

Alteraciones oculares en el síndrome alcohólico fetal

Ocular alterations in the fetal alcoholic syndrome

Beatriz Zozaya Aldana^I, Isabel Medina Rodríguez^{II}

^IEspecialista de II Grado en Oftalmología y Medicina General Integral. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Hospital Universitario "Miguel Enríquez". La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de II Grado en Oftalmología. Profesor Auxiliar. Investigador. Agregado. Hospital Universitario "Miguel Enríquez". La Habana, Cuba.

RESUMEN

El síndrome alcohólico fetal (SAF) es una condición dismórfica asociada con el alcoholismo gestacional, se relacionan los rasgos clínicos con la sensibilidad tisular, la dosis y la duración de la exposición al etanol. Estudios recientes indican que la plasticidad neuronal juega un papel importante en el desarrollo del cerebro y de la corteza visual, particularmente. Algunos de los factores clave involucrados en la plasticidad incluyen a los receptores de N-metil-D-aspartato y a los receptores GABA, y la exposición etílica, en etapas embriogénicas, induce alteraciones funcionales en dichos factores. Las anomalías sistémicas asociadas con la teratogenicidad alcohólica pueden agruparse en cuatro categorías: alteraciones funcionales específicas del sistema nervioso central, deficiencias en el desarrollo, anomalías faciales y variadas malformaciones de otros órganos, entre los que se encuentra el sistema visual. Las alteraciones oftalmológicas frecuentemente asociadas son: ptosis unilateral o bilateral, estrabismo y miopía alta. En el segmento anterior es posible encontrar microcornea, glaucoma congénito, catarata y persistencia de la arteria hialoidea. Finalmente, en el fondo de ojo, la hipoplasia de papila y el incremento de la tortuosidad arteriovenosa retiniana son hallazgos relativamente frecuentes de esta entidad. El objetivo del presente trabajo es resumir el conocimiento existente en la literatura médica de la teratogénesis ocular por alcohol, con objeto de ayudar en el reconocimiento temprano de los neonatos afectados, iniciar terapia de rehabilitación y facilitar el consejo familiar.

Palabras clave: Alcohol etílico, alcoholismo, teratogénesis, malformaciones sistémicas, malformaciones oculares.

ABSTRACT

The fetal alcoholic syndrome (FAS) is a dimorphous entity associated with gestational alcoholism; clinical features are related with the tissue sensitivity, dose and extent of ethanol exposition. Recent studies report that the neuronal plasticity plays an important role in the brain development and in particular of the visual cortex. Some of the key factors involved in plasticity include the N-methyl-D-aspartate and the GABA receptors, as well as the ethyl exposition in embryogeny stages inducing functional alterations in such factors. The systemic anomalies associated with alcoholic teratogenesis may be grouped in four categories: functional alterations specific of the central nervous system, development deficiencies, facial abnormalities and different malformations of other organs including the visual system. The ophthalmologic alterations more frequently associated are: unilateral or bilateral ptosis, strabismus and high myopia. In the anterior segment it is possible to find microcornea, congenital glaucoma, cataract and hyaloid artery persistency. Finally, in the fundus oculi, papilla hypoplasia and the retinal arteriovenous tortuosness are frequent findings in this entity. The objective of present paper is to summarize the existing knowledge in the medical literature on the ocular teratogenesis due to presence of alcohol to help in the early recognition of the involved neonates, to begin the rehabilitation therapy and to make easy the family advice.

Key words: Ethyl alcohol, alcoholism, teratogenesis, systemic malformations, ocular malformations.

INTRODUCCIÓN

Aunque los efectos nocivos del abuso de alcohol sobre el organismo en desarrollo habían sido sospechados a lo largo de la historia, la preocupación que concierne al uso del alcohol durante el embarazo se remonta a los tiempos bíblicos: "Mira, pues que vas a concebir y a parir un hijo no bebas vino ni otro licor."¹

En el siglo XIX se asoció de forma directa la ingesta de alcohol por parte de la embarazada, con malformaciones del neonato. El "síndrome alcohólico fetal" como entidad propia fue descrito en Francia por *Lemoine* en 1968.² Seis años más tarde un grupo de pediatras de Seattle dirigidos por *K.L. Jones* publicaron en *The Lancet* las diferentes anomalías que podían relacionarse con el alto consumo de alcohol en las madres gestantes. El conjunto de esas anomalías lo denominaron "Fetal Alcohol Syndrome". A partir de ese momento la tríada patognomónica: malformaciones craneo faciales, retraso mental y déficit en el crecimiento, fue establecida en 1973 y denominada Síndrome alcohólico fetal (SAF) por *Jones* y *Smith*.³

A partir de entonces surgieron diversos trabajos epidemiológicos y experimentales que analizaban las consecuencias de la exposición gestacional al alcohol.⁴⁻¹⁵

Estudios recientes indican que la incidencia del SAF es de 1 a 2 neonatos vivos por cada 1 000 nacimientos, aunque existe un porcentaje importante con expresiones parciales del síndrome que puede ser de 3 a 5 neonatos vivos por 1 000.^{4,5} Sin embargo, no en todos los casos en que la madre gestante consume alcohol en dosis altas se presenta el SAF, pero se calcula que al menos 1 de cada 10 mujeres que consumen alcohol en dosis altas durante el embarazo tendrá un producto de la gestación con este síndrome.⁶

Se ha encontrado una alta frecuencia del SAF en comunidades de las reservas indias americanas que son de 10 casos por cada 1 000 nacidos vivos. En el año 2000 se examinó a 992 sujetos en el sur de África y se encontró una incidencia de SAF de 40,5 a 46,4 % por cada 1 000 niños de entre 5 y 9 años.⁷

Esta variación en los porcentajes de incidencia es debida, en parte, a la pequeña proporción de población estudiada, variedad de definición de casos, la diferencia de métodos de detección y clasificación.⁸

POSIBLES MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DEL SFA EN RELACIÓN CON LOS EFECTOS QUE CAUSA EL ALCOHOL SOBRE EL FETO

Tanto el alcohol, como su producto metabólico el acetaldehído, pueden atravesar sin problemas la unidad feto placentaria, debido a sus características de solubilidad, ya que al ser liposoluble e hidrosoluble, atraviesan sin dificultad todas las membranas biológicas, equilibrándose rápidamente en todo el volumen de agua de esta unidad. Así el líquido amniótico se convierte en un reservorio de estas sustancias. Por otro lado a diferencia del adulto, el feto no posee las enzimas necesarias, para eliminar estas sustancias, las cuales pasan al torrente sanguíneo, por lo cual el feto está expuesto al alcohol por un periodo de tiempo mayor.^{16,17}

La ingesta de alcohol materna genera radicales libres por varios mecanismos produciendo mayor daño celular. Dentro de estos se ha descrito daño mitocondrial por aumento del calcio intracelular, déficit de zinc que produce muerte selectiva de células de la cresta neural, estimulación del metabolismo enzimático del complejo citocromo P450 y constricción de arterias umbilicales en cada episodio de ingesta alcohólica con mecanismo de isquemia/perfusión.¹⁸

De forma global este síndrome viene acompañado de un numeroso grupo de alteraciones sistémicas agrupadas en cuatro categorías:

1. Disfunciones del sistema nervioso central
2. Deficiencias en el crecimiento
3. Dismorfia facial característica
4. Malformaciones mayores y menores

Disfunciones del sistema nervioso central

El retardo mental, desde marginal hasta grave, ha sido uno de los más serios problemas asociados con la teratogenicidad etílica. Sin embargo, surge la pregunta de si esta deficiencia mental es resultado único de la exposición prenatal al etanol o hasta qué grado influye en la vida posnatal de padres alcohólicos.¹⁹

En estudios neuropatológicos, las principales malformaciones encontradas han sido por falla o interrupción de la migración neuronal y glial,²⁰ son las anomalías macroscópicas más frecuentes las displasias cerebelares, patrones celulares eterotópicos en la corteza cerebral y anomalías subtentoriales⁹ relacionadas con hidrocefalia y microcefalia, elementos diagnósticos que reflejan la deficiencia en el crecimiento cerebral.^{9,21,22}

Por otro lado también se ha demostrado que el alcohol afecta receptores de membranas de neurotransmisores y disminuye el crecimiento de las dendritas. Establece también una inhibición competitiva con la enzima que transforma el retinol en ácido retinoico, provocando un déficit de folato.¹⁸

Otros mecanismos postulados como etiológico de la toxicidad alcohólica son la aparición de hipoxia fetal,²³ la alteración en la transferencia de aminoácidos esenciales, proliferación celular en el sistema nervioso central con inhibición de la diferenciación (sobre todo en el cerebelo e hipocampo), reacción auto inmune a la proteína S-100, disyunción hormonal e inhibición posnatal a la respuesta de hormonas de crecimiento.²⁴

En cuanto a los mecanismos de acción por los que se producen estos efectos nocivos se ha mencionado varios:

1. El etanol bloquea los receptores Nmetil-D-aspartato (NMDA) del glutamato, neurotransmisor estimulador del sistema nervioso. Esto induciría apoptosis o muerte celular programada de las neuronas.
2. En ratas se ha identificado un nuevo mecanismo capaz de provocar esta apoptosis celular, mediante la estimulación de los receptores A del ácido gammaaminobutírico (GABA).¹⁸

La importancia de la identificación de los dos mecanismos anteriores en lo referente a la provocación de esta apoptosis cerebral es grande si tenemos en cuenta que la neurotransmisión GABAérgica se ve también alterada por otras sustancias entre las que se destacan los barbitúricos y las benzodiazepinas.¹⁸

Por otro lado y considerando que la afectación provocada en las neuronas va a afectar al período de sinaptogénesis, dependiendo del grupo neuronal que se encuentre en esta situación en el momento de la exposición al alcohol, así serán las alteraciones posteriormente observadas.²⁰

Deficiencias del crecimiento

Retraso del crecimiento prenatal y/o posnatal (en 80 a 97 %). El crecimiento lineal está más retrasado que el peso²⁵ y es predominantemente en relación con los miembros. En un trabajo realizado en Génova se observa una significativa reducción de 6,2 g en el peso del recién nacido por cada g de alcohol absoluto consumido por la madre durante el embarazo.²⁶

Dismorfia facial característica

Facies característica. Básicamente, la facies característica está dada por fisuras palpebrales cortas, mandíbulas cortas, alteraciones estructurales y orejas displásicas, nariz corta y con orificios antevertidos, labios finos, puente deprimido y pliegues epicánticos acentuados. En el pabellón auricular se encuentra rotación posterior del hélix y alteraciones en la forma de la concha, mientras que la

mandíbula por lo general es pequeña al nacimiento, que no siempre termina con el desarrollo ponderal ulterior o incluso puede acontecer lo contrario, en cuyo caso se manifestará por prognatismo en la adolescencia²⁷ (Fig. 1).



Tomado de: Cancino T Fabiola, Segarra G Javier. Síndrome Alcohólico Fetal. Revista de Neuro-Psiquiatría 2003;66:302-12.

Fig. 1. Facies característica del Síndrome Alcohólico Fetal.

Tomada en conjunto, la facies característica del SAF es tan distintiva como la del síndrome de Down o de la distrofia muscular de Duchenne, por lo que la evaluación en el caso del SAF debe de ser intencionada debido a la tendencia general al subreporte del consumo de bebidas alcohólicas por mujeres embarazadas, lo que explicaría el hecho de que dosis muy bajas estuvieran asociadas a multiteratogenicidad.^{12,28}

Malformaciones mayores y menores

A estas alteraciones puede añadirse anomalías en el sistema cardiovascular (defectos septales), esquelético sobre todo en extremidades inferiores; algunas veces se afecta el sacro y en muy raras ocasiones la espina dorsal. Las lesiones hepáticas maternas pueden ser las responsables de estas alteraciones en el esqueleto de sus descendientes, debido a la repercusión en el metabolismo de la vitamina K; clinodactilia, uñas hipoplásicas, hemivértebras, escoliosis, pectum excavatum y carinatum, contracturas de flexión, luxación congénita de caderaurogenital y digestivo.^{29,30}

Manifestaciones oculares

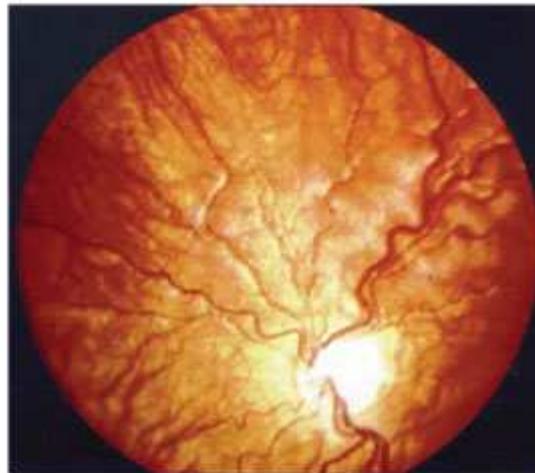
Las más comunes alteraciones en las estructuras oculares son frecuentes en la región externa del ojo y consisten en:

- 1) Telecanto. Blefarofimosis. La distancia entre ambas órbitas no está aumentada: no hay hipertelorismo. Puede haber también epicanto verdadero y una ptosis palpebral discreta.³⁰
- 2) Microftalmía: La microftalmía es común pero no suele ser muy marcada por lo que es difícil de diagnosticar sin recurrir a la biometría. Se han descrito diversas formas de disgenesias mesenquimatosas como anomalías de Peters y de Axenfeld pero no son características del síndrome.³⁰

3) Estrabismo: El estrabismo, casi siempre exotropía, se presenta en un 50 % de los casos. Cuando se asocia a la Dismorfia facial típica debe ser considerado como un signo a favor del diagnóstico de síndrome alcohólico fetal.

4) Alteraciones del segmento anterior: Ha sido descrita en niños con SAF una amplia gama de anormalidades, entre las que se encuentran leucoma corneal, alteraciones de la cámara anterior y ángulo iridocorneal, así como coloboma del iris y úvea y combinaciones de estas, en especial las anomalías de Axenfeld y Peter.³² Embriológicamente lo anterior se explica por la necesidad de un endotelio normal para la formación de la membrana de Descemet, entre las sem 12 a 14, y si el efecto teratógeno del alcohol ocurre antes de iniciarse la migración del mesénquima para la formación del endotelio corneal, los queratocitos, células del estroma iridiano, endotelio y membrana de Descemet, solo alcanzarán la córnea periférica determinando así las alteraciones morfostáticas. En estudios más recientes también se han encontrado cataratas, microcórnea y persistencia de la vasculatura fetal.⁴⁻⁷

5) Alteraciones del segmento posterior: El hallazgo más frecuente ha sido la hipoplasia de la papila del nervio óptico, esta aparece con tamaño menor de lo normal y con bordes irregulares. Los vasos retinianos, especialmente las arterias, pueden aparecer tortuosos y su diámetro aumentado. La asociación en un niño de hipoplasia de la papila óptica y tortuosidad arterial en ambos ojos debe plantear la sospecha diagnóstica de síndrome alcohólico fetal^{9,10} (Fig. 2).



Tomado de: Bosch R, Stromland K, Hellstrom A, Pinazo-Duran MD. Estudio de la motilidad ocular en el síndrome alcohólico fetal. *Acta Estrabiológica*. 1998; 1:8.

Fig. 2. Nervio poco desarrollado y con marcada tortuosidad en la vasculatura venosa de un portador de Síndrome alcohólico fetal.

6) Refracción-visión: Se han encontrado mayores errores de refracción, en especial miopía, además de hipermetropía, que lo esperado para la población general, y aunque no es posible afirmar que el retraso mental y los problemas de comportamiento en los niños con SAF contribuyan a su deficiencia visual, es factible afirmar que el alcoholismo materno puede contribuir a dichas alteraciones de agudeza visual debido a que los ojos tienen malformaciones oculares pronunciadas, las cuales van de la mano con los problemas de refracción. La exposición al alcohol arrojó una elevada prevalencia de ambliopía y una pobre ejecución en las habilidades de la percepción visual hecha con pruebas neurofisiológicas.³¹

El sistema visual es vulnerable a la acción de xenobióticos, incluidos diversos tóxicos como el alcohol, y los psicoestimulantes. Esto implica una mayor vulnerabilidad en el caso del consumo abusivo durante la gestación, las manifestaciones propias del SAF son comunes a diversos agentes, como la cocaína y la metanfetamina.⁴

Es bien conocido que durante el desarrollo del sistema visual tanto los procesos de diferenciación y proliferación celular como la muerte programada de los elementos supernumerarios o dañados, conocida como apoptosis, desempeñan una función primordial para la organización cito arquitectural de los tejidos neurales y para el correcto establecimiento de la función visual. Estudios realizados analizaron el porcentaje de eliminación de las células ganglionares retinianas de la rata, y se encontró que aproximadamente un 90 % de estas mueren durante la primera semana tras el nacimiento, de manera que aquellas que consiguen sobrevivir realizan las sinapsis con sus elementos diana que a su vez aportarán los factores tróficos necesarios para inhibir las vías de señalización de la apoptosis, permitiendo que sobrevivan.⁴

Según los resultados obtenidos a través de estudios experimentales en relación con la inducción de apoptosis por la acción del alcohol sobre el SNC se ha demostrado que la exposición prenatal y posnatal al etanol puede interferir con la expresión de genes y moléculas concretas y esenciales para la neuro-retinogénesis. Esto induciría la alteración de los procesos de proliferación y diferenciación celular en etapas precoces del desarrollo.^{32,33}

En 1985, *Strömmland* describe la presencia de hipoplasia del nervio óptico y aumento de la tortuosidad vascular en el fondo de ojo de niños nacidos de madres alcohólicas crónicas.⁵ Los modelos animales han reproducido la afectación ocular en ratas expuestas prenatalmente al EtOH,³² puntualizando que los animales afectados nunca recuperaban las lesiones, incluso tras la deprivación del tóxico.³³ Los modelos animales permiten controlar muchas de las variables que no pueden controlarse en el ser humano y realizar experimentos encaminados a esclarecer las bases celulares y moleculares de la acción de los tóxicos sobre los organismos en desarrollo.

CONCLUSIONES

El alcoholismo materno reviste importancia especial, pues la embarazada que ingiere etanol pone en riesgo al producto en desarrollo. De acuerdo con los conocimientos y medios actuales, el problema es patente y el futuro un tanto sombrío.

No cabe ninguna duda que el único tratamiento eficaz en esta patología es la detección precoz de los factores de riesgo y la abstinencia completa de ingesta alcohólica por parte de la mujer durante el embarazo.

El estudio de poblaciones en riesgo, como encontramos en demandantes de los servicios psiquiátricos o con desarmonía familiar debe ser considerado prioritario con objeto de prevenir las consecuencias del alcoholismo en la descendencia, por medio de la enseñanza médica a la población, control de la salud materna y educación escolar, para disminuir el número de víctimas inocentes de este peligroso padecimiento, el cual con una mayor difusión puede ser prevenible.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jueces 13:7 La Santa Biblia. Río de Janeiro: Editorial Sociedades Bíblicas Unidas; 2005.
2. Ferrier PE. Fetal alcohol syndrome. Bull Schweiz Akad Med Wiss. 1979;35(13):147-50.
3. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. Lancet. 1973;2:999-1001.
4. Pons S, Zanón-Moreno V, Melo P, Vila V, Gallego-Pinazo R, Pinazo-Duran MD. Neuropatía Óptica inducida por exposición prenatal a drogas y alcohol. Arch Soc Esp Oftalmol. 2007;82:21-6.
5. Stromland K. Ocular abnormalities in the fetal alcohol syndrome. Acta Ophthalmol. Suppl. 1985;171:1-50.
6. Ikonomidou C, Bittigau P, Ishimaru MJ, Wozniak DF, Kock C, Genz K, et al. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. Science. 2000;287:1056-60.
7. Alexandre E, Medina T, Krahe A, Ary S. Early Alcohol exposure induces persistent alteration of cortical columnar organization and reduce orientation selectivity in the visual cortex. J Neurophysiology. 2005;93:1317-25.
8. Parnell SE, Chen SY, Charness ME, Hodge CW, Dehart DB, Sulik KK. Concurrent dietary administration of DSAL and ethanol diminishes ethanol's teratogenesis. Alcohol Clin Exp Res. 2007;31:2059-64.
9. Pinazo-Duran MD, Cervera R, Pons S, Zanón-Moreno V, Gallego-Pinazo R. Mecanismos de expresión proteica en el nervio óptico de la rata. Modificaciones por exposición al alcohol. Arch Soc Esp Oftalmol. 2005;80:99-104.
10. Bosch R, Stromland K, Hellstrom A, Pinazo-Duran MD. Estudio de la motilidad ocular en el síndrome alcohólico fetal. Acta Estrabiológica. 1998;1:8.
11. Yelin R, Schyr RB, Kot H, Zins S, Frumkin A, Pillemer G, et al. Ethanol exposure affects gene expression in embryonic organizer and reduces retinoic acid levels. Dev Biol. 2006;279:193-204.
12. Mark M, Ghyselinck NB, Chambon P. Function of retinoid nuclear receptors: lessons from genetic and pharmacological dissections of the retinoic acid signaling pathway during mouse embryogenesis. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2006;46:451-80.
13. Parnell SE, Chen SY, Charness ME, Hodge CW, Dehart DB, Sulik KK. Concurrent dietary administration of DSAL and ethanol diminishes ethanol's teratogenesis. Alcohol Clin Exp Res. 2007;31:2059-64.
14. Cancino T Fabiola, Segarra G Javier. Síndrome Alcohólico Fetal. Revista de Neuro-Psiquiatría. 2003;66:302-12.
15. Lewohl JM, Wixey J, Harper CG, Dodd PR. Expression of MBP, PLP, MAG, CNP, and GFAP in the Human Alcoholic Brain. Alcohol Clin Exp Res. 2006;29:1698-1705.

16. Alcohol and other substance abuse. *Med Clin North Am.* 1997;81:979-98.
17. Committee on Substance Abuse and Committee on Children with disabilities. Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Effects. *Pediatrics.* 1993;91(5):1009-6.
18. Aros Aránguiz S. Síndrome alcohólico fetal. *Revista Médica de Santiago.* 2000;3(11).
19. Barr HM, Streissguth AP. Identifying maternal self-reported alcohol use associated with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006;25(2):283-7.
20. Goldstein G. Neural tube defects and renal anomalies in a child with FAS. *Pediatr.* 1978;93:636-42.
21. Rasche E. New ophthalmic findings in fetal alcohol syndrome. *Jama.* 1981;245:108-15.
22. Pinazo D, Stromland K, Pinazo-Duran MD. Ophthalmic involvement in the fetal alcohol syndrome: clinical and animal model studies. *Alcohol.* 2006;37:2-8.
23. Meyer JS, Grande M, Johnson K, Ali SF. Neurotoxic effects of MDMA («ecstasy») administration to neonatal rats. *Int J Devl Neurosci.* 2006;22:261-71.
24. Tat Ha C. M. Sc. Alcohol and pregnancy: what is the level of risk? *J Toxicol Clin Exp.* 1990;10(2):105-14.
25. Toutant C, Lippmann S. Fetal alcohol syndrome. *Am Fam Physician.* 1980;22(1):113-7.
26. Lazzaroni F, Bonassi S, Magnani M, Puglisi P, Salomone P, Pantarotto F, et al. Effects of moderate maternal drinking on some neonatal parameters. *Minerva Pediatr.* 1992;44(10):511-7.
27. Harris RA, Trudell JR, Mihic SJ. Ethanol's molecular targets. *Sci Signal.* 2008;1:7.
28. Yelin R, Schyr RB, Kot H, Zins S, Frumkin A, Pillemer G, et al. Ethanol exposure affects gene expression in embryonic organizer and reduces retinoic acid levels. *Dev Biol.* 2005;279:193-204.
29. Maroteaux P, Lavollay B, Bomsell F, Gautry P, Vigneron J, Walbaum R. Chondrodysplasia punctata and maternal alcohol intoxication. Apropos of 7 cases. *Arch Fr Pediatr.* 1984;41(8):547-50.
30. Chao R, Bowe R. Ocular manifestations in the fetal alcohol syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1991;75:524-52.
31. Pinazo-Durán MD, Renau-Piqueras J, Guerri C. Efecto de la exposición intrauterina y postnatal al alcohol sobre el desarrollo del nervio óptico en la rata. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 1992;63:225-32.
32. Pinazo-Durán MD, Guerri C, Stromland K, Renau-Piqueras J. Análisis comparativo de los parámetros del desarrollo del globo ocular y del nervio óptico en ratas expuestas prenatalmente al etanol. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 1996;70:65-72.

33. Pinazo-Durán MD, Guerri C, Renau-Piqueras J. Efectos diferidos del alcohol prenatal en el globo ocular de la rata adulta. Consideraciones sobre los mecanismos reparadores. Arch Soc Esp Oftalmol. 1997;72:545-52.

Recibido: 3 de noviembre de 2010.

Aprobado: 23 de noviembre de 2010.

Dra. *Beatriz Zozaya Aldana*. Hospital Universitario "Miguel Enríquez". Correo electrónico: beazaya@infomed.sld.cu