

Metabopatías y su tratamiento

Se definen como **metabopatías** aquellas patologías en las que se produce la alteración de una o más vías bioquímicas que forman parte de algún proceso fisiológico normal. La clasificación más habitual es aquella basada en los efectos celulares, existiendo:

- metabopatías que provocan la acumulación de sustratos fisiológicos, como consecuencia de un defecto en el anabolismo o catabolismo de moléculas complejas;
- metabopatías que causan intoxicación por metabolitos tóxicos, derivadas de su acumulación;
- y metabopatías que causan déficit de energía, limitando la disponibilidad de energía en el organismo.

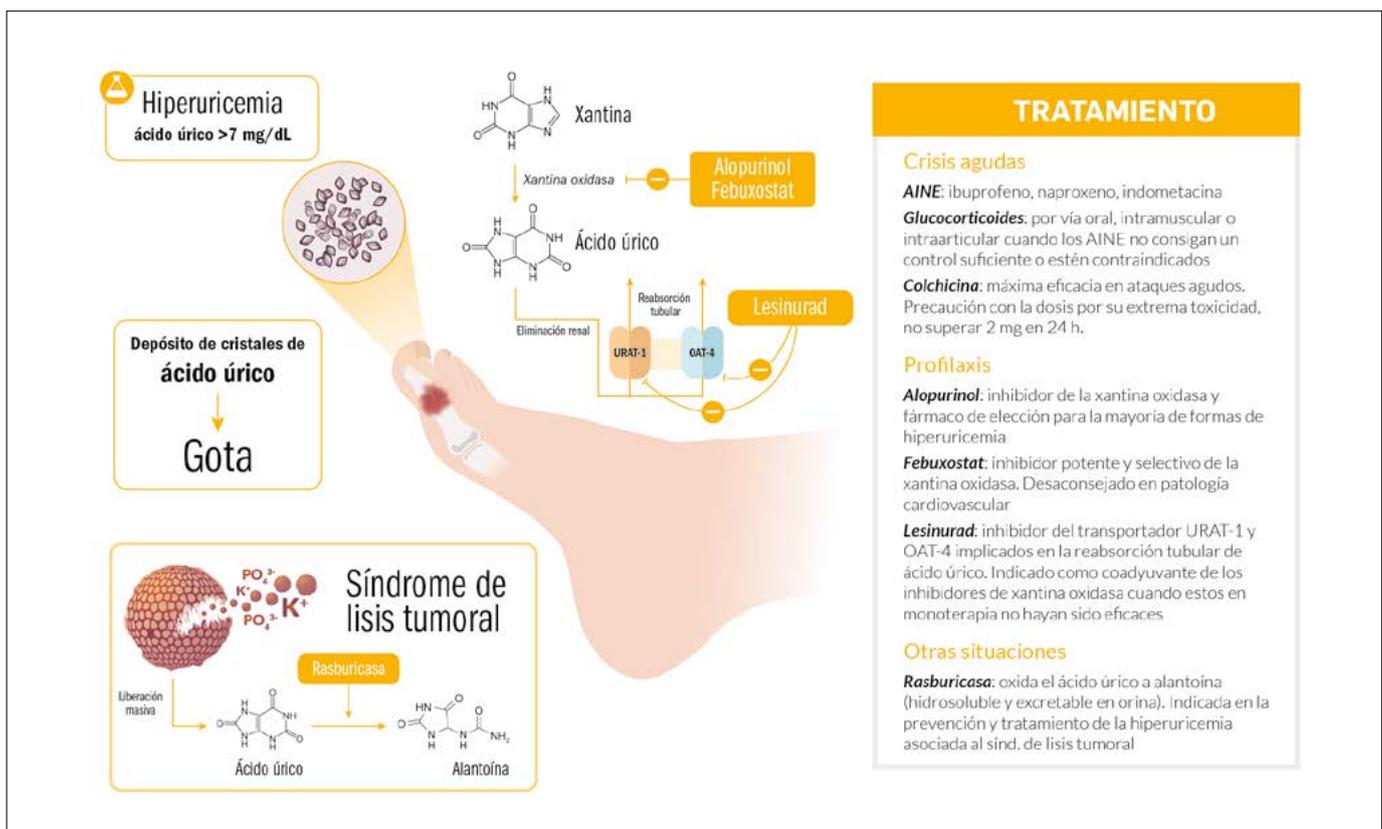
Las estrategias terapéuticas para el abordaje de las metabopatías congénitas se basan principalmente en compensar los efectos de la vía metabólica afectada. Entre estas estrategias se encuentran:

- reducir el catabolismo;
- limitar la ingesta de alimentos u otros productos que permitan o faciliten la producción de la sustancia tóxica;
- incrementar la excreción de metabolitos tóxicos;
- potenciar la actividad enzimática residual;
- o el uso de terapias avanzadas (tera-

pia génica, terapia celular somática, ingeniería tisular).

En líneas generales, las metabopatías se caracterizan por ser enfermedades de muy baja prevalencia, llamadas **enfermedades raras**. Existen dos definiciones de enfermedad rara: i) en la Unión Europea: aquella que tiene una prevalencia inferior a 5 casos por 10.000 habitantes (1:2.000); ii) en Estados Unidos: aquella que afecta a menos de 200.000 personas en ese país (1:1200). Muchos de los medicamentos utilizados en el tratamiento de estas patologías carecen de otras indicaciones y tienen una demanda muy baja: son los conocidos como **medicamentos huérfanos**, que se definen como aquellos medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico o

Figura 1. Hiperuricemia y gota. Dianas terapéuticas y fármacos autorizados.



tratamiento de enfermedades raras o de enfermedades graves más comunes pero que difícilmente serían comercializados por falta de perspectivas de venta una vez en el mercado.

METABOLOPATÍAS DE LAS BASES NUCLEICAS

La biosíntesis de nucleótidos de purinas y pirimidinas precisa del fosforribosilpirofosfato (PRPP), generado por acción de la PRPP sintetasa, y requiere de energía en forma de ATP:



METABOLOPATÍAS CONGÉNITAS DE BASES PURÍNICAS

La biosíntesis de nucleótidos purínicos (adenina, guanina) comienza con PRPP y conduce al primer nucleótido purínico completo, la inosina-5'-monofosfato (IMP), que constituye el punto central del proceso, ya que puede ser convertido tanto en AMP como en GMP, a través de dos rutas metabólicas diferentes.



El producto final del catabolismo de los nucleótidos purínicos es el **ácido úrico**, un producto de naturaleza muy poco soluble que es excretado con la orina bajo la forma de cristales de urato monosódico. Una de las enzimas que interviene en este proceso es la xantina oxidasa, diana de los principales fármacos utilizados en el manejo terapéutico de la hiperuricemia.

El depósito de los cristales de urato monosódico en el fluido sinovial y las articulaciones, provoca un cuadro clínico de inflamación intensa conocido como **gota** (Figura 1), que se trata, en la actualidad, con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como el ibuprofeno, el naproxeno o la indometacina. En pacientes no respondedores a esos fármacos o en aquellos cuya adminis-

tración esté contraindicada, pueden emplearse **glucocorticoides** y **colchicina**. Esta última posee un margen terapéutico estrecho, motivo por el cual ha sido desplazada por los AINE, con un margen de seguridad mayor.

Para el tratamiento de la hiperuricemia más o menos crónica pueden emplearse los inhibidores de la xantina oxidasa como **alopurinol** (purínico) o **febuxostat** (no purínico), que podrían incrementar el riesgo de sufrir crisis de gota al inicio de tratamiento, al producir la movilización de los depósitos tisulares de ácido úrico, por lo que se aconseja la profilaxis conjunta con un AINE o colchicina durante los primeros meses de tratamiento. La administración de febuxostat se ha relacionado con una mayor incidencia de efectos adversos cardiovasculares graves en comparación con alopurinol, por lo que deberán extremarse las precauciones en pacientes con cardiopatía isquémica y/o insuficiencia cardiaca.

Con un mecanismo de acción diferente, **lesinurad** actúa impidiendo la reabsorción tubular de ácido úrico, mediante la inhibición del transportador URAT-1. El

Figura 2. Biosíntesis del grupo hemo y tipos de porfirias.



principal efecto adverso limitante de su uso es la nefrotoxicidad por lo que, en caso de elevación notable de la creatinina sérica, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

La **rasburicasa** constituye la enzima urato-oxidasa de origen recombinante, obtenida a partir de una cepa de *Saccharomyces cerevisiae*, que actúa como agente uricolítico catalizando la oxidación enzimática del ácido úrico a alantoína, un producto hidrosoluble, que se excreta fácilmente por vía renal. Está indicado en infusión intravenosa para el tratamiento y profilaxis de la hiperuricemia aguda en pacientes con neoplasia hematológica maligna con elevada carga tumoral y riesgo de lisis celular.

Entre las alteraciones del metabolismo de las purinas también se incluyen el síndrome de Lesch-Nyhan, el síndrome de Kelley-Seegmiller, la xantínuria y el síndrome de inmunodeficiencia severa combinada (SCID), así como otras patologías causadas por déficit de cualquier enzima ligada al metabolismo purínico.

METABOLOPATÍAS CONGÉNITAS DE BASES PIRIMIDÍNICAS

La síntesis de pirimidinas es más simple que la de bases purínicas. El punto de partida es el carbamil-fosfato, que se condensa con el aspartato para generar ácido orótico u orotato, y que, gracias a la acción de la enzima bifuncional UMP sintasa, generará el nucleótido uridilato (UMP):



La degradación de los nucleótidos pirimidínicos se inicia a partir de los correspondientes nucleótidos monofosfato. El UMP y el CMP sufren una serie de transformaciones de carácter irreversible hasta β -alanina, mientras que la TMP es transformada finalmente en β -aminoisobutirato.

Las alteraciones enzimáticas del metabolismo de las bases pirimidínicas son pocas y **extremadamente infrecuentes**, siendo la más característica la aciduria orótica hereditaria, causada por el déficit de la enzima bifuncional UMP sintasa, dando como resultado un aumento en la excreción de ácido orótico (de ahí su nombre).

METABOLOPATÍAS DE LOS PIGMENTOS

BIOSÍNTESIS DEL GRUPO HEMO: PORFIRIAS

La inactividad parcial o completa de una o varias enzimas participantes en la síntesis del grupo hemo origina un cuadro clínico conocido como **porfiria** (Figura 2), caracterizado, fundamentalmente, por la aparición de **neuropatía, lesiones cutáneas**, o la asociación de ambas.

Los factores implicados que con mayor frecuencia pueden desencadenar una crisis aguda de porfiria son el tabaco, el consumo de alcohol, la administración de determinados

fármacos, la presencia de infecciones, el estrés y la exposición solar.

El tratamiento de la porfiria aguda consistirá en la **eliminación de los factores desencadenantes**, seguido de la administración de **grandes cantidades de glucosa** (400-500 g/día), debido al efecto inhibitor de esta sobre la ALA sintasa. Adicionalmente, la sintomatología asociada al cuadro puede abordarse mediante la administración de analgésicos opiodes (dolor abdominal intenso), β -bloqueantes (hipertensión), suero salino (hiponatremia) y diazepam o clonazepam (crisis convulsivas).

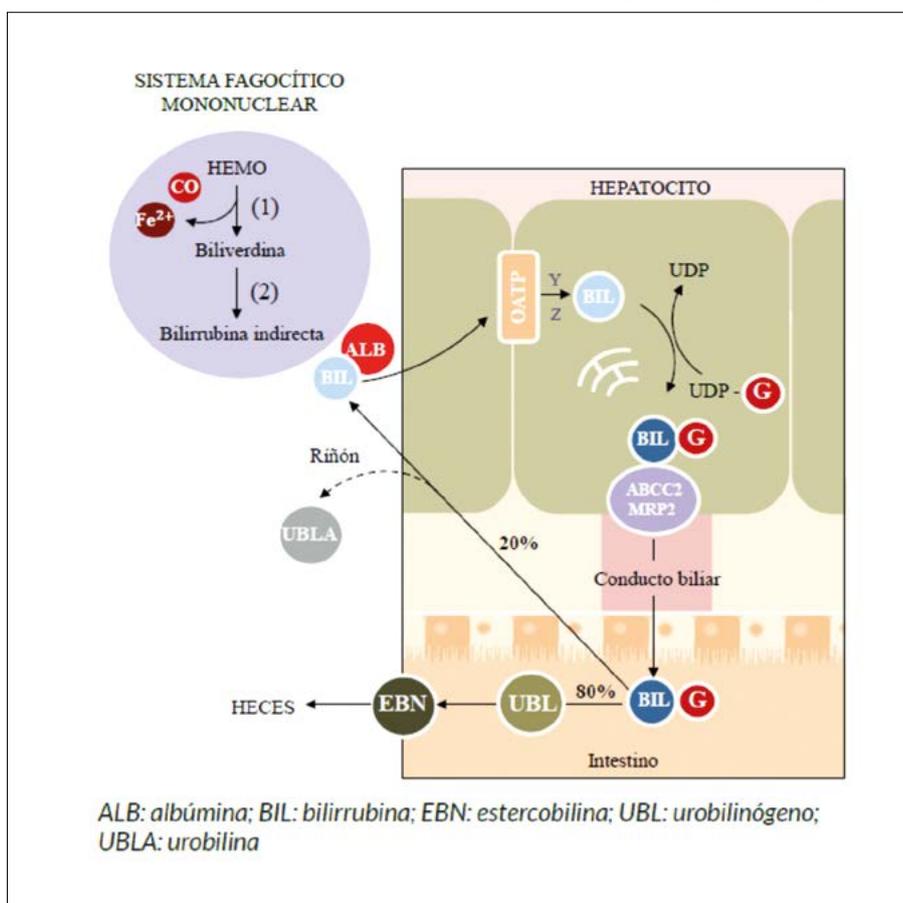
La fotosensibilidad propia de las porfirias con predominio de afectación cutánea puede paliarse mediante el uso de **barreras físicas**, y el empleo de **filtros solares y β -carotenos**, siendo estos últimos capaces de activar la protoporfirina depositada en la piel. Para el caso concreto de la porfiria cutánea tardía, ha demostrado ser eficaz la realización de flebotomías. El **arginato de hemina** se utiliza en el tratamiento de las porfirias agudas hepáticas.

Recientemente, se ha autorizado en la UE el uso de **afamelanotida**, el primer medicamento en implante subcutáneo indicado para prevenir la fototoxicidad en pacientes adultos afectados por protoporfiria eritropoyética.

DEGRADACIÓN DEL GRUPO HEMO: METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

La degradación del grupo hemo procedente de la hemoglobina y otras proteínas comienza en el sistema fagocítico mononuclear (SFM) (Figura 3), donde es transformado en biliverdina por acción de la hemooxigenasa, y posteriormente en bilirrubina por la biliverdina reductasa. La bilirrubina accede al plasma, donde es captada por los hepatocitos. Una vez en el retículo endoplasmático liso, sufre un proceso de conjugación con ácido glucurónico por acción de la UDP glucuroniltransferasa, dando lugar a bilirrubina conjugada, que posteriormente será transformada en urobilinógeno y eliminado mayoritariamente por vía fecal.

Figura 3. Degradación del grupo hemo.



Los errores congénitos que afectan al proceso de conjugación cursan, predominantemente, con elevación de los niveles de **bilirrubina no conjugada**; En este contexto, se encuentran los **síndromes de Gilbert y Crigler-Najjar**, producidos por el déficit parcial o completo de la enzima UDP-glucuroniltransferasa, respectivamente. Por el contrario, las alteraciones en la conjugación de la bilirrubina en el hepatocito, elevan los niveles de **bilirrubina conjugada**, como ocurre en los **síndromes de Rotor y Dubin-Johnson**, este último asociado a defectos en el transportador ABCB2, compartido por otros aniones orgánicos.

METABOLISMO DE ÁCIDOS BILIARES

La biosíntesis de ácidos biliares primarios (cólico, quenodesoxicólico) ocurre en el hepatocito a partir del colesterol, en una ruta metabólica catalizada por la 7- α -hidroxilasa. La administración de ácido cólico exógeno ralentiza la producción de ácidos biliares, mediante la activación del receptor farnesoide X, que atenúa la transcripción del gen que codifica para tal enzima, limitante del proceso, resultando útil en esta y otras deficiencias primarias como la producida en la xantomatosis cerebrotendinosa.

METABOLOPATÍAS DE LOS AMINOÁCIDOS

El nitrógeno procedente de la desaminación durante el catabolismo de los aminoácidos se elimina en el hígado a través del ciclo de la urea. Las alteraciones del **ciclo de la urea** pueden presentarse tanto en el periodo neonatal como en la infancia o la edad adulta, pudiendo conducir a un cuadro prolongado de **hiperamonemia** (que pueden desencadenarse tras la ingesta de altas cantidades de proteínas, largos periodos de inanición, etc).

Tabla 1. Aminoacidopatías.

	Patología	Proceso alterado	Tratamiento
Transporte de aminoácidos	Cistinuria	Transporte renal e intestinal de aminoácidos dibásicos (cistina, ornitina, arginina, lisina)	Sintomático. Penicilamina (Cupripen®) para la disolución de cálculos de cistina
	Iminoglicinuria	Transporte renal e intestinal de glicina, prolina e hidroxiprolina	Sintomático. Generalmente benigna y asintomática
	Enfermedad de Hartnup	Transporte renal e intestinal de aminoácidos neutros, principalmente triptófano	Sintomático. Suplementos de nicotinamida. Dieta rica en proteínas
Metabolismo de aminoácidos aromáticos	Fenilcetonuria	Defecto en el paso de fenilalanina a tirosina	Restricción dietética de fenilalanina. Sintomático
	Hiperfenilalaninemia	Déficit del cofactor de fenilalanina hidroxilasa, tetrahidrobiopterina (BH ₄)	Restricción dietética de fenilalanina. Sapropterina (Kuvan®)
	Tirosinemia	Alteración en el catabolismo de la tirosina	Restricción dietética de fenilalanina y tirosina. Nitisinona (Orfadin®, para tipo I)
	Alcaptonuria	Defecto en el catabolismo de tirosina	Sintomático. Suplementos de vitamina C
	Albinismo oculocutáneo	Déficit en la producción de melanina a partir de tirosina	Sintomático
Metabolismo de aminoácidos azufrados	Homocistinuria	Déficit de β -cistationina sintasa. Alteración	Betaína (Cystadane®). Suplementos de piridoxina
Metabolismo de aminoácidos ramificados	Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	Déficit en el catabolismo de aminoácidos ramificados valina, leucina, isoleucina y treonina	Sintomático. Ácido carglúmico (Carbaglu®) para el tratamiento de la hiperamonemia. Suplementos de L-carnitina para acidemia propiónica
	Acidemia metilmalónica	Catabolismo de isovalina, valina, metionina y treonina	
	Acidemia propiónica	Catabolismo de leucina	
Almacenamiento de aminoácidos	Cistinosis	Transporte de cistina al exterior del lisosoma	Mercaptamina (Cystagon®), liberación inmediata; Procsybi®, liberación prolongada)
Metabolismo de aminoácidos básicos	Hiperlisinemia	Alteración del metabolismo de lisina	Sintomático
Degradación del grupo amino: ciclo de la urea	Hiperamonemias	Alteración del ciclo de la urea	Fenilbutirato sódico (Ammonaps®) Fenilbutirato de glicerol (Ravicti®) Ácido carglúmico (Carbaglu®)

El abordaje terapéutico de tales alteraciones pasa por **reducir el aporte de proteínas** de la dieta, suplementar con **arginina** o **citrulina** en aquellos casos en los que proceda, y proporcionar una vía alternativa de eliminación del nitrógeno metabólico. El **fenilbutirato sódico** y, más recientemente el **fenilbutirato de glicerol**, consiguen disminuir los niveles plasmáticos de amoníaco. Específicamente, el **ácido carglúmico** está indicado en pacientes con hiperamonemia debida a la deficiencia de N-acetilglutamato sintasa. En la **Tabla 1** se recogen las principales aminoacidopatías clasificadas según la parte de la ruta metabólica alterada, con indicación del tratamiento recomendado.

METABOLOPATÍAS DE LOS GLÚCIDOS

GLUCOGENOSIS

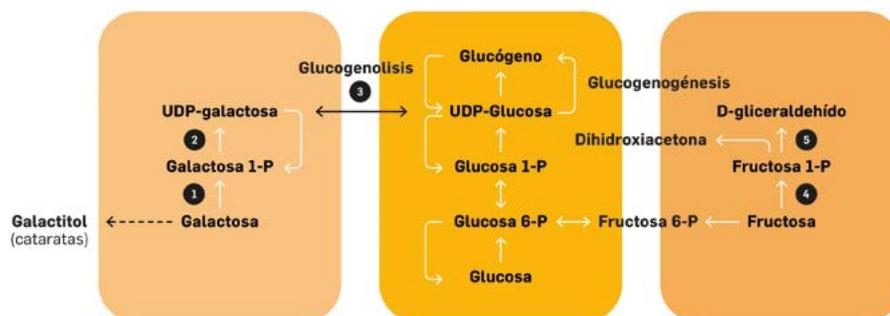
Constituyen un grupo de enfermedades del almacenamiento del glucógeno que pueden afectar al **hígado**, a los **músculos** o a ambos (**Tabla 2**). La **enfermedad de Pompe**, causada por el déficit de la enzima desramificante, es la única frente a la cual se dispone de tratamiento específico, mediante terapia de sustitución enzimática con alglucosidasa α .

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE MONOSACÁRIDOS

Se incluyen en este grupo los errores del metabolismo de monosacáridos como la galactosa y la fructosa. En la **Figura 4** se representa el metabolismo de estos glúcidos.

La **galactosemia** constituye una enfermedad caracterizada por la incapacidad de metabolizar la galactosa a glucosa. Existen tres formas de la enfermedad, producidas por el déficit de cada una de las enzimas participantes en dicha ruta. Así, la deficiencia de galactosa-1-P-uridil transferasa (2) produce la galactosemia clásica, la forma más común y grave de la enfermedad. Como consecuencia del déficit de galactoquinasa (1), una forma mucho menos frecuente de la enfermedad, la galactosa se metaboliza siguiendo una ruta alternativa que culmina con la formación de galactitol, y que se acumula en tejidos como el cristalino, produciendo cataratas. El déficit de

Figura 4. Trastornos del metabolismo de los monosacáridos.



galactosa epimerasa (3) incluye una variante que, en su forma grave se asemeja a la clásica.

Por otra parte, la **intolerancia hereditaria a la fructosa** está provocada por una deficiencia congénita de aldolasa B (5), que provoca una reducción de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis.

DÉFICIT DE DISACARIDASAS INTESTINALES

Los déficits de disacaridasas intestinales incluyen las deficiencias de una o varias enzimas implicadas en el desdoblamiento de disacáridos en monosacáridos, en el tracto intestinal. La patología más común asociada a este tipo de déficits es la **intolerancia a la lactosa**, cuya forma más frecuente es la secundaria, generalmente provocada por un daño intestinal temporal asociada a una gastroenteritis vírica. Actualmente, se dispone de complementos nutricionales que contienen **lactasa**, recomendables para su uso

Tabla 2. Tipos de glucogenosis y afectación orgánica.

Enfermedad	Enzima deficitaria	Órgano afectado
I: Enfermedad de Von Gierke	Glucosa-6-fosfatasa	Hígado
II: Enfermedad de Pompe	α glucosidasa lisosomal	Todos, especialmente músculos esquelético y cardíaco
III: Enfermedad de Cori/Forbes	Enzima desramificante	Hígado, músculo esquelético y cardíaco
IV: Enfermedad de Andersen	Enzima ramificante	Hígado, músculo esquelético
V: Enfermedad de McArdle	Glucógeno fosforilasa muscular	Músculo esquelético
VI: Enfermedad de Hers	Glucógeno fosforilasa hepática	Hígado
VII: Enfermedad de Tarui	PFK-1 muscular y eritrocitaria	Músculo, eritrocitos
VIII y IX	Fosforilasa quinasa	Hígado, músculo y leucocitos
XI: Enfermedad de Fanconi-Bickel	Transportador GLUT-2	Hígado

ocasional, y que permiten paliar el déficit de tal enzima en aquellas situaciones en las que se prevea una ingesta abundante de lactosa.

METABOLOPATÍAS DE ORGÁNULOS CELULARES

METABOLOPATÍAS LISOSOMALES

Los lisosomas constituyen los orgánulos celulares encargados del proceso de "digestión celular". Contienen en su interior enzimas de tipo hidrolasa, de las que se han descrito hasta 40 tipos. Las enzimas hidrolíticas, sintetizadas en el retículo endoplasmático rugoso, en el aparato de Golgi por transporte vesicular sufren una glicosilación terminal de la cual resultan con cadenas glucídicas ricas en manosa-6-fosfato (manosa-6-P), que actúa como un marcador molecular, dirigiendo a las enzimas hacia la ruta de los lisosomas.

La ausencia o disfunción de alguna de las enzimas contenidas en los lisosomas conduce a una amplia variedad de deficiencias enzimáticas que provocan la acumulación de diversas sustancias en el interior de los lisosomas, provocando un amplio abanico de enfermedades cuyos síntomas varían según el tipo de metabolito acumulado.

Actualmente, la **terapia de sustitución enzimática** (TSE) no ofrece un tratamiento curativo para este tipo de patologías, aunque sí contribuye a paliar la sintomatología asociada, siendo candidatas claras, por su origen monogénico, al desarrollo de terapias génicas específicas.

ESFINGOLIPIDOSIS

Constituyen un conjunto de enfermedades metabólicas hereditarias producidas por la ausencia total o parcial de las **enzimas** encargadas de la **degradación de esfingolípidos**, resultantes de la unión de la ceramida,

unidad básica estructural, a un resto glucídico. Las distintas esfingolipidosis se recogen en la **Tabla 3**.

MUCOPOLISACARIDOSIS

Representan un conjunto de enfermedades producidas por la deficiencia de alguna de las enzimas responsables de la degradación lisosomal de mucopolisacáridos (**Tabla 4**).

OTRAS ALTERACIONES DE DEPÓSITO LISOSOMAL

Entre las alteraciones de la degradación lisosomal de glucoproteínas y oligosacáridos pueden citarse la α -manosidosis (déficit de lipasa ácida lisosomal), la fucosidosis (déficit de α fucosidasa) y la sialidosis (déficit de neuraminidasa).

En las metabopatías de origen lisosomal, el tratamiento (**Tabla 5**) puede realizarse mediante:

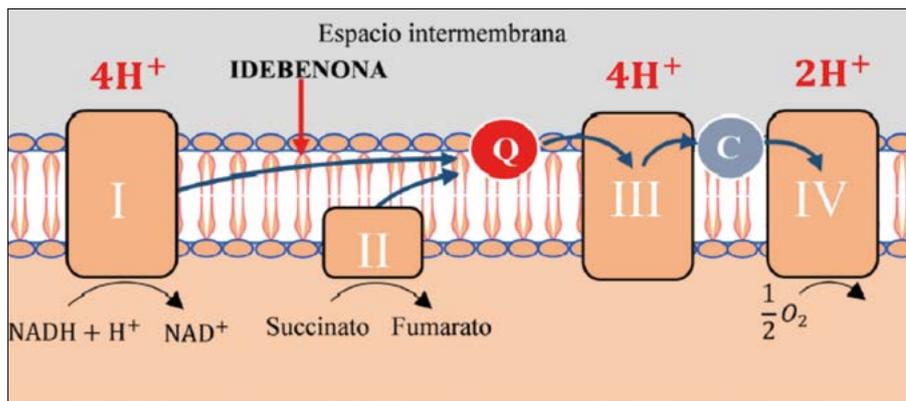
Tabla 3. Tipos de esfingolipidosis.

Enfermedad	Enzima deficitaria	Metabolito acumulado
Gangliosidosis GM ₁ o enfermedad de Landing	β -galactosidasa	Gangliósido GM ₁
Enfermedad de Tay-Sachs	N-acetilhexosaminidasa A	Gangliósido GM ₂
Enfermedad de Sandhoff	N-acetilhexosaminidasas A y B	Gangliósido GM ₂ y globósidos
Enfermedad de Fabry	α -galactosidasa	Trihexosilceramida
Enfermedad de Gaucher	β -glucosidasa	Glucosilceramida
Enfermedad de Niemann Pick	Esfingomielinasa	Esfingomielina
Enfermedad de Farber	Ceramidasa	Ceramida
Enfermedad de Krabbe	β -galactosidasa	Galactosilceramida
Enfermedad de Scholtz o leucodistrofia metacromática	Arilsulfatasa A	Sulfogalactosilceramida

Tabla 4. Tipos de mucopolisacaridosis.

Enfermedad	Enzima deficitaria
MPS I: síndrome de Hurler/síndrome de Scheie	α -L-iduronidasa
MPS II: síndrome de Hunter	Iduronato-2-sulfatasa
MPS III: Síndrome de Sanfilippo	Tipo A. Heparán-N-sulfatasa Tipo C. Acetil-CoA-glucosamina N-acetiltransferasa
MPS IV: Síndrome de Morquio	Tipo A. N-acetilgalactosamina-6-sulfato-sulfatasa Tipo B. β -galactosidasa
MPS VI: Síndrome de Maroteaux-Lamy	N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa (Arilsulfatasa B)
MPS VII: Síndrome de Sly	β -glucuronidasa
MPS IX	Hialuronidasa
	Tipo B. N-acetilglucosaminidasa Tipo D. N-acetil-glucosamina-6-sulfatasa

Figura 5. Idebenona y cadena respiratoria mitocondrial.



conseguido buenos resultados con el tratamiento con idebenona (Figura 5), una benzoquinona análoga de la coenzima Q_{10} que actúa transfiriendo directamente los electrones desde el complejo I (afectado por las mutaciones) al complejo III de la cadena respiratoria mitocondrial, restaurando así la producción de ATP celular.

METABOLOPATÍAS PEROXISOMALES

Se incluyen en este grupo un conjunto de enfermedades hereditarias poco frecuentes, caracterizadas por alteraciones graves en cerebro, riñones, hígado y esqueleto, como el síndrome de Zellweger y la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. En este contexto, la mezcla de ácidos grasos de cadena larga insaturados, conocida como *aceite de Lorenzo*, podría reducir el riesgo de daño cerebral si se administra de manera temprana.

- **Terapia de sustitución enzimática (TSE)**, o administración periódica de una enzima activa a un paciente con un trastorno causado por una deficiencia enzimática, con el objetivo de sustituir la enzima deficitaria, corrigiendo así el defecto metabólico.
- **Terapia de reducción de sustrato (TRS)**, con la consiguiente menor disponibilidad del sustrato biológico sobre el cual actúa la enzima deficitaria, previniendo su acumulación.

OTRAS METABOLOPATÍAS

METABOLOPATÍAS MITOCONDRIALES

La **neuropatía óptica de Leber** ocasiona una pérdida súbita de la visión en aquellos pacientes portadores de las mutaciones puntuales ND1, ND4 y ND6 del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial. Se han

Tabla 5. Fármacos autorizados en el tratamiento de metabopatías glucídicas y lisosomales.

Grupo	Patología	Estrategia de tratamiento y principio activo (Medicamento®)		Vía de administración
Esfingolipidosis	Enfermedad de Fabry	TSE	Agalsidasa α (Replagal®)	Intravenosa
			Agalsidasa β (Fabrazyme®)	Intravenosa
		Estabilización de formas mutantes de galactosidasa A	Migalastat (Galafold®)	Oral
	Enfermedad de Gaucher	TSE	Imiglucerasa (Cerezyme®)	Intravenosa
			Velaglucerasa α (Vpriv®)	Intravenosa
		TRS	Miglustat (EFG, Zavesca®)*	Oral
Eliglustat (Cerdelga®)			Oral	
Depósito lisosomal de estéres de colesterol y triglicéridos	Enfermedad de Wolman	TSE	Sebelipasa α (Kanuma®)	Intravenosa
Mucopolisacaridosis (MPS)	MPS I	TSE	Laronidasa (Aldurazyme®)	Intravenosa
	MPS II	TSE	Idursulfasa (Elaprase®)	Intravenosa
	MPS IV	TSE	Elosulfasa α (Vimizim®)	Intravenosa
	MPS VI	TSE	Galsulfasa (Naglazyme®)	Intravenosa
	MPS VII	TSE	Vestronidasa α (Mepsevii®)	Intravenosa
Glucogenosis	Enfermedad de Pompe	TSE	Alglucosidasa α (Myozyme®)	Intravenosa
Oligosacaridosis	α -manosidosis	TSE	Velmanasa α (Lamzed®)	Intravenosa

*Indicado también en el tratamiento de las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C.

TRS: terapia de reducción de sustrato; TSE: terapia de sustitución enzimática

**Calendario previsto del Plan Nacional de Formación Continuada.
Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España**

Curso	Plazos de inscripción	Inicio	Cierre
<i>Trastornos del aparato digestivo, metabolismo y sistema endocrino 2ª edición</i>	Hasta el 11/5/20	18/5/20	23/11/20
<i>Infección por coronavirus</i>	Abierto	Desde el 9/3/20	---
<i>Buenas prácticas de distribución farmacéutica 4ª edición</i>	Hasta el 7/9/20	14/9/20	16/11/20
<i>Vacunación frente a rotavirus 5ª edición</i>	Hasta el 8/6/20	15/6/20	20/7/20
<i>Conceptos generales de vacunas y vacunación del viajero 6ª edición</i>	Hasta el 7/9/20	14/9/20	19/10/20
<i>Vacunación antimeningocócica 5ª edición</i>	Hasta el 18/5/20	25/5/20	29/6/20

	Teléfonos	Horario
Información e inscripciones (Centro de atención colegial) cac@redfarma.org	902 460 902 / 91 431 26 89	L-J: 9:00-17:30 h. V: 9:00-14:30 h.
Línea Directa del PNFC⁽¹⁾ tutoriafc@redfarma.org	91 432 81 02	L-V: 9:00-14:00 h.
Secretaría Técnica Administrativa⁽²⁾ secretariatecnicacgcof@redfarma.org	91 432 41 00 Fax 91 432 81 00	L-V: 9:00-14:00 h.

Direcciones de interés

Cuestionarios / Sugerencias	Consejo General de Farmacéuticos C/ Villanueva 11, 7º - 28001 MADRID
Sección de formación continuada en Portalfarma	http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada
Plataforma de formación online	https://formacion.nodofarma.es