

ARTÍCULO ESPECIAL

HEPATITIS C EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: HA LLEGADO LA OPORTUNIDAD DE ERRADICARLA. Reseña del manejo en esta población con el advenimiento de las nuevas drogas antivirales directas

HEPATITIS C IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: THE OPPORTUNITY TO ERADICATE IT HAS COME. Review of Management in this Population with the Advent of New Direct-Acting Antivirals

Marcelo O. Silva^{1,2}, Ezequiel Ridruejo^{1,2,3}, Cristina Alonso^{1,2}

1) Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina

2) Latin American Liver Research Awareness and Education Network (LALREAN)

3) Departamento de Medicina, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Buenos Aires, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2018; 38 (1): 43-8

RESUMEN

Con el advenimiento de los nuevos antivirales de acción directa (DAA) para el tratamiento de la Hepatitis C, y su posible utilización en enfermos con insuficiencia renal terminal y trasplantados renales se abre la posibilidad de la erradicación de dicha infección en ésta población. De lograrse la misma tendría enorme impacto clínico dada la mayor tasa de morbimortalidad que dicha infección genera en ésta población ya sea por sus complicaciones hepáticas como extrahepáticas, donde las glomerulopatías juegan un rol preponderante.

En éste artículo nos enfocamos en revisar los adelantos publicados con respecto al posible rol patogénico del virus C en el daño endotelial de los pacientes renales, su incidencia e impacto clínico. Asimismo revisamos las guías recientes de KDIGO en lo referente a los criterios de tratamiento y el tipo de régimen recomendado en cada escenario.

PALABRAS CLAVE: hepatitis C; guías; enfermedad renal crónica; farmacología; drogas; tratamiento

ABSTRACT

With the advent of new direct-acting antivirals (DAA) for the treatment of Hepatitis C and their possible use in patients with end-stage renal disease and kidney transplantation, the possibility of eradicating this infection in this population opens up. If achieved, it would have an enormous clinical effect given the higher rate of morbidity and mortality that this infection causes in such population, either due to its hepatic or extrahepatic complications, where glomerulopathies play a preponderant role. In this article we have focused on reviewing the published advances regarding the possible pathogenic role of C virus in the endothelial injury of renal patients, its incidence and clinical effect.

We have also reviewed the recent KDIGO Clinical Practice Guideline regarding the treatment criteria and the type of regimen recommended in each scenario.

KEYWORDS: hepatitis C; guides; chronic kidney disease; pharmacology; drugs; treatment

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una epidemia de alto impacto global con una prevalencia mundial estimada de 71 millones de individuos infectados.⁽¹⁾ Existen varios grupos con alto riesgo de infección, entre los cuales se destacan los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERC). Los datos iniciales de prevalencia de infección crónica por VHC en pacientes en hemodiálisis varían del 1 al 70%; información más reciente muestra una reducción progresiva de dicha prevalencia, la cual llega a cifras cercanas al 1-2% en los países desarrollados. En tanto que en los receptores de trasplante renal, las tasas de prevalencia reportadas también son variables, entre el 2 al 40% en función del área geográfica estudiada.⁽²⁻³⁾

Uno de los datos más significativos referidos al impacto de la infección crónica por VHC es su alta morbi-mortalidad. La misma está relacionada tanto a la progresión de la hepatopatía crónica como también a las complicaciones de sus manifestaciones extra hepáticas (MEH). La progresión de la hepatopatía lleva a la cirrosis hepática, el desarrollo de carcinoma hepatocelular (HCC) y a la descompensación y muerte, o a la necesidad de trasplante hepático. Es bien conocido por todos que en occidente la cirrosis asociada al VHC es la causa número uno de indicación de trasplante y de HCC. Como consecuencia de ello, cuando sumamos el número de muertes relacionadas a la enfermedad hepática crónica inducida por VHC y el virus de la Hepatitis B, entre ambas han superado al de las muertes producidas por la infección por el VIH, la malaria como también de la tuberculosis.⁽¹⁾

Como ya hemos mencionado, el VHC puede afectar otros órganos, principalmente los riñones, la piel, la tiroides, los ojos, articulaciones, el sistema nervioso central y periférico, y el sistema inmune.⁽⁴⁾ Algunas de estas MEH están patológicamente relacionadas al VHC, como ser la crioglobulinemia mixta (CM), los linfomas de células B, algunas glomerulopatías, la porfiria cutánea tarda, el liquen plano y la poliartritis.

Es bien sabido que más allá del daño renal mediado por complejos inmunes, característico de la CM, el VHC también tiene la capacidad de inducir daño renal directo, siendo la glomerulonefritis membrano-proliferativa (GNMP) su manifestación clásica.⁽⁴⁾ En estos casos, la GNMP difusa o focal es la presentación más común, siendo la GN mesangial y proliferativa las menos frecuentes.⁽⁵⁾

Además de estas enfermedades renales "específicas", la infección por VHC también ha sido relacionada a la presencia de microalbuminuria inespecífica, con disminución del índice de filtración glomerular (TFGe), aumento del riesgo de progresión de la IRC y de mortalidad relacionada con la insuficiencia renal.⁽⁶⁻⁹⁾ En un meta-análisis que incluyó 9 estudios clínicos y 817.917 individuos, en los pacientes con VHC positivo, el riesgo relativo de desarrollar proteinuria fue de 1,47 (IC del 95%: 1,12-1,94; $p = 0,006$).⁽¹⁰⁾

Otras enfermedades muy prevalentes como la diabetes mellitus tipo 2 (DM) y las enfermedades vasculares y cardiopatías isquémicas (ECV), aunque aún no tengan confirmada su vinculación patogénica con la infección por VHC, también son consideradas MEH debido a lo frecuente de su asociación.⁽¹¹⁻¹²⁾ Varios son los estudios que han demostrado un mayor riesgo de DM en pacientes con VHC. El estudio REVEAL reportó un riesgo acumulado de DM del 16,7% en pacientes infectados, en comparación con 10,9% en personas no infectadas.⁽¹³⁾ Un meta-análisis reciente validó esta asociación;⁽¹⁴⁻¹⁵⁾ más aún estudios de la era del interferón (IFN) mostraron que la respuesta virológica sostenida (RVS) se asociaba a un menor riesgo de desarrollar resistencia a la insulina (RI), y a una mejoría en el control glucémico y de la función renal.⁽¹⁶⁻¹⁷⁾ Más recientemente, similares resultados fueron obtenidos luego del tratamiento con los agentes antivirales de acción directa (DAA).⁽¹⁸⁻¹⁹⁾

Por último, aunque existe cierta controversia respecto a la asociación entre infección por VHC,⁽²⁰⁾ un meta-análisis reciente mostró que los pacientes infectados tendrían mayor riesgo de mortalidad relacionada con ECV y también

con eventos cerebrovasculares.⁽²¹⁾ Al igual que en pacientes con DM, la RVS post DAA también estaría asociada a menor número de eventos.⁽²²⁾

En resumen, la patogénesis de las enfermedades renales relacionadas con el VHC suele ser multifactorial, pudiendo ser el resultado de un daño mediado por el sistema inmune o directamente por el VHC,⁽²³⁾ como así también por otros factores vinculados al daño vascular como son la presencia de DM y enfermedad vascular previa.⁽²⁴⁾

Recomendaciones actuales de tratamiento de la hepatitis crónica por VHC en pacientes con distintos grados de ERC

A continuación describiremos de manera conceptual un resumen parcial de las Guías de Práctica Clínica en el manejo y tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica por virus C en pacientes con ERC según la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD),⁽²⁵⁾ la European Association for the Study of the Liver (EASL),⁽²⁶⁾ y Kidney Disease Improving Outcomes (KDIGO),⁽²⁷⁾ así como de algunas publicaciones relevantes que las sustentan.

Todos los pacientes con ERC infectados con el VHC deben ser evaluados para terapia antiviral con un régimen libre de interferón. La elección del régimen específico se debe basar en el genotipo y subtipo del VHC, la carga viral, el historial de tratamiento previo, las interacciones medicamentosas, la TFGe, el estadio de fibrosis hepática, la candidatura a trasplante renal y hepático y las comorbilidades.

Los pacientes con una TFGe > 30 ml / min / 1.73 m² deben ser tratados con cualquier régimen (DAA) al igual que los pacientes sin daño renal, en función de su genotipo, subtipo y estadio de fibrosis. En cambio, aquellos pacientes con una TFGe <30 ml / min / 1.73 m² deben ser tratados con un régimen basado en DAA libres de sofosbuvir y ribavirina.⁽²⁸⁻³²⁾ (Tabla 1)

Manejo de pacientes infectados por el VHC antes y después del trasplante de riñón

Todos los candidatos a trasplante de riñón

infectados con el VHC deben ser evaluados para determinar el estadio y la gravedad de la enfermedad hepática. Si hay indicios de cirrosis, debe determinarse la presencia o ausencia de hipertensión portal antes de aceptar un riñón aislado o un trasplante combinado de hígado y riñón.

Recomendamos que los pacientes infectados por el VHC con cirrosis compensada (sin hipertensión portal) sean sometidos a un trasplante renal aislado. Los pacientes con cirrosis descompensada o aquellos con evidencias de hipertensión portal deben remitirse a un centro para el trasplante para efectuar un trasplante combinado hepático-renal y diferir el tratamiento del VHC hasta después del trasplante. Si recibir un riñón de un donante VHC positivo mejora las posibilidades de trasplante, el paciente con RNA del VHC positivo puede recibir un riñón VCH RNA positivo y ser tratada la hepatitis C después del trasplante.

Todos los receptores de trasplante de riñón infectados con el VHC deben ser evaluados para recibir tratamiento. El régimen recomendado debe ser libre de interferón según genotipo y subtipo del VHC, su carga viral, el historial de tratamiento previo, las interacciones medicamentosas (especialmente con los inmunosupresores), la presencia de comorbilidades, la TFGe y la categoría de ERC, el estadio de fibrosis hepática, y su eventual necesidad de trasplante hepático y. En aquellos en quienes se inicie el tratamiento se recomiendan controles sistemáticos de los niveles de inhibidores de calcinuerina.⁽³³⁻²⁵⁾ (Tabla 1)

Manejo de enfermedades renales asociadas a la infección crónica por VHC

En los pacientes con evidencia clínica de enfermedad glomerular asociada a la infección crónica por VHC se recomienda efectuar una biopsia renal antes de recibir tratamiento. Aquellos que muestran una función renal estable y/o proteinuria en rango no nefrótica deben tratarse inicialmente sólo con DAA. Por lo contrario, si padecen un brote crioglobulinémico

Tabla 1. Recomendaciones de regímenes de tratamiento en pacientes infectados con el VHC y ERC en base a Grado de disfunción renal, genotipos y subtipos de VHC y escenario pre y post trasplante renal

Función Renal	HCV Genotipo	Regimen (s) recomendado	Nivel de Evidencia†	Regimen (s) alternativo
ERC Grado 4-5 (TFGe) <30 ml/min/1.73 m ²) incluyendo HD, TxR‡	1a	Grazoprevir/elbasvir	1B‡	Paritaprevir, ombitasvir, y dasabuvir c/ Ribavirina
		Glecaprevir/pibrentasvir	1B	Daclatasvir/asunaprevir
	1b	Grazoprevir/elbasvir	1B	Paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir
		Glecaprevir/pibrentasvir	1B	
	2,3	Glecaprevir/pibrentasvir	1B	
	4	Grazoprevir/elbasvir	2D	Ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir, and dasabuvir
		Glecaprevir/pibrentasvir	1B	
5,6	Glecaprevir/pibrentasvir	2D		
ERC estadio		n/a§	n/a	
Tx R con TFGe >30ml/min/1.73 m ²)	1a	Sofosbuvir con ledipasvir, daclatasvir o simeprevir	n/a	Sofosbuvir/ribavirina
		Glecaprevir/pibrentasvir#	n/a	
	1b	Sofosbuvir con ledipasvir, daclatasvir o simeprevir	n/a	
		Glecaprevir/pibrentasvir#	n/a	
	2, 3, 5, 6	Glecaprevir/pibrentasvir#		Sofosbuvir/daclatasvir/ribavirina
	4	Glecaprevir/pibrentasvir#	n/a	
Sofosbuvir con ledipasvir, daclatasvir o simeprevir		n/a		

Abreviaturas: ERC = enfermedad renal crónica (estadio), TFGe = tasa de filtración glomerular estimada, HD = hemodiálisis, TxR = receptores de trasplante renal, n / a = sin datos / evidencia disponible, PD = diálisis peritoneal. * Recomendamos que los pacientes con ERC y receptores de trasplante de riñón con TFGe > 30 ml / min / 1.73 m² sean tratados con cualquier régimen de DAA con licencia. † Para los regímenes recomendados. ‡ Hay poca evidencia publicada para guiar los regímenes de tratamiento en KTR con TFGe <30 ml / min / 1.73 m². Los regímenes en KTR deben seleccionarse para evitar las interacciones medicamentosas, particularmente con los inhibidores de la calcineurina. § No hay evidencia para apoyar regímenes específicos en pacientes con EP, pero es razonable seguir la guía como en pacientes en HD. # Esto se basa en un resumen de la conferencia de receptores de trasplante de hígado

agudo, síndrome nefrótico o insuficiencia renal progresiva, al tratamiento con DAA deben agregarse agentes inmunosupresores y/o plasmaféresis.⁽³⁶⁻³⁷⁾ Se considera al rituximab como el agente inmunosupresor de primera línea.⁽³⁸⁾

CONCLUSIONES

La hepatitis crónica por VHC es un problema relevante en la población de pacientes con ERC tanto por su alta prevalencia como por el

impacto negativo que genera en la supervivencia de los pacientes. La caída en su supervivencia está vinculada tanto al desarrollo de enfermedad hepática terminal, como a un ritmo acelerado del deterioro de la función renal y del daño endotelial con impacto a nivel coronario como del sistema vascular periférico.

El desarrollo de las nuevas drogas nos permite hoy curar a más del 95% de los pacientes, independientemente del estadio de la ERC, de la he-

patopatía, del status pre-post trasplante, y de los diversos genotipos.

La población de pacientes con ERC infectados con VHC representan una oportunidad para la de salud pública única, ya que a diferencia de lo que ocurre en otras poblaciones, la inmensa mayoría de los pacientes ya están identificados, con diagnóstico adecuado y bajo cuidado médico continuo. Ello facilita enormemente el desafío de su tratamiento, cura y potencial erradicación de este ámbito.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) World Health Organization. Global hepatitis report, 2017 [Internet]. Geneva: WHO; 2017. 68 p. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1> [Consulta: 28/12/2017].
- 2) Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int.* 2004;65(6):2335-42.
- 3) Scott DR, Wong JK, Spicer TS, Dent H, Mensah FK, McDonald S, et al. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation.* 2010;90(11):1165-71.
- 4) Viganò M, Colombo M. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C virus. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(4):775-91.
- 5) Ferri C, Giuggioli D, Colaci M. Renal manifestations of Hepatitis C virus. *Clin Liver Dis.* 2017;21(3):487-97.
- 6) Fabrizi F, Messa P, Martin P. The unravelled link between chronic kidney disease and Hepatitis C infection. *New J Sci.* 2014;2014:180203.
- 7) Lai TS, Lee MH, Yang HI, You SL, Lu SN, Wang LY, et al. Hepatitis C viral load, genotype, and increased risk of developing end-stage renal disease: REVEAL-HCV study. *Hepatology.* 2017;66(3):784-93.
- 8) Molnar MZ, Alhourani HM, Wall BM, Lu JL, Streja E, Kalantar-Zadeh K, et al. Association of hepatitis C viral infection with incidence and progression of chronic kidney disease in a large cohort of US veterans. *Hepatology.* 2015;61(5):1495-502.
- 9) Liangpunsakul S, Chalasani N. Relationship between hepatitis C and microalbuminuria: 10) Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Messa P. Hepatitis C virus infection and kidney disease: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(4):549-57.
- 11) Younossi ZM. Hepatitis C infection: a systemic disease. *Clin Liver Dis.* 2017;21(3):449-53.
- 12) Viganò M, Colombo M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(4):775-91.
- 13) Lin YJ, Shaw TG, Yang HI, Lu SN, Jen CL, Wang LY, et al. Chronic hepatitis C virus infection and the risk for diabetes: a community-based prospective study. *Liver Int.* 2017;37(2):179-86.
- 14) Ruhl CE, Menke A, Cowie CC, Everhart JE. Relationship of hepatitis C virus infection with diabetes in the U.S. population. *Hepatology.* 2014;60(4):1139-49.
- 15) White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2008;49(5):831-44.
- 16) Aghemo A, Prati GM, Rumi MG, Soffredini R, D'Ambrosio R, Orsi E, et al. Sustained virological response prevents the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2012;56(5):1681-7.
- 17) Hsu YC, Lin JT, Ho HJ, Kao YH, Huang YT, Hsiao NW, et al. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. *Hepatology.* 2014;59(4):1293-302.
- 18) Hum J, Jou JH, Green PK, Berry K, Lundblad J, Hettinger BD, et al. Improvement in Glycemic Control of Type 2 Diabetes After Successful Treatment of Hepatitis C Virus. *Diabetes Care.* 2017;40(9):1173-80.
- 19) Ciancio A, Bosio R, Bo S, Pellegrini M, Sacco M, Vogliotti E, et al. Significant improvement of glycemic control in diabetic patients with HCV infection responding to direct-acting antiviral agents. *J Med Virol.* 2018;90(2):320-7.
- 20) Petta S, Macaluso FS, Craxi A. Cardiovascular diseases

- and HCV infection: a simple association or more? *Gut*. 2014;63(3):369-75.
- 21) Petta S, Maida M, Macaluso FS, Barbara M, Licata A, Craxì A, et al. Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology*. 2016;150(1):145-155.e4; quiz e15-6.
- 22) Tran TT, Metha D, Mensa FJ, Park C, Sanchez Y. Pan-genotypic hepatitis C treatment with glecaprevir + pibrentasvir resulted in improvement in cardiovascular and metabolic extrahepatic manifestations and stable renal function: Results from phase 3 clinical trials [abstract]. *Hepatology*. 2017;61(Suppl 1):633A.
- 23) Ferri C, Giuggioli D, Colaci M. Renal manifestations of hepatitis C virus. *Clin Liver Dis*. 2017;21(3):487-97.
- 24) Tsui JI, Vittinghoff E, Shlipak MG, Bertenthal D, Inadomi J, Rodriguez RA, et al. Association of hepatitis C seropositivity with increased risk for developing end-stage renal disease. *Arch Intern Med*. 2007;167(12):1271-6.
- 25) European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66(1):153-94.
- 26) KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline on the Prevention, Diagnosis, Evaluation and Treatment of Hepatitis C in CKD (Public Review Draft) [Internet]. Providence; 2017, xix, 108 p. Disponible en: http://kdigo.org/clinical_practice_guidelines/Hep%20C/KDIGO%202017%20Hep%20C%20GL%20Public%20Review%20Draft%20FINAL.pdf [Consulta: 28/12/2017].
- 27) Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour HJr, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*. 2015;386(10003):1537-45.
- 28) Reddy KR, Roth D, Bruchfeld A, Hwang P, Haber B, Robertson MN, et al. Elbasvir/grazoprevir does not worsen renal function in patients with hepatitis C virus infection and pre-existing renal disease. *Hepatol Res*. 2017;47(12):1340-5.
- 29) Gane E, Sola R, Cohen E, Roberts SK, George J, Skoien R, et al. RUBY-II: Efficacy and Safety of a Ribavirin-Free Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir Regimen in Patients With Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease and HCV Genotype 1a or 4 Infection. *Hepatology*. 2016;64 (Suppl 1):470A.
- 30) Desnoyer A, Pospai D, Lê MP, Gervais A, Heurgué-Berlot A, Laradi A, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2016;65(1):40-7.
- 31) Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1448-55.
- 32) Sawinski D, Kaur N, Ajeti A, Trofe-Clark J, Lim M, Bleicher M, et al. Successful Treatment of Hepatitis C in Renal Transplant Recipients With Direct-Acting Antiviral Agents. *Am J Transplant*. 2016;16(5):1588-95.
- 33) Kamar N, Marion O, Rostaing L, Cointault O, Ribes D, Lavayssière L, et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir-Based Antiviral Therapy to Treat Hepatitis C Virus Infection After Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 2016;16(5):1474-9.
- 34) Colombo M, Aghemo A, Liu H, Zhang J, Dvory-Sobol H, Hyland R, et al. Treatment With Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017;166(2):109-17.
- 35) Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology*. 2016;63(2):408-17.
- 36) Gagnani L, Visentini M, Fognani E, Urraro T, De Santis A, Petraccia L, et al. Prospective study of guideline-tailored therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *Hepatology*. 2016;64(5):1473-82.
- 37) Sneller MC, Hu Z, Langford CA. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):835-42.

Recibido en su forma original: 28 de diciembre 2017

En su forma corregida: 15 de enero de 2017

Aceptación final: 8 de febrero de 2018

Dr. Marcelo O. Silva

Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina

e-mail: msilva@cas.austral.edu.ar