios de su uso prolongado, como la fibrosis retroperitoneal. Es preferible no mantener el tratamiento por más de 4 meses seguidos. Eventualmente, pueden prescribirse en los períodos de los racimos de meses de duración. Si con el tratamiento profiláctico con verapamil los ataques son abortados, puede administrarse un tratamiento de choque corto con prednisona. De esta forma, la administración del verapamil puede suspenderse unos meses, después de los cuales vuelve a ser efectiva (las llamadas “vacaciones del fármaco”).

El propranolol es a menudo eficaz como profiláctico en la migraña, pero no para la CR. A veces se receta la carbamazepina para la CR, pero solo se recomienda en el tratamiento de la neuralgia del trigémino. Es posible que la confusión se deba al nombre de “neuralgia de Horton” para la CR.

En el caso de una CR crónica de difícil tratamiento, se decide a veces hacer una intervención, de termocoagulación del ganglio pterygopalatino, o seccionar ramas del N. Trigémino. El efecto de estas intervenciones es sumamente dudoso en el largo plazo.

## Estudio de la CR en Costa Rica

El Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular (CIBCM) de la Universidad de Costa Rica, en conjunto con el Centro Médico de la Universidad de Leiden (LUMC), ha iniciado un estudio piloto que tiene como finalidad establecer la factibilidad de investigar las posibles causas genéticas de CR en la población costarricense.

Dicho estudio se ejecuta dentro del marco del proyecto de investigación “Genética de la migraña en la población costarricense”, trabajo conjunto CIBCM-LUMC, y su objetivo es establecer la viabilidad de reclutar pacientes con CR, que sean descendientes de la población fundadora del Valle Central de Costa Rica, para crear el banco de ADN necesario para indagar las posibles bases genéticas de la enfermedad.

## Recomendaciones

- Es necesario reconocer la patología rápidamente, dada la severidad de la cefalea y la facilidad del tratamiento.
- El tratamiento de un ataque agudo de una CR es: O<sub>2</sub> al 100% por vasito de O<sub>2</sub> (7/litro por minuto) durante 15 minutos, o 6mg sumatriptan s.c. Es conveniente advertirle al paciente que eventualmente puede sentir una sensación opresora u hormigueo en el cuello, extremidades o pecho.
- El tratamiento del ataque agudo debe combinarse con un tratamiento profiláctico cuando los pacientes estén en un período de cefalea en racimos o cuando tienen ataques prácticamente diarios: verapamil 1-3 dd 120-240 mg en dosis progresivas. Previamente y al aumentar la dosis, se recomienda un ECG control para descartar trastornos del ritmo cardíaco.
- Los AINEs, β-bloqueadores, carbamazepina y otros calcioantagonistas, excepto el verapamil, generalmente no son eficaces en la CR.
- El tratamiento debe ser dado preferiblemente por un neurólogo.

## Abstract

Cluster headache or Horton's neuralgia is a relatively infrequent form of headache, which presents as attacks. It has been called suicide headache because of its severity. Because of its rarity, the diagnosis usually is delayed, especially since the physician is not present at the time of the attack. It can be confused with sinusitis, migraine, or dental pathology. Consequently, the patient is treated incorrectly or the treatment is delayed.

Nonetheless, cluster headache is easy to diagnose because of typical clinical features, and usually it is also easy to treat. It is important to recognize this illness as soon as possible. General practitioners can play a vital role in its correct diagnosis.

## Referencias

1. Tonon C, Guttman S, Volpini M, Naccarato S, Cortelli P, D'Alessandro R. Prevalence and incidence of cluster headache in the republic of San Marino. *Neurology* 2002; 58:1407-1409.
2. Swanson JW, Ynangihara T, Stang PE, O'Fallon WM, Beard CM, Melton LJ et al. Incidence of cluster headaches: A population based-study in Olmsted county, Minnesota. *Neurology* 1994; 44:433-437.
3. Manzoni GC. Male preponderance of cluster headache is progressively decreasing over the years. *Cephalalgia* 1997; 37:588-589.
4. Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache. A prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology* 2002; 58:354-361.
5. Terzano MG, Manzoni GC, Maione R. Cluster headache in a one year old infant? *Headache* 1981; 21:255-256.
6. Lampl C. Childhood-onset cluster headache. *Pediatr Neurol* 2002; 27:138-140.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; suppl 7:1-96.
8. Blau JN. Behaviour during a cluster headache. *Lancet* 1993; 342:723-725.
9. Blau JN, Engel HO. Premonitory and prodromal symptoms in cluster headache. *Cephalalgia* 1998; 18:91-93.
10. Manzoni GC, Micieli G, Granella F, Tassorelli C, Zanferrari C, Cavallini A. Cluster headache-course over 10 years in 189 patients. *Cephalalgia* 1991; 11:169-174.
11. Matharu MS, Goadsby PJ. Trigeminal Autonomic Cephalalgias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72 suppl II:ii19-ii26.
12. Mani S, Deeter J. Arteriovenous malformation of the brain presenting as a cluster headache - a case report. *Headache* 1982; 22:184-185.
13. Muoz C, Diez-Tejedor E, Frank A, Barreiro P. Cluster headache syndrome associated with middle cerebral artery arteriovenous malformation. *Cephalalgia* 1996; 16:202-205.
14. Giffin N, Goadsby PJ. Basilar artery aneurysm with autonomic features: an interesting pathophysiological problem. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:805-808.
15. Greve E, Mai J. Cluster headache-like headaches: a symptomatic feature? *Cephalalgia* 1988; 8:79-82.
16. Hannerz J. A case of parasellar meningioma mimicking cluster headache. *Cephalalgia* 1989; 9:265-269.
17. Tfelt-Hansen P, Paulson OB, Krabbe AE. Invasive adenoma of the pituitary gland and chronic migrainous neuralgia. A rare coincidence or a causal relationship? *Cephalalgia* 1982; 2:25-28.
18. May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998; 352:275-278.
19. May A, Ashburner J, Büchel C, McGonicle DJ, Friston KJ, Frackowiak RSJ et al. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache. *Nat Med* 1999; 5:836-838.
20. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine - current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002; 346:257-270.
21. Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attack therapies. *Brain* 1994; 117:427-434.
22. D'Amico D, Leone M, Moschiano F, Bussone G. Familial cluster headache: report of three families. *Headache* 1996; 36:41-43.
23. Russell MB, Andersson PG, Thomsen LL. Familial occurrence of cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58:341-343.
24. Fogan L. Treatment of cluster headache. A double blind comparison of oxygen v air inhalation. *Arch Neurol* 1985; 42:362-363.
25. Ekbom K, the sumatriptan cluster headache study group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Eng J Med* 1991; 325:322-326.
26. Vliet JAV, Bahra A, Martin V, Aurora SK, Mathew N, Goadsby PJ. Intranasal sumatriptan is effective in the treatment of acute cluster headache - a double-blind placebo-controlled crossover study. *Cephalalgia* 2001; 21:270-271.
27. Ekbom K. Treatment of cluster headache: clinical trials, design and results. *Cephalalgia* 1995; suppl 15:33-36.