Inmunoterapia: recorrido por una experiencia clínica

C. Moreno Aguilar

Comité de Inmunoterapia de la SEAIC. Sección de Alergia. Hospital Reina Sofía. Córdoba

El concepto de desensibilización está estrechamente ligado a la necesidad terapéutica de pacientes que presentan enfermedades producidas por algunos alergenos y que tienen unas condiciones clínicas conocidas: mecanismo IgE-mediado, sintomatología respiratoria o anafilaxia, impacto del alergeno en el hábitat y disponibilidad de un extracto de calidad suficiente[1]. En ausencia de contraindicaciones estos pacientes son subsidiarios de inmunoterapia, y si se ha hecho un diagnóstico correcto y se dispone de un tratamiento bien preparado, el éxito terapéutico debería ser la única consecuencia. Sin embargo, no conviene simplificar tanto.

El conocimiento acumulado en los años 70 acerca de la aplicación de inmunoterapia, ha llevado al convencimiento de que la indicación no es una consecuencia inmediata del diagnóstico, ni que todos los pacientes deben someterse a un tratamiento desensibilizante por el hecho de ser alérgicos. La decisión de a quién aplicar inmunoterapia es la primera gran responsabilidad del alergólogo clínico en lo que se refiere al manejo de esta herramienta terapéutica. Si se piensa bien, es una decisión que tiene algo de desafío, porque las consecuencias rebasan el ámbito de lo privado. Un vistazo rápido a nuestro entorno en las últimas décadas nos hace comprender que un exceso en las técnicas de hiposensibilización llevó a una sobreindicación de inmunoterapia que fue responsable de buena parte de su posterior desprestigio. La normativa europea de 1988[2] excluyó el asma inestable por sensibilización múltiple de las indicaciones de inmunoterapia y, recientemente, esta exclusión ha sido ratificada en un ensayo multicéntrico americano en niños[3].

LAS INMUNOTERAPIAS QUE HACEN LOS EXTRACTOS

Existe la tendencia a aplicar el término inmunoterapia no sólo a un concepto terapéutico, sino a hacerlo extensivo a todos los productos que se emplean para ello. No estoy segura de que se trate en exclusiva de un artefacto lingüístico y considero negativo ese hábito simplificador que homologa a todo lo que se extrae de un vial y se inyecta para tratar enfermedades alérgicas. La misma normativa internacional que se ha mencionado antes es clara en cuanto establece que sólo se debe administrar inmunoterapia si se dispone de un extracto de calidad. Pero el concepto de calidad es interpretado, tanto por la administración sanitaria, que a veces es tolerante con instalaciones y procedimientos que no se ajustan a lo óptimo, como por los propios intereses comerciales, que tratan de definir como idóneo el estándar propio.

Un extracto alergénico no es un fármaco convencional, pero hay que seguir trabajando para que lo sea. La inmunoterapia será mucho más eficaz y segura cuando se administre contemplando su biodisponibilidad, su farmacodinámica o sus interacciones. Entre los extractos disponibles en el mercado unos se acercan más que otros a estos conceptos, pero no se debería aplicar un tratamiento sin al menos conocer su actividad biológica global respecto a un estándar aceptado. En Europa se aceptan dos métodos de medición de la actividad biológica[4, 5], ambos basados en la respuesta cutánea a un extracto de una población de individuos sensibles. Las técnicas *in vitro* son poco útiles aisladamente para obtener esta información, dado que muestran una gran variabilidad

de un ensayo a otro, lo que no es aceptable si se trata de fabricar industrialmente lotes de un producto que debe administrarse a pacientes. Sin embargo, el radio-allergo-sorbent-test (RAST) de inhibición se emplea habitualmente para comparar la actividad alergénica de un lote nuevo con un lote-referencia de actividad conocida.

Cuando se ha llegado a un acuerdo sobre nomenclatura internacional de alergenos[6], sería de agradecer que se reanudara la actividad de homologación de estándares que la OMS inició en la década de los 80, y que se incorporaran a éstos las ventajas que aportan las técnicas de identificación cualitativa[7] y cuantitativa[8] de alergenos específicos, ya que ello permitiría la expresión en peso del contenido alergénico de cada extracto y facilitaría la existencia en el mercado de productos comparables de un fabricante a otro, a diferencia de la situación actual, en que cada compañía ofrece un producto teóricamente distinto de los demás. Este panorama puede, incluso, mejorarse si se aplican las técnicas de secuenciación y clonación de proteínas. Pero a la optimización tecnológica de la caracterización y el pesado de alergenos habría que añadir una decidida voluntad por parte de los fabricantes, de estandarización externa de sus métodos y expresión final de sus resultados. En el otro lado, los clínicos debemos apostar sin vacilaciones por los extractos de auténtica calidad frente a los de manufactura dudosa, asuma nuestra cuota de responsabilidad en la permanencia de la inmunoterapia como una herramienta terapéutica moderna y competitiva.

¿COMPORTAMIENTOS VICIADOS EN LAS PAUTAS?

El empirismo de la inmunoterapia es un fenómeno que rebasa el ámbito del desconocimiento de su mecanismo de acción. Quienes manejamos extractos alergénicos para tratar a pacientes, nos podemos sentir arrastrados por usos tan rutinarios que lleguemos a ignorar su justificación. Las pautas de administración deben ser un motivo de análisis en la mayoría de los casos. En primer lugar, sería deseable que se planteara la dosis óptima individualizada[9]. Es necesario encontrar una variable diferente del peso corporal que actúe como vector para encontrar esta dosis. En el estado actual de las cosas el único metro disponible para establecer la dosis óptima es la tolerancia clínica. Si se conjuga adecuadamente la obtención de una dosis máxima en un tiempo mínimo y con un nivel suficiente de seguridad, se llegará a la pauta de iniciación ideal. En otras palabras, la fase de iniciación de una pauta de inmunoterapia es el período en el que se debe alcanzar la dosis techo que después se repetirá y que vendrá marcada por un objetivo esencial: el de la tolerancia. Existen extractos verdaderamente eficaces y seguros, que tras un adecuado proceso de fabricación han sido objeto de ensayos clínicos que han establecido su margen terapéutico. Dentro de dicho margen es sencillo individualizar la dosis óptima, procedimiento que constituye en sí mismo un elemento diferenciador de quienes optan por manejar la inmunoterapia personalmente en la clínica. Es razonable pensar que la duración de la fase de iniciación puede acortarse respecto a los procedimientos convencionales de 10-14 semanas, cuya principal razón de exitir parece ser la histórica. La dosis primera de una pauta de iniciación, así como la magnitud de los sucesivos incrementos, es algo que en absoluto está establecido de modo definitivo. Es más, la dosis máxima en muchas ocasiones está determinada por la concentración máxima que ofrece el fabricante de un modo arbitrario, sin que el extracto haya sido sometido a un ensayo de tolerancia y eficacia clínicas. Cuando de la colaboración entre fabricante y alergólogo surge uno de estos ensayos[10], el resultado puede poner en evidencia que ciertas decisiones han sido tomadas más por inercia que por convencimiento. Sin embargo, no hay que perder de vista que el objetivo principal es el paciente, por lo que los dispositivos de seguridad, empezando por el manejo prudente del extracto, deben dibujar la línea de flotación de cualquier pauta de iniciación.

Cuando el objetivo que se persigue afecta al manejo clínico, son de gran utilidad las unidades de administración de inmunoterapia. En España este tipo de unidades se encuentra en franca expansión numérica, tanto en los hospitales como en las clínicas ambulatorias, lo que debe ser un motivo de satisfacción para quienes las emplean y un estímulo para quienes todavía no lo hacen. La unidad de administración de inmunoterapia, asistida por un alergólogo y por personal de enfermería entrenado está mostrando ser un elemento

definitivo en el manejo de esta herramienta terapéutica. Los pacientes atendidos en unidades de inmunoterapia reciben una imagen positiva de la especialidad y captan la calidad del tratamiento que se les da, lo que sin duda contribuye a aumentar su adhesión al mismo. Además de contar con la posibilidad de evaluar a los pacientes y prevenir o tratar adecuadamente eventuales reacciones, permiten difundir mediante el testimonio los métodos correctos de aplicación de inmunoterapia (normativa internacional que exige disponer de medicación de emergencia y la permanencia de 30 minutos en el lugar de la inyección, entre otras medidas[11]) y dar mensajes dirigidos a mejorar la calidad de vida.

Si en la fase de iniciación la tolerancia es el objetivo, en la fase de mantenimiento lo es la eficacia. Lo fundamental es conjugar ambas cualidades en una misma dosis. Esto es, la dosis óptima debe reunir las características de tolerancia y eficacia. Parece fácil aceptar que una dosis no tolerada hace inviable un programa de desensibilización; en el otro extremo, hay que cuidar que el objetivo de seguridad no se alcance a expensas de la eficacia. Tanto los clínicos como los fabricantes debemos tener este argumento presente en todo momento si no se quiere caer en prácticas parecidas a la administración de placebo, o incluso, lo que es peor, sensibilizar al sujeto.

LAS DIFICULTADES QUE NOS LIMITAN

Si estas consideraciones se hacen fácilmente sobre el papel, no se puede negar que existen grandes dificultades en la práctica, cuando se pretende dar rigor a un programa clínico controlado. A) En primer lugar, está la ausencia de un metro de eficacia sencillo, reproducible y universal. B) La segunda dificultad estriba en la larga duración del período de mantenimiento de la inmunoterapia: deben transcurrir al menos de 2 a 3 años para obtener información concluyente. C) Finalmente, hay que considerar que la diversidad de alergenos existente multiplica el número de variables (una vez más nos encontramos con «las inmunoterapias» en oposición a «la inmunoterapia»).

A) Durante años se ha intentado encontrar un parámetro *in vitro* que monitorice la eficacia de la inmunoterapia. Aunque se producen algunas modificaciones, que pueden identificarse y seguirse con fines de investigación, en los títulos de IgE o subclases de IgG específicas, mediadores de la inflamación en sangre y secreciones, actividad de células inflamatorias o expresión de receptores linfocitarios, ninguno de ellos ha mostrado tener una relación directa con el objetivo perseguido: la curación del paciente. Las exploraciones *in vivo*, si bien no fotografían la curación, nos acercan algo más al concepto de hiposensibilización, porque permiten medir la cantidad de alergeno necesaria para desarrollar la misma respuesta antes y después del tratamiento. Esto significa que se está midiendo la tolerancia desarrollada por el sujeto. El inconveniente principal es que las condiciones creadas en el laboratorio de exploraciones clínicas, que deben ser objetivadas para garantizar la calidad de los resultados finales, no tienen por qué parecerse a las condiciones espontáneas del hábitat del sujeto en cuanto a exposición alergénica. En cualquier caso, las provocaciones nasal, conjuntival y bronquial, particularmente alergeno-específicas, junto con la titulación a punto final mediante *prick*[12], constituyen herramientas de trabajo útiles para la monitorización clínica de los programas de inmunoterapia. Sin embargo, las puntuaciones obtenidas de los diarios de síntomas y del consumo de medicación son los métodos recomendados en la actualidad como asistentes de la eficacia.

Un caso particular lo constituye la inmunoterapia con veneno de himenópteros, en que la titulación a punto final mediante la intradermorreacción, es un método de seguimiento que demuestra que el test cutáneo llega a negativizarse tras inmunoterapia prolongada. No obstante, el test de repicadura sigue siendo recomendado por grupos relevantes antes de suspender la desensibilización[13].

B) Sin duda, una de las preguntas más acuciantes para un alergólogo de esta generación es cuándo llega el momento de suspender una inmunoterapia. El espectro de respuestas existentes, que denota la falta de una verdaderamente convincente, va desde «nunca» hasta «al llegar a la dosis máxima». En el primer supuesto se encuentran quienes defienden el clásico y académico concepto de tolerancia inmunológica de Burnet, en cuyos estudios acerca de la cinética de los linfocitos B mostraba cómo al suspender el estímulo antigénico las células recuperaban su inmunocompeten-

cia[14]. Independientemente de los avances que se hayan producido en el conocimiento de la respuesta inmune, hay que admitir el hecho clínico de que determinados pacientes permanecen prácticamente asintomáticos o con unos consumos mínimos de medicación de rescate mientras reciben inmunoterapia, pero experimentan recidivas de consideración al serles retirada. No conozco ningún ensayo publicado con metodología prospectiva que haya analizado este fenómeno desde un punto de vista epidemiológico. En un país en el que se maneja tanta inmunoterapia como España podría diseñarse un estudio multicéntrico que analizara éste y otros aspectos concernientes a la finalización de los programas de desensibilización. Si existen clínicos que defienden mantener la inmunoterapia en un paciente dado tanto tiempo como sea posible, existen otros que proponen unas pautas de mantenimiento cortas, particularmente para el tratamiento de la alergia a pólenes. Según lo percibo, la razón no es tanto de defensa de la eficacia de dichas pautas como de garantía de la seguridad del paciente, que de esta manera no recibirá dosis durante la polinización.

Aparte los hábitos individuales, se ha propuesto internacionalmente que la inmunoterapia sea un tratamiento prolongado; existen trabajos que demuestran una eficacia insuficiente antes de los tres años[15]. La necesidad de demostrar resultados a largo plazo es un inconveniente y no pequeño, sobreañadido a las dificultades metodológicas propias de un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego con un tamaño muestral adecuado. Cualquiera que conozca el día a día de la atención a pacientes debe valorar altamente la existencia de estos trabajos y agradecer a sus autores el esfuerzo realizado.

El largo período que es la fase de mantenimiento de una inmunoterapia transcurre en segmentos que son los intervalos entre dosis. Existe un acuerdo arbitrario en la comunidad internacional para administrar las inyecciones subcutáneas de mantenimiento cada 4-6 semanas. Si bien nadie ha hecho intentos demasiado llamativos para cambiar esto, o al menos para cuestionarlo, cabe señalar que, al contrario que en la fase de iniciación, en este caso interesaría alargar el intervalo entre dosis todo lo que la seguridad y la eficacia permitieran. Una segunda cuestión sería si todas las dosis deberían ser iguales o no. Con el fin de aumentar la seguridad de los pacientes que reciben inmunoterapia con pólenes en pauta perenne, se aconseja reducir la dosis de mantenimiento durante la polinización activa. Esta recomendación puede, inlcuso mejorarse si se cuenta con una unidad de administración de inmunoterapia que recibe datos de una estación aerobiológica local, particularmente si estos datos incluyen la previsión para los días siguientes. Esta información permite esquivar los días de mayor exposición y mantener la dosis óptima de cada paciente con las mínimas reducciones. Igualmente puede ser útil conocer la dinámica de la aparición de pólenes, su agresividad o permanencia y la incidencia real en cuanto a limitaciones para administrar inmunoterapia.

C) A lo que se ha dicho hasta ahora hay que añadir la variable del alergeno. Existen numerosas experiencias demostrativas de que la inmunoterapia es eficaz cuando es específica[16]. La inmunoterapia ideal sería la que administrara un alergeno único a un paciente monosensible a él. En la práctica, es muy posible que esta situación sea inexistente, pero conviene acercarse a ella en la selección del paciente y en la indicación del extracto.

¿HACIA DONDE VAMOS?

Hoy por hoy los extractos de inmunoterapia disponibles contienen todas las proteínas presentes en el material orgánico de origen (se pueden exceptuar algunas de bajo peso molecular que la mayoría de los fabricantes eliminan). De todas estas proteínas sólo unas pocas tienen interés terapéutico para el paciente que las recibe. Es imprescindible asegurarse de que al menos los alergenos mayoritarios estén presentes en el extracto y que lo estén en cantidad suficiente (volvemos a la dosis óptima) para desensibilizar. El peso de antígeno mayor por dosis necesario para garantizar la eficacia de un tratamiento se ha establecido para Der p 1 entre 3 y 10 µg[17], para Feld 1 en 15 µg[18] y para Amb a 1 en 10 µg[19]. Muy pocos más tienen esta información disponible. Es de esperar que los grupos de investigación y las unidades clínicas sigan encontrando una vía de colaboración que permita progresar en este sentido.

Es importante que se concentre la mayor parte de los recursos en mejorar lo que ya existe para el tratamiento rutinario de pacientes, que constituyen un objetivo asistencial primordial y que por su

elevado número pueden aportar información de alto interés para todos. Ello es compatible con el desarrollo de formas nuevas de inmunoterapia. Existen espléndidos modelos de estudio de formas de administración alternativas a la inyectable[20-22] que hoy resultan de utilidad en clínica por la comodidad de administración entre otras ventajas. Hace pocos años se trataba de formas experimentales de inmunoterapia que ya han sido reconocidas y normalizadas para su empleo en Europa[23]. Así, los extractos administrados por vías oral y sublingual se abren paso aceleradamente en el mercado; constituyen una herramienta atractiva para el tratamiento de niños.

En paralelo, los grupos de investigación en inmunoalergia buscan otras formas de obtener alergenos para aplicación clínica, aprovechando el pujante desarrollo de técnicas que permiten obtener proteínas mediante la recombinación y clonación de péptidos[24]. El resultado de esta tecnología son alergenos de gran pureza y especificidad, que, al menos, sobre el papel, nacerían prácticamente estandarizados y que podrían obtenerse en cantidades casi ilimitadas. Claro está, que un exceso de pureza y especificidad puede constituir una exquisita inutilidad para el tratamiento de pacientes cuyo sistema inmune reconoce y rechaza en simultáneo varios determinantes de una partícula. Por otra parte, nada impediría incluir en un vial cuantas proteínas fueran necesarias para tratar a un individuo bien diagnosticado. Pero esto obligaría a cambiar el concepto de inmunoterapia como herramienta terapéutica que manejamos en la actualidad y, desde luego, exigiría prepararse para programas de investigación clínica de enorme complejidad. Conviene, pues, mantener buenas dosis de prudencia en la valoración de las expectativas que genera esta tecnología, que además resulta extraordinariamente cara para los fabricantes. El argumento económico no debe ser ignorado por los alergólogos clínicos; quienes invierten grandes recursos en desarrollo de fármacos, tarde o temprano actúan para recuperar sus inversiones y obtener beneficios, influyendo en la comunidad científica si es necesario. En cualquier caso, resulta difícil sustraerse a la expectación que genera la ingeniería genética como fuente de recursos para los pacientes que tratamos a diario.

No se van a considerar aquí las otras formas de actuar sobre el sistema inmune, diferentes al empleo de alergenos, que se encuentran en distintos grados de desarrollo y que han sido objeto de una revisión en el último Congreso de la SEAIC[25].

Cuando se recomienda y se administra inmunoterapia a pacientes a diario, se puede ver que existe una línea que separa lo perfecto de lo factible. Sobre ella está la presión psicológica que actúa sobre el alergólogo, que debe tratar al paciente de un modo eficaz y seguro y, al mismo tiempo, mantener el equilibrio ante los grupos de presión de una comunidad científica escéptica y una administración sanitaria restrictiva. Como respuesta, los colectivos profesionales de peso tienen la responsabilidad de apoyar a quienes actúan de modo correcto; esto pasa, sin duda, por mantener la independencia y expresarse valientemente con criterios discriminativos que incluyan la autocrítica y la censura cuando sean necesarias.

Como conclusión final, propongo que todos los alergólogos españoles que manejamos inmunoterapia lo hagamos siguiendo las recomendaciones internacionales existentes de una manera estricta, y obtengamos los resultados de nuestra experiencia clínica en forma de datos y no de impresiones. Estos datos pueden hacer que la frontera entre lo perfecto y lo factible se desplace hacia el primer territorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Malling, H. J.; Weeke, B.: Position paper: Immunotherapy. *Allergy* 1993; 48 (Suppl. 14): 7-37.
2. Malling, H. J.: Position Paper: Immunotherapy. *Allergy* 1988; 43 (Suppl. 6): 7-35.
3. Adkinson, N. F.; Eggleston, P. A.; Eney, D.; Goldstein, E. O.; Schuberth, K. C.; Bacon, J. R., et al.: A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997; 336: 324-31.
4. Aas, K.: Some variables in skin prick testing. *Allergy* 1980; 35: 250-53.
5. Brighton, W. D.; Topping, M. D.; Henocq, E.: Activity units for allergen extracts. *Clin Allergy* 1979; 9: 591-93.
6. Marsh, D. G.; Goodfriend, L.; King, T. P.; Lowenstein, H.; Platt Mills, T. A.: Allergen nomenclature. WHO Bull 1986; 64: 767-74.
7. Lombardero, M.; González, R.; Duffort, O.; Juan, F.; Ayuso, R.; Ventas, P., et al.: Evaluación de la actividad biológica total y composición alergénica de extractos alergénicos. *Allergol Immunopathol* 1986; 14: 189-95.

8. Ventas, P.; Lombardero, M.; Duffort, O.; Carreira, J.: Cuantificación de los alergenos *Der p* I y *Der f* I de los ácaros del polvo doméstico y *Fel d* I del gato mediante un ELISA en fase sólida. *Rev Esp Alergol Immunol Clin* 1990; 5: 71.
9. Basomba, A.: The importance of allergen dosage and treatment schedules in immunotherapy. Proceeding of the XII International Congress of Allergology and Clinical Immunology. Washington: *The CV Mosby Company,* 1985.
10. González, P.: Eficacia clínica, tolerancia y seguridad de un extracto desensibilizante de *Olea europaea* estandarizado biológicamente. Tesis Doctoral. Universidad de Granada, 1996.
11. Thompson, R. A.: The current status of allergen immunotherapy (hyposensitization). Report of WHO/IUIS working group. *Allergy* 1989; 44: 369-79.
12. Dreborg, S.: Skin tests used in type I allergy testing. Position Paper. *Allergy* 1988; 44: (Suppl. 10).
13. Müller, U.; Mosbech, H.: Immunotherapy with hymenoptera venoms. Position Paper. *Allergy* 1993; 48 (Suppl. 14): 51-61.
14. Weigle, W. O.; Chiller, J. M.; Habicht, G. S.: Effect of immunologic unresponsiveness on different cell populations. *Transplant Rev* 1972; 8: 3-25.
15. Creticos, P. S.; Reed, C. E.; Norman, P. S.; Khoury, J.; Adkinson, N. F.; Buncher, C. R,. et al.: Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med* 1996; 334: 501-6.
16. Abramson, M. J.; Puy, R. M.; Weiner, J. M.: Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 969-74.
17. Haugaard, L.; Dhal, R.; Jacobsen, L.: A controlled dose response study of immunotherapy with standardized partially purified extract of house dust mite. Clinical efficacy and side effects. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 706-13.
18. Alvarez Cuesta, E.; Cuesta Herranz, J.; Puyana Ruiz, J.; Cuesta Herranz, C.; Blanco Quiros, A.: Monoclonal antibody standardized extract immunotherapy: risk benefit effects from a double blind placebo study. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 556-66.
19. Turkeltaub, P. C.; Campbell, G.; Morsmann, J. E.: Comparative safety and efficacy of short ragweed extracts differing in potency and composition in the treatment of hay fever. Use of allergenically bioequivalent doses by parallel bioassay to evaluate comparative safety and efficacy. *Allergy* 1990; 45: 528-46.
20. Passalacqua, G.; Canonica, G. W.: Alternative routes for allergen-specific immunotherapy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 81-7.
21. Giovanne, A. L.; Bardare, M.; Passalacqua, G.; Ruffoni, S.; Scordamaglia, A.; Ghezzi, E., et al.: A three-year double-blind placebo-controlled study with specific oral immunotherapy to dermatophagoides: Evidence of safetyand efficacy in paediatrics patients. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 53-59.
22. Passalacqua, G.; Albano, M., Ruffoni, S.; Pronzato, C.; Riccio, A.; Berandino, L., et al.: Nasal immunotherapy to parietaria: evidence of reduction of local allergic inflamation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 461-6.
23. Malling, H. J.: Sublingual immunotherapy [editorial]. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1228-31.
24. Mohapatra, S. S.: Recombinant allergens and allergen standarization. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 921-22.
25. Beristain, A. M.: Diseño de nuevas formas de inmunoterapia. *Rev Esp Alergol Immunol Clin* 1996; 11 (Suppl. 2): 103-13.

Carmen Moreno Aguilar
Sección de Alergia
Hospital Reina Sofía
Avda. Menéndez Pidal, s/n
Córdoba