Paciente en estado de hipertrombofilia sin eventos trombóticos

J. A. ORTS COSTA, A. ZÚÑIGA CABRERA, M. ARNAO HERRAIZ, S. BONANAD BOIX, A. I. VICENTE SÁNCHEZ, I. LLOPIS CALATAYUD

Área de Diagnóstico Biológico. Hospital de la Ribera. Azira, Valencia

HYPERTHROMBOPHILIA STATUS IN A PATIENT WITHOUT THROMBOTIC EVENTS

RESUMEN

Se han publicado diferentes casos clínicos de pacientes afectados de trombosis con asociación de factores de riesgo, especialmente estados de hipercoagulabilidad. Sin embargo, no hemos encontrado en la literatura un caso como el que presentamos: una mujer de 75 años, evaluada para trombofilia a raíz de un episodio de trombosis venosa profunda que afectó a su hija, a la que se le ha detectado una acumulación de factores de riesgo (13 en total), tanto congénitos como adquiridos, arteriales como venosos que, sorprendentemente, no ha abocado a evento trombótico alguno. Su exposición nos permite incidir sobre los factores de riesgo de la paciente y abrir interrogantes sobre el conocimiento actual de la etiología y etiopatogenia de los fenómenos trombóticos.

PALABRAS CLAVE: Trombosis. Trombofilia. Hipercoagulabilidad.

ABSTRACT

Some case reports have been published in the literature about thrombosis associated with several risk factors, specially in hypercoagulability state. Nevertheless, we have not found any description of a case like this of hyperthrombophilia status without thrombotic events. We present a 75 years old woman who was assessed for thrombophilia state on occasion of a deep venous thrombosis which affected to her daughter. Many thrombosis risk factors were detected (13 altogether), both inherited and acquired, arterial and venous, that surprisingly, have not led to any thrombosis event. Its description led us to highlight the risk factors of this patient and to open questions about the present knowledge on etiology and etiopathogenesis of thrombotic phenomena.

KEY WORDS: Thrombosis. Thrombophilia. Hypercoagulability.

Orts Costa JA, Zúñiga Cabrera A, Arnao Herraiz M, Bonanad Boix S, Vicente Sánchez AI, Llopis Calatayud I. Paciente en estado de hipertrombofilia sin eventos trombóticos. An Med Interna (Madrid) 2005; 22: 481-484.

INTRODUCCIÓN

La trombosis es la principal causa de mortalidad en los países industrializados. El infarto de miocardio y el accidente cerebro-vascular isquémico –dentro de la trombosis arterial– son los eventos más prevalentes; mientras que el embolismo pulmonar y la trombosis venosa profunda (TVP) –en el caso de trombosis venosa– son las presentaciones más frecuentes.

La hipótesis, formulada por Virchow a mediados del siglo XIX, sobre la etiología de la trombosis –cambios en la pared vascular, en el fluido sanguíneo y en la composición de la sangre– todavía conserva su vigencia. Aunque, actualmente, se considera que la importancia de los factores que componen esta tríada varía según se trate de trombosis arterial o venosa. La formación de placa aterosclerótica es el principal desencadenante de la trombosis arterial, mientras que el estado de hipercoagulabilidad (adquirido o congénito) lo es en la trombosis venosa. Así mismo, la estasis del flujo sanguíneo tiene mayor repercusión en trombosis venosa que en la arterial. El desarrollo de trombosis está condicionado por la interacción entre múltiples factores de riesgo trombótico genéticos y adquiridos.

Se han publicado diferentes casos clínicos de pacientes afectados de trombosis con asociaciones de factores de riesgo, especialmente estados de hipercoagulabilidad. Sin embargo, no se ha descrito en la literatura un caso, como el que presentamos, de hipertrombofilia con una acumulación tal de factores de riesgo, tanto congénitos como adquiridos, arteriales como venosos que, sorprendentemente, no hayan abocado a evento trombótico alguno. Su exposición nos permite incidir en los factores de riesgo de la paciente y abrir interrogantes sobre el conocimiento actual de la etiología y etiopatogenia de los fenómenos trombóticos.

CASO APORTADO

Mujer de 75 años, se le cita por estudio familiar de trombofilia con motivo de una trombosis venosa profunda (TVP) post-intervención quirúrgica que afectó a una hija de 30 años. Ha tenido tres embarazos, con dos partos y un aborto (inferior a la 10ª semana). No ha padecido evento trombótico alguno a pesar de su edad avanzada y los múltiples factores de riesgo (Tabla I) a los que ha estado y/o está expuesta.

Trabajo aceptado: 12 de mayo de 2005

Correspondencia: J. A. Orts. Área de Diagnóstico Biológico. Hospital de la Ribera. Ctra. Alzira-Corbera, km 1. 46600 Alzira (Valencia). e-mail: jaorts@hospital-ribera.com

TABLA I

FACTORES DE RIESGO TROMBÓTICO QUE AFECTAN A LA PACIENTE

Factor de riesgo	Árbol vascular afectado	Presenta la paciente	Riesgo asociado (Odds ratio)	Referencia
Edad	Arterial y venoso	75 años	x 1000 (respecto a jóvenes)	3
Intervenciones quirúrgicas	Arterial y venoso	Diversas abdominales	x 30	1
Embarazo y puerperio	Arterial y venoso	3	x 10	1
Hiperhomocisteinemia	Arterial y venoso	20 $\mu\text{mol/l}$ (< 12,4)	x 4,5	6
Anticuerpos antifosfolípido	Arterial y venoso	IgM anticardiolipina: 19 MPL/mL (0-7); IgM anti- β_2 -glucoproteína: 19 (0-5) U/mL	x 10	4
Diabetes	Arterial	Diabetes tipo II	Principal, según estudio Framingham	3
HTA	Arterial	Hipertensión con tratamiento farmacológico	Principal, según estudio Framingham	3,8
PCR	Arterial	20 mg/dl (0-5)	NC	9
PT2010A	Venoso	Heterocigosis en la mutación	x 3-7	9
F V R506Q	Venoso	Heterocigosis del factor v leiden	x 3-8	1,7
Dímero D	Venoso	1,0 $\mu\text{g/mL}$ (0-0,5)	NC	10
Estasis	Venoso		NC	1
Factor VIII/Grupo sanguíneo	Venoso	190 %; A	x 2-3	9

NC: no cuantificado en la literatura.

FACTORES DE RIESGO TROMBÓTICO ARTERIAL Y VENOSO QUE PRESENTA LA PACIENTE

1. *Edad: 75 años.* La edad es el factor de riesgo trombótico (arterial o venoso) que presenta mayor gradiente, con una diferencia de 1000 veces entre los jóvenes y los muy mayores (1). Los incrementos en fibrinógeno, factor VIII y IX y otras proteínas de la coagulación sin un incremento proporcional en factores anticoagulantes, probablemente, contribuyen a este mayor riesgo. La actividad plaquetar aumentada y los cambios anatómicos en la pared vascular favorecen un incremento de la trombofilia con la edad. La edad avanzada se asocia con un mayor nivel de interleucina 6 y proteína C reactiva que pudieran indicar un estado inflamatorio basal que sería un importante estímulo para la formación del trombo (2). Está considerado como factor principal de riesgo cardiovascular por los estudios Framingham (3).

2. *Intervenciones quirúrgicas: colecistectomía, histerectomía y doble anexectomía, apendicectomía, dos cesáreas*

Sin trombopprofilaxis, la cirugía (especialmente la ortopédica) puede conducir a una trombosis hasta en un 50% de los pacientes. La cirugía abdominal, a la que sometió la paciente, alcanza un riesgo trombótico de hasta un 30%. Incluso con anticoagulación, en la región Leiden (esta paciente es heterocigota para el factor V Leiden) la trombosis post-intervención se observa en un 18% de los pacientes (1).

3. *Embarazo y puerperio: tres gestaciones.*

Aproximadamente, 1:2000 mujeres desarrollan trombosis durante el embarazo. El riesgo es diez veces superior al de una mujer no gestante de la misma edad y aumenta en el puerperio (1).

4. *Anticuerpos antifosfolípido: títulos elevados de Ig M anticardiolipina e Ig M anti- β_2 -glucoproteína.*

El riesgo de trombosis (tanto arterial como venosa) se encuentra incrementado en los pacientes que presentan anticuerpos antifosfolípido, especialmente en aquellos afectados de lupus. Algunos autores consideran que el riesgo trombótico se multiplica hasta por 10. Pese haber tenido un aborto, la paciente no cumple los requisitos de Sapporo para el diagnóstico de síndrome antifosfolípido (4).

5. Hiperhomocisteinemia.

Existe una asociación entre hiperhomocisteinemia y trombosis arterial demostrada por estudios retrospectivos y prospectivos, la asociación con TVP es controvertida (5). La paciente muestra hiperhomocisteinemia. La paciente es heterocigota al gen de la metilenterahidrofolato reductasa, pero no existe evidencia científica que correlacione esta frecuente alteración (presente hasta en un 40% de la población) con la aparición de fenómenos trombóticos ni con hiperhomocisteinemia (5-7).

FACTORES DE RIESGO TROMBÓTICO ARTERIAL QUE PRESENTA LA PACIENTE

6. Diabetes: Diabetes tipo II.

Tanto la diabetes tipo I como II son factores de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular (ECV) ocasionando una mortalidad del 65%. La isquemia coronaria debida a aterosclerosis es muy frecuente en el enfermo diabético. Esta considerada como factor principal de riesgo cardiovascular por los estudios Framingham (3).

La paciente esta afecta de diabetes tipo II y en tratamiento dietético.

7. Hipertensión arterial.

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la placa aterosclerótica (8). Los estudios epidemiológicos han mostrado que la HTA contribuye decisivamente al desarrollo de ACV y enfermedades cardiovasculares. Se ha demostrado que su control mejora sustancialmente la morbilidad y mortalidad de estos enfermos. Esta considerado como factor principal de riesgo cardiovascular por los estudios Framingham (3).

La paciente se encuentra en tratamiento antihipertensivo con Nebivolol (SilostarTM) y Irbesartan (AprovelTM).

8. Incremento de la proteína C reactiva.

Estudios prospectivos han mostrado que la proteína C reactiva (PCR) es predictor de riesgo para el infarto de miocardio, riesgo cardiovascular, de aterosclerosis y enfermedades arteriales periféricas (9). La paciente presentaba una PCR elevada, pero valores previos dentro de los de referencia y la concomitancia con concentraciones

elevadas de fibrinógeno y dímero D no nos permite discernir si este incremento tiene valor predictivo o es consecuencia de un estado inflamatorio subyacente.

FACTORES DE RIESGO DE TROMBOSIS VENOSA QUE PRESENTA LA PACIENTE

9. Gen de la protrombina: heterocigosis en la mutación 2010.

Esta mutación en la región no traducida 3' de la protrombina en la posición 2010 (G→A, PT2010A) se encuentra en un 3% de la población de etnia caucásica. Multiplica el riesgo de trombosis venosa de tres a siete veces (1). Durante el embarazo el riesgo se incrementa hasta 2-3% (9) (Fig. 1).

Fig. 1. A) Detección del polimorfismo G20210A del gen de la protrombina. 1) paciente; 2) control homocigoto normal; 3) control heterocigoto. Técnica RFLP. Electroforesis en agarosa visualizada con bromuro de etidio y luz UV. B) Detección de la mutación FV Leiden. 1) paciente; 2) control homocigoto normal; 3) control negativo; 4) control heterocigoto. Técnica PCR-ASO. Electroforesis en agarosa visualizada con bromuro de etidio y luz UV. PM: marcadores de pesos moleculares.

10. Resistencia a la proteína C activada: heterocigosis del factor V Leiden.

En la población caucásica, el factor V Leiden (FV G1691A/ FV R506Q) es el defecto genético más común predisponente a la trombosis, con una prevalencia de portadores de un 5%. Esta mutación sucede en el sitio de corte del factor V por la proteína C activada, lo que confiere resistencia del factor V a la mencionada proteína (Fig.1). Los portadores heterocigotos tienen un riesgo trombótico de 3-8 veces superior al de los no portadores, pudiendo llegar a 80 veces en los homocigotos (1). El 6% de los portadores desarrollan trombosis antes de los 65 años (7).

11. Incremento en Dímero D.

Aunque la determinación de Dímero D se utiliza en la exclusión de la TVP (su valor predictivo negativo es del 99,4%), según algunos autores un aumento de Dímero D podría tener valor predictivo como factor de riesgo de trombosis venosa profunda (10). La paciente muestra una concentración de Dímero D aumentada, aunque pudiera estar relacionado con un posible estado inflamatorio subyacente (comitancia con fibrinógeno y proteína C reactiva elevados).

12. Estasis.

El estasis venoso es ocasionado por un reposo en cama de cuatro o más días, o viajes prolongados. La principal causa de mortalidad de los viajes aéreos transatlánticos (en los que se conjuga el estasis venoso con la hipoxia e hipobaría) es el embolismo pulmonar (1).

13. Incremento del factor de coagulación VIII y presencia de grupo sanguíneo distinto de O.

Elevadas concentraciones del factor VIII de la coagulación, que suelen coincidir con la presencia de grupo sanguíneo distinto de O, se asocian con un moderado riesgo (de 2 a tres veces) de trombosis venosa (9). La paciente presenta una concentración elevada de factor VIII y grupo sanguíneo distinto A.

FACTORES DE RIESGO TROMBÓTICO ARTERIAL QUE NO PRESENTA LA PACIENTE

14. Tabaquismo.

En EE.UU. un 30% de las ECV son atribuidas a consumo de tabaco, con un riesgo relacionado directamente a la cantidad de humo inhalado. Los fumadores doblan el riesgo para el ACV isquémico, actuando sinérgicamente con otros factores. Igualmente, incrementa la probabilidad de padecer enfermedad vascular periférica (11). Esta considerado como factor principal de riesgo cardiovascular por los estudios Framingham (3). La paciente nunca ha sido fumadora.

15. Dislipemia.

Concentraciones elevadas de colesterol, colesterol-LDL y bajas de colesterol-DHL están considerados como factores principales de riesgo cardiovascular por los estudios Framingham. Otros factores de riesgo son: hipertrigliceridemia y altas concentraciones de Lp(a)(3). La paciente muestra una discreta hipertrigliceridemia, posiblemente a consecuencia de su estado diabético.

16. Dieta, estilo de vida y peso.

Desde los estudios Framingham ha quedado bien establecido que la obesidad, la vida sedentaria y la dieta rica en grasas insaturadas son factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular (3). La paciente tiene un ligero exceso ponderal, pero ni el estilo de vida ni la dieta se presentan como factores de riesgo.

FACTORES DE RIESGO TROMBÓTICO VENOSO QUE NO PRESENTA LA PACIENTE

17. Episodio previo de tromboembolismo venoso. Insuficiencia venosa.

La alta recurrencia de la trombosis venosa caracteriza a un evento previo como el principal factor de riesgo. También está reconocido como factor de riesgo la presencia de varices u otros signos de insuficiencia venosa. Obviamente, la paciente carece de episodios previos de tromboembolismo detectados clínicamente, también carece de signos de insuficiencia venosa.

18. Viajes en avión.

Recientemente, se ha estudiado el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en personas que viajan en avión. Los autores del estudio concluyen que sólo el viaje en avión duplica el riesgo de TEV, pero si además se presentan factores trombofílicos previos el riesgo se multiplica por 14 el riesgo y si toma anticonceptivos orales éste se multiplica por 16 (12).

19. Anticonceptivos orales. Terapia hormonal de sustitución.

Los anticonceptivos orales, incrementa el riesgo de trombosis venosa de tres a seis veces comparándolo con las no usuarias. Todavía es mayor cuando se asocia especialmente a: hábito tabáquico, mutación del factor V Leiden o factor de coagulación VIII elevado (13)

20. Deficiencia en proteína C y proteína S.

La deficiencia en proteína C y S se asocia -basándose en estudios retrospectivos y de cohorte familiar- con un riesgo incrementado 10 veces de trombosis venosa en comparación con los sujetos no deficientes (9).

21. Deficiencia en antitrombina.

La deficiencia en antitrombina (previamente conocida como antitrombina III) descrita, por primera vez, en 1965 en una familia afectada, fue el primer factor de riesgo conocido de carácter hereditario. Los pacientes afectados pueden desarrollar TVP o embolismo pulmonar, los vasos mesentéricos son particularmente sensibles a su afectación. Un 50% son asintomáticos y la afectación arterial es rara. El riesgo relativo es de 8,1 y la incidencia anual de un 1% en los afectados. En el síndrome nefrótico existe un déficit de antitrombina por pérdida renal (7).

22. Neoplasia. Alteraciones mieloproliferativas. Policitemia vera.

Las enfermedades neoplásicas aceleran la cascada de la coagulación y son responsables de hasta un 4% de los episodios de TVP. La activación del factor tisular de la vía extrínseca juega un papel importante en la generación del coágulo. Los cánceres de pulmón y próstata

son los desencadenantes más frecuentes. Aproximadamente, a un 10% de los pacientes que principian con un episodio de TVP se les detecta cáncer dentro de los seis meses posteriores al evento (14).

Factores de riesgo trombótico arterial y venoso que no presenta la paciente

23. Polimorfismos del gen PAI-1 (Inhibidor del Activador del Plasminógeno).

El incremento del inhibidor del activador del plasminógeno 1 se considera la alteración más frecuente dentro del contexto de estado de hipercoagulabilidad en los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa. Diversos estudios han demostrado que concentraciones elevadas de PAI-1 están asociadas con un mayor riesgo de trombosis tanto arterial como venosa. Los sujetos con el alelo 4G presentan concentraciones más elevadas de PAI-1. La paciente no muestra incremento de PAI-1 ni mutación trombogénica (15-16).

DISCUSIÓN

Actualmente, se considera la trombofilia como un estado mórbido multifactorial y poligénico de carácter crónico. Es importante percatarse de que la presencia de factores de riesgo no implica necesariamente una relación causal con los eventos trombóticos, sino que contribuyen o, simplemente, se asocian a estos fenómenos. Muchos de los estudios sobre factores de riesgo se han realizado retrospectivamente, con las limitaciones de estos estudios, y sólo aquellos que se han efectuado prospectivamente ofrecen una evidencia suficientemente consistente (9). Los factores de riesgo se han propuesto como herramienta diagnóstica de TVP conjuntamente con los signos y síntomas clínicos y pruebas complementarias no invasivas (13).

El caso que presentamos ilustra el conocimiento y las grandes lagunas que nos ofrece la medicina actual sobre el estado trombofílico. Hemos aprovechado este caso clínico para revisar todas las condiciones congénitas y adquiridas de hipercoagulabilidad conocidas actualmente y evaluarlas en la paciente descrita (17).

La trombosis de la paciente fue descartada clínicamente mediante exploración física (en TVP presenta una sensibilidad: 60-96% y una especificidad: 20-72%) y por flebografía (considerado el método de referencia en caso de trombosis venosa) (13).

El porqué la gran suma de factores protrombóticos (unos adquiridos y otros congénitos) no han sido capaces de generar un evento trombótico detectable en la paciente es desconocido, pero refleja que pese a lo mucho avanzado en el conocimiento de la trombosis distamos de poder establecer con precisión el grado de riesgo trombofílico de un paciente determinado. Se precisarían complejos estudios de regresión multivariante que considerasen y adecuasen ponderalmente todos los factores de riesgo (puede que algunos desconocidos todavía) para poder establecer con exactitud el riesgo real de un paciente determinado. El estudio Framingham ha demostrado que algunos de los factores de riesgo cardiovascular son de carácter aditivo (3), igualmente, un reciente trabajo concluye que en individuos con anticuerpos IgG anti-cardiolipina se observa una asociación entre el número de factores de riesgo trombótico y la historia de eventos trombóticos (18). Pero: ¿también lo son los factores de riesgo trombótico venoso o arterial no incluidos en los mencionados estudios? ¿cuál podría ser el riesgo trombótico absoluto (probabilidad de desarrollar un episodio trombótico dentro de los próximos 10 años) de la paciente? Los conocimientos actuales, no nos permiten responder a estas preguntas. Pese al intenso estudio que se realiza en genética molecular de factores trombofílicos, seguimos ignorando la mayoría de los genes y polimorfismos, así como la interacciones con factores ambientales, implicados en la etiopatogenia de un proceso tan complejo como la trombosis (19-20).

Dado el riesgo potencial para la paciente se le sometió, pese a carecer de episodio trombótico alguno, a tratamiento con ácido fólico por ser hiperhomocisteinémica y antiagregante con ácido acetil salicílico.

Bibliografía

- Bauer KA, Rosendaal FR, Heit JA. Hypercoagulability: too many tests, too much conflicting data. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2002; 353-68.
- Wilkerson WR, Sane DC. Aging and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28: 555-68.
- Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland PH, Hiratzka LF. Primary Prevention of Coronary Heart Disease: Guidance From Framingham. *Circulation* 1998; 97: 1876-7.
- Ramos Salado JL, Bureo Dacal JC, Bureo Dacal P, Pérez Miranda M, Calvo Romero JM. Síndrome antifosfolipídico primario: características y evolución de una serie de 17 casos. *An Med Interna (Madrid)* 2002; 19: 226-9.
- Barbado Hernández FJ, Suárez García I, Gómez Cerezo JF, Ríos Blanco JJ, Vázquez Rodríguez. La homocisteína. ¿El factor de riesgo cardiovascular del próximo milenio? *An Med Interna (Madrid)* 2001; 18: 211-7.
- Key NS, McGlennen RC. Hyperhomocysteinemia and thrombophilia. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1367-75.
- Thomas RH. Hypercoagulability syndromes. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2433-9.
- Riccioni G, De Santis A, Cerasa V, Menna V, Di Ilio C, Schiavone C, et al. Atherosclerotic plaque formation and risk factors. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003; 16: 25-31.
- Van Cott EM, Laposata M, Prins MH. Laboratory evaluation of hypercoagulability with venous or arterial thrombosis. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1281-95.
- Rocha, Panizo C. Enfermedad tromboembólica: dímero D sí, dímero D no. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 296-7.
- Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *American Heart Association Task Force on Risk Reduction. Circulation* 1997; 96: 3243-7.
- Villegas Fernández F, Callol Sánchez L, Ríos Tejada F, Azofra García JA. Síndrome del pasajero de clase económica. *An Med Interna (Madrid)* 2002; 19: 589-93.
- Gabriel Botella F, Labiós Gómez M. Nuevos criterios para el diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa profunda de los miembros inferiores. *An Med Interna (Madrid)* 2004; 21: 400-7.
- Nordstrom M, Lindblad B, Anderson H, Bergqvist D, Kjellstrom T. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *BMJ* 1994; 308 (6933): 891-4.
- Briones A, Nauffal D, Villa P, Ángel Martínez M, Menéndez R, Perpiña M. Características clínicas prevalencia de los estados de hipercoagulabilidad en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 201-5.
- Orbe J, Montes R, Páramo JA. Papel del PAI-1 en los procesos trombóticos. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 63-9.
- Páramo Fernández JA. Diagnóstico de hipercoagulabilidad. *Rev Clin Esp.* 2001; 201: 30-2.
- Hudson M, Herr AL, Rauch J, Neville C, Chang E, Ibrahim R et al. The presence of multiple prothrombotic risk factors is associated with a higher risk of thrombosis in individuals with anticardiolipin antibodies. *J Rheumatol.* 2003; 30: 2385-91.
- Salomon O, Steinberg DM, Zivelin A, Gitel S, Dardik R, Rosenberg N, et al. Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism: prevalence and risk assessment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 511-8.
- García-Fuster MJ, Fernández C, Forner MJ, Vayá A. Estudio prospectivo de los factores de riesgo y las características clínicas de la enfermedad tromboembólica en pacientes jóvenes. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 217-9.