

ARTÍCULO ORIGINAL

Caracterización del cáncer renal, relación del tamaño tumoral y el grado nuclear con la supervivencia

Characterization of renal cancer, relation of tumor size and nuclear grade with survival

Alina Norman Pérez,^I Agustín Chong López,^{II} Abel Pernas González^{III}

^IEspecialista de I grado en Medicina General Integral. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Departamento de Anatomía Patológica. La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de II grado en Anatomía Patológica. Profesor Auxiliar. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de I grado en Bioestadística y de I grado en Medicina General Integral. Profesor Asistente. Dirección Nacional de Estadística. MINSAP. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el cáncer renal representa un 3 % de las neoplasias malignas del adulto.

Objetivo: valorar los nuevos aspectos clínicos e histológicos que suponen las nuevas clasificaciones, caracterizar, de manera clínico-patológica, a los pacientes atendidos por cáncer renal, según criterios actualizados, describir algunas variables de interés, así como estimar la supervivencia general en cinco años de evolución, de los diferentes subtipos histológicos más frecuentes y su relación con el tamaño y grado nuclear.

Método: investigación descriptiva y ambispectiva que se desarrolló en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital "Hermanos Ameijeiras", con 112 pacientes atendidos por tumores malignos renales, durante el período comprendido entre los años 2004 y 2006. Las variables utilizadas fueron: las variables: tiempo de supervivencia, estado del paciente, grado nuclear y tamaño tumoral.

Resultados: el tipo histológico más frecuentemente diagnosticado fue el carcinoma de células claras, con un total de 76 casos. El mayor porcentaje de casos, presentaban tamaño promedio entre 4 y 7 cm de diámetro. Se pudo apreciar que la mayoría de los casos se encontraban clasificados dentro del grado nuclear 2 de Fuhrman.

Conclusiones: el carcinoma de células claras sigue siendo el de peor pronóstico de supervivencia. El tamaño del tumor y el grado nuclear presentaron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia de los pacientes, al corresponder el peor comportamiento a los de mayor tamaño o grado nuclear.

Palabras clave: cáncer renal, supervivencia, tamaño tumoral, grado nuclear de Fuhrman.

ABSTRACT

Introduction: renal cancer accounts for 3 % of adult malignant neoplasies.

Objective: to assess new clinical and histological features associated with the new classifications, to characterize in a clinical-pathological way, patients treated for renal

cancer, according to updated criteria, to describe some variables of interest, and to estimate the overall five-year survival evolution of the different histological subtypes more frequent and its relation to the size and nuclear grade.

Method: an ambispective, descriptive research was conducted in the Department of Pathological Anatomy of "Hermanos Ameijeiras" Hospital with 112 patients treated for malignant renal tumors during the period between 2004 and 2006. The variables used were: variables: survival time, patient state, nuclear grade, and tumor size.

Results: the most frequently diagnosed histological type was clear cell carcinoma, with a total of 76 cases. The highest percentage of cases had average size between 4 and 7 cm in diameter. It was seen that most of the cases were classified into the Fuhrman nuclear grade 2.

Conclusions: clear cell carcinoma remains the worst prognosis of survival. The tumor size and nuclear grade showed significant differences regarding the survival of patients, to match the worst behavior to those of larger size or nuclear grade.

Key words: renal cancer, survival, tumor size, Fuhrman nuclear grade.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de riñón ocurre cuando las células, ya sea de la corteza del riñón o de la pelvis renal, crecen incontrolablemente y forman tumores que pueden invadir tejidos normales y diseminarse a otras localizaciones.¹

Aproximadamente 28.800 casos nuevos de carcinoma renal son diagnosticados anualmente en los EE.UU. y son causa de más de 11.300 muertes al año. En nuestro país anualmente se diagnostican aproximadamente 1 210 casos. El cáncer renal aparece a una edad promedio de 65 años y los hombres se afectan aproximadamente dos veces más frecuentemente que las mujeres.^{2,3}

Un número importante de factores ambientales han sido implicados en la etiología del cáncer renal, incluyendo el tabaco, obesidad, la exposición a cadmio, asbesto y otros productos petroquímicos.⁴ La supervivencia global con tratamiento se incrementó hasta el 82,9 % en algunas series por tratarse en la mayoría de los casos de tumores de pequeño tamaño y asintomáticos.

La mayoría de los estudios mundiales analizan aspectos anatomopatológicos que se valoran de manera rutinaria para la predicción de la supervivencia.⁵ Sin embargo, sigue planteándose la siguiente cuestión: ¿por qué pacientes con tumores histológicamente comparables siguen una evolución completamente diferente?

Aunque la esperanza pueda estar depositada en determinar factores genéticos y moleculares que definan las características del tumor, se están descubriendo nuevos aspectos histológicos que son importantes factores pronósticos que no habían sido valorados correctamente y no se habían tenido en cuenta hasta la actualidad debido a las nuevas clasificaciones propuestas, como el subtipo histológico, el grado nuclear y el tamaño tumoral.^{6,7}

En el 2004, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una nueva clasificación que aunaba criterios de diferentes expertos del mundo y es la que se

propone utilizar en este estudio como primer paso para ser instaurada en todo el país como sistema de estadificación de tumores malignos renales.⁸

Existen lagunas en la caracterización de los diferentes tipos histológicos de estos tumores renales, y en la valoración de los diferentes aspectos histológicos y clínicos que influyen en la supervivencia de estos pacientes.

Se realizó una clasificación actualizada de los pacientes atendidos en nuestro centro en el período del 2004 al 2006 por tumores renales malignos, tomando como referencia la última clasificación realizada por la OMS y unificar criterios que permitan un mejor manejo de los pacientes con esta patología.

Este desconocimiento relativo de los diferentes factores que caracterizan a cada tipo histológico de tumor es necesario disminuirlo y conocer los diferentes aspectos que influyen en el pronóstico y en la supervivencia en cinco años de evolución, para así individualizar el tratamiento y mejorar la atención médica de los pacientes afectados.

MÉTODOS

Se presenta de una investigación observacional descriptiva y ambispectiva que se desarrolló en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" con los pacientes atendidos por tumores malignos renales durante el período comprendido entre los años 2004 y 2006.

El universo lo constituyeron todos los pacientes diagnosticados con cualquier tipo de tumor renal maligno que cumplieran los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Existencia de muestras de tejido renal con calidad en los bloques de parafina de los pacientes.
- Existencia de las boletas con datos clínicos adecuados de los pacientes.

Criterios de exclusión:

- Imposibilidad de recoger el dato del estado del paciente cinco años después del diagnóstico.

La muestra la constituyó una serie consecutiva de 112 pacientes atendidos en el lugar y tiempo referido que cumplieron los criterios anteriores.

Se calculó el tamaño muestral usando los siguientes datos:

- Tamaño poblacional: infinito
- Proporción esperada de carcinoma renal: 3 %
- Nivel de confianza: 95 %
- Precisión absoluta: 4 %
- Pérdidas esperadas por diversas causas: 5 %

Para un tamaño mínimo necesario de 110 casos, al final se estudió una serie consecutiva con los 112 casos referidos anteriormente.

Fueron recogidas como variables: la edad, (medida en años cumplidos), el sexo, (masculino y femenino) y el tamaño del tumor medido en cm.

El tamaño del tumor posteriormente fue dividido en tres categorías:

- Menor de 4 cm
- Entre 4 cm y 7 cm
- Mayor de 7 cm

Además se tomó en cuenta el tipo de tumor (clasificación de la OMS), y el grado nuclear (clasificación de Fuhrman). El grado nuclear fue agrupado en dos grupos, el primer grupo compuesto por los grado 1 y 2; y el segundo grupo constituido por los grado 3 y 4. Se recogió también la variable: estado del paciente cinco años después del diagnóstico patológico y se operacionalizó la variable como vivo o fallecido. Fue analizada la variable: tiempo de supervivencia, la cual consiste en el tiempo medido en meses desde el diagnóstico, hasta el fallecimiento o el final del estudio.

Se confeccionó una base datos utilizando el Sistema SPSS versión 11.5 a partir de la planilla de recolección, para luego presentar la información de manera resumida en el texto, acompañada de tablas y gráficos. Para realizar el análisis de supervivencia se empleó el método de Kaplan Meyer al analizar las variables: *tiempo de supervivencia, estado del paciente, grado nuclear y tamaño tumoral*.

Para comparar las diferentes categorías de las variables grado nuclear y tamaño tumoral se empleó la prueba de Log Rank y se consideró significativa la asociación si la p hallada resultó ser menor de 0.05.

RESULTADOS

Del total de 112 personas estudiadas, la mayoría fue del sexo masculino (64,3 %), para una relación hombre / mujer de 1,8/1. El mayor porcentaje de ellos (31,9 %), pertenecen al grupo de 50 a 59 años. En general ese grupo etáreo fue el más representado en la muestra con el 33,9 % de los pacientes estudiados. El sexo femenino fue el de menor representación porcentual (35,7 %) y el grupo de edades más frecuente fue el de 50 a 59 años (37,5 %), al igual que el sexo masculino (tabla 1).

Tabla 1. Distribución de pacientes según grupos de edad y sexo

Grupos de edades	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		No	%
	No	%	No	%		
20-29	4	10,0	5	6,9	9	8,0
30-39	2	5,0	6	8,3	8	7,1
40-49	9	22,5	19	26,4	28	25,0
50-59	15	37,5	23	31,9	38	33,9
60-69	4	10,0	13	18,1	17	15,2
70 y más	6	15,0	6	8,3	12	10,7
Total	40	100,0	72	100,0	112	100,0
Media	52.6		52.3		52.4	
DS	14.8		13.2		13.7	

En la tabla 2 se presentan las medidas de resumen relativas al tamaño del tumor, se aprecia que el mayor porcentaje de casos (45,5 %), presentaban tamaño promedio entre 4 y 7 cm de diámetro y en orden sucesivo descendente aparecen 39 tumores menores o iguales de 4 cm de diámetro, para un 34,8 %, siendo el menos frecuente el superior a 7 cm con 22 pacientes, para un 19,6 %. Estos resultados como se puede apreciar difieren en gran medida entre las 3 categorías analizadas interpretándose como la amplia variabilidad de tamaño que presentó nuestra serie.

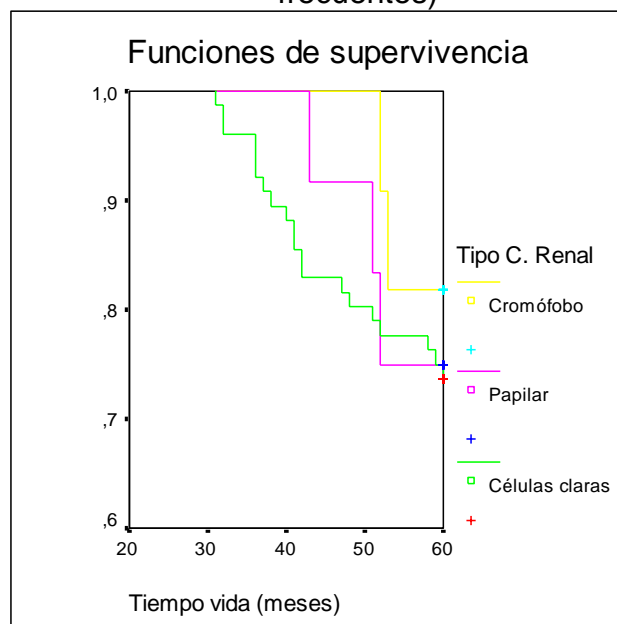
Tabla 2. Medidas de resumen descriptivas del tamaño del tumor

Tamaño del tumor	No.	%
0 <= 4 cm	39	34,8
> 4 <= 7 cm	51	45,5
Más de 7 cm	22	19,6
Total	112	100,0

En el gráfico 1 se relaciona la probabilidad de sobrevivir con el tiempo de vida en meses desde que se diagnostica el tumor por el patólogo en relación con el subtipo histológico, como se puede apreciar las probabilidades van disminuyendo a medida que transcurre el tiempo, pero no al mismo ritmo, el carcinoma de células claras es el de más rápido decrecimiento en la probabilidad de sobrevivir en 5 años, seguido por el papilar y por último el cromóforo, que es el de mejor comportamiento a lo largo de los 5 años.

Es importante señalar que estos datos también toman en cuenta los pacientes que aún permanecen vivos después de cinco años de seguimiento, por lo tanto el cálculo de esta probabilidad incluye a estos pacientes. Se observó como el de mayor promedio de vida fue el carcinoma cromóforo con 58,64 meses y peor el de células claras con 55,51 meses.

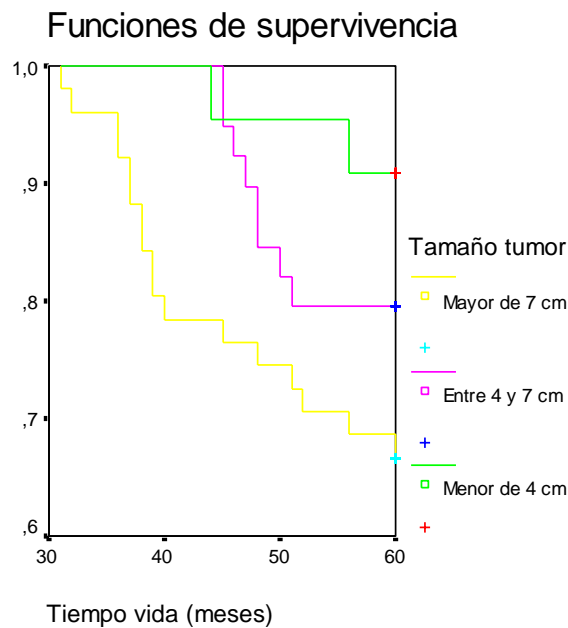
Gráfico 1. Funciones de supervivencia según tipo de carcinoma renal (3 tipos más frecuentes)



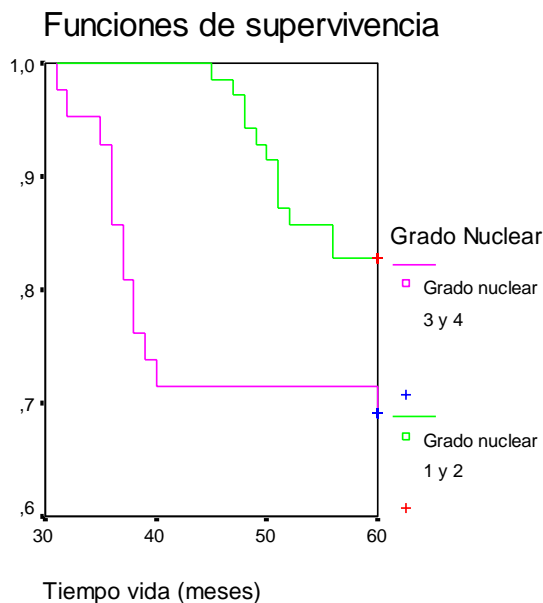
Prueba de Log Rank: 0.79

En el gráfico 2 de supervivencia se relacionan la supervivencia en el transcurso del tiempo comparando con tres categorías de tamaño de tumor, los menores de 4 cm, los de tamaño intermedio entre 4 y 7 cm y los mayores de 7 cm. Es obvio como la probabilidad de sobrevivir a los cinco años de seguimiento aumenta a medida que el tamaño del tumor es menor. La media de supervivencia en los mayores de 7 cm fue la peor, con 54,02 meses, en 51 pacientes analizados.

Gráfico 2. Funciones de supervivencia según tamaño del tumor



En este gráfico se puede apreciar la enorme diferencia de supervivencia en el período analizado cuando se agrupan los estadios 1 y 2 de Fuhrman contra los 3 y 4. El ritmo de decrecimiento de la probabilidad de morir es muy superior en este último subgrupo del grado nuclear. Las diferencias son marcadas en el porcentaje de supervivencia a los cinco años, un 82,86 % de los pacientes con grado 1 o 2 de Fuhrman sobrevivieron contra solo un 64,29 de los agrupados en los estadios 3 o 4 de este sistema de gradación nuclear.

Gráfico 3. Funciones de supervivencia según grado nuclear (1 y 2) vs (3 y 4)

DISCUSIÓN

Estos resultados demográficos coinciden con el estudio realizado por Bachs⁹ en el cuál se encontró en una serie de 259 pacientes, que el 64,9 % de ellos fueron varones, con una relación hombre / mujer de 1,85/1. La edad de presentación fue ligeramente inferior al estudio de Budía,¹⁰ donde la edad media de los mismos fue de 58,5 años con una más temprana aparición en las mujeres.

En la serie estudiada por Bachs, el diagnóstico histológico de los tumores extirpados fue mayoritariamente de células claras (69,9 %), seguido en frecuencia del carcinoma papilar con un 9,3 % y luego el cromóforo con un 7,3 %. Los restantes datos coinciden de manera general con nuestros resultados.⁹

En una serie de 44 casos realizada por Arroyo-López durante un año (2007-2008), el subtipo histológico de células claras se presentó en 41 pacientes (93.1 %), el papilar en dos pacientes (4.54 %) y el cromóforo en un paciente (2.27 %). Aunque en este caso los porcentajes difieren, es de interés señalar que la casuística era menor que la nuestra y que si coincide el orden de aparición de los subtipos histológicos.¹¹

En su estudio de "Clínica, diagnóstico y pronóstico del carcinoma renal", el Dr. Sánchez Zalabardo y colaboradores refiere que el Carcinoma de células claras es el más frecuente y representa aproximadamente el 70-75 % de los carcinomas renales, seguido por el carcinoma papilar entre un 7-15 % de los casos y plantea que el cromóforo debe suponer el 5 % de los pacientes diagnosticados.¹²

Este relativo buen comportamiento del carcinoma de células cromóforas es compartido por otros estudios, como el de Farca y Lozano,¹³ donde se apreciaron que, aunque existen pocas series quirúrgicas de carcinoma renal de células cromóforas con estudio de seguimiento a largo plazo, estas han mostrado que este subtipo de tumor renal tiene un potencial maligno relativamente bajo, comparado con otro tipo de carcinoma de células renales.

El aspecto más controvertido con relación al tamaño tumoral es en relación con el nivel de corte a 7 cm para los T1, esto está siendo discutido, y parece ser que sería más significativo que fuera de 5 cm. Esta controversia denota la importancia pronóstica del tamaño, pero no ha de influir en la decisión de la cirugía conservadora del riñón. Esto lo plantea Algaba en su estudio publicado en las Actas Urológicas Españolas en el año 2006.⁴

En líneas generales, en estudios multivariantes, el tamaño tumoral suele mostrarse como una variable pronóstica independiente. Esta variable si resultó significativa al usar la prueba de Log Rank para comparar la supervivencia, o sea existen diferencias a nivel poblacional en cuanto a la probabilidad de sobrevivir a los cinco años si aumenta el tamaño inicial (de diagnóstico), del tumor, esta probabilidad disminuye a medida que este tamaño se hace mayor.

En el estudio realizado por Bachs y colaboradores se apreciaron resultados similares, el tamaño tumoral fue entre 4 y 7 cm en el 42,08 % de los pacientes y en el 37,07 % mayor de 7 cm, siendo el resto menores de 4 cm.⁹

La literatura en ocasiones no coincide con el comportamiento de la supervivencia según los tumores sean o no de células claras, observando como a los 5 años la supervivencia es ligeramente mayor en los tumores de células claras (81,74 %) frente a los que no son de células claras (78,51 %), aunque con más seguimiento las supervivencias se igualan, quedando por debajo en los tumores de células claras (77,34 %) frente al otro grupo (78,51 %) a partir de los 8 años de seguimiento, aunque estos datos no son estadísticamente significativos ($p=0,165$).

En este estudio, usando la prueba de Log Rank, se llegó a la conclusión similar de que no existían diferencias significativas en cuanto al tipo histológico y la supervivencia (al menos tomando estos 3 tumores más frecuentes), no se usaron todos los subtipos debido a la baja incidencia de los mismos, no permitiendo un análisis más profundo.

En cuanto al grado de Fuhrman, las diferencias son marcadas en el porcentaje de supervivencia a los cinco años, un 82,86 % de los pacientes con grado 1 o 2 de Fuhrman sobrevivieron contra solo un 64,29 de los agrupados en los estadios 3 o 4 de este sistema de gradación nuclear. La prueba de Log Rank evidencia asociación significativa entre estas categorías y la mortalidad.

En relación a dicho grado nuclear la supervivencia varía de forma significativa, pero con amplias diferencias según las series analizadas; de esta forma la supervivencia a los cinco años puede oscilar de la siguiente forma:

- 50-100 %: Grado 1
- 30-94 %: Grado 2
- 10-80 %: Grado 3
- 9-66 %: Grado 4

Estas diferencias podrían estar justificadas por varias razones, como son: la variabilidad interobservadores, la existencia de más de un grado nuclear en un mismo tumor y las variadas formas y protocolos de procesamiento de las muestras.

No obstante, a pesar de esta disparidad de datos, el grado nuclear ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en estudios multivariantes.

En resumen se puede plantear que el cáncer renal sigue manteniéndose como una patología con importante impacto en la morbimortalidad de los pacientes y es el carcinoma de células claras el más frecuente dentro de los subtipos histológicos; el grupo etáreo más representado el de 50 a 59 años, al igual que el sexo masculino,

La supervivencia ha ido elevándose en el transcurso de los años, no se encontraron diferencias significativas entre este estudio y otros publicados en la literatura y constituyen por orden de mejor a peor pronóstico los siguientes subtipos histológicos: carcinoma cromóforo, carcinoma papilar y carcinoma de células claras y el tamaño del tumor, así como el grado nuclear presentaron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia de los pacientes, al corresponder el peor pronóstico a los de mayor tamaño o grado nuclear.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez-Martín FM, Millán-Rodríguez F, Urdaneta-Pignalosa G, Rubio-Briones J, Villavicencio-Mavrich H. Small renal masses: incidental diagnosis, clinical symptoms, and prognostic factors. *Adv Urol* [Internet]. 2008 [citado 20 Mar 2013];310. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/au/2008/310694/>
2. Bassil B, Dosoretz DE, Prout GR. Validation of tumor, nodes, metastasis classification of renal cell carcinoma. *Journal of Urology* [Internet]. 1985 [citado 20 Mar 2013]134(3). Disponible en: [http://www.researchgate.net/publicliterature.PublicPublicationPromoRequestFulltext.signup.html?publicationUid=19128483&ev=su_pub_req](http://www.researchgate.net/publicliterature/PublicPublicationPromoRequestFulltext.signup.html?publicationUid=19128483&ev=su_pub_req)
3. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2007 [citado 20 Mar 2013];61(4). Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.20121/full>
4. Wong-Ho C, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* [Internet]. 1999 [citado 20 Mar 2013];281. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=189733>
5. Svatek RS, Lotan Y, Hermann M. The influence of clinical and pathological stage discrepancy on cancer specific survival in patients treated for renal cell carcinoma. *J Urol* [Internet]. Oct 2005 [citado 20 Mar 2013];176(4). Disponible en: [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(06\)01380-2/fulltext](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(06)01380-2/fulltext)
6. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Beldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* [Internet]. 2005 [citado 20 Mar 2013];173(6). Disponible en: [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(05\)60160-7/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(05)60160-7/abstract)
7. Bostwick DG, Eble JN. Diagnosis and classification of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1999;26:627.
8. López-Beltrán A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol* [Internet]. 2006 [citado 20 Mar 2013];49(5). Disponible en: http://www.researchgate.net/profile/Antonio_Lopez-

- Beltran/publication/7331867_2004_WHO_classification_of_the_renal_tumors_of_the_adults/file/d912f5072b5e4d1a1c.pdf
9. Giménez Bachs JM, Donate Moreno MJ, Salinas Sánchez AS. Incidencia creciente en el carcinoma de células renales. *Actas Urol Esp* [Internet]. 2006 [citado 20 Mar 2013];30(3). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S021048062006000300007&script=sci_arttext
 10. Budía Alba A, Gómez Pérez L, Bango V, Ruiz-Cerdá JI, Sempere A, Queipo JA, et al. Prognostic factors for disease progression in patients with renal cell carcinoma. *Actas Urol Esp* [Internet]. 2007 [citado 20 Mar 2013];31(8). Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma>
 11. Arroyo-López R, Aragón-Tovar R, López-Verdugo JF, Castillo-Chavira G, Zavala-Pompa A, Vargas-Valtierra P. Correlación de los hallazgos histopatológicos, tamaño, grado y estadio con la multifocalidad en el cáncer de riñón. *Rev Mex Urol* [Internet]. 2009 [citado 20 Mar 2013];69(6). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/uro/ur-2009/ur096e.pdf>
 12. Sánchez Salabardo DJ, López Ferrandis J, Arocena García-Tapia J, Rogojo Balboa JM, Fernández Montero D, Rosell Costa JE, et al. Clínica, diagnóstico y pronóstico del carcinoma renal. *Actas Urol Esp* [Internet]. 2002 [citado 20 Mar 2013];26(8). Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13144526&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=292&ty=98&accion=L&origen=zonadelectura&web=zl.elsevier.es&lan=es&fichero=292v26n08a13144526pdf001.pdf
 13. Fernández Pineda I, Cabello Laureano R, Maraví Petri A, Carranza Carranza A, Congregado Córdoba J, De Agustín Asensio JC. Carcinoma renal de células cromóforas, una entidad excepcional en la infancia: caso clínico. *Actas Urol Esp* [Internet]. 2008 [citado 20 Mar 2013];32(6). Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/aue/v32n6/v32n6a17.pdf>
 14. Algaba F, Arce Y, Trias I, Santaularia JM, Antonio Rosales A. Aplicación clínica de las actuales clasificaciones del cáncer renal. *Actas Urol Esp* [Internet]. 2006 [citado 20 Mar 2013];30(4). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S021048062006000400005&script=sci_arttext

Recibido: 28 de junio de 2013.

Aprobado: 3 de septiembre de 2013.

Alina Norman Pérez. Especialista de I grado en Medicina General Integral. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Departamento de Anatomía Patológica. La Habana, Cuba. E-mail: abel.pernas@infomed.sld.cu