

Tumores selares: grosor de la capa de fibras nerviosas en tomografía de coherencia óptica de papila como factor pronóstico de recuperación visual postoperatoria

Sellar tumors: peripapillary retinal nerve fiber layer thickness on optical coherence tomography as prognosis of postoperative visual recovery

Daniela Khalilieh Y.¹, Maximiliano Feldman F.², Federica Solanes³, Pablo Villanueva G.⁴ y Cristián Salgado A.⁵

Purpose: To establish the prognostic value of the retinal nerve fiber layer thickness measured at Optical Coherence Tomography (OCT) as a predictor of visual function posterior to resection of sellar tumors. **Material and Methods:** Descriptive, retrospective study in patients undergoing microscopic transsphenoidal resection of sellar tumors with preoperative ophthalmologic evaluation (evaluation by specialist, 24-2 Sita Standard visual field (24-2 SS VF) and optic nerve head Stratus OCT) and postoperative (evaluation by specialist and 24-2 SS VF). Minimum follow-up was 3 months. For statistical analysis, Spearman and Pearson's Correlation Coefficient and linear regression was used. **Results:** A total of 18 patients were included. In the preoperative evaluation, patients had logMAR average Snellen visual acuity (VA) of 0.70 (0.15 logMAR, 0-4.0), an average mean deviation (MD) of -9.25 dB (0.4 to -30.4 dB) and a average retinal nerve fiber layer thickness of 83.7 microns (45.24 to 115.37). Postoperative evaluation of patients showed an Snellen average VA of 0.78 (0.1 logMAR, 0-1.3) and MD of 5.58 dB (2.31 -32.39 dB). A positive correlation ($r = 0.51$) between average retinal nerve fiber layer thickness and postoperative MD, less probably to improved in VF and VA with thicknesses below 80 microns. **Conclusion:** A nerve fiber layer thickness on optic nerve head Stratus OCT below 80 microns correlated with poorer visual function improvement in patients undergoing transsphenoidal resection surgery of sellar tumors.

Key words: Pituitary neoplasms, Tomography, optical coherence, Visual fields.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2016; 54 (4): 282-290

Recibido: 14/06/2016

Aceptado: 19/12/2016

Los autores no presentan ningún tipo de conflicto de interés.

¹ Residente 2º año Oftalmología Pontificia Universidad Católica de Chile.

² Oftalmólogo Hospital Sótero del Río.

³ Oftalmóloga Red Salud UC-Christus.

⁴ Neurocirujano Red Salud UC-Christus.

⁵ Neurooftalmólogo Red Salud UC-Christus, Santiago, Chile.

Introducción

Los tumores en relación al área selar pueden manifestarse de distintas maneras dependiendo principalmente de su tamaño y comportamiento endocrino. La relación anatómica de esta región con parte de la vía óptica determina que los síntomas visuales sean frecuentes, principalmente la pérdida de campo visual (CV) y disminución de agudeza visual (AV). Se han postulado distintos mecanismos de disfunción de las células ganglionares retinales en presencia de tumores selares, entre ellos se encuentran el daño mecánico por compresión directa de los axones de estas células y mecanismo isquémico por compromiso de vasos encargados de irrigar esta región de la vía óptica¹. Ventura y cols., a través de estudio electroretinográfico, documentaron la presencia de disfunción de CGR en tumores selares que aparentemente no comprimían el quiasma según Resonancia Nuclear Magnética (RNM)², sugiriendo la presencia de mecanismos de injuria adicionales al mecánico. La función visual posterior a la resección de este tipo de tumores es variable, diversos estudios han demostrado que parte del daño de la vía visual sería reversible. Durante años se ha intentado establecer factores pronósticos preoperatorios de función visual postquirúrgica. Se ha descrito mejor pronóstico para pacientes de menor edad, microadenomas (tumores menores a 1 cm), disco óptico de aspecto normal, entre otros. También se ha descrito el grado de compromiso del CV como uno de estos factores, sin embargo, se han reportado casos de importante recuperación postquirúrgica en casos de gran afectación del campo visual. Ninguna de estas variables permite prever de forma acuciosa el pronóstico visual de estos pacientes³⁻⁸. El advenimiento de la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) ha permitido el estudio de las distintas capas histológicas de la retina y tejidos subretinales, entregando información precoz y crucial para la evaluación de distintas patologías. En cuanto al estudio de la cabeza del nervio óptico y tejidos circundantes, esta técnica ha permitido estimar en micrometros (μm) el grosor de la capa de fibras de células ganglionares (CFCG), la dismi-

nución de éste en distintas patologías que afectan estas células, además de evaluar la correlación entre estos parámetros, otros exámenes como defectos del campo visual y la clínica.

En el presente estudio se pretende evaluar el valor del grosor de la capa de fibras de CGR peripapilar medida al OCT stratus preoperatoria como factor pronóstico de función visual postoperatoria medida con campo visual de Humphrey 24-2 estrategia Sita Standard (CV 24-2 SS) previo y posterior a la resección de tumores selares y supraselares. Actualmente no existen en Chile estudios que validen esta técnica como examen pronóstico de recuperación visual.

Objetivo

Establecer el valor pronóstico del grosor de la capa de fibras nerviosas de las células ganglionares retinales como factor pronóstico preoperatorio de función visual posterior a la resección de tumores de la región selar.

El objetivo secundario es el de estimar el valor de la AV preoperatoria como factor pronóstico de la función visual posterior a la resección tumoral.

Material y Método

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo en pacientes con diagnóstico de tumor selar con compromiso de la vía visual e indicación de resección tumoral de la Red de Salud UC-Christus de Chile, evaluados por un grupo multidisciplinario de especialistas médicos, desde febrero de 2011 a julio de 2014.

Los pacientes ingresaron al estudio con los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico de tumor selar o supraselar con compromiso de vía visual en algún grado previo a cirugía de resección del mismo evaluada por RNM de cerebro y/o CV, intervención realizada en la red de salud UC-Christus vía transesfenoidal microscópica, evaluación oftalmológica completa previo y posterior a la cirugía (incluye medición de AV por Snellen, visión

de colores (test de Ishihara), evaluación pupilar, fondo de ojo dilatado), evaluados con al menos un CV 24-2 SS previo a la cirugía y al menos 3 meses posterior a la intervención y un OCT stratus de papila prequirúrgico.

Además de los parámetros mencionados se constató la edad, género, tamaño y tipo tumoral, presencia de síntomas sistémicos y visuales.

El tiempo de seguimiento postquirúrgico mínimo fue de 3 meses.

Se excluyeron a aquellos pacientes con antecedente de patologías oftalmológicas que pudieran alterar la función visual.

Para el análisis estadístico sobre la correlación del grosor de CFCG al OCT stratus y AV logMAR con el defecto medio (DM) en CV 24-2 SS se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y Spearman y regresión lineal, con valor de significancia menor a 0,05.

El estudio cumplió con los principios de la declaración de Helsinki.

Resultados

De un total de 27 pacientes con diagnóstico de tumor selar o supraselar, 9 fueron excluidos por no haberse sometido a cirugía de resección tumoral y haberse tratado médicamente o por haber abandonado el estudio. Los 18 (66,7%) pacientes restantes

requirieron cirugía transesfenoidal para resección de tumor selar y continuaron el seguimiento por al menos 3 meses, de ellos 4 (22,2%) requirieron someterse a una segunda intervención quirúrgica.

La edad promedio fue de 46 años, 11 (61%) fueron mujeres y 7 (39%) hombres.

Diez pacientes (54%) refirieron síntomas visuales, de estos 63% refirieron disminución de AV con corrección, 19% disminución del campo visual y 19% diplopia.

Los tipos de tumor reseçados fueron en un 78% macroadenomas no funcionantes, en un 17% secretores de hormona del crecimiento y un 6% prolactinomas.

En la evaluación prequirúrgica los pacientes presentaron AV en Snellen promedio de 0,70 (rango 0,0001-1,0) en Snellen (logMAR promedio de 0,15 con rango 0,0-4,0), una desviación media promedio (DM) de -9,25 db (rango 0,4 a -30,4 dB) en CV 24-2 SS y un grosor de capa de fibras de células ganglionares de 83,7 μ m promedio (rango 45,24 a 115,37 μ m). En la evaluación postoperatoria los pacientes presentaron AV promedio de AV promedio en Snellen de 0,78 con un rango de 0,05-1,0 (logMAR 0,1 con rango de 0-1,3) y una DM promedio de -5,58 dB (rango 2,31-32,39 dB) al CV 24-2 SS.

El resumen de estos resultados se muestra en Tabla 1.

Tabla 1. Datos demográficos y oftalmológicos de los pacientes pre y post resección de tumor

Características	n	Promedio	Rangos
Pacientes incluidos	18		
Pacientes reoperados	4		
Edad (años)		46,4	24-71
Género (M:H)	11:7		
Desviación media (DM) preoperatoria (dB)		-9,25	0,4,-30,4
Agudeza visual preoperatoria logMAR (Snellen)		0,15 (0,7)	0-4 (0,0001-1,0)
Desviación media (DM) postoperatoria (dB)		-5,58	2,31 a -32,39
Agudeza visual postoperatoria (Snellen)		0,78	0,05 a 1,0
Grosor capa de fibras (μ m)		83,7	45,24-115,37
Tiempo previo al diagnóstico (meses)		31,14	0,25 a 84
Tamaño tumoral en mayor eje (cm)		3,0	1,7-5,1

En cuanto a los defectos del CV, un 22% presentaban CV normales, un 47% hemianopsias temporales, 19% cuadrantopsia temporal superior bilateral, 6% cuadrantopsia temporal inferior, 3% depresión difusa y 3% defecto altitudinal superior.

Se analizó la AV preoperatoria y el grosor de la CFG en relación al DM del campo visual postquirúrgico. En cuanto al grosor de la CFG se encontró una correlación positiva ($r^2 = 0,51$) entre éste y la DM postoperatoria, con tendencia a la menor

mejoría del CV y AV postquirúrgicos con grosores bajo 80 μm . Resultados graficado en Figura 1.

En relación a la AV preoperatoria se observó una tendencia de menor recuperación postoperatoria del CV en pacientes con AV logMAR preoperatoria sobre 0,3 (bajo 0,5 de Snellen) (coeficiente de correlación de Spearman rho $-0,515$ p 0,01). Resultado graficado en Figura 2.

A continuación se presentan dos ejemplos representativos sobre lo expuesto.

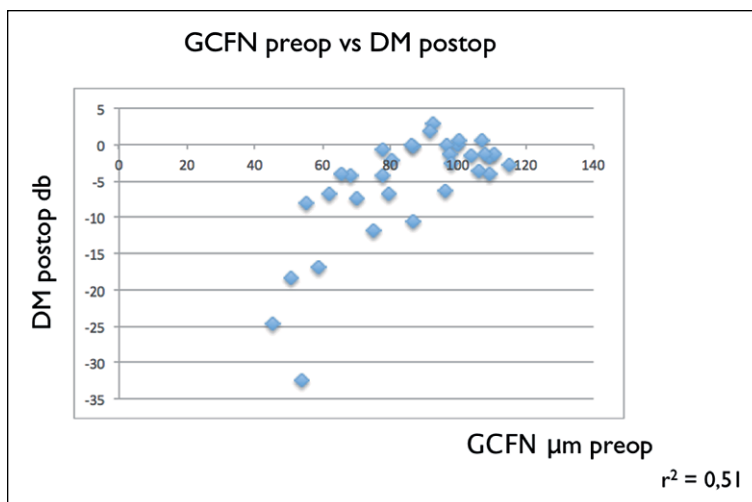


Figura 1. Correlación entre grosor de capa de fibras nerviosas en OCT vs DM en campo visual postoperatorio.

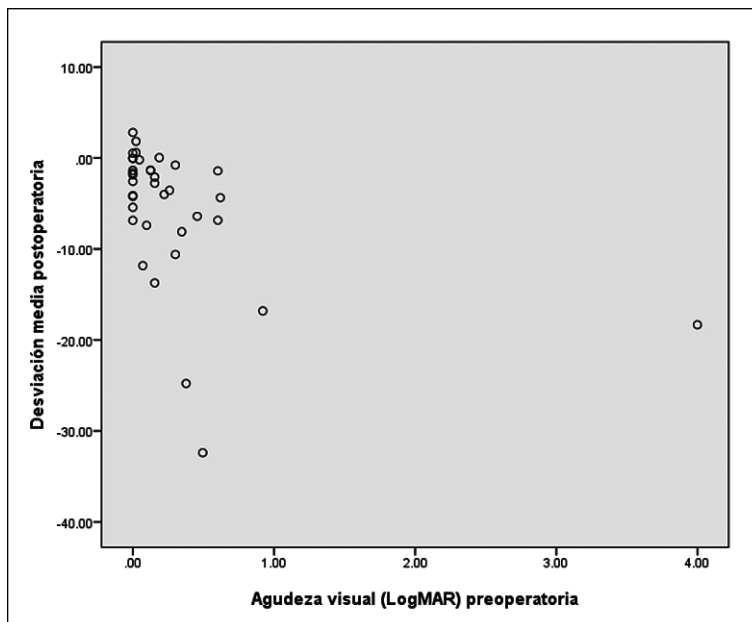


Figura 2. Correlación entre AV preoperatoria y DM en CV postoperatorio. Coeficiente de Spearman rho $-0,515$ p 0,01.

El primer caso trata de un paciente de sexo masculino de 32 años, sin antecedentes mórbidos relevantes, que consulta en Servicio de Neurología por cuadro de cefalea progresiva de 1 mes de evolución. Además refiere disminución de agudeza visual progresiva bilateral, mayor en ojo derecho. Se solicitó RNM de cerebro y troncoencéfalo con contraste que mostró un macroadenoma hipofisario de 2,2 x 2,8 x 3,1 cm de diámetros con invasión a seno cavernoso y compresión de nervios ópticos. Es derivado al Servicio de Oftalmología de la Red de Salud UC-Christus para evaluación por especialista, al examen oftalmológico destaca AV con corrección de 0,4 en Snellen (logMAR 0,4) en ojo derecho (OD) y 0,9 (logMAR 0,1) en ojo izquierdo (OI), motilidad completa, pupilas isocóricas, reactivas con reflejo fotomotor levemente disminuido a derecha, sin defecto pupilar aferente relativo, campo visual por confrontación normal, test de Ishihara normal, sin evidencias de compromiso del nervio V. Al fondo de ojo con pupilas dilatadas destacan papilas de aspecto normal. Se realizó CV

24-2 SS (Figura 3A) confiable, que muestra en OD una hemianopsia temporal y DM de -14,94 dB y en OI defecto temporal superior y DM de -6,69 dB y OCT stratus de papilas con grosor CFN promedio en OD de 96,09 μm (grosos en μm en cuadrante superior de 103, temporal de 78, inferior de 142 y nasal de 62) y en OI de 115,37 μm (grosos en μm por cuadrantes superior de 132, temporal de 71, inferior de 150 y nasal de 108) (Figura 3B).

Se realizó resección transesfenoidal del tumor y vuelve a control a las 15 semanas, al examen oftalmológico destaca AV en Snellen con corrección en ojo derecho de 0,7 (0,19 logMAR) y 1,0 en ojo izquierdo (0,0 logMAR) y trae resultado de nuevo CV 24-2 SS, que muestra OD con leve defecto de cuadrante superotemporal y DM de -6,4 dB y OI sin defectos localizados con DM de -2,77 dB (Figura 3C).

El segundo caso trata de un paciente de sexo masculino de 53 años de edad, sin antecedentes mórbidos relevantes, que consulta en otro centro asistencial por pérdida progresiva de campo visual,

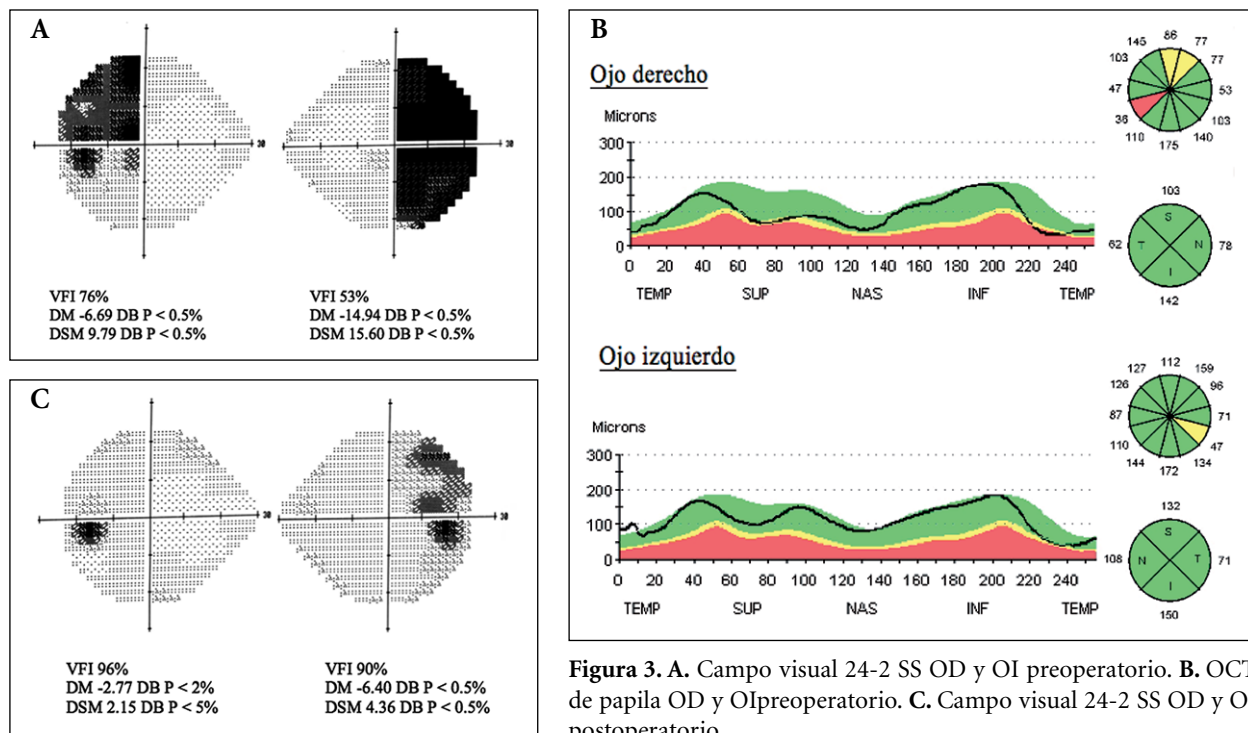


Figura 3. A. Campo visual 24-2 SS OD y OI preoperatorio. B. OCT de papila OD y OI preoperatorio. C. Campo visual 24-2 SS OD y OI postoperatorio.

mayor en OI. Es estudiado con RNM de cerebro y troncoencéfalo con contraste que muestra macroadenoma hipofisiario con compromiso de vía visual y posteriormente es derivado a Red de Salud UC-Christus para manejo. Es evaluado por Oftalmología, al examen oftalmológico destaca AV con corrección en Snellen de 0,5 (logMAR 0,3) en OD y 0,001 (logMAR 3,0) en OI, pupilas isocóricas, reactividad disminuida y con defecto pupilar aferente relativo en OI. Al fondo de ojo con pupila dilatada se observan papilas con leve palidez de reborde temporal, por lo demás de aspecto conservado.

Trae CV 24-2 SS (Figura 4A) que muestra hemianopsia bitemporal que atraviesa línea media horizontal en ojo derecho con DM de -10,83 dB en OD y -23,74 en OI. Se realiza OCT stratus de papilas (Figura 4B) que muestra grosor de capa de fibras promedio de 55 micras en OD y 51 micras en OI.

Fue sometido a nueva resección de la lesión en dos ocasiones, una vía transesfenoidal y la última vía craneotomía dado el difícil acceso.

En control postoperatorio destaca AV en Snellen de 0,4 en OD (logMAR 0,4) y de 0,05 (logMAR 1,3) en OI, nuevo CV 24-2 SS (Figura 4C) que muestra defectos similares a los descritos, con DM de -8,10 dB y -18,33 dB para OD y OI respectivamente.

Discusión

No es infrecuente que la primera manifestación de un tumor selar sea un defecto del campo visual, examen muchas veces solicitado en estudio de otras patologías. El defecto clásicamente descrito para tumores en relación a la región selar es la hemianopsia bitemporal, sin embargo, estos varían de acuerdo a la localización específica del quiasma óptico y a la morfología del tumor. Si bien clásicamente se describe el quiasma en el centro de la region selar, sólo en un 12% de los casos es así, siendo la localización más constante (80%) la del tercio posterior selar. En nuestro estudio, se

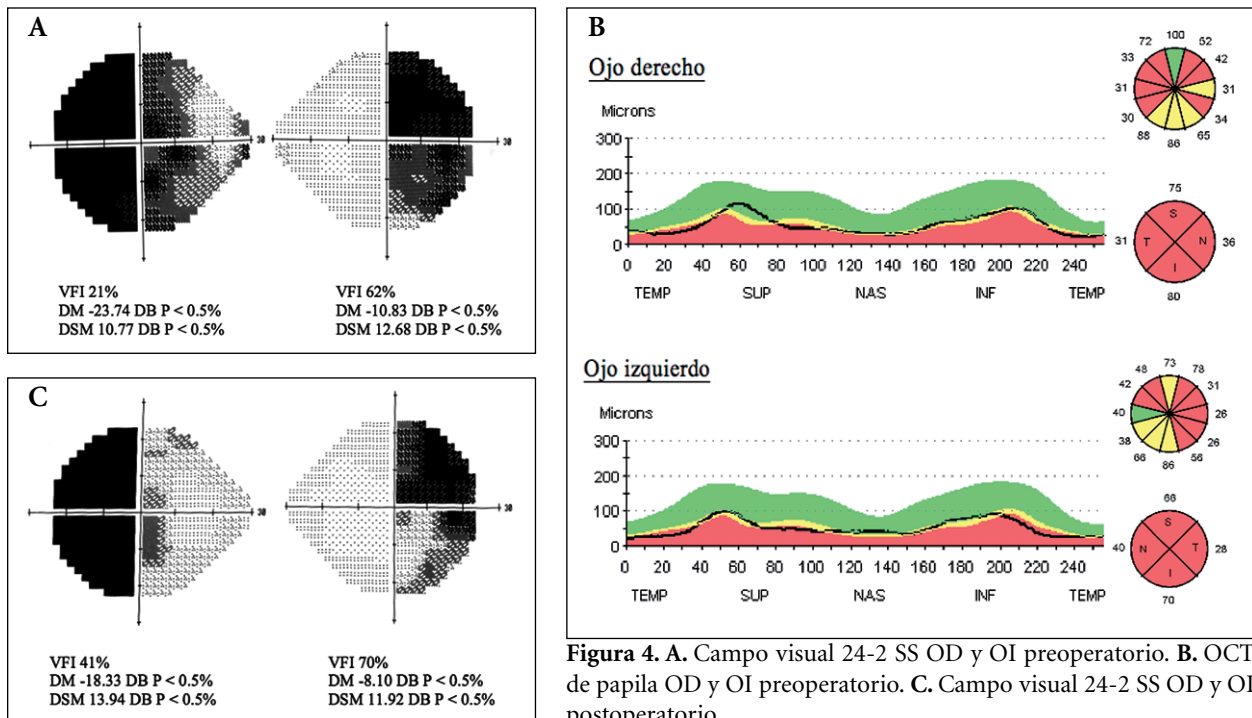


Figura 4. A. Campo visual 24-2 SS OD y OI preoperatorio. B. OCT de papila OD y OI preoperatorio. C. Campo visual 24-2 SS OD y OI postoperatorio.

encontraron variadas alteraciones campimétricas. En base a esto, es importante siempre descartar lesiones compresivas incluso si el CV no muestra patrón característico, si bien las fibras cruzadas son las primeras en comprometerse, un tumor de mayor tamaño pudiera comprometer también las fibras no cruzadas, importante a tener en cuenta sobre todo por tratarse de una patología en que el diagnóstico precoz y manejo adecuado determina parte importante del pronóstico visual y vital del paciente.

La medición de grosor de CFCG, a través de OCT stratus, se ha usado con anterioridad en otras poblaciones para evaluar pronóstico visual. Esta herramienta proporciona una medición cuantitativa y objetiva, que requiere poca cooperación por parte del paciente, es reproducible, rápida, no invasiva, ampliamente disponible y relativamente de bajo costo.

Estudios previos han determinado que un adelgazamiento del grosor de CFCG se correlaciona con una pobre recuperación visual posterior a la resección de tumores selar^{9,10}, siendo más potente la asociación con las fibras inferiores¹⁰ y temporales¹¹. En nuestro estudio un grosor menor a 80 μm se correlacionó de forma importante con una pobre recuperación visual, sin haber analizado la potencia de la asociación por cuadrante.

Estudios previos muestran que una agudeza visual prequirúrgica en Snellen menor de 0,2 (0,7 logMAR) sería factor pronóstico de mala recuperación visual¹². En nuestro estudio, hubo tendencia a menor recuperación visual con AV bajo 0,5 en Snellen (logMAR sobre 0,3), sin embargo, es necesario realizar estudios en series de mayor número de pacientes para establecer con claridad esta asociación. Esta observación propone que es esperable tener daño irreversible aún cuando la AV no se ha visto tan comprometida, pues la agudeza visual sólo refleja la función de las fibras en relación a la fóvea, y por lo tanto, el CV mostraría más fielmente el daño, y por lo tanto, también sería mejor predictor de recuperación.

En cuanto a los cambios del disco óptico y tejido circundante, es importante tener en cuenta que estos son previos a los defectos reflejados en

el CV de Humphrey, sin embargo, la evaluación al fondo de ojo es subjetiva y muchas veces difícil de establecer para los no especialistas. Ortiz-Pérez y cols.¹¹, revisaron las manifestaciones neurooftalmológicas más frecuentes en tumores hipofisarios y determinaron que lo más frecuente en cuanto a la evaluación fundoscópica de la papila es que esta sea normal, sin embargo, pueden verse algunos signos secundarios al daño de la CFCG como atrofia difusa o atrofia en banda por pérdida de la retina nasal a la fóvea o a hipertensión endocraneana, reflejado en papiledema¹¹. Este hecho otorga otro punto a favor de la realización de estudio con OCT en pacientes con tumores de la región selar, pues permitiría diagnóstico precoz de compromiso secundario de la vía óptica.

Como limitaciones del estudio, es importante recalcar que presenta las desventajas propias de un estudio retrospectivo; no fue posible realizar la evaluación de los parámetros clínicos por parte del mismo observador, estos no fueron ciegos. No fue posible obtener los resultados de imágenes postoperatorias de todos los pacientes y por lo tanto, no se evaluó el cambio en el efecto compresivo del tumor sobre la vía visual posterior a la cirugía, la presencia de tumor residual podría perpetuar la alteración de la función visual y por lo tanto, influir en la correlación encontrada.

Es importante destacar que se utilizó campimetría automatizada de Humphrey 24-2 por permitir cuantificar la magnitud del defecto de CV, y por lo tanto, de los cambios de éste posteriores a la cirugía, sin embargo, esta herramienta presenta algunas desventajas, entre éstas la menor sensibilidad para detectar defectos periféricos iniciales, lo que podría alterar los resultados obtenidos.

Por último, es importante recordar que los tumores de la región selar tienen importante significancia en cuanto a morbimortalidad, el tratamiento multidisciplinario, precoz y activo de esta patología se establece algunas veces independiente del daño visual y por lo tanto, en estos casos la conducta es independiente del pronóstico visual del paciente, sin embargo, en muchas ocasiones la única indicación de resección de la lesión está dada por el compromiso visual que presenta el paciente,

haciéndose aún más relevante una adecuada evaluación oftalmológica.

Conclusiones

La agudeza visual y el grosor de la CFCG en OCT stratus previo a cirugía de resección en pacientes con tumor selar o supraselar son factores a considerar en el pronóstico de función visual

posterior a la cirugía. Una capa de fibras nerviosas bajo 80 μm al OCT stratus y una agudeza visual logMAR sobre 0,3 (bajo 0,5 en Snellen) se relacionan con menor mejoría visual. Por lo expuesto, recomendamos la realización de CV 24-2 SS y OCT preoperatorio a los pacientes que serán sometidos a cirugía de tumores selares y así poder discutir con el paciente y su familia los alcances de la cirugía en términos de recuperabilidad de la función visual.

Resumen

Propósito: Establecer el valor pronóstico del grosor peripapilar de la capa de fibras de las células ganglionares (CFCG) cuantificado a la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) como factor pronóstico visual posterior a la resección de tumores selares. **Material y Método:** Estudio descriptivo, retrospectivo en pacientes sometidos a resección transesfenoidal microscópica de tumores selares con evaluación oftalmológica preoperatoria (evaluación por especialista, campo visual 24 Sita Standard (CV 24-2 SS) y OCT Stratus de papila) y postoperatoria (evaluación por especialista y CV 24-2 SS). El seguimiento mínimo fue de 3 meses. Para el análisis estadístico se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y Spearman, y regresión lineal. **Resultados principales:** Se incluyó un total de 18 pacientes. En la evaluación prequirúrgica los pacientes presentaron agudeza visual (AV) promedio de 0,70 en Snellen (0,15 en logMAR, rango 0-4 logMAR), una desviación media (DM) promedio de -9,25 dB (0,4 a -30,4 dB) y un grosor de CFCG de 83,7 μm promedio (45,24 a 115,37 μm). En la evaluación postoperatoria los pacientes presentaron AV promedio de 0,78 Snellen (0,1 logMAR, rango 0-1,3) y una DM promedio de -5,58 dB (2,31, -32,39 dB). Se encontró una correlación positiva ($r_2 = 0,51$) entre el grosor de CFCG y la DM postoperatoria, con tendencia a la menor mejoría del CV y AV con grosores bajo 80 μm . **Conclusión:** Una capa de fibras nerviosas bajo 80 μm al OCT Stratus se correlacionó con menor mejoría visual postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía transesfenoidal de tumores selares.

Palabras clave: Tumores selares, tomografía de coherencia óptica, campo visual.

Referencias bibliográficas

1. Bergland R, Bronsor R. The arterial supply of the human optic chiasm. *J Neurosurg* 1969; 31 (3): 327-34.
2. Ventura L, Venzara F, Porciatti V. Reversible dysfunction of retinal ganglion cells in non-secreting pituitary tumors. *Doc Ophthalmol* 2009; 118 (2): 155-62.
3. Cohen AR, Cooper PR, Kupersmith MJ, Flamm ES, Ranso-Hoff J. Visual recovery after transphenoidal removal of pituitary adenomas. *Neurosurgery* 1985; 17: 446-52.
4. Gnanalingham KK, Bhattacharjee S, Pennington R, Ng J, Mendoza N. The time course of visual field recovery following transphenoidal surgery for pituitary adenomas: predictive factors for a good outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 415-9.
5. Marcus M, Vitale S, Calvert PC, Miller NR. Visual

- parameters in patients with pituitary adenoma before and after transsphenoidal surgery. *Aust N Z J Ophthalmol* 1991; 19: 111-8.
6. Sullivan LJ, O'Day J, McNeill P. Visual outcomes of pituitary adenoma surgery. St. Vincent's Hospital 1968-1987. *J Clin Neuroophthalmol* 1991; 11: 262-7.
 7. Findlay G, McFadzean RM, Teasdale G. Recovery of vision following treatment of pituitary tumors; application of a new system of assessment to patients treated by transsphenoidal operation. *Acta Neurochir (Wien)* 1983; 68: 175-86.
 8. Moon C, Hwang S, Kim B, Ohn Y, Park T. Visual Prognostic Value of Optical Coherence Tomography and Photopic Negative Response in Chiasmal Compression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52 (11): 8527-33.
 9. Danesh-Meyer HV, Papchenko T, Savino PJ, Law A, Evans J, Gambie G. *In vivo* retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography predicts visual recovery after surgery for parachiasmal tumors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 1879-85.
 10. Jacob M, Raverot G, Jouanneau E, Borson-Chazot F, Perrin G, Rabilloud M, *et al.* Predicting visual outcome after treatment of pituitary adenomas with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 64-70.
 11. Ortiz-Pérez S, Sánchez B, Molina J, Adán A. Manifestaciones neurooftalmológicas de los adenomas hipofisarios. Valor de la tomografía de coherencia óptica. *Rev Neurol* 2009; 48 (2): 85-90.
 12. Chhabra VS, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of pituitary tumors. *Compr Ophthalmol Update* 2006; 7 (5): 225-40; discussion 241-2.

Correspondencia:
 Cristián Salgado Alarcón
 Teléfono: 62361998
 E-mail: csalgado@med.puc.cl