

DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN PACIENTES CON SINTOMATOLOGÍA PROSTÁTICA MEDIANTE TACTO RECTAL, ANTÍGENO ESPECÍFICO PROSTÁTICO, ECOGRAFÍA TUMORRECTAL Y DENSIDAD-PSA

R. MINGUEZ MARTINEZ, A. FERNANDEZ BORRELL, F. GOMEZ SANCHA,
C. RUIZ ZARATE, F. TEBA DEL PINO, J.C. ROMERO TEJADA,
R. ARELLANO GAÑAN, I. PEREIRA SANZ

Servicio de Urología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

PALABRAS CLAVE:

Cáncer de próstata. Diagnóstico precoz. Tacto rectal. PSA. Ecografía transrectal. DPSA.

KEY WORDS:

Prostate cancer. Early diagnosis. Digital rectal examination. PSA. Transrectal ultrasound. DPSA.

Actas Urol Esp 23 (8): 688-693, 1999

RESUMEN

Presentamos nuestra experiencia en el diagnóstico precoz del Ca. de próstata en pacientes con sintomatología de prostatismo. En el periodo de un año (96-97) se han biopsiado a 316 pacientes en base a criterios definidos en el algoritmo diagnóstico por nosotros utilizado: TR sospechoso y/o PSA ≥ 10 ngr/ml y en pacientes con PSA entre 4 y 10 ngr/ml cuando la Eco TR era sospechosa o bien la DPSA era $\geq 0,15$. Hemos diagnosticado 136 Ca. de próstata (43%) con una relación biopsia \pm de 1: 1,32.

Concluimos que el diagnóstico precoz en población seleccionada es útil presentando un buen rendimiento diagnóstico. Que el algoritmo diagnóstico utilizado es más que aceptable, con un 43% de biopsias positivas y una buena proporción entre biopsia \pm y que la DPSA con punto de corte en 0,15 es un buen método para mejorar la utilidad del PSA en pacientes dentro de la banda problemática de PSA entre 4 y 10 ngr/ml.

ABSTRACT

Presentation of our experience of the early diagnosis of prostate cancer in patients with signs and symptoms of prostatism. Over a one year period (96-97), 316 patients underwent biopsy based on clearly defined criteria according to the diagnostic algorithm used in our centre: suspicious DRE and/or PSA ≥ 10 ng/mL, and in patients with PSA between 4 and 10 ng/mL in the presence of suspicious TRU or when DPSA was ≥ 0.15 . The ratio of the 136 (43%) prostate cancer diagnosed relative to biopsy \pm was 1:1.32.

It is concluded that early diagnosis in a selected population is useful and shows good diagnostic yield. The diagnostic algorithm used is more than acceptable with 43% positive biopsies and a good ratio between biopsy \pm . With a cutoff of 0.15 DPSA is a good method to improve PSA significance in patients in the difficult PSA range of 4 to 10 ng/mL.

Es por todos conocido que el Cáncer de Próstata (Ca.P) es en la actualidad la neoplasia maligna más frecuente en el varón y la segunda causa de muerte por cáncer después del de pulmón. En U.S.A. en 1996 se han diagnosticado 317.00 nuevos casos de Ca.P y se han producido 41.400 muertes por el citado cáncer.

El aumento tan acusado en la incidencia del Ca.P registrado en las dos últimas décadas ha sido debido fundamentalmente al advenimiento del PSA, cuya fiabilidad y facilidad de realización ha estimulado el que se lleven a cabo multitud de programas tanto de screening como de detección precoz; sin olvidar el aumento de longevidad que condiciona una mayor riesgo de desarrollar un Ca.P clínicamente aparente^{2,3}. Datos recientes sugieren no obstante que la incidencia de esta patología se puede estabilizar o incluso disminuir ligeramente⁴.

Respecto a los programas de screening la controversia continúa. Los que lo apoyan enfatizan la elevada mortalidad y morbilidad asociada a la Ca.P y argumentan que hay suficiente evidencia experimental que demuestra que la intervención radical en pacientes en estadios iniciales es muy superior, en cuanto a supervivencia se refiere, a los tratamientos conservadores^{5,6}.

Por el contrario los que se oponen a ellos se apoyan en la escasa evidencia experimental que sustenta el hecho de que la detección y el tratamiento precoz de la enfermedad disminuya significativamente la mortalidad causa-específica, además apuntan la circunstancia de la elevada morbilidad asociada a los tratamientos actuales y concluyen que los programas de screening adolecen de ética, debido a la elevada probabilidad de que reporten más daños que beneficios⁷⁻⁹.

En nuestro Centro, no llevamos a cabo programas de screening, pero sí de diagnóstico precoz mediante tacto rectal (TR), PSA, y ecografía transrectal (ETR), en pacientes que acuden a consulta por sintomatología de prostatismo según algoritmo diagnóstico que luego describiremos.

Aunque los ensayos prospectivos randomizados que se están llevando a cabo respecto a si la detección precoz (PLCO) o el tratamiento (PIVOT) del Ca.P localizado disminuirán el índice de mortalidad de esta enfermedad, no se han completado y aún faltan más de 10 años para ello^{10,11}, noso-

tros como la mayoría de los autores estamos de acuerdo en que los Ca.P órgano-confinados en varones sanos y con expectativa de vida de más de 10 años son potencialmente curables y deben ser tratados con terapias radicales¹²⁻¹⁵.

En este trabajo presentamos los resultados obtenidos en 316 biopsias transrectales ecodirigidas realizadas en nuestro centro durante los años 1996 y 1997 en el seno de nuestro programa de detección precoz del Ca.P.

MATERIAL Y MÉTODO

El algoritmo que utilizamos para el diagnóstico precoz del Ca.P se muestra en la Figura 1.

A todos los pacientes que acuden a consulta por sintomatología de prostatismo, se les realiza de forma sistemática un tacto rectal (TR) y una determinación de PSA (E.I.A. de Abbott). Si el TR es sospechoso y/o el PSA es mayor o igual a 10 ngr/ml se realiza una biopsia transrectal ecodirigida sextante y de el/los nódulos hipoeicos que puedan aparecer en la Eco TR y nos parezcan sospechosos.

Si el PSA está entre 4 y 10 ngr/ml (TR siempre negativo) se hace una EcoTR, si ésta nos parece sospechosa se realiza biopsia prostática ecodirigida sextante y de del/los nódulos sospechosos. Si la EcoTR es negativa usamos la densidad de PSA ó DPSA (PSA/vol. Prostático) con punto de corte en 0,15 para mejorar la utilidad del PSA para diferenciar entre HBP y Ca.P en esta banda problemática del PSA. Si la DPSA es mayor o igual a 0,15 se realizan biopsias sextantes de la próstata. Por el contrario si la DPSA es inferior a 0,15 se vigila al paciente con TR y PSA periódicos cada 3 meses inicialmente y luego cada 6 meses.

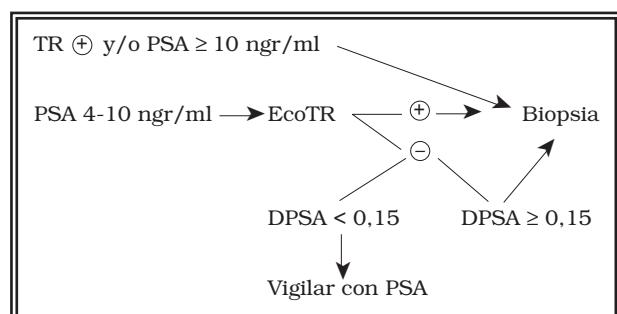


FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico.

El volumen prostático se ha medido utilizando un Ecógrafo Siemens Toshiba SAL-778, con una sonda transrectal de 5 Mhz y un dispositivo automático de biopsia de 18 gauge.

Los análisis estadísticos se han realizado mediante los test de Chi-cuadrado y U. de Mann-Whitney para el análisis de significación estadística.

RESULTADOS

El número total de pacientes biopsiados entre Enero del 96 y Diciembre del 97 fue de 316, con edades comprendidas entre los 49-88 años, una mediana de edad de 70 años y una distribución según edades de: 7% < 60 años; 39,8% entre 60-70 años, 39,9% entre 70-80 años y un 13,3% > 80 años.

Los volúmenes prostáticos oscilaron entre 9,6 a 243 cc con una mediana de 42 cc. Los valores del PSA oscilaron entre 0,3 y 13.040 con una mediana de 13 ngr/ml. Los valores de DPSA oscilaron entre 0,009 a 140 con una mediana de 0,28 (Tabla I).

El número de biopsias positivas fue de 136 (43%) y el de negativas de 180 (57%). De este dato se deduce que en nuestro medio la proporción de biopsias ± es de 1:1,32.

Referente a la distribución de frecuencia de Ca.P con respecto a la edad se encontró que del total de biopsias positivas el 64% se dio en pacientes con más de 70 años y el 36% restante en pacientes menores de 70 años. La distribución de frecuencia del Ca.P en los sucesivos grupos etáreos fue creciente y estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) (Tabla II).

En la Tabla III podemos ver los distintos parámetros que definen la validez como prueba del TR, PSA con puntos de corte en 4 y 10 ngr/ml y la EcoTR (Tabla III).

TABLA I

VALORES MÁXIMOS, MÍNIMOS Y MEDIANA DE EDAD, VOLUMEN, PSA Y DPSA

n = 316	Mínima	Máxima	Mediana
Edad (años)	49	88	70
Volumen (cc)	9,6	243	42
PSA (ngr/ml)	0,3	13.040	13
DPSA	0,009	140	0,28

TABLA II

PROPORCIÓN DE Ca.P DISTRIBUIDOS POR INTERVALOS DE EDAD

Edad (años)	Nº total pacientes	Nº biopsias positivas	Fr. relativa en %
50-59	22	6	27,3
60-69	126	43	34,1
70-79	126	60	47,8
> 80	42	27	64,3

TABLA III

VALIDEZ DIAGNÓSTICA DEL TR, PSA Y EcoTR

	TR	PSA 4 ngr/ml	PSA 10 ngr/ml	EcoTR
Sensib.	81,61%	98,5%	79,3%	84,2%
Especif.	62,28%	17%	52,3%	53,7%
V.P.P.	62,7%	47,7%	50%	57,7%
V.P.N.	81,3%	93,8%	76,7%	81,9%
	p < 0,00001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001

Con respecto a la distribución de Ca.P en relación al PSA como parámetros aislados podemos ver en la Tabla IV que para valores inferiores a 4 ngr/ml sólo el 6,3% de los pacientes presento Ca.P, mientras que para rangos entre 4 a 10 ngr/ml fueron del 29,5% y para valores de más de 10 ngr/ml fueron del 56%. De nuevo la distribución de frecuencia del cáncer para los distintos valores del PSA fue creciente y estadísticamente significativa, $p < 0,0001$ (Tabla IV).

Al analizar la frecuencia del Ca.P en relación al TR y PSA combinados, observamos que en nuestra muestra no se identificó ningún cáncer en pacientes con TR negativo, y el valor del PSA < 4 ngr/ml, como se muestra en la Tabla V, al igual

TABLA IV

PROPORCIÓN DE Ca.P DISTRIBUIDOS POR INTERVALOS DE PSA ($P < 0,0001$)

PSA	Nº pacientes	Ca.P %
< 4 ngr/ml	32	2 (6,3%)
4-10 ngr/ml	88	26 (29,5%)
> 10 ngr/ml	191	107 (56%)

TABLA V

PROPORCIÓN DE Ca.P (%) DISTRIBUIDOS
POR INTERVALOS DE PSA Y TR

PSA (ngr/ml)	TR+	Tr-	p
< 4	7,4%	Ninguno	No signif.
4-10	51,5%	16,4%	0,0004
> 10	79,1%	21,6%	< 0,00001

que se puede observar que la mayor frecuencia de detección de Ca.P se obtiene cuando ambos parámetros se suman (Tabla V).

Mostramos, a continuación, la validez diagnóstica de las distintas combinaciones de los parámetros usados en el algoritmo diagnóstico para la detección precoz del Ca.P (únicamente en caso de positividad de los test; TR + PSA > 4 y Eco +) (Tabla VI).

Del número total de pacientes, 57 (18,03%) presentaron TR negativo y PSA entre 4 y 10 ngr/ml. De éstos se realizó biopsia prostática a 48 en baso a los criterios definidos anteriormente en el algoritmo diagnóstico, y la distribución de CA.P fue como se indica en la Tabla VII.

De forma, que en estos 48 pacientes la indicación de biopsia prostática fue debida a: EcoTR sospechosa en 11 casos (22,9%), encontrándose 1 solo Ca.P (2,08%); DPSA mayor o igual a 0,15, 22 casos (45,8%) encontrándose 5 Ca.P (10,4%); y Eco TR sospechosa y DPSA mayor o igual a 0,15, 12 casos (25%) encontrándose 3 Ca.P (6,25%).

Atendiendo a la DPSA con punto de corte en 0,15 como parámetro utilizado para mejorar la utilidad del PSA a la hora de discernir entre HBP y Ca.P en la banda problemática de PSA, observamos que de 37 pacientes biopsiados por presentar una DPSA mayor o igual a 0,15, 8 (21,62%) tení-

an Ca.P y que 29 (78,37%) tuvieron biopsia negativa. Por el contrario sólo 1 paciente con DPSA < 0,15 resultó tener Ca.P (Tabla VIII).

Obteniéndose de estos datos una sensibilidad del 88,88%, una especificidad del 25,64%, un VPP del 21,62% y un VPN del 90,90%.

DISCUSIÓN

Como se refleja en los resultados, el porcentaje de biopsias positivas encontradas según el algoritmo de diagnóstico precoz utilizado fue del 43%, similar al publicado por otros autores¹⁸⁻²⁰. Siendo la proporción biopsias ± de 1:1,32, cifra inferior a la referida por otros autores^{6,11,16}, si bien a este respecto debemos recordar que nuestra muestra está constituida por pacientes seleccionados (sintomatología prostática), y no por población asintomática que sería la que tomaría parte en los programas de screening.

De las múltiples publicaciones, tanto sobre screening como sobre diagnóstico precoz¹⁶⁻¹⁹, se deduce que la asociación de TR y PSA parece ser la que aporta mejor rendimiento tanto en cuanto a relación coste/eficacia, como a facilidad de realización así como de aceptación por parte de la población tanto sintomática como asintomática. En nuestra casuística comprobamos este hecho, ya que de los 136 Ca.P diagnosticados, únicamente (23,52%) lo fueron por alguno de los dos métodos de forma aislada.

Los valores por nosotros obtenidos en cuanto a sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del TR, PSA y EcoTR son similares a los asignados por la literatura^{6,16,18,19}, haciendo una salvedad con respecto al PSA de 4 ngr/ml en el que objetivamos un aumento de la sensibilidad en detrimento de la especificidad, que como ya ha sido comentado por

TABLA VI

VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LAS DISTINTAS COMBINACIONES DE LOS PARÁMETROS DEL ALGORITMO DIAGNÓSTICO

	TR+ PSA 4 ngr/ml	TR+ PSA 10 ngr/ml	TR+ EcoTR+	TR+Eco+ PSA 4 ngr/	TR+Eco+ PSA 10 ngr
Senbib.	79,4%	66,9%	70,6%	69,1%	59,6%
Especif.	77,8%	86,7%	82,2%	87,2%	91,7%
V.P.P.	73%	79,1%	70,5%	80,3%	84,4%
V.P.N.	83,3%	77,6%	78,7%	78,9%	75%

TABLA VII

DISTRIBUCIÓN DE Ca.P DIAGNOSTICADOS
POR EcoTR+ Y/O DPSA $\geq 0,15$

n = 48	EcoTR+	DPSA $\geq 0,15$	Eco+DPSA $\geq 0,15$
Biopsia +	1 (2,08)	5 (10,4%)	3 (6,25%)
Biopsia -	10	17	12

TABLA VIII

DISTRIBUCIÓN DE Ca.P DIAGNOSTICADO
POR DPSA $\geq 0,15$

	DPSA $\geq 0,15$	DPSA $\geq 0,15$	
Biopsia +	8	1	
Biopsia -	28	10	
Total	36	11	n = 47

otros autores¹⁹ puede ser en parte debido a la composición de nuestra población, es decir pacientes con sintomatología de prostatismo en los que la elevación del PSA sea en parte debida probablemente a su hipertrofia prostática benigna; recordemos que aproximadamente un 25% de los pacientes con HBP van a tener un PSA > 4 ngr/ml.

Está claro que el objetivo fundamental tanto de los programas de screening como de diagnóstico precoz es diagnosticar los Ca.P en estadios iniciales (órgano-confinados) pues son estos los que realmente más posibilidades de curación tienen con un tratamiento radical. Si tenemos en cuenta que según Partin et al.²¹ los pacientes con PSA mayor de 10 ngr/ml tienen un riesgo de padecer Ca.P extracapsular en un 77% de los casos, es obvio que la indicación de realizar biopsias a pacientes con TR sospechoso y/o PSA > 10 ngr/ml está clara. El problema se nos plantea en aquellos pacientes con TR normal y PSA entre 4 y 10 ngr/ml (18% de nuestra población). En la actualidad muchos grupos optan por biopsiar a todos los pacientes que presenten un PSA > 4 ngr/ml, con lo que obvian el mencionado problema, pero a expensas de realizar un elevado número de biopsias innecesarias, empeorando la relación biopsias ± con todo lo que ello comporta, no sólo respecto a la relación coste/eficacia de la prueba sino también en cuanto al aumento de la morbilidad ya que la biopsia prostática es un procedimiento invasivo y no exento de complicaciones²².

Para intentar mejorar la utilidad del PSA en estos pacientes problema en el sentido de distinguir entre HBP y Ca.P y así afinar más a la hora de indicar la realización de la biopsia prostática, se han ideado múltiples conceptos como la densidad del PSA (DPSA), PSA velocidad (PSAV), el índice de PSA o la predicción de PSA considerado como normal para un determinado volumen prostático, la densidad de PSA del adenoma, el PSA ajustado a la edad y últimamente la determinación del PSA libre y su relación con respecto al PSA total, todavía en fase de evaluación clínica en cuanto a efectividad y establecimiento del punto de corte óptimo, pero que parece por lo publicado hasta el momento tener mejores resultados que todos los demás parámetros hasta ahora ideados.

Nosotros hemos utilizado el concepto de DPSA ideado por Benson et al.²³ con punto de corte alrededor de 0,15 para indicar la biopsia en pacientes con TR negativo, PSA entre 4 y 10 ngr/ml y EcoTR no sospechosa, por considerar después de revisada la literatura^{9,19,24,25} que es de los métodos hasta ahora ideados (exceptuando la relación PSA libre/PSA total, todavía en estudio) uno de los más eficaces, sino el más, para diferenciar entre HBP y Ca.P en la banda problemática de PSA con aceptable tanto por ciento de falsos negativos y positivos y relación coste/eficacia.

El número total de pacientes con todos los datos del algoritmo negativos salvo la DPSA mayor o igual a 0,15 han sido 37, y de éstos 8 (22%) tuvieron Ca.P. Evidentemente no podemos saber el porcentaje de pacientes que con todos los datos negativos y DPSA < 0,15 hubieran presentado Ca.P al no haberseles biopsiado, y por lo tanto no podemos decir con exactitud cuantos pacientes con Ca.P hemos dejado de diagnosticar utilizando el punto de corte de DPSA en 0,15, pero sí podemos hacernos una idea si tenemos en cuenta que de las 136 biopsias positivas sólo 10 (7%) tenían una DPSA < 0,15; que por otro lado fueron biopsiadadas y, por lo tanto, diagnosticadas por presentar o bien TR sospechoso (8 pacientes) o bien EcoTR sospechosa 2 pacientes.

En conclusión pensamos que el diagnóstico precoz en población seleccionada es útil, presenta un buen rendimiento diagnóstico y en definitiva nos permite diagnosticar Ca.P en estadios precoces y susceptibles, por lo tanto, de ser curados

con tratamientos radicales. Por otro lado creemos que el algoritmo diagnóstico utilizado por nosotros es más que aceptable, con un 43% de biopsias positivas y una relación biopsia ± baja de 1:1,32 y que la utilización de la DPSA con punto de corte en 0,15 cuando todos los demás parámetros del algoritmo son negativos, sino el método perfecto, si es un buen medio para intentar mejorar la utilidad del PSA en pacientes dentro de la banda problemática de PSA entre 4 y 10 ngr/ml.

REFERENCIAS

1. PARKER SL, TONG T, BOLDEN S et al: Cancer statistics 1996. *Ca Cancer J Clin* 1996; **65**: 5-27.
2. JACOBSEN SJ, KATUSIC SK, BERGSTRAL EJ et al: Incidence of prostate cancer diagnosis in the eras before and after serum prostate-specific antigen testing. *JAMA* 1995; **274**: 1.445-1.449.
3. POTOSKY AL, MILLER BA, ALBESTSEN PC et al: The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA* 1993; **273**: 548-552.
4. MERRILL RM, POTOSKY AL, FENER EJ et al: Changing trends U.S. cancer prostate incidence rates. *J Natl Cancer Inst* 1996; **88**: 1.683-1.685.
5. CATALONA WJ: Screening for prostate cancer: Enthusiasm (editorial). *Urology* 1993; **42**: 113-115.
6. SLAWIN KM, OHORI M, DICLIOGLUGILO O et al: Screening for prostate cancer. An analysis of early experience. *CA Cancer J Clin* 1995; **45**: 134-147.
7. COONER WH: Definition of the ideal tumor marker. *Urol Clin North Am* 1993; **20**: 575.
8. LILJA H: Significance of different molecular forms of serum PSA; the free, non-complex form of PSA versus that complex to alfa1-antichymotrypsin. *Urol Clin North Am* 1993; **20**: 681-686.
9. LITWIN MS, De KERNION JB: Editorial: Perspectives on the problem of prostate cancer. *J Urol* 1994; **152**: 1.680-1.681.
10. GOHAGAN JK, PROVOCK PC, KRAMER BS et al: Prostate cancer screening in prostate, lung, colorectal and ovarian cancer, screening trial of National Cancer Institute. *J Urol* 1994; **152**: 1.905-1.909.
11. WILT TJ, BRAWWER MK: Prostate cancer intervention versus observation trial: randomized trial comparing prostatectomy versus expectant management for treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 1994; **152**: 1.910-1.914.
12. CATALONA WJ: Surgical management of prostate cancer. *Cancer* 1995; **75**: 1.903-1.908.
13. CHODAK GW: The role of watchful waiting in the management of localized prostate cancer. *J Urol* 1994; **152**: 1.766-1.768.
14. OHORI M, GOAEL JR, WHEELER TM et al: Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer. *J Urol* 1994; **152**: 1.843-1.846.
15. PAULSON DF: Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. *J Urol* 1994; **152**: 1.826-1.830.
16. BRAWER MK, CHETNER MP, BEATIC J et al: Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol* 1992; **147**: 841.
17. LITTRUP PJ: Prostate cancer screening. Appropriate choices?. *Cancer* 1994; **74**: 2.016-2.022.
18. COONER WH, MOSLEY BR, RUTHERFORD CL et al: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990; **143**: 1.146-1.154.
19. ALLEPUZ CA, GIL MªJ, GONZALVO A et al: Diagnóstico precoz del cáncer de próstata en población seleccionada. Utilidad del PSAD, PSAD ad PSA ajustado a la edad en pacientes con PSA entre 4 y 10 ngr/ml. *Actas Urol Esp*, Abril 1997; **24**: 334-353.
20. ROMMEL FM, AGUSTA VE, BRESLIN JA et al: The use of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer in a community based urology practice. *J Urol* 1993; **150**: 88-93.
21. PARTIN AW, YOO J, CARTER HB et al: The use of the prostate specific antigen, clinical state and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; **150**: 110-114.
22. HERRANZ F, RODRÍGUEZ E, DIEZ CORDERO JM et al: Morbilidad y tolerancia de la biopsia transrectal ecodirigida de la próstata. *Actas Urol Esp*, Nov-Dic 1996: 858-866.
23. BENSON MC, WHANY IS, OLSSON CA et al: The use of the prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1991; **147**: 817-821.
24. MESHREF AW, BAZINET M, TRUDEL C et al: Role of prostate specific antigen density after applying age-specific prostate specific antigen reference ranges. *Urology* 1995; **45**: 972-979.
25. LITTRUP PJ, KANE RA, METTIN CJ et al: Cost-effective prostate cancer detection. Reduction of low-yield biopsies. *Cancer* 1994; **74**: 3.146-3.158.

Dr. R. Minguez Martínez
C/ Torrelaguna, 61 - 15E
28027 Madrid

(Trabajo recibido el 29 Septiembre de 1998)