

EFECTO DEL ETOFIBRATO (LIPO-MERZ) SOBRE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE INSULINA Y LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA EN PACIENTES HIPERTRIGLICERIDÉMICOS CON DISMETABOLISMO MÚLTIPLE

✉ Luis M Pérez Pérez, Giovanna Pereira Roca, Roberto M González Suárez, Caridad Rosales Quiñones, Armando Seuc Jo, Carmen Valenti Pérez y Oscar Mateo de Acosta

Instituto Nacional de Endocrinología, Zapata y D, Vedado, Ciudad de La Habana, CP 10400 Cuba.
Teléfono: (53-7) 32 7275; Fax: (53-7) 33 3417; E-mail: inen@inen.sld.cu

ABSTRACT

To evaluate the effect of etofibrate on plasma insulin concentrations and glucose tolerance in hypertriglyceridemic patients with other metabolic disturbances associated, 26 patients with primary hypertriglyceridemia with high triglyceride (TG) levels after six months of hygienic-dietetic treatment, received 500 mg of etofibrate retard at dinner during six-months. Their clinical records included 24 h of a typical day diet recalls. The following determinations were performed before and after treatment: total cholesterol (C) and TG; low density lipoproteins-cholesterol (LDL-C); high density lipoproteins cholesterol (HDL-C); free fatty acids (FFA); apolipoproteins (Apo) AI and B, and glycemia and insulinemia, during an oral glucose (75 g) tolerance test (OGTT). The statistical tests applied were: T-test, Wilcoxon, Friedman, Nemenyi and the trapezoidal rule. Total TG, FFA and C/HDL-C ratio diminished, and Apo AI increased. Glycemia and insulinemia, as well as total glycemic and insulinemic areas under the curve, diminished during the OGTT ($p < 0.05$). There were not statistical differences in weight nor in the 24 h diet recalls. There were no adverse reactions to the drug. We concluded that there was an improvement in the lipid profile, specially in TG and FFA levels, as well as in plasma insulin concentrations and glucose tolerance. So, etofibrate is effective in the management of hypertriglyceridemic patients with multiple dysmetabolism.

Key words: hypertriglyceridemia, free fatty acids, hyperinsulinism, glucose tolerance, insulin resistance, etofibrate

Biotechnología Aplicada 1998;15:162-166

RESUMEN

Para evaluar el efecto del etofibrato sobre las concentraciones plasmáticas de insulina y la tolerancia a la glucosa en pacientes con hipertrigliceridemia y otros trastornos metabólicos asociados, se estudiaron 26 pacientes con hipertrigliceridemia primaria que mantuvieron niveles altos de triglicéridos (TG) después de seis meses con tratamiento higiénico-dietético, a los que se les indicó 500 mg de etofibrato retard en la cena durante un periodo de seis meses. Su historia clínica incluyó un recordatorio de la dieta ingerida durante las 24 h de un día típico. Antes y después del tratamiento se hicieron las siguientes determinaciones: colesterol (C) y TG totales; colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C); colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C); ácidos grasos libres (AGL); apolipoproteínas (Apo) AI y B, y glicemia e insulinemia, durante una prueba de tolerancia a la glucosa (75 g) oral (PTG-O). Las pruebas estadísticas aplicadas fueron: test-T, Wilcoxon, Friedman, Nemenyi y la regla trapezoidal. Los TG, los AGL y el índice C/HDL-C disminuyeron, y la Apo AI aumentó. La glicemia y la insulinemia, así como las áreas totales bajo la curva de glicemia e insulinemia, disminuyeron durante la PTG-O ($p < 0,05$). No hubo diferencias con significación estadística en el peso ni en los recordatorios de la dieta de 24 h. Tampoco hubo reacciones adversas al medicamento. Se concluye que durante el tratamiento con etofibrato mejoraron el perfil lipídico, la concentración plasmática de insulina y la tolerancia a la glucosa. Por lo tanto, el etofibrato es efectivo en el tratamiento de la hipertrigliceridemia de pacientes con dismetabolismo múltiple.

Palabras claves: hipertrigliceridemia, ácidos grasos libres, hiperinsulinismo, tolerancia a la glucosa, insulinorresistencia, etofibrato

Introducción

La hipertrigliceridemia, factor de riesgo de aterosclerosis, independiente o no, determina la estructura y composición de las lipoproteínas de baja y alta densidades (1). La insulina participa en la síntesis y metabolismo de los triglicéridos (TG) y otras li-

poproteínas y, por lo tanto, el hiperinsulinismo, tanto exógeno como endógeno, es una causa frecuente de hipertrigliceridemia (2). Se ha demostrado que en sujetos no obesos, sin enfermedad aparente, existe variabilidad en la sensibilidad a la

1. Deckelbaum RJ, Granot E, Oschry Y, Rose L, Eisenberg S. Plasma triglyceride determines structure-composition in low and high density lipoproteins. *Arteriosclerosis* 1984;4:225-231.

✉ Autor de correspondencia

insulina, que incluye en un grupo de éstos, distintos grados de resistencia a la captación de glucosa mediada por ella (3). Según numerosos estudios experimentales, epidemiológicos y clínicos, esta resistencia a la insulina tiene una participación importante en la patogenia y manifestaciones clínicas de varios síndromes y enfermedades: hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, hipo-lipoproteínas de alta densidad-colesterolemia HDL-C, hiperfibrinogenemia, obesidad general y abdominal, y diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID), todos factores de riesgo vascular (4-16). También se ha demostrado insulino-resistencia a la supresión de los ácidos grasos libres (AGL) plasmáticos en pacientes con DMNID (17, 18). El aumento de los AGL favorece la gluconeogénesis y la insulino-resistencia tanto hepática como muscular, todo lo cual contribuye a la determinación de hiperglicemia (19, 20). La elevación de los AGL disminuye el aclaramiento insulínico, ello hace que aumente el hiperinsulinismo y, tanto el aumento de los AGL como de la insulina, conducen a un estado de hipertrigliceridemia (21-23). Como los derivados del ácido fibrótico y del ácido nicotínico, ambos componentes del etofibrato, mejoran los niveles lipídicos, especialmente los AGL, los TG de las lipoproteínas de muy baja densidad y los TG totales, con el tratamiento de la hipertrigliceridemia con este medicamento pudiera obtenerse un mejoramiento de los niveles plasmáticos de insulina y glicemia, así como de la sensibilidad a la glucosa mediada por insulina. Es nuestro objetivo evaluar la eficacia del etofibrato sobre las concentraciones séricas de insulina y la tolerancia a la glucosa en pacientes hipertrigliceridémicos con otros trastornos metabólicos asociados.

Materiales y Métodos

Se estudiaron 26 pacientes con hipertrigliceridemia primaria, que son atendidos en la Clínica de Lípidos del Instituto Nacional de Endocrinología (INEN), Ciudad de La Habana, Cuba, los cuales mantenían hipertrigliceridemia después de seis meses de tratamiento higiénico-dietético, no farmacológico. Los datos primarios se recogieron en un modelo de historia clínica especialmente diseñado para este estudio, que incluyó recordatorios de los alimentos ingeridos en las 24 h de un día típico. Se realizaron los siguientes exámenes de laboratorio: colesterol (C) y TG totales; AGL; colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C); colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C); apolipoproteínas (Apo) AI y B, y glicemia e insulinemia a los 0, 30, 60, 120 y 180 min de haber ingerido 75 g de glucosa, en reposo en posición de decúbito. A partir de ese momento se adicionó al tratamiento una gragea x 500 mg de etofibrato retard en la cena, durante seis meses. Se programaron consultas médicas en el primer y el tercer mes de tratamien-

to, en cuyo momento se indicaron determinaciones de C y TG totales, y glicemia. Al final del estudio se realizaron las mismas determinaciones de laboratorio que al inicio. En todas las visitas se hizo el recordatorio de los alimentos ingeridos en las 24 h del día anterior y se calculó la ingestión de proteínas y grasas total, animal y vegetal; sacarosa y carbohidratos totales; fibra y energía. Todas las determinaciones de laboratorio se hicieron utilizando los métodos estandarizados en el INEN, Centro de Colaboración de la Organización Mundial de la Salud en Reproducción Humana y Centro de Referencia de dicha Organización en diabetes mellitus (24-31).

Aspectos éticos

Los pacientes recibieron información de los propósitos y características del estudio y dieron su consentimiento por escrito.

Análisis estadístico

Los datos se registraron en una computadora usando el modo de entrada de datos DENTRY del sistema SPSS/PC. Se calcularon estadígrafos descriptivos de las variables cuantitativas y distribución de frecuencias de las variables cualitativas. Se hallaron las diferencias de medias mediante el test-T para muestras pareadas y la prueba de Wilcoxon para variables de distribución no paramétrica. Se determinaron las áreas bajo la curva de glicemia e insulinemia mediante la regla trapezoidal (32, 33). Los datos de los recordatorios alimentarios se procesaron mediante el sistema de vigilancia automatizada de dieta (VAD) y para su comparación en los cuatro momentos del estudio, así como de las cuatro determinaciones de C, TG y glicemia, se utilizó la prueba de Friedman (ANOVA de dos vías). Para identificar en cuáles momentos hubo las diferencias, se aplicó *a posteriori* la prueba de Nemenyi. Las diferencias encontradas se consideraron estadísticamente significativas si $p < 0,05$.

Resultados

Las características clínicas de los pacientes al inicio del estudio se muestran en la Tabla 1. No hubo diferencias con significación estadística durante el período de estudio en el peso, tensión arterial sistólica y diastólica, índice cintura/cadera ni índice de masa corporal (no se muestran los datos). Los resultados de las determinaciones lipídicas y lipoproteicas se muestran en la Tabla 2. El tratamiento con etofibrato condujo a una disminución significativa en la concentración de los TG ($p < 0,000$), AGL ($p < 0,026$) e índice C/HDL-C ($p < 0,047$), y a un aumento significativo en Apo AI ($p < 0,022$). Los datos de las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTG-O) están representados en las

- Kissebah AH. Insulin actions in vivo: insulin and lipoprotein metabolism. In: International Textbook of Diabetes Mellitus. Ed.: KGMM Alberti, RA DeFronzo, H Keen, P Zimmet. John Wiley & Sons Ltd, 1992.
- Hollenbeck G, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64:1169-1173.
- Schade DS, Boyle PJ. Insulin resistance: its role in health and disease. IDF Bulletin 1981;36(3):9-12.
- Bonadonna RC, Ferrannini E. Insulin resistance and cardiovascular complications in human diabetes. Diabetes News XIV 1993;(3):1-6.
- Edelman SV. Impaired glucose tolerance: a precursor of NIDDM or a disease entity in itself? Diabetes News XVI 1995;(2):1-5.
- Bruning PF, Bonfer JMG, Van Noord PAH, Hart AAM, De Jong-Bakker M, Noolen WJ. Insulin resistance and breast-cancer risk. Cancer 1992;52:511-516.
- Vague P. Insulin resistance: a unifying concept. Diabetes & Metabolisme (Paris) 1991;17:75-77.
- Reaven GM. Resistance to insulin-stimulated glucose uptake and hyperinsulinemia: role in non-insulin-dependent diabetes, high blood pressure, dyslipidemia and coronary heart disease. Diabetes & Metabolisme (Paris) 1991;17:78-86.
- Pyörälä K. Hyperinsulinaemia as predictor of atherosclerotic vascular disease: epidemiological evidence. Diabetes & Metabolisme (Paris) 1991;17:87-93.
- Fontbonne A, Eschwege E. Insulin-resistance, hypertriglyceridaemia and cardiovascular risk: the Paris prospective study. Diabetes & Metabolisme (Paris) 1991;17:93-95.
- Juhan-Vague I, Vague P. Hypofibrinolysis and insulin resistance. Diabetes & Metabolisme (Paris) 1991;17:96-101.
- Zimmet P, Dowse G, Bennett P. Hyperinsulinaemia is a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes & Metabolisme (Paris) 1991;17:102-108.
- Zavarone I, Reaven G. Insulin-resistance and associated risk factors for coronary heart disease as seen in families. Diabetes & Metabolisme (Paris) 1991;17:109-112.
- Bonadonna RC, DeFronzo RA. Glucose metabolism in obesity and Type 2 diabetes. Diabetes & Metabolisme (Paris) 1991;17:112-135.
- Reaven GM. The role of insulin resistance and hyperinsulinemia in coronary heart disease. Metabolism 1992; 4(5):16-19.
- Swislocki ALM, Chen Y-DI, Colsy A, Chang MO, Reaven GM. Insulin suppression of plasma-free fatty acid concentration in normal individuals and patients with type 2 (non-insulin dependent) diabetes. Diabetologia 1987;30:622-626.
- Frase E, Donner CC, Swislocki ALM, Chiou AM, Chan Y-DI, Reaven GM. Ambient plasma free fatty acid concentrations in non-insulin dependent diabetes mellitus: evidence for insulin resistance. Clin Endocrinol Metab 1988;61:807-811.

Tabla 1. Características clínicas del grupo de estudio al inicio.

Características clínicas	Media	Desviación estándar	Número	Por ciento
Edad al diagnóstico (a)	49,65	9,61		
Edad, actual (a)	58,46	9,74		
Hombres			11	42,3
Mujeres			15	53,7
Raza blanca			26	100,0
Tiempo desde el diagnóstico (a)				
< 1			4	15,38
1 - 5			3	11,54
6 - 10			11	42,31
> 10			8	30,77
Hiperlipoproteinemia				
Tipo familiar			4	15,4
Tipo esporádico			22	84,6
Fenotipo IIb			21	80,8
Fenotipo IV			5	19,2
Consumo de alcohol			5	19,2
Hábito de fumar			6	23,0
Consumo de café			21	80,8
Sedentarismo			13	50,0

Tabla 2. Determinación de lípidos y lipoproteínas.

	M - 0 [†]			M - 6 ^{**}			P
	Mediana	Media	DE	Mediana	Media	DE	
Colesterol*	5,43	5,54	1,28	5,03	5,18	1,22	0,067
Triglicéridos*	3,20	3,83	3,17	1,92	2,17	1,28	0,000
LDL-C*	3,40	3,66	1,29	3,50	3,53	1,33	0,626
HDL-C*	0,79	0,95	0,47	0,91	0,93	0,22	0,808
Apo AI [§]	101,50	107,04	39,38	134,0	129,2	30,1	0,022
Apo B [§]	102,50	102,19	32,86	88,0	91,0	27,43	0,056
Ácidos grasos libres [§]	0,52	0,56	0,22	0,42	0,47	0,18	0,026
C/HDL-C	7,36	6,95	2,89	5,36	5,76	1,69	0,047

*: mmol/L; §: mg/dL; †: pretatamiento; **: seis meses con tratamiento de etofibrato; DE: desviación estándar

Figuras 1 y 2, respectivamente. Los niveles plasmáticos de glicemia mejoraron ($p < 0,004$) a los 60, 120 y 180 min de la PTG-O y también las concentraciones de insulina ($p < 0,03$) a los 120 y 180 min. Hubo una reducción significativa ($p < 0,002$) del área total bajo la curva glicémica; las medias y desviaciones estándar (DE) pretratamiento fueron: 1 026,77 y 222,67 min*mmol/L, respectivamente, y post-tratamiento: 874,36 y 178,52 min*mmol/L. También hubo una reducción significativa ($p < 0,028$) en el área total bajo la curva insulinémica, con los siguientes valores pretratamiento de la media y DE: 79 404,81 y 65 393,74 min*pmol/L, respectivamente, y post-tratamiento: 54 987,91 y 32 519,11 min*pmol/L ($p < 0,028$). No

hubo diferencias con significación estadística entre los nutrientes ingeridos y su valor calórico, según los recordatorios de la dieta de 24 h (no se muestran los datos). Los trastornos metabólicos asociados en nuestros pacientes hipertriglicéridémicos se muestran en la Figura 3. Los pacientes presentaban entre 3 y 7 de estos trastornos. No hubo manifestaciones indeseables al etofibrato.

Discusión

El hiperinsulinismo, sea exógeno o endógeno, debe prevenirse o tratarse, según sea el caso, pues está implicado en distintos trastornos que son factores de riesgo de enfermedad macrovascular. Cuales-

19. Ferrannini E, Barrett EJJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest* 1983;72:1737-1747.

20. Colsy A, Swislocki ALM, Chan Y-DI, Reaven GM. Relationships between plasma-free fatty acid concentration, endogenous glucose production, and fasting hyperglycemia in normal and non-insulin dependent diabetic individuals. *Metabolism* 1987;36:692-696.

21. Reaven GM, Lemer RL, Stern MP, Farquhar JM. Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1987;46:1986-1987.

22. Olefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM. Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia. *Am J Med* 1974;57:551-560.

23. Brindley DN. Understanding the metabolic syndrome (Leading article). *Int Mon on O, M & WC* 1997;6(3):2-9.

24. Allain CC, Poon LS, Chan CSG. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974;20:470-475.

25. Buccola G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. *Clin Chem* 1973;19:475-482.

26. Lopes-Virella M, Stone MF, Ellis S et al. Cholesterol determinations in high-density lipoproteins separated by three different methods. *Clin Chem* 1977;23:882-885.

27. Assmann G, Jabs H-U, Kohnert U, Nolte W, Schriewer H. LDL-cholesterol determination in blood serum following precipitation of LDL with polyvinyl sulfate. *Clin Chem Acta* 1984;140:77-83.

28. Siedel J, Schiefer S, Rosseneu M, Bergeaud R, De-Keersgieter W, Pautz B et al. Immunoturbidimetric method for routine determinations of apolipoproteins AI, AI and B in normo- and hyperlipidemic serum compared with immunonephelometry. *Clin Chem* 1988;34(9):1821-1825.

29. Shimizu S, Tani Y, Yamada H, Tabata M, Murachi T. Enzymatic determination of serum-free fatty acids: a colorimetric method. *Anal Biochem* 1980;107:193-198.

30. Trinder P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Biochem* 1969;6:24-27.

31. Arranz C, González R. Utilización de un método rápido para la separación de la hormona libre y unida en el radioinmunoensayo de insulina. *Rev Cubana Invest Biomed* 1988;7(3):150-156.

32. Shaheen SM, Fleming SE. High fiber foods at breakfast: influence on plasma glucose and insulin responses to lunch. *Am J Clin Nutr* 1987;46:804-811.

33. Nuttall FQ, Mooradian AD, Gannon MC, Billington C, Krezowski P. Effect of protein ingestion on the glucose and insulin response to a standardized oral glucose tolerance load. *Diabetes Care* 1984;7:465-470.

34. McGarry JD. Disordered metabolism in diabetes: have we underemphasized the fat component? *Journal of Cellular Biochemistry* 1994;55:29-38.

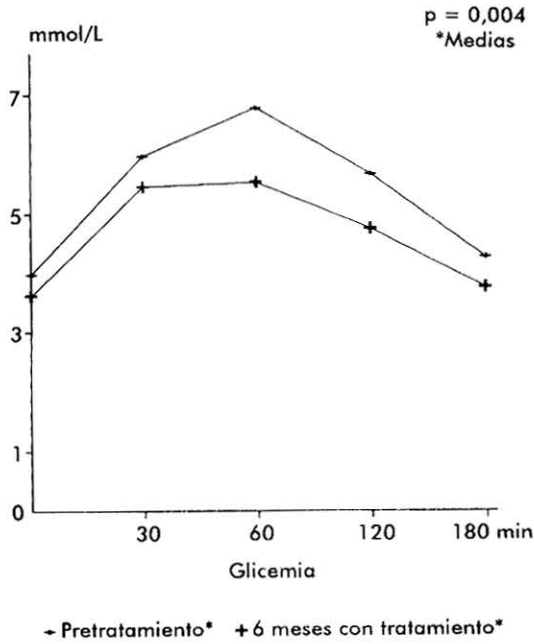


Figura 1. Prueba de tolerancia a la glucosa oral: glicemias.

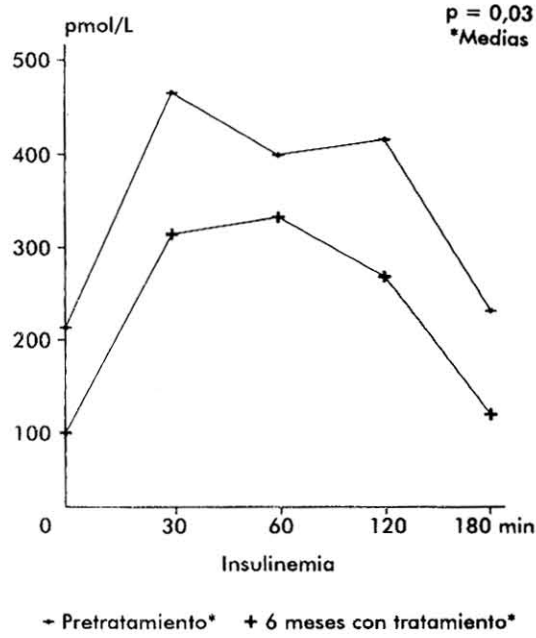


Figura 2. Prueba de tolerancia a la glucosa oral: insulinemia.

quiera sean las causas, estos trastornos deben ser tratados, farmacológicamente o no, según sea necesario, para la prevención de las enfermedades vasculares cardíaca, cerebral y periférica.

Es bien conocido que la insulinorresistencia y el hiperinsulinismo producen hipertrigliceridemia. En los músculos, el aumento de los AGL producen una disminución en la captación de glucosa; además, un aumento prolongado de los AGL, son deletéreos a las células betapancreáticas (34, 35). Ambas acciones favorecen la insulinorresistencia, el hiperinsulinismo y la síntesis de TG, y así se establece un círculo vicioso. En este estudio, después del tratamiento con etofibrato, hubo una reducción significativa de los TG y los AGL, como se esperaba. Del mismo modo, hubo concentraciones menores de glucosa e insulina, esto es, un mejoramiento de la tolerancia a la glucosa con menores niveles de insulinemia. Por lo tanto, podemos considerar que hubo una mejoría en la sensibilidad a la insulina, posible expresión de una disminución de la insulinorresistencia. Estos resultados no fueron influenciados por otros factores tales como pérdida de peso, cambios en la actividad física ni modificaciones dietéticas. No hay reportes previos de este efecto del etofibrato. En estudios con otros medicamentos, Sane *et al.* (36) and Jeng *et al.* (37) no encontraron cambios en estos parámetros en pacientes con hipertrigliceridemias endógenas tratados con gemfibrozilo; Steiner (38) reportó que disminuyendo las concentraciones plasmáticas de TG con gemfibrozilo en sujetos no diabéticos, disminuyó la respuesta de la insulina plasmática a la glucosa oral. Öhrvall *et al.* (39) señalaron un incremento en las concentraciones de insulina con una

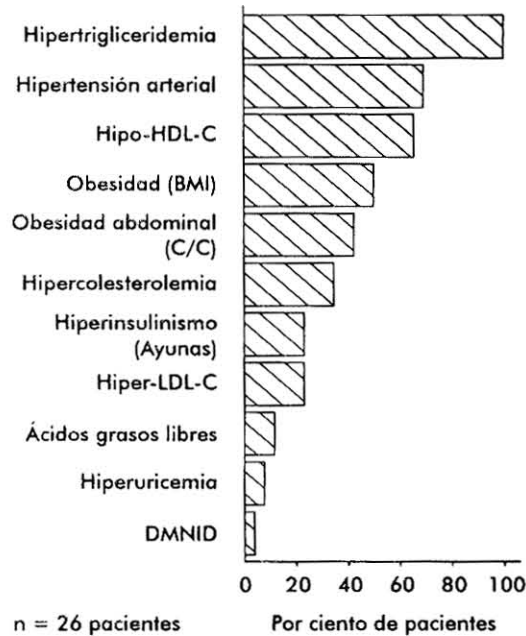


Figura 3. Alteraciones metabólicas.

disminución en la sensibilidad a la misma, en pacientes con DMNID e hiperlipoproteinemia tratados con gemfibrozilo y simvastatina. Con estos y otros resultados (40) se discute cuál es el defecto primario, si la insulinorresistencia o el trastorno lipídico.

En nuestro estudio, consideramos que las menores concentraciones de AGL y TG logrados con el tratamiento con etofibrato, mejoraron la insulinorresis-

tencia determinada por la hiperlipidemia y el efecto deletéreo de estos lípidos en exceso sobre las células betapancreáticas; de este modo, mejoró la producción de glucosa por el hígado así como la secreción, aclaramiento y sensibilidad insulínicas. Mejor sensibilidad a la insulina con menores concentraciones de insulina plasmática favorecen una mejor tolerancia a la glucosa y la disminución del exceso de lipólisis y síntesis de TG, con una ruptura del círculo vicioso previamente establecido. Esta interpretación no excluye la posibilidad de la coexistencia de un defecto primario determinante de insulinorresistencia. Las diferencias en las manifestaciones clínicas y las respuestas a los tratamientos que se empleen, dependen del defecto que predomine y su intensidad. Como el

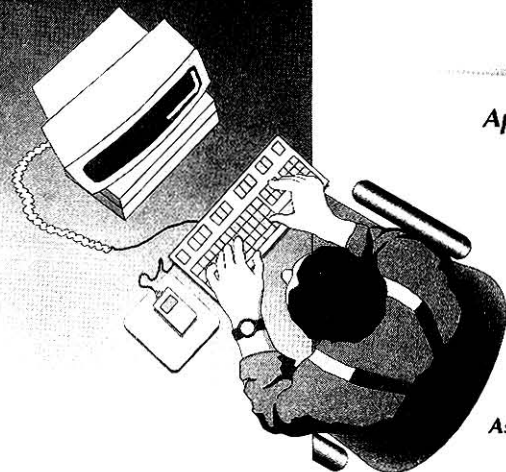
arsenal terapéutico para la insulinorresistencia y el hiperinsulinismo es escaso, esta acción del etofibrato sería de utilidad en el tratamiento de la dislipidemia diabética, lo cual debe ser motivo de estudio. En conclusión, se puede manifestar que el etofibrato, a través de sus efectos positivos sobre la lipidemia, hiperinsulinemia y tolerancia a la glucosa, así como por su buena tolerancia, es un medicamento de elección en el tratamiento de la hipertriglicéridemia primaria con otros trastornos metabólicos asociados.

Agradecimientos

Este estudio fue subvencionado por Merz + Co, GmbH & Co, fabricantes del etofibrato (Lipo-Merz).

Recibido en julio de 1997. Aprobado en marzo de 1998.

Biología Habana'97 Reportes Cortos



Este disco compacto contiene los trabajos presentados, tanto en forma oral como en cartel, en el Congreso Biología Habana'97, en formato de reportes cortos que incluyen gráficos y tablas, con las siguientes facilidades:

- Programa desarrollado bajo ambiente Windows'95 o Windows NT (para plataformas de 32 bits)
- Interfaz amigable y muy sugerente con ayuda en línea que facilita la manipulación
- Facilidades de búsquedas por palabras claves, título, autor, instituciones, países y temáticas
- Resultados que pueden ser salvados o impresos usando el formato tipo RTF (Rich Text Format)

Contenido

Aplicaciones médicas de la biotecnología

Vacunas

Nuevas tecnologías diagnósticas

Nuevas estrategias terapéuticas

Anticuerpos terapéuticos y recombinantes

Estudios preclínicos y clínicos

Estructura y función de biomoléculas

Producción de biomoléculas terapéuticas

Aseguramiento de la calidad, control analítico y gestión ambiental en la biotecnología

Biología y desarrollo social

Precio: \$20.00 USD

ISBN 959-235-012-4

Envíe su solicitud a:

Elfos Scientiae
Apartado 6072,
La Habana 6, Cuba.
Tel: (53-7) 33 1917
(53-7) 21 8164
Fax: (53-7) 33 1917
(53-7) 33 6008

E-mail: elfos@cigb.edu.cu

Elfos
SCIENTIAE