

Anticuerpos monoclonales: aplicaciones en hematología no oncológica y trasplante

Monoclonal antibodies: applications in non-oncological hematology and transplantation

MC Antonio Carrasco-Yalán, MC¹

Resumen

En el presente tema se revisará el uso clínico de anticuerpos monoclonales en hematología no oncológica, así como su uso en trasplante de órganos y tejidos. En hematología se utilizan ampliamente los anticuerpos monoclonales tanto en patologías oncológicas como no oncológicas. Varias enfermedades hematológicas no oncológicas venían siendo consideradas enfermedades “huérfanas” o con pocas opciones terapéuticas hasta el advenimiento de los anticuerpos monoclonales. El área de trasplante de órganos sólidos y tejidos, ha crecido en forma importante en cantidad y complejidad de los procedimientos, que incluyen el trasplante de órganos y tejidos no completamente compatibles, hipersensibilidad de transfusiones y manejo de rechazo del trasplante. Esta área de igual forma ha tenido importantes logros terapéuticos con el uso de anticuerpos monoclonales y policlonales.

Palabras clave: *Trasplante, anticuerpos monoclonales, enfermedad hematológicas no-oncológicas.*

Abstract

This topic will review the clinical use of monoclonal antibodies in non-cancer hematology, as well as its use in organ and tissue transplantation. Monoclonal antibodies are widely used in hematology either in oncological and non-oncological pathologies. Several non-oncological hematologic diseases had been considered “Orphan” with few therapeutic options until the advent of monoclonal antibodies. The area of solid organ and tissue transplantation had grown significantly in quantity and complexity of procedures, including organ and tissue transplantation not completely compatible, hypersensitivity of transfusions and management of transplant rejection. This area had important therapeutic achievements with the use of monoclonal and polyclonal antibodies.

Keywords: *Transplantation, monoclonal antibodies, non-oncological hematologic disease.*

En el presente tema se revisará el uso clínico de anticuerpos monoclonales en hematología no oncológica, así como su uso en trasplante de órganos y tejidos.

En hematología se utilizan ampliamente los anticuerpos monoclonales tanto en patologías oncológicas como no oncológicas. Varias enfermedades hematológicas no oncológicas venían siendo consideradas enfermedades “huérfanas” o con pocas opciones terapéuticas hasta el advenimiento de los anticuerpos monoclonales.

El área de trasplante de órganos sólidos y tejidos, ha crecido en forma importante en cantidad y complejidad de los procedimientos, que incluyen el trasplante de órganos y tejidos no completamente compatibles, hipersensibilidad de transfusiones y manejo de rechazo del trasplante. Esta área de igual forma ha tenido importantes logros terapéuticos con el uso de anticuerpos monoclonales y policlonales.

Los estudios clínicos comenzaron por la década del 90 y al momento tenemos 8 y 3 anticuerpos aprobados en hematología no oncológica y trasplante respectivamente; por las principales agencias regulatorias (FDA y EMA) en uso clínico (Tabla 1) y un anticuerpo por área esta en revisión⁽¹⁾.

Anemia falciforme (Drepanocitosis)

Es una alteración genética en la cadena oligomérica de hemoglobina, causada por la sustitución de un aminoácido polar (ácido glutámico) por otro no polar (valina) en la sexta posición de la cadena de globina β. Esta modificación da lugar a la polimerización de la hemoglobina cuando se desoxigena, produciendo anemia leve y fenómenos veno-oclusivos con crisis de dolor e isquemia de órgano blanco⁽²⁾.

¹Hematólogo. AUNA - Clínica Delgado. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1939-6300>

Tabla 1					
Anticuerpos monoclonales en hematología y trasplante ^{(1)*}					
Patología / acción terapéutica	Anticuerpo monoclonal	Nombre comercial	Target; Forma anticuerpo	Aprobación EMEA	Aprobación FDA
Anemia Falciforme o Drepanocitosis	Crizanlizumab	Adakveo	P-selectin a; IgG2 humanizado	2020	2019
Púrpura Trombocitopénica Trombótica adquirida	Caplacizumab	Cablivivon	Gplb del Factor Von Willebrand; nano cuerpo humanizado	2018	2019
Hemoglobinuria Paroxística Nocturna	Ravulizumab	Ultomiris	C5 IgG2/4 humanizado	2019	2018
	Eculizumab	Soliris	C5; IgG2/4 humanizado	2007	2007
Linfocitosis hemofagocítica	Emapalumab	Gamifant	IFNgamma; IgG1 humano	NA	2018
Hemofilia A	Emicizumab	Hemlibra	Un factor IXa y X; IgG4 Humanizado bi-específico	2018	2017
Revertir efecto de Dabigatran (anticoagulante oral directo)	Idarucizumab	Praxbind	Dabigatran; Fab humanizado	2015	2015
Prevención de coágulos en angioplastia	Abciximab	Reopro	GPIIb/IIIa; IgG1 Fab quimérica	1995*	1994
Revertir el rechazo de trasplante renal	Muromonab-CD3	Orthoclone Okt3	CD3; IgG2a murino	1986	1986
Enfermedad injerto contra huésped	Inolimomab	Pendiente	CD25; IgG1 murino	NA	Revisión
Microangiopatía trombótica asociada a trasplante de progenitores hematopoyéticos	Narsoplimab	Pendiente	MASP-2; IgG4 humano	NA	Revisión

NA (no aplica nombre comercial por estar aprobada por agencia regulatoria).

* También usado en esclerosis múltiple.

El mecanismo de adhesión de los hematies falciformes al endotelio es por intermedio de P-selectina, la cual puede ser bloqueado por crizanlizumab que es un anticuerpo monoclonal humanizado que se acopla a P-selectina, impidiendo la interacción de del endotelio con el hematie falciforme. Su uso clínico como prevención ha sido confirmado en el estudio SUSTAIN⁽³⁾.

Púrpura trombocitopénica trombótica adquirida

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es una microangiopatía aguda que se caracteriza por anemia, plaquetopenia y trombosis. El cuadro trombótico compromete sistema nervioso central y renal. La fisiopatología involucra la deficiencia de la proteína ADAMTS13 causada por un autoanticuerpo inhibidor. El tratamiento consiste en plasmáferesis, corticosteroides, rituximab y uso de caplacizumab⁽⁴⁾.

El anticuerpo monoclonal caplacizumab es humanizada de dominio variable único (nanocuerpo) dirigida contra la glicoproteína 1b del factor de von Willebrand, inhibe la interacción entre multímeros inusualmente grandes del factor de von Willebrand (por la presencia del inhibidor de ADAMTS 13) y plaquetas. Su uso clínico fue programado en los ensayos TITAN y HERCULES⁽⁴⁾.

El ensayo fase III HERCULES mostró que el tratamiento con caplacizumab se asocia con una normalización acelerada del recuento plaquetario, menor incidencia de mortalidad por PTT, menor recurrencia, menores eventos tromboembólicos y menor tasa de recurrencia⁽⁵⁾.

Hemoglobinuria paroxística nocturna

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una anemia hemolítica mediada por complemento que resulta de la expansión clonal de células que albergan una mutación somática en el gen PIGA (por sus siglas en inglés: anchor glycosylphosphatidylinositol). El producto del gen PIGA es necesario para la biosíntesis de proteínas de anclaje a glicosilfosfatidilinositol (GPI) que une numerosas proteínas a la superficie celular. La mutación conduce a lisis de eritrocitos medidas por complemento C5 y predisposición a la trombosis arterial y venosa. También se puede observar casos con diferentes grados de citopenias⁽⁶⁾.

Dos anticuerpos monoclonales eculizumab y ravulizumab, ambos IgG2/4 humanizados y dirigidos al complemento C5. Eculizumab fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado

para HPN⁽⁷⁾, síndrome urémico hemolítico atípico y miastenia gravis generalizada refractaria. Los pacientes con HPN tratados con eculizumab pueden tener exacerbación de hemólisis y recaída del cuadro clínico del 11 al 27%⁽⁸⁾.

Ravulizumab es el reciente anticuerpo monoclonal aprobado para en pacientes con HPN y hemólisis o recaída durante la terapia con eculizumab. Ravulizumab es un inhibidor del complemento C5 de larga duración, con un tiempo de vida media de aproximadamente cuatro veces mayor que eculizumab. Esta vida media mayor permite un intervalo de dosis de 8 semanas logrando inhibición inmediata, completa y sostenida de C5^(8,9).

Linfohistiocitosis hemofagocítica

La linfohistiocitosis hemofagocítica o HLH (por sus siglas en inglés: haemophagocytic lymphohistiocytosis) es una enfermedad muy poco frecuente, rara y de presentación en el grupo pediátrico. Se observa proliferación de linfocitos T y macrófagos que inducen a hemofagocitosis; induciendo fiebre, visceromegalia, efusión pleural y compromiso del sistema nervioso central⁽¹⁰⁾.

Los regímenes de tratamiento actuales generalmente involucran altas dosis de corticosteroides, etopósido, inmunoglobulina intravenosa y ciclosporina. Otros medicamentos incluyen la terapia dirigida a citocinas. El 20 de noviembre de 2018, la FDA aprobó emapaloumab que es un anticuerpo monoclonal anti-IFN-gamma dirigido el tratamiento de la HLH primaria pediátrica y en adultos. La aprobación por FDA fue virtud a los resultados de ensayos clínicos fase 2-3^(11,12).

Hemofilia A

Emicizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante, humanizado y biespecífico aprobado para el uso de paciente con hemofilia A. Restaura la función del factor VIII activado al generar un puente acelerado de acción entre el FIXa y FX y facilitar la hemostasia eficaz en pacientes con hemofilia A^(13,14).

Emicizumab subcutáneo está aprobado para la profilaxis en pacientes con hemofilia A con o sin inhibidores del FVIII. También está aprobado en la UE para la profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A con inhibidores o hemofilia A grave sin inhibidores.

En el ensayo clínico de fase III⁽¹³⁾ la profilaxis con emicizumab redujo significativamente las tasas de hemorragia anualizadas en adolescentes y adultos con hemofilia A con o sin

inhibidores; y redujo significativamente la hemorragia en niños con hemofilia A con o sin inhibidores.

Revertir efecto dabigatrán (anticoagulante oral directo)

Los nuevos anticoagulantes orales directos son un grupo terapéutico que actúan específicamente en algunos factores de la coagulación como son los factores II (trombina) y X. La inhibición de estos factores permite la anticoagulación efectiva y segura, con amplio uso en la prevención y terapia de la enfermedad trombo embólica venosa y arterial. Dabigatrán etexilato es un profármaco oral de dabigatrán, es un potente inhibidor directo de la trombina de manera competitiva y reversible.

Es el primer anticoagulante alternativo a la warfarina que se dispuso para la reducción de riesgo de accidente cerebro vascular y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular. Con investigaciones sucesivas se amplió el uso de dabigatrán en otros escenarios clínicos⁽¹⁵⁾.

El uso clínico en anticoagulación requiere que los anticoagulantes tengan un antídoto o revertir su acción supra terapéutica o en caso de sangrado durante la anticoagulación, para ello se desarrolló idarucizumab, un fragmento de anticuerpo monoclonal, para revertir el efecto anticoagulante del dabigatrán.

Los ensayos clínicos mostraron que 5 gramos endovenoso de idarucizumab es capaz de revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán en pacientes con hemorragia descontrolada o a punto de someterse a procedimiento urgente estando anticoagulados con dabigatrán. El criterio de valoración principal fue el porcentaje máximo de reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán en las 4 horas posteriores a la administración del anticuerpos monoclonal, sobre la base del tiempo de trombina diluida o el tiempo de coagulación de ecarina. Los estudios mostraron que en situaciones de emergencia, idarucizumab revierte de forma rápida, duradera y segura el efecto anticoagulante de dabigatrán⁽¹⁶⁾.

Prevención de trastorno vasculares en angioplastia

La interacción de plaquetas, factores de coagulación y endotelio es muy dinámica y en ella participan receptores de membrana que pueden ser bloqueados farmacológicamente. Es el caso de abciximab que es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el receptor de glicoproteína

GPIIb/IIIa localizado en la membrana plaquetaria inhibiendo la agregación de éstas.

Al bloquear GPIIb/IIIa se evita su unión con el fibrinógeno, factor von Willebrand y de otras moléculas adhesivas. Abciximab también se une al receptor de vitronectina (αVβ3) encontrado en las plaquetas y en las células endoteliales. El receptor vitronectina modula la función plaquetaria y la proliferación del endotelio y músculo liso endotelial⁽¹⁷⁾.

Si bien abciximab ha tenido amplios estudios como EPIC, EPILOG, CAPTURE y EPISTENT⁽¹⁸⁻²¹⁾; en recientes años se ha procurado nuevos antagonistas de receptores plaquetarios virtud a su seguridad y uso oral⁽²²⁾.

En el ensayo EPIC, la reducción del endpoint combinado sobre el efecto en infarto de miocardio y las revascularizaciones, tanto urgentes como no urgentes⁽¹⁹⁾. El ensayo EPILOG la reducción en el endpoint combinado sobre el efecto en infarto de miocardio sin onda Q (identificado por el aumento de enzima cardíaca) y las revascularizaciones urgentes⁽²⁰⁾. En el ensayo CAPTURE en pacientes con angina inestable que no respondían a la terapia médica, abciximab demostró una estabilización de los pacientes antes de ser sometidos a angioplastia, como se observa por ejemplo en la reducción del infarto de miocardio; la reducción de las complicaciones trombóticas⁽²²⁾.

El ensayo clínico más reciente de abciximab fue EPISTENT que involucró 2399 pacientes con cardiopatía isquémica programados para someterse colocación de stents coronarios. Se asignaron a tres grupos: colocación de stents más placebo, la colocación de stents más abciximab, o angioplastia percutánea (PCI) más abciximab. El objetivo principal fue la combinación de muerte, infarto de miocardio o necesidad de revascularización urgente en 30 días; observándose que abciximab redujo significativamente la incidencia del objetivo principal⁽²²⁾.

Enfermedad de críoaglutininas

La enfermedad por críoaglutininas origina anemia hemolítica autoinmune. Es una enfermedad poco frecuente, caracterizada por hemólisis causada por la activación de la vía clásica del complemento.

Sutimlimab, es un anticuerpo monoclonal humanizado, se dirige selectivamente a la proteína C1s, una serina proteasa del complejo C1 responsable de activar esta vía. El ensayo

clínico CARDINAL de fase 2 recientemente publicado⁽²³⁾ que involucró 24 pacientes; el uso de sutimlimab mostró que la inhibición selectiva de la actividad en la vía clásica del complemento detiene rápidamente la hemólisis, incrementa hemoglobina y redujo la fatiga.

Prevención rechazo de trasplante renal

Se cuenta con diferentes estrategias para la prevención del rechazo en trasplante renal que involucra la combinación de inmunosupresores y anticuerpos monoclonales.

Actualmente, casi el 70% de los receptores de trasplante de riñón reciben terapia de inducción con globulina antitimocitos de conejo que es un anticuerpo policlonal que depleta linfocitos que se dirige a múltiples epítomos inmunológicos, o basiliximab o daclizumab que son anticuerpos monoclonales no reductores de linfocitos que se dirigen contra la cadena alfa del receptor de la interleucina-2 (CD25) que se expresa sobre la superficie de los linfocitos T como respuesta a estímulos antigénicos.

Basiliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de trasplante renal alogénico denovo en pacientes adultos y pediátricos (1-17 años) concomitantemente con inmunosupresión basada en ciclosporina y corticosteroides, o en un régimen inmunosupresor triple de mantenimiento conteniendo ciclosporina corticosteroides y azatioprina o micofenolato mofetil⁽²⁴⁾.

Daclizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano modificado genéticamente que se une específicamente a la cadena α del receptor de interleucina-2. Daclizumab está indicado en la profilaxis del rechazo agudo en pacientes que no estén hiperinmunizados, que reciben por primera vez un trasplante renal alogénico. Se administra de forma simultánea con el tratamiento inmunosupresor que incluye ciclosporina y corticosteroides⁽²⁵⁾.

Revertir rechazo en trasplante de órganos

Muromonab-CD3 es un anticuerpo IgG2a monoclonal murino, se administra para reducir el rechazo agudo en pacientes con trasplantes de órganos. Fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado para uso clínico en humanos. Se une al complejo receptor de células T-CD3 (específicamente la cadena épsilon CD3) en la superficie de las células T

circulantes, lo que inicialmente conduce a una activación, pero posteriormente induce la eliminación del complejo TCR de la superficie celular y la apoptosis de la Células T. Muromonab-CD3 está aprobado para el tratamiento del rechazo agudo resistente a glucocorticoides de trasplantes de riñón, corazón e hígado⁽²⁶⁾.

Enfermedad de injerto contra huésped

Inolimomab es un anticuerpo monoclonal de ratón desarrollado como fármaco inmunosupresor contra la enfermedad de injerto contra huésped. Su objetivo es la cadena alfa del receptor de interleucina-2.

Los datos del estudio de fase 3 INO107 (EUDRACT 2007-005009-24) respaldan inolimomab. En el estudio, inolimomab mostró una tasa de respuesta completa y duradera en pacientes con enfermedad injerto contra huésped aguda refractaria a los esteroides. En comparación con el grupo de control de pacientes que recibieron anti-timoglobulina (ATG), inolimomab también demostró una mejora en la supervivencia a largo plazo. El ensayo tiene como objetivo satisfacer una necesidad médica insatisfecha de esta población de pacientes, que se sabe que tiene una tasa de respuesta baja y pocas opciones terapéuticas⁽²⁷⁻²⁸⁾.

Microangiopatía trombótica asociada a trasplante de progenitores hematopoyéticas

Narsoplimab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido a la serina proteasa-2 asociada a lectina unida a manano (por sus siglas en inglés, MASP-2: mannan-binding lectin-associated serine protease-2), que es una enzima efectora de la vía de la lectina que es una de las vías principales del complemento y se activa principalmente por daño tisular e infección microbiana. Narsoplimab está diseñado para prevenir la inflamación mediada por el complemento y el daño endotelial mientras deja intactas las funciones respectivas de las otras vías de inmunidad innata.

Narsoplimab recibió la designación de Terapia Avanzada de la FDA en pacientes que tienen microangiopatía trombótica de alto riesgo en trasplante de progenitores hematopoyéticos. En el ensayo clínico en comparación con un control histórico, narsoplimab mejoró la mediana de supervivencia general estimada y mejoró la supervivencia a 100 días en aproximadamente seis veces⁽²⁹⁾.

Referencias bibliográficas

1. **The Antibody Society.** Therapeutic monoclonal antibodies approved or in review in the EU or US; <https://www.antibody-society.org/resources/approved-antibodies/>
2. **Karki NR, et al.** P-Selectin Blockade in the Treatment of Painful Vaso-Occlusive Crises in Sickle Cell Disease: A Spotlight on Crizanlizumab. *J Pain Res.* 2021;14:849-856.
3. **Ataga KI et al.** Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2017;376(5):429-439.
4. **Bérangère S, et al.** Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017;129(21):2836-2846.
5. **Scully M, et al.** Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2019; 380:335-346.
6. **Brodsky R.** How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2021;137(10):1304-1309.
7. **Hillmen P, et al.** The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1233-1243.
8. **Röth A, et al.** Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies. *Blood Adv.* 2018;2(17):2176-2185.
9. **Kulasekararaj AG, et al.** Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood* 2019; 133(6): 540-549.
10. **Fisman DN.** Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerging Infect. Dis* 2000;6(6):601-608.
11. **Locatelli F, Jordan MB, Allen CE, et al.** Safety and efficacy of Emapalumab in pediatric patients with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis [abstract]. *Blood.* 2018; 132(suppl 1):LBA-6.
12. **Locatelli F, et al.** Emapalumab in Children with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *N Engl J Med.* 2020; 382(19):1811-1822.
13. **Blair HA.** Emicizumab: A Review in Haemophilia A. *Drugs* 2019;79(15):1697-1707
14. **Oldenburg J.** Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377:809-818.
15. **Spinler S.** The pharmacology and therapeutic use of dabigatran etexilate. *J Clin Pharmacol* 2013;53(1):1-13.
16. **Pollack CV Jr, et al.** Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis *N Engl J Med* 2017;377:431-441.
17. **Lefkowitz J, et al.** Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N. Engl. J. Med.* 1995;332:1553-1559.
18. **EPIC investigators.** Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N. Engl. J. Med.* 1994;330(14):956-961.
19. **EPILOG Investigators.** Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336:1689-1696.
20. **CAPTURE investigators.** Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997; 349(9063):1429-1435.
21. **EPISTENT Investigators.** Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352:87-92.
22. **Usta C, et al.** How abciximab might be clinically useful. *International Journal of Cardiology,* 2016;222:1074-1078.
23. **Röth A, et al.** Sutimlimab in Cold Agglutinin Disease. *N Engl J Med* 2021;384:1323-1334.
24. **Brennan D, et al.** Rabbit Antithymocyte Globulin versus Basiliximab in Renal Transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355:1967-1977.
25. **Vincenti F.** Interleukin-2-Receptor Blockade with Daclizumab to Prevent Acute Rejection in Renal Transplantation. *N Engl J Med* 1998;338:161-116.
26. **Smith SL.** Ten years of Orthoclone OKT3 (muromonab-CD3): a review. *Journal of Transplant Coordination* 1996;6(3):109-119.
27. **Piñana JL, et al.** Encouraging results with inolimomab (anti-IL-2 receptor) as treatment for refractory acute graft-versus-host disease. "Biology of Blood and Marrow Transplantation": *Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.* 1996;12(11):1135-1134.
28. **Socié G, et al.** A phase 3 randomized trial comparing inolimomab vs usual care in steroid-resistant acute GVHD. *Blood.* 2017;129(5):643-649.
29. **Young JA, et al.** Transplant-associated thrombotic microangiopathy: theoretical considerations and a practical approach to an unrefined diagnosis. *Review Bone Marrow Transplant* 2021; Apr 19. doi:10.1038/s41409-021-01283-0. Online ahead of print.

Contribución de autoría: Antonio Carrasco-Yalán ha participado en la concepción del artículo, la recolección de datos, su redacción y aprobación de la versión final.

Conflicto de interés: El autor no tiene conflicto de interés con la publicación de este trabajo.

Financiamiento: Autofinanciado.

Citar como: Carrasco-Yalán A. Anticuerpos monoclonales: aplicaciones en hematología no oncológica y trasplante. *Diagnóstico(Lima).* 2021;60(4):218-223.

DOI: 10.33734/diagnostico.v60i4.325

Correspondencia: Antonio Carrasco Yalán. AUNA- Clínica Delgado. Calle Gral. Borgoño, Miraflores 15074 Lima, Perú. **Teléfono:** 991697300