

Productos biológicos utilizados en enfermedades neoplásicas

La Directiva 2003/63/EC define a los **medicamentos biológicos** como un producto cuyo principio activo “se produce o se extrae a partir de una fuente biológica y que necesita, para su caracterización y determinación de su calidad, una combinación de ensayos fisicoquímicos y biológicos junto con el proceso de producción y su control”.

Dentro del concepto de **medicamento biológico** se incluyen los denominados **medicamentos de terapias avanzadas** (terapia génica, terapia celular somática e ingeniería tisular).

Los fármacos biotecnológicos presentan unas características particulares respecto a los fármacos clásicos obtenidos por síntesis química, en cuanto a su origen y su estructura, lo que les confiere unas propiedades específicas.

Un **medicamento biológico similar (o biosimilar)** es un producto bioterpéutico que se considera similar a un medicamento biológico innovador aprobado previamente en cuanto a calidad, seguridad y eficacia.

Todos los medicamentos de origen biológico requieren un plan específico de vigilancia poscomercialización continuo (PGR). Estos medicamentos son prioritarios para la notificación de sospechas de reacciones adversas, que se diferenciarán por un **triángulo negro (▼)** en la ficha técnica, prospecto y otros materiales informativos y se podrán consultar en la web de la AEMPS.

La **farmacovigilancia** de un medicamento biológico autorizado por la EMA está soportada oficialmente sobre dos pilares fundamentales: **Informes periódicos de seguridad, IPS (periodic safety update reports, PSUR) y plan de gestión de riesgos, PGR (risk management plan, RMP).**

Anticuerpos monoclonales:

– **Aspectos generales de los anticuerpos:** los anticuerpos naturales o inmunoglobulinas (Ig) son estructuras glicoproteicas, producidas fundamentalmente por los linfocitos B, con la capacidad de

reconocer y ligarse químicamente de forma selectiva a los **antígenos (Ag)**. La biotecnología permite aislar y diseñar anticuerpos específicos frente a determinadas moléculas y, con ello, poder actuar con fines farmacológicos. Dado que el anticuerpo producido mediante técnicas de ADN recombinante deriva de un único clon, se denominan **anticuerpos monoclonales** o **mab (monoclonal antibodies)**.

– **Tipos de anticuerpos monoclonales:** los anticuerpos monoclonales sintetizados y utilizados en clínica pueden ser anticuerpos murinos, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados y anticuerpos humanos.

– **Anticuerpos monoclonales empleados en cáncer:** los mecanismos por los que los anticuerpos monoclonales actualmente usados en clínica ejercen su acción frente a las células tumorales pueden ser clasificados primariamente en **indirectos** (con participación de células del sistema inmune del propio paciente), **directos** (con acción directa del anticuerpo sobre estructuras presentes en la propia célula tumoral) y **mixtos**.

• **Activos sobre receptores del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR/HER):** Se conocen 4 variantes de los receptores de los factores de crecimiento epidérmico (**HER: human epidermal growth factor receptor**, o **ErbB: eukaryotic ribosome biogenesis protein type B**: **HER1** (ErbB-1, también conocido como EGFR o *epidermal growth factor receptor*), **HER2** (ErbB-2), **HER3** (ErbB-3) y **HER4** (ErbB-4). Los receptores de la familia **HER** se encuentran en la membrana celular y su sobreexpresión o sus anomalías y/o mutaciones están involucradas en el proceso de carcinogénesis.

◦ **Trastuzumab** (Herceptin®): es un anticuerpo monoclonal IgG₁ humanizado recombinante contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) al que

se une con una alta afinidad y especificidad al subdominio IV.

◦ **Trastuzumab emtansina** (Kadcyla®): es un conjugado anticuerpo-fármaco citotóxico. El anticuerpo está unido por un conector (MCC) al inhibidor microtubular DM1. El término *emtansina* se refiere al complejo MCC-DM1.

◦ **Cetuximab** (Erbix®): es un anticuerpo IgG₁ monoclonal quimérico cuya diana específica es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, HER1). Actúa bloqueando la unión de los ligandos endógenos al receptor. El cetuximab inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células tumorales humanas que expresan EGFR.

◦ **Panitumumab** (Vectibix®): es un anticuerpo monoclonal recombinante humano IgG₂, que se une con gran afinidad y especificidad al EGFR humano. Varios estímulos, incluido el del EGFR, activan los genes *KRAS* y *NRAS* (relacionados con la familia de oncogenes *RAS*) que favorecen la proliferación celular, la supervivencia celular y la angiogénesis.

◦ **Pertuzumab** (Perjeta®): es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido contra el dominio de dimerización extracelular de la proteína 2 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (HER2). Este mecanismo produce un bloqueo del crecimiento celular y de la señalización antiapoptótica.

◦ **Necitumumab** (Portrazza®): es un anticuerpo monoclonal recombinante humano IgG₁ que se une con alta afinidad y especificidad al receptor de tipo 1 del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR, HER1) y bloquea el sitio de unión de los ligandos, bloqueando la activación del receptor para todos los ligandos conocidos.

• **Activos sobre la vía del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF):** los factores de crecimiento del endotelio vascular A, B, C y D (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C y VEGF-D) pueden actuar como potentes factores mitogénicos, quimiotácticos y de permeabilidad vascular para las células endoteliales. Actúan a través de las *tirosina cinasas* de dos receptores, el VEGFR-1 y el VEGFR-2, presentes en la superficie de las células endoteliales.

- **Bevacizumab** (Avastin®): es un anticuerpo monoclonal (IgG₁) humanizado que se une al VEGF, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2 e inhibiendo así el crecimiento del tumor.
- **Ramucirumab** (Cyramza®): es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG₁ que se une específicamente al receptor de tipo 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-2), impidiendo su activación por los ligandos lo que impide el crecimiento de nuevos vasos que proporcionan oxígeno y nutrientes al tumor; asimismo, inhibe la cascada de señalización intracelular, la proliferación inducida por ligando y la migración de las células endoteliales.
- **Aflibercept** (Zaltrap®): es una proteína de fusión recombinante, formada por porciones de los lugares de unión del VEGF a los dominios extracelulares de los receptores humanos VEGFR-1 y 2, fusionados con una porción Fc de la IgG₁ humana. Actúa como un receptor soluble que se une al VEGF-A, actuando de señuelo, inhibiendo así el crecimiento de nuevos vasos.

• **Activos sobre la vía del receptor de muerte programada (PD-1):** el receptor PD-1 se encuentra en la superficie de los linfocitos T y sobre él actúan sus ligandos naturales (PD-L1 y PD-L2), regulando negativamente la actividad de los linfocitos T. PD-L1 y PD-L2 están expresados en diversos tipos de células tumorales y su unión al receptor provoca la inhibición del mismo y potencia la respuesta antitumoral de los linfocitos T.

- **Nivolumab** (Opdivo®): es un anticuerpo monoclonal ente-

ramente humano de la clase IgG₄ que se une selectivamente y con gran afinidad a la proteína PD-1, impidiendo la interacción con sus ligandos biológicos.

- **Pembrolizumab** (Keytruda®): es un anticuerpo monoclonal enteramente humano de la clase IgG₄/κ que se une selectivamente y con gran afinidad a la proteína PD-1.
- **Atezolizumab** (Tecentriq®): es un anticuerpo monoclonal humanizado de la clase IgG₁ que se une selectivamente y con gran afinidad a la proteína PD-1.

• **Activos sobre antígenos linfocitarios**

- **CD20:** en los seres humanos está codificado por el gen *MS4A1*, se sitúa en la superficie de los linfocitos B y juega un papel en el desarrollo y la diferenciación de las células B en células plasmáticas. Se expresa específicamente en este tipo de células, tanto en individuos sanos como en diversos tipos celulares cancerosos. No está presente en las neoplasias de linfocitos T.
 - **Rituximab** (Mabthera®) fue el primer anticuerpo monoclonal introducido en clínica específicamente diseñado para unirse al CD20. Es un anticuerpo quimérico de la clase IgG₁ cuyo dominio Fab se une al Ag CD20 en la superficie de los linfocitos B, mientras que el dominio Fc puede reclutar efectores de la respuesta inmune para mediar la lisis de las células B.
 - **Ofatumumab** (Arzerra®) es un anticuerpo monoclonal humano (IgG₁) que se une específicamente a varios puntos de la cadena extracelular de la proteína CD20, induciendo la formación de puentes entre varias moléculas de CD20, lo que se relaciona directamente con la muerte de los linfocitos B portadores de CD20.
 - **Obinutuzumab** (Gazyvaro®) es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG₁ (κ) que se une específicamente a la cadena extracelular de la pro-

teína CD20 y produce una combinación de efectos celulares de citotoxicidad y fagocitosis mediados por anticuerpos, así como apoptosis independiente de la cascada de caspasas y CDC.

- **Ibritumomab tiuxetano itrio-90** (⁹⁰Y) (Zevalin®) es un complejo formado por un radiofármaco que contiene itrio-90 (⁹⁰Y) y un anticuerpo monoclonal recombinante murino de tipo IgG₁ kappa específico para el Ag CD20 de los linfocitos B que expresan este Ag.

- **CTLA4:** el Ag 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4, o CD152) actúa como regulador negativo de la activación de los linfocitos T.

- **Ipilimumab** (Yervoy®) es un anticuerpo monoclonal recombinante completamente humano de isotipo IgG₁κ, dirigido contra el CTLA-4 que impide su acción, lo que se traduce en la activación y proliferación de linfocitos T y su infiltración tumoral, provocando la destrucción de las células tumorales.

- **CD3:** es una Ig que se expresa específicamente en timocitos y células T y actúa como coreceptor del TCR. Es necesario para la activación celular, facilitando la transducción de las señales de activación de estas células al citoplasma.

- **Blinatumomab** (Blinicyto®) es un BITE (*bi-specific T engager*), una proteína de fusión construida uniendo las regiones variables de un anticuerpo anti CD3, expresado en las células T, y otro anti CD19, un marcador presente en la superficie de las células B.

- **Catumaxomab** (Removab®) es un anticuerpo monoclonal híbrido de rata-ratón trifuncional que se dirige específicamente contra el Ag CD3 y la *molécula de adhesión de las células epiteliales* (EpcAM); ésta última se sobreexpresa en muchos carcinomas.

- **CD30:** es una proteína expresada por los linfocitos B de

los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico (LHc), en algunas formas de linfoma no Hodgkin y en algunas células de tumores sólidos. Forma parte de la superfamilia de receptores del *factor de necrosis tumoral (tumor necrosis factor -TNF-)* y se expresa en linfocitos normales (no malignos), de tipo B, T y NK que hayan sido previamente activados, y en monocitos.

- **Brentuximab vedotina** es una Ig de tipo IgG₁, de tipo quimérico y recombinante que se une específicamente al CD30.

- **CD38**: es un Ag celular transmembrana de tipo glicoproteico. Entre sus funciones se encuentra la adhesión mediada por receptores, la transducción de señales y cierta actividad enzimática. Se expresa en la superficie de varios tipos de leucocitos, incluyendo los linfocitos CD4⁺, linfocitos CD8⁺, células plasmáticas y células NK. Se sobreexpresa en algunas células malignas y, entre ellas, en las del mieloma múltiple.

- **Daratumumab** (Darzalex®) es un anticuerpo monoclonal humano IgG₁κ que se une a la proteína CD38.

- **SLAMF7**: Es el *miembro 7 de la familia de moléculas de señalización de la activación de linfocitos*. Se expresa en células de mieloma múltiple, en las células NK, en las que actúa como regulador positivo de la activación celular, y en las células plasmáticas normales y otras células del sistema inmune (células T, monocitos, células B y pDC (células dendríticas plasmacitoides), pero no se detecta en los tejidos sólidos o CM hematopoyéticas.

- **Elotuzumab** (Empliciti®) es un anticuerpo monoclonal IgG₁ humanizado dirigido específicamente al SLAMF7.

• **Otros anticuerpos monoclonales antineoplásicos**

- **Dinutuximab** (Unituxin®) es un anticuerpo monoclonal quimérico de tipo IgG₁ dirigido contra el gangliósido GD2, altamente expresado en la superficie de las células de neuroblastoma. Induce tanto

ADCC como CDC; específicamente, en presencia de células efectoras humanas, media la lisis de diversas líneas celulares de neuroblastoma de forma dependiente de la dosis, particularmente en presencia de factor de crecimiento de colonias de granulocitos/macrófagos (G-CSF) y de interleucina 2 (IL-2).

- **Siltuximab** (Sylvant®) es un anticuerpo monoclonal recombinante quimérico humano/murino, de la subclase IgG₁κ, dirigido contra la interleucina 6 (IL-6). Se une selectivamente con la forma soluble bioactiva de la IL-6, impidiendo la unión de ésta con sus receptores (IL-6R) y con ello su activación.

Inmunoestimulantes utilizados en terapias antineoplásicas

- **Factores estimulantes de colonias (CSF)**: inducen la proliferación y diferenciación de las células progenitoras de granulocitos y macrófagos. Los CSF naturales son glicoproteínas en las que la acción fisiológica depende exclusivamente de la cadena peptídica. Entre los comercializados en la Unión Europea se encuentran **filgrastim** (proteína) y **lenograstim** (glicoproteína idéntica al G-CSF natural). La baja semivida de eliminación de ambos, llevó al desarrollo de formas farmacotécnicas que facilitasen una menor frecuencia de administración y de ahí surgió el **pegfilgrastim** y el **lipegfilgrastim** que tienen una semivida de eliminación de más de 30 horas lo que permite una única administración. El principal aspecto de seguridad a considerar es el riesgo teórico de que se potencie la progresión tumoral.
- **Interferones**: fueron las primeras citocinas producidas en el laboratorio como modificadores de la respuesta biológica. Su efecto inmunomodulador incluye la estimulación de la actividad lítica de las células NK, células T citotóxicas específicas y de macrófagos sobre células tumorales, la modificación de producción de anticuerpos por linfocitos B, la regulación de Ag de histocompatibilidad (HLA) en las membra-

nas celulares y la estimulación de la producción de INF-α. Por su parte, la acción directa antitumoral incluye efectos antiproliferativos, tóxicos y la unión a Ag de superficie sobre la célula tumoral. Los interferones interaccionan con receptores en la membrana celular, pero ejercen su acción en el núcleo. La señal desde la membrana citoplasmática al núcleo se transmite a través de proteínas citosólicas que al fosforilarse se asocian y se convierten en factores de transcripción que activan determinados conjuntos de genes, capaces de responder a los distintos tipos de IFN.

- **Interleucinas**: su misión principal es la intercomunicación química entre diferentes subpoblaciones de leucocitos, formando parte esencial de la respuesta del sistema inmunitario. Muchas de ellas tienen efectos directos o indirectos sobre el crecimiento y/o la diferenciación celular hematopoyética. La única disponible en clínica es la **aldesleukina** (Proleukin®), una forma recombinante de la IL-2, que está indicada en el tratamiento de carcinoma metastásico de células renales.

– **Otros inmunoestimulantes:**

- **Tasonermina**: Existen 2 formas de TNF, el TNF-α y el TNF-β. El TNF-α endógeno se libera desde monocitos y macrófagos en respuesta a varios estímulos, ejerce su acción al actuar sobre los receptores específicos p60 y p80, y tiene acción citotóxica, citostática e inmunomoduladora. El TNF-β es una linfotóxina producida exclusivamente por linfocitos T activados, aunque se une a los mismos receptores que el TNF-α e induce funciones similares. La **tasonermina** (Beromun®) es la denominación común internacional (DCI) para el **TNF-α recombinante**. Está indicado, como coadyuvante, en la cirugía para la extirpación posterior del tumor en caso de sarcoma inextirpable de tejidos blandos de las extremidades.
- **Mycobacterium bovis**: se utilizan los bacilos atenuados de *Mycobacterium bovis* para su administración intravesical. Ejercen una acción antitumoral mediante un mecanismo no bien definido. En España hay 2 medicamentos con esta composición: Oncotice®

y Vejicur®. Están indicados en el tratamiento del carcinoma urotelial superficial *in situ* de la vejiga y como coadyuvante terapéutico después de la resección transuretral de un carcinoma papilar superficial de vejiga primario o recurrente en estadio TA (grado 2 o 3) o T1 (grado 1, 2 o 3).

- **Mifamurtida:** es un derivado sintético del muramilo dipéptido (MDP), uno de los componentes de las paredes celulares de las especies de *Mycobacterium*. Presenta unos efectos inmunoestimulantes similares al MDP, pero con mayor semivida plasmática. No se conoce exactamente el mecanismo antitumoral. Se comercializa como **Mepact®**, un medicamento huérfano autorizado para el tratamiento, en combinación con quimioterapia, del osteosarcoma de alto grado resecable no metastásico después de una resección quirúrgica macroscópicamente completa.

Medicamentos de terapia avanzada

- **Terapia génica:** consiste en una transferencia de material genético nuevo a células de un individuo para corregir defectos genéticos (genes mutados) o bloquear la activación de ciertas alteraciones nocivas (oncogenes) o sus efectos, y facilitar otros tratamientos, como anular la resistencia a ciertos fármacos o incrementar la tolerancia a otros. Se emplean 2 sistemas generales:

- **In vivo:** introducir directamente el gen en las células del tejido diana.
- **Ex vivo:** obtener células del paciente (linfocitos T, hepatocitos, etc.), tratarlas y volverlas a introducir.
 - **Vectores virales:** son auténticos virus que, tras sufrir un proceso de transformación previo reciben una carga genética adicional para que pueda ser incorporada al propio material genético celular. Los más estudiados hasta el momento son los **retrovirus**. Los **adenovirus** son fáciles de producir en grandes cantidades, de transferir genes de forma eficiente en una amplia cantidad de células y tejidos, infectan células en fase no proliferativa y pueden usarse

in vivo en ciertos casos y permiten la inserción de trozos grandes de ADN. Los vectores virales que emplean **virus adenoasociados** facilitan una expresión génica a largo plazo en células que no se dividen. Los **herpesvirus** tienen la capacidad de llevar grandes secuencias de ADN extraño insertadas y de establecer infecciones latentes de larga duración.

- **Vectores no virales:** el **bombardado de partículas de ADN** ha demostrado ser efectivo para transferir genes tanto *in vitro* como *in vivo*. La **inserción directa de ácidos nucleicos** consiste en la inyección directa de ADN o ARN puro circular y cerrado covalentemente dentro del tejido deseado. Los **complejos ADN-liposoma** se basan en las propiedades de carga eléctrica del ADN (negativa), lípidos catiónicos (carga positiva) y la superficie celular (red de cargas negativas) y pueden usarse en técnicas *in vivo*. Los **complejos de transfección** aprovecharían que las células incluyen elementos del medio externo por endocitosis para penetrar en sus objetivos celulares.
- **Estrategias terapéuticas de la terapia génica: ¿in vivo o ex vivo?:** Utilizar una u otra estrategia depende de: los rasgos fisiológicos del tejido diana dañado, la naturaleza del tejido con respecto a los genes que deben ser transferidos, la facilidad para transferir los genes dentro de las células, la habilidad para llegar hasta ese tejido diana y la respuesta frente al método de transfección. No hay un patrón generalizado para cada enfermedad.
- **Aplicaciones clínicas de la terapia génica:** las enfermedades que se tratan en los ensayos clínicos de terapia génica son: el **cáncer** en 2 de cada 3 estudios, seguido de las **enfermedades cardiovasculares** y de **metabopatías congénitas** y **enfermedades infecciosas** especiales.
- **Terapia celular somática:** un fármaco antineoplásico ideal debería disponer de un vehículo terapéutico que le permitiese llegar espe-

cíficamente al tumor, salir fácil y rápidamente del torrente sanguíneo, y no presentar problemas de inmunidad.

- **Células del sistema inmune:** las condiciones anteriormente expuestas pueden ser cumplidas satisfactoriamente por algunos tipos celulares del propio paciente. Las células del sistema inmune, las células relacionadas con neoangiogénesis tumoral, las propias células tumorales o las células madre adultas (CMA) son las opciones más obvias para ser utilizadas como vehículos celulares.
- **Células tumorales:** a idea de utilizar las propias células tumorales como vehículos terapéuticos se basa en que estas células que viajan en la circulación sanguínea responden a los factores producidos en los diversos órganos, a las señales del endotelio y a su capacidad de anidar en sitios específicos. En modelos preclínicos se ha demostrado que las células tumorales infundidas se localizan en las lesiones metastásicas preexistentes y que, además, transduciendo estas células con genes suicidas o virus oncolíticos, se es capaz de obtener una remisión significativa de las lesiones tumorales.
- **Células madre adultas:** se ha comprobado experimentalmente que algunas CM podrían localizarse en los tumores, en especial las CM endoteliales. Las **CM mesenquimales** (MSC) representan un amplio y diverso conjunto de células, aisladas de diferentes tipos de tejidos, que varían en función de su interacción directa con otras células o a través de una manera paracrina según el microambiente circundante y que se pueden alojar selectivamente en los tumores.
- **Ingeniería tisular:** consiste en *construir o reconstruir tejidos u órganos vivos* mediante la aplicación de los principios de la ingeniería y la combinación de materiales inertes con células vivas (generalmente procedentes del propio paciente al que se destina el producto de ingeniería tisular). Son numerosas las compañías que han desarrollado o están desarrollando productos tisulares implantables, en los que las células originarias son suministradas por el mismo receptor del implante.

INFORMACIÓN DE INTERÉS

INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES (CENTRO DE ATENCIÓN COLEGIAL)		
cac@redfarma.org	902 460 902 / 91 431 26 89	L-J: 9:00-14:00 / 16:00-17:30 h / V: 9:00-14:30 h
LÍNEA DIRECTA DEL PNFC ⁽¹⁾		
pnfc@redfarma.org / tutoriafc@redfarma.org	91 432 81 02	L-V: 9:00-14:30 h
SECRETARÍA TÉCNICA ADMINISTRATIVA ⁽²⁾		
secretariatecnicacgcof@redfarma.org	91 432 41 00 / Fax 91 432 81 00	L-J: 9:00-14:00 / 16:00-17:30 h / V: 9:00-14:30 h

⁽¹⁾ Consultas sobre contenidos técnico-científicos.

⁽²⁾ Consultas sobre corrección de exámenes y certificados.

DIRECCIONES DE INTERÉS

CUESTIONARIOS / SUGERENCIAS	CGCOF / PNFC: C/ Villanueva, 11, 7.º - 28001 Madrid
SECCIÓN DE FORMACIÓN EN PORTALFARMA	http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada
PLATAFORMA DE FORMACIÓN ON LINE	https://formacion.nodofarma.es

CURSOS

CALENDARIO PREVISTO DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS			
Curso	Plazos de Inscripción	Inicio	Cierre
<i>Buenas prácticas de distribución de medicamentos y principios activos (5ª ed.)</i>	Hasta 16/4/18	23/4/18	25/6/18
<i>Farmacia asistencial y salud ocular (3ª ed.)</i>	Hasta 16/4/18	23/4/18	25/6/18
<i>Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos</i>	Hasta 12/3/18	19/3/18	21/9/18
<i>Uso racional de antibióticos y gestión de residuos</i>	Cerrado	2/2018	5/2018
<i>Trastornos oncológicos</i>	Cerrado	12/6/17	18/3/18
<i>Trastornos oncológicos (2ª ed.)</i>	Cerrado	18/9/17	18/3/18

ACREDITACIÓN DE LOS CURSOS DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA	Créditos asignados (*)
<i>Buenas prácticas de distribución de medicamentos y principios activos (5ª ed.)</i>	Pendiente
<i>Trastornos oncológicos</i>	Pendiente
<i>Farmacia asistencial y salud ocular</i>	8,6
<i>Uso racional de antibióticos y gestión de residuos</i>	Pendiente
<i>Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos</i>	Pendiente

(*) Acreditados por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.