# FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL TIPO A

**EN PACIENTES ADULTOS CON DERMATITIS ATÓPICA**

##### Miranda Cecilia B.1; Muiño, Juan Carlos 2; Acosta Cristina 3; Dozo Gloria 4

1,3 y 4 Cátedra-Servicio de Alergia e Inmunología y Laboratorio de Inmunología del Hospital Nacional de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

4. Director de Carrera de Formación. Universidad Nacional de Córdoba

**Contacto:**

*Dirección de correo electrónico:* *cecibmiranda@hotmail.com*

**RESUMEN:**

*Estudiamos la influencia del factor de crecimiento endotelial tipo A en pacientes con dermatitis atópica, que es una enfermedad inflamatoria, crónica, recidivante de la piel, que altera la calidad de vida. Se ha visto que el VEGF A podría estar relacionado con la fisiopatología de esta enfermedad. Otro de los objetivos fue determinar el nivel plasmático de Ig E en pacientes enfermos y sanos. Es un estudio clínico, observacional, transversal y analítico en el cual se determinó el valor de VEGF A en suero en 10 paciente con diagnóstico de DA y 10 paciente correspondiente al grupo control. Otras variables estudiadas fueron sexo, edad, antecedentes patológicos alérgicos, antecedentes familiares alérgicos, inicio de la enfermedad, sintomatología mucocutánea, síntomas sistémicos acompañante, valores de Ig E sérica total, pruebas de Prick test, pruebas de hipersensibilidad retardada Parches Cutáneos. Se analizó el VEGF-A sérico mediante inmunoensayo enzimático siguiendo las instrucciones del fabricante (Human VEGF-A Platinum) ELISA. Como conclusión en este trabajo se pudo observar que no hubo relación con el aumento de VEGF A sérico en pacientes con DA, probablemente porque se produzca en región local de la lesión inflamatoria. Se requiere un mayor estudio para su análisis.*

*Palabras Claves: Dermatitis Atópica, Factor de crecimiento endotelial, Fisiopatología.*

**ABSTRACT:**

*We studied the influence of endothelial growth factor type A on patients with atopic dermatitis, which is an inflammatory, chronic, recurrent disease of the skin, which alters the quality of life. It has been shown that VEGF A may be related to the pathophysiology of this disease. Another objective was to determine the plasma level of IgE in sick and healthy patients. It is a clinical, observational, transversal and analytical study in which the value of VEGF A in serum was determined in 10 patients with diagnosis of AD and 10 patients corresponding to the control group. Other variables were sex, age, allergic pathological history, allergic family history, onset of disease, mucocutaneous symptomatology, accompanying systemic symptom, total serum IgE values, Prick test, delayed hypersensitivity tests Skin Patches. Serum VEGF- A was analyzed by enzyme immunoassay following the manufacturer's instructions (Human VEGF-A Platinum) ELISA. As conclusion, in this work it was observed that there was no relationship with the increase of serum VEGF A in patients with AD probably because it occurs in the local region of the inflammatory lesion. Further study is required for analysis.*

*Keywords: Atopic Dermatitis, Endothelial growth factor, Physiopathology.*

INTRODUCCION:

La dermatitis atópica (DA), es una enfermedad crónica e inflamatoria de la piel, con brotes y remisiones que suelen durar meses o años (1, 2, 3, 4, 5). De

adolescencia y la edad adulta (1, 2, 3, 4, 5). Existe una sensibilización mediada por IgE a los alérgenos de los alimentos y del medio ambiente (aeroalérgenos) (1, 2).

Una teoría fisiopatológica sostiene que el defecto primario reside en alteración inmunológica provocada

etiología desconocida que resulta de interacción de

por sensibilización mediada por Ig E

(4, 5, 8), con

varios factores genéticos, ambientales, locales,

defectos en la función de la barrera cutánea y una serie de factores inmunológicos (2, 3, 6). La lesión elemental es la vesícula, se presenta con prurito intenso, xerosis y lesiones eccematosas, inicio a edad temprana, con frecuencia asociado a otras enfermedades atópicas como rinitis alérgica y asma. Las manifestaciones clínicas de la dermatitis atópica varían según la edad y otras formas atípicas de presentación; se pueden identificar 3 etapas; fase de la infancia, de la

disfunción epitelial de la barrera considerada y como consecuencia, inflamación local (3). Otra propone que es un defecto intrínseco en las células epiteliales que conduce a disfunción de barrera donde los aspectos inmunológicos son considerados un epifenómeno (3, 4, 5).

Epidemiológicamente, la prevalencia de DA en el mundo se ha duplicado o triplicado en los países industrializados durante los últimos treinta años; del

15 al 30 % de los niños y del 2 al 10 % en los adultos (1, 2,

3, 4, 5,).

Se ha observado durante las etapas de exacerbación aumento de la expresión de IL-4 e IL-13 como parte de una respuesta exagerada TH2, las cuales se presentan de forma importante en la forma aguda y aumentan la expresión de IgE y moléculas de adhesión. La IL-5 favorece el desarrollo y la sobrevida de los eosinófilos y predomina en la forma crónica de la enfermedad(1, 2, 3, 4, 5, 9).

El diagnóstico se basa en la presencia de un conjunto de síntomas y signos clínicos, junto con varias características asociadas de la historia clínica. Hanifin y Rajka establecieron en 1980 los criterios diagnósticos de DA: 4 criterios mayores y 23 menores, se requieren 3 mayores y 3 menores para diagnosticar la patología (1, 2, 3, 4, 5).

La presentación clínica tiene dos formas: 1) Forma extrínseca (DAE): mediada por Ig E y ocurre en el 70 al 80% de los casos. 2) Forma intrínseca: no es mediada por Ig E y ocurre en el 20 al 30%. Ambas formas se asocian a eosinofília (1, 2, 3).

El Factor de crecimiento Endotelial (VEGF) y sus familias de receptores son reguladores de la angiogénesis tanto en la permeabilidad vascular normal como en la enfermedad (9, 10, 25), por esta razón se considera importante su estudio y análisis en esta patología. Existe un único gen para VEGF-A localizado en la región cromosómica 6p21.3. La isoforma VEGF-A, desempeña un rol importante en la proliferación endotelial, la migración y la supervivencia. El VEGF-A interactúa con los receptores de VEGF-1 ( Flt1 ) y los receptores de VEGF-2 tipo tirosin quinasa así como su co-receptor neuropilina - 1 ( NRP- 1), los cuales se expresan en

OBJETIVOS GENERALES

Identificar el nivel plasmático de VEGF-A en los pacientes con dermatitis atópica y un grupo control.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Caracterizar el nivel plasmático de VEGF-A con el género.

Determinar el nivel plasmático de Ig E en pacientes enfermos y sanos.

Estimar los niveles de VEGF-A con valores de Ig E sérico en el grupo de pacientes.

MATERIALESYMÉTODOS

Estudio clínico, observacional, transversal y analítico. Se reclutaron 10 pacientes, que cumplían con los criterios de DA según los criterios de Hanifin y Rajka (1, 2, 3) que concurrieron al servicio de Alergia e Inmunología en el Hospital Nacional de Clínicas (HNC) de la ciudad de Córdoba; durante el periodo febrero 2014 a julio 2015. Además se seleccionaron 10 pacientes sanos voluntarios que se inscribieron como grupo control.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

* Pacientes masculinos y femeninos de entre 16 y 85 años.



células endoteliales normales

(9,10,11). Tras la

Pacientes con síntomas clínicos compatibles con

estimulación de VEGF-A, se activan eventos de transducción de señales lo que produce dimerización del receptor y autofosforilación seguido por la fosforilación de la proteína quinasa C (PKC), la fosfolipasa Cã ( PLCã ), y fosfatidilinositol 3-quinasa ( PI3K ) (9, 10) . El nivel de VEGF tipo A debe estar estrechamente controlado para permitir la

dermatitis atópica asociada o no con: rinitis alérgica

(asociada o no a conjuntivitis alérgica y/o sinusitis), asma (leve intermitente, leve o moderada persistente), alergia alimentaria, dermatitis de contacto.

* Ausencia de ingesta de corticoides por un periodo mínimo de 8 semanas

vasculogénesis y la angiogénesis normal

(9, 10, 11). En la

dermatitis atópica histológicamente se caracteriza por vasos dilatados y edema perivascular que conduce a eritema y edema; se observó que la angiogénesis es un signo anatomopatológico importante de la enfermedad (13, 15, 16, 17, 19, 22, 25, 26).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

* Pacientes masculinos y/o femeninos menores de 16 años y mayores de 85 años.
* Presencia de Urticaria crónica idiopática en el

curso del estudio.

* + Consumo corticoides en un lapso menor a 8 semanas a la realización del estudio.
	+ Presencia de otras patologías dermatológicas durante el curso de su enfermedad (DA).
	+ Cirugías recientes
	+ Presencia de patologías malignas neoplasias
* Retinopatías
	+ Hepatopatía
	+ Nefropatías
	+ Pacientes con antecedentes de Asma persistente severo o Asma de difícil manejo.
	+ Enfermedades infecciosas agudas o crónicas durante el estudio
	+ Embarazo, puerperio o lactancia durante el estudio

VARIABLES ESTUDIADAS

Sexo, edad, antecedentes patológicos alérgicos, antecedentes familiares alérgicos, inicio de la enfermedad, sintomatología mucocutánea, y cualquier otro síntoma sistémico acompañante, valores de Ig E sérica total, Pruebas de Prick test, pruebas de hipersensibilidad retardada Parches cutáneos (28) y valor de VEGF tipo Asérico.

Prick test prueba cutánea de hipersensibilidad inmediata (tipo 1 Coombs y Gell): Técnica: con lancetas de acero inoxidable de 1 mm (Diater Argentina). Control negativo: solución salina,

fabricante. Las muestras de sangre se obtuvieron durante la mañana, con un período de ayuno de entre 8 y 12 horas. Posteriormente se encubaron de los pacientes enfermos diluciones del Standard VEGF-A humano y el suero del paciente en relación 1:1 con diluyente de muestra, por duplicado. Se procedió al lavado y se adicionó el anti-VEGF-A biotinilado. Luego de la incubación y lavado se agregó la streptavidina marcada con peroxidasa del rábano picante. Después de otro ciclo de incubación y lavado se adicionó el sustrato tetrametilbencidina (TMB). Luego se procedió a incubar y frenar la reacción enzimática, se desarrolló un producto coloreado cuya intensidad se relacionará con la cantidad de VEGF-A en el suero. Se graficó una curva estándar de densidad óptica (DO) media vs concentración de cada una de las diluciones del VEGF-A humano y se extrapoló la concentración a partir de la absorbencia media de cada muestra. La concentración se multiplico por el facto de dilución 2.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Fue aprobado por el Registro Provincial de Investigación en Salud de Córdoba (Ministerio de Salud) y por el Comité de Capacitación, Docencia e Investigación y de Bioética del Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba.

Evaluado por el Cuerpo Docentes del Post Grado de la Especialidad del Comité de Alergia e Inmunología, sede HNC.

METODOLOGÍAESTADÍSTICA

diluyente para extractos alergénicos y como control positivo: fosfato de histamina (10 mg/ ml). Los

procedimientos y lectura se realizaran siguiendo los criterios de la TaskForce(29).

Los métodos analíticos que se utilizaron para medir la concentración del factor de crecimiento endotelial vascular tipo A (VEGF-A) son los siguientes: se realizó la extracción de sangre de acuerdo a procedimiento estándar, en condición de reposo, signos vitales normales. Se separó el suero y se conservó inmediatamente en freezer a -20°C. Se analizó el VEGF-A sérico mediante inmunoensayo enzimático siguiendo las instrucciones del fabricante (Human VEGF-A Platinum) ELISA Laboratorio Bioscience San Diego, California, USA. El VEGF-A sérico fue dosado de acuerdo a instrucciones del

Se calcularon las medidas descriptivas para las

variables de tipo cuantitativas (media, error estándar y rango) y los porcentajes para las cualitativas.

Además para la comparación de las medias por grupos se aplicó test estadístico T de Student. Para el análisis entre los parámetros de VEGF-Avs Ig E se calculó con el método Anova Kruskal Wallis.

En todas las variables se realizó una prueba de normalidad de Shapiro-Wilks modificado.

El nivel de significancia utilizado fue de p<0,05.

Para el análisis estadístico se utilizó el software estadístico Graphpad Prisma 5.

RESULTADOS



La distribución según sexo, fue de 60% femeninas en el grupo control, con respecto al 50% en el grupo de los pacientes DA. Por el contrario los masculinos alcanzaron los porcentajes de 40% y 50% respectivamente, siendo estas distribuciones con diferencias no significativas.

**Valor de VEGF en pacientes con dermatitis atópica vs controles**

**1500**

**1000**

**pg/ml**

**500**

**0**

**Sexo en Dermatitis Atópica y Controles**

**8**



DA (n:10)

**p=0.0081**

5 4 5 6

**6**

C (n:10)

**4 Análisis de la Ig E**

**n:10**

 Cuando se compararon los valores de Ig E resultó con

**2** una diferencia estadísticamente significativa, con un p=0,0001. (Tabla 2)

**0**

**Mas Fem**

**NS**

En cuanto a la edad, la media de los pacientes fue de 25 años y en el grupo control de 31,5 años, en este caso con un valor de p=0,0026.

**Edad en p acientes con Dermatitis Atópica vs Co ntroles**

**40**

**30**

**años**

**20**

**10**

**0**



**Niveles de Ig E sérica en Controles y Dermatitis Atópica**

**1500**

**1400**

**1300**

**1200**

**1100**

**1000**

**900**

**kU/L**

**800**

**700**

**600**

**500**

**400**

**300**

**200**

**100**

**0**

DA :25 ±5.95 años C: 31.5±1.65 años

**p=0.0026**

Análisis del VEGF-A

El análisis del VEGF según tipo de pacientes se refleja en la siguiente tabla (Tabla 1). Siendo esta diferencia estadísticamente significativa, con un p=0,0081.

**p<0.0001**

Se realizó **Prick test áero alérgeno** en el grupo de pacientes. Además se realizó **prueba de parches** en el mismo grupo.

**Prick a áero alérgenos y parches en Dermatitis atópica**

**15**

Prick (+)

10 Prick (-)

**10** Parche (+)

Parche (-)

**n:10**

5 5

**5**

**0**

**DA**

NS

Se realizó tratamiento con **Inmunoterapia específica** en el grupo de pacientes, en 8 de ellos. Con buena evolución clínica en 7 y 1 un paciente sin cambio aparente. En el grupo control (n:10) no recibieron **ITE**.

Correlación entre el VEGFy el Ig E

Se realizó una correlación entre el VEGF A e Ig E sérica utilizando el método Anova siendo el resultado NS. Se usó el método de Kruskal Wallis con una P= 0.0003

**Correlación entre VEGF A y nivles de IgE sérica en Dermatitis Atópica y controles**

estudio.

Hay varios estudios de Dermatitis Atópica en los cuales se ha evidenciado que el VEGFA se encuentra en concentraciones aumentadas en el estrato córneo de la piel lesionada (9, 14, 15, 18, 21, 22, 25, 26, 28). Además, se ha informado que la expresión de VEGFA está regulada positivamente en la epidermis de las dermatosis inflamatorias tales como psoriasis, dermatitis de contacto. Se ha demostrado que el VEGF A está en gran medida en exceso en la epidermis de las lesiones de DA y esta sobreproducción resulta en la dilatación del vaso e hiperpermeabilidad. Desde los capilares cutáneos una dilatación prolongada se ve en las lesiones típicas de la DA activando la persistencia de

**1500**

**1000**

**pg/ml / kU/L**

**500**

**0**

DISCUSIÓN

**1 2 3 4 5 6 7 8 9 10**

**One way anova Kruskal Wallis p=0.0003**

VEGF A DA IgE DA VEGF A IgE Con

eritema y edema, por lo cual se cree que el VEGFA participa en la patogénesis de esta patología (DA) (9, 14, 15, 18, 20, 21).

En nuestro estudio no se observó esta relación ya que fue estudiado y medido en suero (20) del paciente, por lo cual los valores no fueron significativos encontrados y con una diferencia mayor en el grupo control probablemente por causas anteriormente nombradas o la edad que puede haber influido en los resultados hallados. Posiblemente esto nos lleve a pensar que el VEGF A se encontraría aumentado localmente en los

La angiogénesis y la vasculogénesis son reguladas principalmente por varios factores de crecimiento y sus receptores asociados (RTK receptores tirosina quinasas); se encuentra el VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y VEGFR (receptores VEGF) (26). Como sabemos el VEGF-A es esencial para muchos procesos angiogénicos, estudiamos en esta patología (DA) su relación (9, 10, 25).

La expresión génica de VEGF está regulada por una variedad de estímulos tales como la hipoxia, factores de crecimiento, la mutación p53, estrógeno, TSH (hormona estimulante del tiroides), promotores tumorales, ON (óxido nítrico), obesidad, edad, respuesta alérgica, entre otros (12, 19, 20, 23 ). Por lo cual debido a la diversidad de factores que pueden influir en las variaciones de los valores del VEGF A, pueden haber alterado la muestra del grupo pacientes control en este trabajo.

Debido a su amplia participación del VEGFA en distintos procesos y a que este kit del (VEGFA) se adquirió desde afuera por importación con un alto valor para el estudio en esta patología, nuestra muestra fue reducida en 10 pacientes y 10 controles consignando una gran cantidad de criterios acordados, esto llevo a una dificultad para un mayor

sitios de daño en dermatitis atópica. En cuanto al género no se encontró diferencias significativas de los valores de VEGFA.

Los niveles de IgE fueron más elevados en los pacientes con DA que en el grupo control, valor esperable puesto que forman parte de los criterios diagnósticos utilizados para clasificar a los pacientes

(1, 2, 3, 4, 8).

CONCLUSIÓN:

En este trabajo no se encontró relación aumentada de VEGF-A en suero de pacientes con Dermatitis Atópica, lo cual no significa que no esté involucrado como parte de la fisiopatología de esta enfermedad ya que el mismo podría estar aumentado en el sitio donde se desencadena la respuesta inflamatoria, la piel. Por otro lado, este es un número muy pequeño de pacientes (10 grupo control y 10 pacientes con DA), debería realizarse en una muestra más grande y porque además existen mayores evidencias que este factor se encuentro elevado y juega un rol importante en el estrato corneo de la epidermis.

AGRADECIMIENTO

Por su colaboración; a la Dra. Paola Ferrero (Bioquímica), Dra. Macarena Elias.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ignacio Querol Nasarre. Dermatitis Atópica. Rev pediatr Aten Primaria; 2014; 11: 317-329.
2. Giachetty, Grecco, Scacchi and et al. Consenso Nacional de Dermatitis Atópica, 2013.
3. Thomas Bieber, M.D., Ph.D. Atopic Dermatitis Review. Ann Dermatol. 2010; Vol. 22; No. 2.
4. Thomas Bieber, M. Ph.D. Mechanisms of Disease: Atopic Dermatitis. New England journal of Medicine Review 2008; 358; 14 .
5. Bellfill y Col. Dermatitis atópica. Tratado de alergología; capítulo 56.
6. Sabine Hoffjan Susanne Stemmler. Unravelling the complex genetic background of atopic dermatitis from genetic association results towards novel therapeutic strategies, Arch Dermatol Res; 2015; vol 307, 8: 659-670.
7. Lifschitz. The impact of atopic dermatitis on quality of life, Ann nutr metab. 2015; 66: 34-40.
8. Tanei, Hasegawa. Abundan immunoglobulin E positive cells in skin lesions suppor and allergic etiology of atopic dermatitis in the early; JEADV; 2013; 27: 952-960.
9. Harada M, Kumemura H, Yanagimoto C, Sata

M. Vascular endothelial growth factor is envolved in angioedema associated with eosinophilia

1. Agraggen S, Ochsenbein A, Retmar. An important role of blood and linphatic vassels in inflammation and allergy; J Allergy; 2013.
2. Beazley-Long N, Hua J, T Jehle, et al. VEGF-A 165 isoform b is an endogenous neuroprotective splice vascular endothelial growth factor A live and in vitro. J Pathol 2013; 183: 918-9
3. Andrei G. Gunin, Vadim V. Petrov, Natalia N. Golubtzova, Olga V. Vasilieva, Natalia K. Kornilova. Age-related changes in angiogenesis in human dermis; Experimental Gerontology; 2014, 50: 143–151.
4. Beazley-Long N, Hua J, T Jehle, et al. VEGF-A

165 isoform b is an endogenous neuroprotective splice vascular endothelial growth factor A live and in vitro. J Pathol 2013; 183: 918-9

1. E. Koczy-Baron , J. Jochem et al. Increased plasma concentration of vascular endothelial growth factor in patients with atopic dermatitis and its relation to disease severity and platelet activation Inflamm. Resp. 2012; 61:1405–1409.
2. Genovese A, Detoraki A, Granta F, et al. The angiogénesis, atopic dermatitis. Linfangiogénesis y Chem Immunol Alergia 2012; 96: 50–60..
3. Groebing, C. Bester. Mast cells and vasculature in atopic dermatitis potencial stimulus of angioegenesis, 2005; 60: 90-97.
4. Hang And, Matsuo H, Morita E. Increased production of vascular endothelial growth factor in lesions of atopic dermatitis. Arch Dermatol Res 2006; 297: 425-429.
5. Kay, A.B. Calcitonin gene-related peptide- and vascular endothelial growth factor-positive inflammatory cells in late-phase allergic skin reactions in atopic subjects; Rev. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2011; Vol. 127 Nro. 1 Página: 232 – 237.
6. M. J. Karkkainen T. V. Petrova. Vascular endothelial growth factor receptors in the regulations of angiogenesis and lynphangiogenesis. Oncogenes; 2000; vol 19; N|49: 5598-5605.
7. Ruggiero D, Dalmasso C, Nutile T, Sorice R, Dionisi L, et al. Genetics of VEGF Serum Variation in Human Isolated Populations of Cilento: Importance of VEGF Polymorphisms. PLoS ONE. 2011; 6.
8. S. Pennock and Andrius Kazlauskas. Vascular Endothelial Growth Factor A Competitively Inhibits Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)-Dependent Activation of PDGF Receptor and Subsequent Signaling Events and Cellular Responses. Molecular and Cellular Biology, 19 March 2012; 1955–1966.
9. Samochocki, Z.; Bogaczewicz, J.; Sysa- Jedrzejowska, A.; McCauliffe, D.P.; Kontny, E.; Wozniacka, A. Expression of vascular endothelial growth factor and other cytokines in atopic dermatitis, and correlation with clinical features, Rev. International Journal of Dermatology 2016 Vol. 55 Nro. 3 Pág: 141 – 6.
10. Stefan Busse, Johann Steiner , Justus Micheel, Henrik Dobrowolny, Christian Mawrin; Age-related increase of VGF-expression in T lymphocytes. AGING,

June 2014, Vol. 6 No.6

1. Steven J. Harper and David O. Bates. VEGF-A splicing: the key to anti-angiogenic therapeutics?; Nat Rev Cancer; 2008 November ; 8(11): 880–887.
2. Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (vegf)/Vegf receptor system and its role under physiological and pathological conditions.; Clinical science; 2005;109:227–241.
3. Tseveendorj Amarbayasgalan, Hitoshi Takahashi, Itaru Dekio, Eishin Morita. Content of Vascular Endothelial Growth Factor in Stratum Corneum Well Correlates to Local Severity of Acute Inflammation in Patients with Atopic Dermatitis; Int Arch Allergy Immunol. 2012;157:251–258.
4. Vempati P Popel A, Gabhann F. et al. Extracellular regulation of VEGF: Isoforms, proteolysis, and vascular patterning. Cytokine & Growth Factor Reviews.2014; 25:1–19.
5. Yan Zhang Hiroaki Matsuo Eishin Morita. Increased production of vascular endothelial growth factor in the lesions of atopic dermatitis. Arch Dermatol Res 2006; 297: 425–429.
6. Bernstein IL1, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, Sicherer S, Golden DB, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008 Mar;100(3 Suppl 3):S1-148.
7. Fonacier L. A Practical Guide to Patch Testing. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015 Sep-Oct;3(5):669- 75.
8. Marek Jutel, MD,a Ioana Agache, MD,b Sergio Bonini, MD,c A. et al. International consensus on allergy immunotherapy. J Allergy Clin Inmunol 2015; Vol 136, number 3.

**AAAIC**

Asociación de Asma, Alergia e Inmunología de Córdoba

ASOCIACIÓN CIVIL - PERSONERÍA JURÍDICA RES. N° 023 “A”/04

**Ambrosio Olmos 820, Córdoba.**

**Tel.: 0351-4683134**

**Horarios de Atención:**

#### Martes 19 a 22 hs.

Miércoles 10 a 13 hs.

**Mail:** aaaeic@hotmail.com

### [www.cordobaalergia.com.ar](http://www.cordobaalergia.com.ar/)

#### **Facebook:** Asociación de Asma Alergia e Inmunología