

ARTÍCULO ORIGINAL

Resultados del tratamiento con heberprot-P a pacientes con diagnóstico de pie diabético en el Municipio de Ranchuelo

Results of treatment with Heberprot -P patients with a diagnosis of diabetic foot in the Municipality of Ranchuelo

MSc. Dra. María de Jesús Bustillo Santandreu¹

MSc. Dra. Teresita Regina Feitó Castex²

MSc. Dra. Felicia Vegaña García Seco³

MSc. Yuslizan Álvarez López⁴

Lic. Belkis María Guerra Durán⁵

¹ Máster en Longevidad Satisfactoria. Especialista de II Grado en Angiología y Cirugía Vascular. Profesora Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz", Santa Clara. Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

² Máster en Longevidad Satisfactoria. Especialista de II Grado en Angiología y Cirugía Vascular. Profesora Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz", Santa Clara. Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

³ Máster en Longevidad Satisfactoria. Especialista de II Grado en Angiología y Cirugía Vascular. Profesora auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz", Santa Clara. Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

⁴ Residente de 1er año de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

⁵ Licenciada en Podología. Policlínico Docente "Juan B. Contreras Fowler", Ranchuelo, Villa Clara, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el síndrome del pie diabético representa una de las complicaciones crónicas de mayor morbilidad y discapacidad en los pacientes diabéticos en la actualidad. Las altas tasas de amputaciones causan un importante grado de invalidez con un elevado costo económico y social. Se ha evidenciado que la administración del heberprot-P estimula la formación de tejido de granulación en el lecho de las úlceras y el cierre por segunda intención.

Objetivo: describir los resultados del tratamiento con heberprot-P en pacientes con diagnóstico de pie diabético.

Material y método: se realizó un estudio descriptivo prospectivo de 86 pacientes con diagnóstico de pie diabético en el período de enero de 2010 a diciembre de 2013 en el Policlínico "Juan B. Contreras Fowler" del Municipio de Ranchuelo, de la Provincia de Villa Clara, a los que se les aplicó factor de crecimiento epidérmico por vía intralesional. Se estudiaron los pacientes teniendo en cuenta la edad, el sexo, los antecedentes patológicos personales, el grado de afectación según la clasificación de Wagner, la dosis y el número de aplicaciones, la evaluación de la respuesta y los efectos adversos.

Resultados: en la serie estudiada predominaron los pacientes comprendidos entre los 50 y 59 años de edad (26.74%), el sexo femenino (52.33%) y la diabetes tipo 2; el mayor número de aplicaciones fue en la úlcera plantar grado III; se logró una granulación completa en el 70% de los casos y parcial en el 24.4%; se realizó amputación mayor a dos pacientes y los efectos adversos de mayor presentación fueron el dolor y el ardor.

Conclusiones: con la aplicación del heberprot-P se ha logrado una evolución favorable en la mayoría de los casos y se logró mantener la integridad del miembro y su funcionalidad en la mayoría de los pacientes.

Palabras clave: pie diabético, resultado del tratamiento

ABSTRACT

Introduction: the diabetic foot syndrome is one of the chronic complications of increased morbidity and disability in diabetic patients today. High rates of amputations cause a significant degree of disability with high economic and social cost. It has been shown that administration of Heberprot-P stimulates the formation of granulation tissue in the ulcer bed and closed by second intention.

Objective: to describe the results of treatment with Heberprot-P in patients with a diagnosis of diabetic foot.

Material and methods: a prospective study of 86 patients with diagnosis of diabetic foot in the period January 2010 to December 2013 at the Polyclinic "Juan Contreras B. Fowler" in Ranchuelo Municipality, in the Province of Villa Clara, which were applied to the epidermal growth factor intralesionally. Patients taking into account age, sex, personal medical history, the severity depending on the classification of Wagner, the dose and the number of applications, the assessment of response and adverse effects were studied.

Results: in the studied series predominated patients aged between 50 and 59 years old (26.74%), females (52.33%) and diabetes type 2; the number of applications was increased in the plantar ulcer grade III; full granulation was achieved in 70 % of cases and partial in 24.4%; there was major amputation in two patients with adverse effects and they presented pain and burning.

Conclusions: with the implementation of Heberprot-P has been achieved a favorable outcome in most cases and it is able to maintain the integrity of the member and its functionality in most patients.

Key words: diabetic foot, treatment outcome

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) representa un problema de salud a escala mundial y constituye un factor de riesgo importante para la aparición de otras enfermedades de origen vascular que se sitúan entre las primeras causas de muerte. Las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en referencia a la prevalencia de la DM en el inicio del siglo XXI la situaban en el 2.1% de la población mundial.¹

La OMS informa que existen actualmente 180 millones de personas con diabetes en el mundo y que es probable esta cifra aumente a más del doble para el año 2030.² En los Estados Unidos se estima una incidencia de 798 000 nuevos casos cada año, con una prevalencia total de aproximadamente 6% de la población.²

En Cuba la tasa de prevalencia de diabetes mellitus al cierre de 2011 fue de 45.7 por 1 000 habitantes, con diferencias entre ambos sexos: 35.7 por 1 000 habitantes en el sexo masculino y 55.8 por 1 000 habitantes en el sexo femenino. En este mismo año la mortalidad por diabetes mellitus se encontró entre las primeras diez causas de muerte, con una tasa de 19.9 fallecidos por 100 000 habitantes.^{3,4}

La calidad de vida del diabético se ve limitada por dos aspectos básicos. Uno de los problemas más temidos es la aparición de úlceras en los pies de los diabéticos como secuela de dos de las complicaciones crónicas más habituales de esta enfermedad, la neuropatía periférica y la insuficiencia vascular, y el segundo se debe a la aparición de alteraciones ortopodológicas que dificultan la postura y la marcha, así como la predisposición a padecer de otras complicaciones dermatopodológicas.^{5,6}

La diabetes es el principal factor de riesgo no traumático para la amputación de miembros inferiores. La ulceración del pie es una complicación significativa de la diabetes, con una incidencia anual ligeramente superior al 2% en todos los pacientes con esta enfermedad, y se eleva entre 5.0 y 7.5% en los que presentan neuropatía periférica.^{7,8}

Se estima que un 15% de los pacientes con diabetes desarrollarán úlceras en algún momento de su vida; alrededor de un 10% a un 30% de los pacientes diabéticos con úlceras progresarán a amputación.¹ En Cuba se realizan cerca de 1 000 amputaciones de miembros inferiores cada año.⁶ La mortalidad a los cinco años de los pacientes a los que se les practica una amputación de miembros inferiores es

entre un 50 y un 60%.¹

En el consenso publicado por la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular se define el pie diabético (PD) como una "alteración clínica de base etiopatogénica neuropática e inducida por la hiperglucemia mantenida en la que con o sin coexistencia de isquemia, y previo desencadenante traumático, se produce lesión y ulceración del pie (o ambos)".⁹

Se han identificado múltiples factores implicados en la patogenia del pie diabético, entre los que sobresalen la neuropatía periférica, la enfermedad vascular periférica y las infecciones. Se han implicado otros factores de riesgo como los traumas menores, las deformidades estructurales, la limitada movilidad articular, la presencia de callosidad, la duración prolongada de la diabetes, la hiperglucemia no controlada y los antecedentes de úlceras del pie o la amputación.^{3,10}

El pie de los pacientes diabéticos tiene riesgo potencial de consecuencias patológicas que incluye infección, ulceración y destrucción de los tejidos profundos asociado con anomalías neurológicas (o ambas), varios grados de enfermedad vascular periférica y complicaciones metabólicas de la diabetes (o ambas).¹¹ En general, y con independencia del grado de la lesión, la conducta terapéutica en un paciente con pie diabético se basa en el control metabólico, el control de los factores de riesgo modificables (hábito de fumar, hipertensión arterial y dislipidemia, entre otros), el desbridamiento, el empleo de apósticos, el tratamiento antimicrobiano de las infecciones, la eliminación de la presión del área lesionada, el uso de injertos de piel, los factores de crecimiento y el empleo de métodos de revascularización en caso de existir indicación.¹⁰

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula la proliferación de fibroblastos, de queratinocitos y de células endoteliales de vasos, lo que contribuye a sus propiedades cicatrizantes. Este producto (Heberprot-P[®]), producido en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología -CIGB-, se obtiene por la tecnología del ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante; se utiliza como sistema de expresión la levadura *Saccharomyces cerevisiae*.^{12,13}

En estudios clínicos previos -fases I y II- en pacientes con úlceras del pie diabético (UPD) se ha evidenciado que la administración intralesional de heberprot-P (EGF) estimula la cicatrización y se ha obtenido, como resultado, la formación de un tejido de granulación útil en el lecho de las úlceras que permite el cierre por segunda intención o mediante injerto de piel. Este efecto se ha asociado a una reducción del riesgo de amputación.^{14,15}

Existen evidencias que implican al factor de crecimiento epidérmico en los procesos de reparación cutánea,¹³ migración celular, angiogénesis y reabsorción ósea.¹²

En Cuba existen numerosas evidencias de ensayos clínicos controlados, a doble ciego, aleatorizados y multicéntricos, que concluyen que el EGF, tanto a 25 como a 75µg, es un producto efectivo y seguro para lograr la formación de tejido de granulación útil y cicatrización por segunda intención y para prevenir la amputación en pacientes con lesiones del pie diabético y riesgo de amputación mayor.^{13,15}

Debido a los anteriores argumentos se decidió realizar esta investigación para describir los resultados del tratamiento con heberprot-P como parte de la atención especializada a este tipo de pacientes en el Policlínico "Juan B. Contreras Fowler" del Municipio de Ranchuelo.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo en 86 pacientes con diagnóstico de pie diabético en el período de enero de 2010 a diciembre de 2013 en el Policlínico "Juan B. Contreras Fowler" del Municipio de Ranchuelo, de la Provincia de Villa Clara, a los que se les aplicó el factor de crecimiento epidérmico por vía intralesional. Se estudiaron los pacientes según la edad, el sexo, los antecedentes patológicos personales, el grado de afectación según la clasificación de Wagner, la dosis y el número de aplicaciones, la evaluación de la respuesta y los efectos adversos.

Se consideraron:

Criterios de inclusión:

- Edad mayor o igual a 18 años
- Clasificación de la úlcera en grados II-III-IV según Wagner

- Consentimiento informado

Criterios de exclusión:

- Enfermedades crónicas descompensadas
- Procesos oncoproliferativos

Los pacientes recibieron tratamiento con EGF recombinante en dosis de 75mg diluidos en 5cc de solución salina fisiológica por vía perilesional tres veces por semana hasta un máximo de 25 dosis. Se incluyeron indicaciones médicas como el control metabólico, la antibióticoterapia y los procedimientos menores (limpiezas quirúrgicas y amputaciones de artejos y transmetatarsianas) previos a la aplicación del medicamento; se evalúa la formación de tejido de granulación.

Técnicas de procesamiento y análisis

Se organizó la información en una base de datos, para ello se utilizaron los programas Microsoft Excel y SPSS (Statistical Packed For Social Cience), versión 15.0 para Windows. Para el procesamiento de la información se utilizó, además, el programa EPIDAT (Programa para el análisis epidemiológico de los datos tabulados), versión 3.0.

Para el análisis de las variables se utilizaron los métodos empíricos (observacional y de medición) y estadístico (descriptivo).

Se utilizaron, para el resumen de los datos:

- Números absolutos
- Por ciento

RESULTADOS

En este estudio, de los 86 pacientes atendidos, el 97.7% padecían diabetes tipo 2, el grupo etario que predominó fue el de 50 a 59 años (26.74%) y el sexo de mayor frecuencia fue el femenino (52.33%) -tabla 1-; la hipertensión arterial (46.5%) y la cardiopatía isquémica (37.7%) fueron los antecedentes patológicos personales que se presentaron con mayor frecuencia (tabla 2); según la clasificación de Wagner (tabla 3) para las úlceras del paciente diabético 64 (74.4%) eran grado III y, en el 70.1% de los casos, se emplearon menos de 12 aplicaciones de heberprot-P; el dolor y el ardor fueron los eventos adversos que más se encontraron (tabla 4) y, en la tabla 5, se muestra que el 71% de los pacientes obtuvieron granulación completa y que el 24.4% tuvo una cicatrización parcial; solo dos pacientes necesitaron de una amputación mayor.

Tabla 1. Relación entre la edad y el sexo

Edad (años)	Masculino		Femenino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
30-39	5	5.81	8	9.30	13	15.12
40-49	8	9.30	10	11.63	18	20.93
50-59	12	13.95	11	12.79	23	26.74
60-69	10	11.63	9	10.47	19	22.09
70 y más	6	6.98	7	8.14	13	15.12
Total	41	47.67	45	52.33	86	100

Fuente: historias clínicas

Tabla 2. Antecedentes patológicos personales

Antecedentes patológicos	No.	%
Hipertensión arterial	40	46.5
Cardiopatía isquémica	29	37.7
Deformidades en los pies (mayor o menor)	24	27.9
Hiperlipidemia	21	24.4
Historia de úlcera en los pies	12	13.9

Deformidades en los pies (mayor o menor)	17	36.1
Historia de amputación	4	4.6

Fuente: *historias clínicas*

Tabla 3. Clasificación de las úlceras según Wagner

Grado según Wagner	No.	%
II	14	16.2
III	64	74.4
IV	8	9.4

Fuente: *historias clínicas*

Tabla 4. Efectos adversos

Efectos adversos	No.	%
Dolor	71	82.9
Ardor	63	74.4
Escalofríos	60	70.2
Temblores	45	53.1

Fuente: *historias clínicas*

Tabla 5. Respuesta al tratamiento

Respuesta al tratamiento	No.	%
Cicatrización total	61	71.0
Cicatrización parcial	21	24.4
No granulación	2	2.3
Amputación mayor	2	2.3

Fuente: *historias clínicas*

DISCUSIÓN

Los resultados encontrados coinciden con lo referido en la literatura consultada. Varios estudios plantean que la prevalencia, tanto de la DM de tipo 1 como de la DM de tipo 2, aumenta en todo el mundo y estiman que la tipo 2 aumente con más rapidez en el futuro a causa de la obesidad creciente y la reducción de la actividad física.^{16,17}

Se plantea que la DM se incrementa con la edad. En el año 2000 se estimaba que la prevalencia era de 0.19% en personas menores de 20 años y de 8.6% en las mayores de esa edad; en los individuos de más de 65 años la prevalencia de DM fue de 20.1%.¹

La Organización Mundial de la Salud ha lanzado un llamado de alerta porque la DM 2 presenta un alarmante ritmo de crecimiento a nivel mundial en los últimos 10 a 20 años.¹

La Asociación Norteamericana de diabetes indica que la prevalencia de la enfermedad varía en función de la edad, el grupo étnico y las condiciones sociales. Se plantea que el 43% de la población norteamericana de edad superior a los 65 años presenta cifras patológicas de glucemia.⁶

Los resultados obtenidos en la investigación difieren de los informados por varios autores que plantean que el mayor por ciento de los pacientes y la edad promedio es de 60 años y más.¹⁸

En el presente estudio el predominio del sexo femenino sobre el masculino no coincide con datos recogidos en la literatura, en la que se aprecia en los hombres la mayor incidencia de las úlceras de pie diabético (UPD).¹⁰ Si bien la DM, como enfermedad nosológica, es más frecuente en el género femenino, las UPD tienen mayor incidencia en el masculino. Numerosas explicaciones son plausibles para esto: el tipo de calzado y las actividades físicas más comúnmente realizadas por los hombres se invocan en la causalidad.¹

La diabetes mellitus constituye un factor de riesgo elevado para la aparición de otras enfermedades como la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica¹⁹ que, en orden de frecuencia, son precisamente los antecedentes que se recogen con más frecuencia en la literatura revisada.⁸

Los estudios consultados refieren que la clasificación clínica más ampliamente aceptada es la de Wagner (Meggett/Wagner), que valora tres parámetros: la profundidad de la úlcera, el grado de infección y el grado de gangrena y establece seis categorías o grados donde cada subsiguiente grado de lesión indica una progresión en severidad.¹

Rivero F.¹⁸ notó, en su investigación en estado de Zulia, la alta incidencia de lesiones complejas, quizás por subvalorar esta enfermedad y no acudir a tiempo a la consulta y esperar, en muchas ocasiones, con tratamientos insuficientes, todo sobre la base de las severas alteraciones en los mecanismos de defensa celular y humorales.

Fernández-Montequín²⁰ refiere como eventos adversos clínicos más frecuentes informados con el uso de heberprot-P® el dolor y ardor en el sitio de aplicación, así como los escalofríos, los tiriteos (temblores), la infección local y la fiebre. Los resultados encontrados en la presente investigación coinciden con estudios similares sobre la utilidad del heberprot-P en el tratamiento de las UDP.

La cantidad de dosis administradas en esta serie coincide con las de otros autores. Rivero F.,¹⁸ en las experiencias del Programa de atención integral a pacientes con pie diabético en el estado de Zulia, obtuvo como resultado un uso promedio de 14 dosis en los pacientes tratados.

En este trabajo la amputación mayor y los fallecidos solo representaron un 3.2%. Conesa González,⁷ en un estudio realizado en los hospitales de Ciudad de La Habana de 1990 a 2002, informó que el 29% de los pacientes egresados con diagnóstico de pie diabético sufrieron una amputación mayor de alguno de sus miembros inferiores con una mortalidad de 10.2%. Varios estudios hacen referencia a los buenos resultados y la disminución significativa de las amputaciones después de la aplicación de modelos integrales de atención del pie diabético, lo que demuestra la eficacia del trabajo realizado en el orden preventivo y asistencial en el tratamiento de esta enfermedad durante más de dos décadas, lo que ha tenido un significativo avance con la aplicación del heberprot-P.²⁰

Mediante la realización de este trabajo se demuestra que el uso del heberprot-P es un tema de necesidad médica para los sistemas nacionales de salud. Se tiene en cuenta el alto grado de la incidencia de las úlceras del pie diabético pues con la aplicación de este medicamento se logró mantener la integridad del miembro y su funcionalidad y se logró una rápida incorporación del paciente a la sociedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marinello Roura J, Blanes Mompó I, Escudero Rodríguez JR, Ibáñez Esquembre V, Rodríguez Olay J. Tratado de Pie Diabético. Barcelona: Centro de Documentación del Grupo Esteve; 2002.
2. American Diabetes Association. Position Statement: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2007;30(Suppl 1):S4-S41.
3. Conesa González AJ, Diaz Diaz O, Conesa del Rio JR, Domínguez Alonso JE. Mortalidad por Diabetes mellitus y sus complicaciones. Ciudad de la Habana, 1990-2002. Rev Cub Endocrinol. 2010;21(1):35-50.
4. Ministerio de Salud Pública. Mortalidad por Diabetes mellitus. Anuario Estadístico de Salud 2011. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2012.
5. Crawford JM, Cotran RS. El páncreas endocrino. En: Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Patología Estructural y Funcional. 7^{ma} ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 951-66.
6. González Fernández R, Crespo NV, Crespo M. Características clínicas de la diabetes mellitus en un área de salud. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2000 [citado 12 Mar 2013]; 16(2):[aprox. 11 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol16_2_00/mgi07200.htm
7. Meaney B. Diabetic foot care: prevention is better than cure. J Ren Care 2012;38 Suppl 1:90-8. doi: 10.1111/j.1755-6686.2012.00276.x.
8. Sun JH, Tsai JS. Risk factors for lower extremity amputation in diabetic foot disease categorized by Wagner classification. Diabetes Res Clin Pract. 2012; 95(3):358-63.
9. Gimeno Orna JA, Boned Juliani B, Lou Arnal LM, Castro Alonso FJ. Factores relacionados con el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2. An Med Interna (Madrid). 2003; 20:122-6.

10. Bekker-Mendez C, Guzman-Aguilar RM. TUNEL-positive cells in the surgical border of an amputation due to infected diabetic foot." Mol Med Report. 2012;5(2):363-72.
11. Alexiadou K, Doupis J. Management of diabetic foot ulcers. Diabetes Ther 2012;3(1):4. doi: 10.1007/s13300-012-0004-9. PMCID: PMC3508111.
12. Velázquez W, Valles A. Impacto del Heberprot-P en el tratamiento de las úlceras del pie diabético. Biotecnol Apl. 2010; 27: 129-35.
13. Valdés J. "Physiological study in *Saccharomyces cerevisiae* for overproduction of a homogeneous human epidermal growth factor molecule." Biotecnol Apl [Internet]. 2009 [citado 12 Mar 2013]; 26(2): [aprox. 7 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522009000200010
14. Balingit PP, Armstrong DG. NorLeu(3) -A(1-7) stimulation of diabetic foot ulcer healing: Results of a randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial." Wound Repair Regen. 2012; 20(4):482-90.
15. Fernandez-Montequín JI, Betancourt BY, Leyva-Gonzalez G, Mola EL, Gala 'n-Naranjo K, Ramírez-Navas M, et al. Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in chronic diabetic foot ulcer: treatment up to complete wound closure. Int Wound J. 2009; 6(1):67–72. doi: 10.1111/j.1742-481X.2008.00561.x ...
16. Bolívar Y, Mena M, Brito S, Fernández M, Chacín B, Lares M, et al. Evaluación y seguimiento de los pacientes de la unidad de Pie Diabético del departamento de endocrinología del hospital militar Dr. Carlos Arvelo y su comparación con estándares internacionales. Rev Ven Endocrinol Metabol [Internet]. 2010 Jun [citado 12 Mar 2013]; 8(2): [aprox. 5 p.]. Disponible en:
http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102010000200005&lng=pt&nrm=iso
17. Margolis DJ, Malay DS, Hoffstad OJ. Prevalence of diabetes, diabetic foot ulcer, and lower extremity amputation among Medicare beneficiaries, 2006 to 2008: Data Points #1. Data Points Publication Series [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 [actualizado 17 Feb 2011; citado 12 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63602/>
18. Rivero F. Experiencias del Programa de atención integral a pacientes con pie diabético en el estado Zulia, Venezuela. Biotecnol Apl [Internet]. 2010 Abr-Jun [citado 12 Mar 2013]; 27(2): [aprox. 3 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1027-28522010000200004&script=sci_arttext
19. Monteiro-Soares M, Boyko J, Ribeiro J, Ribeiro I, Dinis-Ribeiro M. Risk stratification systems for diabetic foot ulcers: a systematic review. Diabetología. 2011; 54: 1190–9.
20. Fernández-Montequín JI, Mena G. Tratamiento y recuperación del pie diabético grado 5 de la clasificación de Wagner tras aplicar el Heberprot-P. Biotecnol Apl. 2010; 27(2): 113-15.

Recibido: 11-2-14

Aprobado: 11-3-14

María de Jesús Bustillo Santandreu. Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro". Avenida Hospital Nuevo e/ Doble Vía y Circunvalación. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono (53)(42)270000. Correo electrónico:
mariabs@hamc.vcl.sld.cu