

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Influencia del estadio tumoral inicial en la sobrevida de pacientes con adenocarcinoma renal

Initial tumor stage influence on survival of patients with renal adenocarcinoma

Jorge Luis Darias Martín, Tomás Lázaro Rodríguez Collar

Hospital Militar Central Dr. "Carlos J. Finlay". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el adenocarcinoma renal representa hasta el 80 % de los tumores sólidos de este órgano, además de ser el de peor pronóstico.

Objetivo: analizar la influencia del estadio tumoral inicial en la sobrevida de pacientes con adenocarcinoma renal.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo en una muestra de 69 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma renal, atendidos en el Hospital Militar Central Dr. "Luis Díaz Soto" de enero de 2005 a diciembre de 2014. Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, signos y síntomas, exámenes imaginológicos utilizados, estadio tumoral, modalidades terapéuticas empleadas, complicaciones presentadas y la sobrevida posterior al tratamiento.

Resultados: prevaleció el grupo de edades de 60-69 años con 46 pacientes (66,7 %) y del sexo masculino con 42 para un 61 %. Predominó el diagnóstico incidental en 52 pacientes (75,4 %). El ultrasonido se empleó en la totalidad de los casos y fue positivo en el 98,6 %. Preponderaron las lesiones en el estadio I en 32 pacientes (46,3 %). La modalidad terapéutica más empleada fue el tratamiento quirúrgico en 65 pacientes (94,2 %), al ser la nefrectomía total por vía lumbar la más practicada con 44 pacientes (63,8 %). La sobrevida a los 5 años fue del 93,7 %.

Conclusiones: El diagnóstico del adenocarcinoma renal en estadios iniciales, permitió mejor pronóstico y mayor sobrevida de los pacientes. Existió relación directa entre los factores pronósticos, clínicos y tumorales, con la evolución y la mortalidad por adenocarcinoma renal.

Palabras clave: riñón; neoplasias urológicas; ultrasonido; sobrevida.

ABSTRACT

Introduction: the renal adenocarcinoma represents until 80% of the solid tumors of this organ, besides being that of worse prognosis.

Objective: to analyze the influence of the initial tumoral stage in the survival of patient with renal adenocarcinoma.

Methods: A descriptive was carried in to sample of 69 patients with diagnosis of renal adenocarcinoma, assisted in the Central Military Hospital Dr. "Luis Díaz Soto" from January of 2005 to December of 2014. The studied variables were: age, sex, signs and symptoms, imaginologic exams used, tumoral stage, therapeutic modalities employed, complications and the survival later to the treatment.

Results: the group of 60-69 year-old ages prevailed with 46 patients (66.7 %) and of the masculine sex with 42 for 61 %. The incidental diagnosis prevailed in 52 patients (75.4 %). The ultrasound was used in the entirety of the cases and it was positive in 98.6 %. Prevailed the lesions in the I stage in 32 patients (4.3 %). The therapeutic modality more employed was the surgical treatment in 65 patients (94.2 %), being the total nephrectomy for lumbar via were practiced in 44 patients (63.8 %). The survival to the 5 years was of the one 93.7 %.

Conclusions: The diagnosis of the renal adenocarcinoma, in initial stages, facilitates a better prognosis and a bigger survival of the patients. Direct relationship exists among the prognostic factors, clinical and tumoral, with the evolution and the mortality for renal adenocarcinoma.

Keywords: kidney; malignant renal tumor; ultrasound; survival.

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma renal (ADCR) es el tumor renal maligno más frecuente (80 %) y de peor pronóstico. La prevalencia en el varón adulto es de 1,5:1 sobre las mujeres, con una incidencia máxima entre la sexta y la séptima décadas de la vida.¹

En el momento del diagnóstico más del 50 % de los pacientes permanecen asintomáticos, sin masa abdominal palpable. No obstante, se estima que el 30 % de los casos ya presentan metástasis, lo cual implica un pronóstico desfavorable. Otro por ciento similar, con enfermedad órgano - confinada desarrollará metástasis posterior al tratamiento, por lo que continúa siendo un enigma la forma de presentación y la evolución de esta enfermedad.² El ultrasonido (US), la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN), realizados muchas veces en pacientes sin síntomas ni signos del aparato urogenital, han propiciado un notable aumento de la detección de estos tumores en estadios precoces, lo que influye positivamente en el pronóstico y la sobrevida.^{3,4}

El objetivo de esta investigación es analizar la influencia del estadio tumoral inicial, en la sobrevida de pacientes con adenocarcinoma renal.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo en pacientes con diagnóstico de ADCR, atendidos en el Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto" en el período comprendido de enero de 2005 y diciembre de 2014.

Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, signos y síntomas, exámenes imagenológico utilizados, estadio tumoral, modalidades terapéuticas empleadas, complicaciones presentadas y la sobrevida posterior al tratamiento. De un universo de 122 historias clínicas, revisadas en el departamento de archivo clínico del hospital, la muestra quedó finalmente constituida por 69 pacientes. Se incluyeron los pacientes con 18 o más años de edad, de uno u otro sexo, con diagnóstico anátomo-patológico de ADCR y en cuyas historias clínicas se reflejaran los datos de todas las variables objeto de estudio. Se confeccionó una planilla para la recolección de los datos. Los resultados se expresaron en tablas.

Las variables fueron codificadas e incorporadas a una base de datos creada en el sistema estadístico SPSS, para su análisis. Se aplicaron técnicas de estadística descriptiva para el resumen de las variables cualitativas (frecuencia absoluta y porcentaje) y cuantitativas (media y desviación estándar) para aquellas variables que siguieron una distribución normal y con la mediana, el recorrido intercuartílico y la distribución por cuartiles si no siguieron la distribución normal.

RESULTADOS

En la [tabla 1](#) se describen las características del grupo estudiado según edad y sexo. Predominó el grupo de 60 a 69 años con 46 pacientes para un 66,7 %, la media de la serie fue de 62,7 años, con una desviación estándar de 6,7. Con respecto al sexo prevaleció el masculino, con 42 pacientes (61 %), para una proporción entre hombre/mujer de 2:1.

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

Grupos de edades (en años)	Sexo y porcentaje					
	Masculino	%	Femenino	%	Total	%
40- 49	1	1,4	-	-	1	1,4
50- 59	6	8,7	7	10,1	13	18,8
60- 69	26	37,7	20	29	46	66,7
70- 79	8	11,6	-	-	8	11,6
80 y más	1	1,4	-	-	1	1,4
Total	42	61	27	39	69	100

Media: 62,7 años. Ranqo: 43- 81. Desviación estándar: 6,7.

En el momento del diagnóstico 52 pacientes (75,4 %) se encontraban asintomáticos. No obstante, dentro de los síntomas referidos predominó el dolor lumbar con 6 pacientes para un 9 %. En otros tres casos fue la hipertensión arterial la forma de debut. La pérdida de peso y el tumor palpable estuvo presente en dos enfermos cada uno. Finalmente, y con un solo paciente, se manifestaron los siguientes síntomas y signos: hematuria, astenia, anemia y la fiebre.

Según refleja la [tabla 2](#), el estudio imagenológico que con mayor frecuencia resultó ser positivo, para diagnosticar el tumor renal, fue el ultrasonido en 68 casos, lo que representa el 98,6 %.

Tabla 2. Estudios imagenológicos empleados en los pacientes de la serie

Estudio imagenológico	N	Positivo	Negativo
Ultrasonido	69	68	1
TAC simple *	69	67	2
TAC contrastada	65	65	-
Urograma excretor	4	2	2
Radiografía del tórax	69	65	4

* A dos pacientes no se les realizó la TAC contrastada por alergia al yodo e incremento de las cifras de creatinina.

La [tabla 3](#) exhibe el tamaño y el estadio tumoral de los pacientes estudiados. Se observa como prevalecieron las masas tumorales que se encontraban en el estadio I (T1N0M0) en 32 pacientes para el 46,3 %, y de ellas, el 100 % tenían un diámetro igual o menor a 7 cm.

Tabla 3. Distribución de pacientes según tamaño y estadio tumoral

Tamaño (en cm)	T1N0M0		T2N0M0		T3N1M0		T4N1M1	
	N	%	N	%	N	%	N	%
2-4	12	37,5	8	53,3	3	30	7	58,3
5-7	20	62,5	3	20	1	10	2	16,6
8 o más	-	-	4	26,6	6	60	3	25
Total	32	46,3	15	21,7	10	14,4	12	17,3

La [tabla 4](#) muestra las modalidades de tratamiento aplicadas. En 65 (94,2 %) pacientes se realizó cirugía renal a cielo abierto, y preponderó la nefrectomía total en 46 pacientes para un 66,7 % del total. La vía de abordaje más utilizada fue la lumbar en 44 pacientes (63,8 %).

Tabla 4. Distribución de pacientes según la modalidad de tratamiento aplicado

Modalidad de tratamiento	N	%
Tumorectomía	5	7,2
Nefrectomía parcial	2	2,9
Nefrectomía total	46	66,7
Nefrectomía más INFaR *	12	17,4
Angioinfarto renal percutáneo	4	5,8
Total	69	100

* INFa R: Interferón alfa recombinante.

Al correlacionar en la [tabla 5](#), el estadio tumoral inicial y sobrevida de los pacientes de la serie hasta los primeros 5 años del tratamiento, se constata como en el grupo de pacientes del estadio tumoral I, la sobrevida fue del 100 % durante el 1er y 2do año, sin embargo durante el 4to y 5to año disminuyó al 93,7 %.

Tabla 5. Distribución de pacientes según estadio tumoral inicial y sobrevida a los 5 años

Sobrevida (en meses)	Estadio tumoral							
	T1N0M0 n= 32		T2N0M0 n= 15		T3N1M0 n= 10		T4N1M1 n= 12	
	N	%	N	%	N	%	N	%
0 - 12	32	100	15	100	10	100	9	75
13 - 24	32	100	15	100	10	100	7	58,3
25 - 36	31	96,8	15	100	9	90	5	41,6
37 - 49	30	93,7	14	93,3	8	80	5	41,6
50 - 61	30	93,7	14	93,3	8	80	4	33,3

DISCUSIÓN

El ADCR tiene su máxima incidencia entre la quinta y la séptima décadas de la vida, con predominio del sexo masculino.^{2,5} Ares Y,⁶ en el año 2009, en un trabajo sobre correlación entre síntomas y supervivencia en pacientes con cáncer renal, en el Hospital Clínico Quirúrgico "Manuel Fajardo", observó que de los 42 pacientes estudiados entre julio de 2002 y septiembre de 2007, hubo un predominio del sexo masculino y con una mayor incidencia entre la quinta y sexta décadas de vida.

Fernández García y otros,⁷ en un estudio realizado en el Hospital Clínico Quirúrgico "Faustino Pérez Hernández" de la ciudad de Matanzas, en el año 2012, encontraron una mayor incidencia en hombres que en mujeres con una edad media de presentación entre los 50-60 años. Kabaria y otros⁸ en su investigación sobre factores de riesgo en el adenocarcinoma renal, realizada en una universidad de los Estados Unidos de América, reportan rangos de edades entre los 55 y 74 años. Según Shinohara y otros, en un estudio retrospectivo en 357 pacientes de 23 hospitales de Japón,⁹ sobre el pronóstico de pacientes con ADCR metastásico, predominaron los pacientes con rango de edades entre 60 y 70 años. En ambos estudios se atendieron más hombres que mujeres con una proporción de 2:1. Como se observa, los resultados publicados tanto por la literatura nacional e internacional revisada, son similares a los obtenidos en esta serie.

Según los autores consultados el ADCR tiene un comportamiento, biología y evolución impredecibles y atípicos. Su causa permanece aún desconocida, sin embargo numerosos factores de riesgo como el hábito de fumar, obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus y factores genéticos, se han visto implicados en su aparición. Actualmente se reconoce que la forma de presentación clínica más

frecuente es la asintomática, y que solo entre un 2 y un 4 % de los pacientes, tienen un componente hereditario asociado.^{8,10}

En un estudio realizado por González León y otros¹¹ en el Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso, se reportó que el diagnóstico incidental se presentó en el 57,1 % de los pacientes. Según un reporte de García García y otros,¹² en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", en una muestra de 70 pacientes con ADCR, se encontró que el 67,1 % eran asintomáticos en el momento del diagnóstico. Quiroga Matamoros y otros⁵ plantean que, más del 50% de las masas renales son asintomáticas en el momento del diagnóstico, por tanto se presentan como hallazgo incidental. El porcentaje de pacientes diagnosticados de forma incidental, informado en este trabajo, coincide con lo planteado por los autores revisados.

En relación a los exámenes imagenológicos más utilizados para el diagnóstico del ADCR, existió coincidencia entre los resultados de esta investigación y lo planteado por otros autores. Nagua Valencia y Rodríguez Collar⁴ emplearon en su serie el ultrasonido como medio diagnóstico en el 100 % de los casos y resultó positivo en el 98,9 %. Kay y Pedrosa¹³ en una investigación realizada en los Estados Unidos de América, sobre el papel actual de los estudios de imagen en la detección de masas renales sólidas, informan la importancia del ultrasonido para diferenciar las imágenes sólidas de las quísticas, además de detectarlas en estadios iniciales. La TAC es la exploración imagenológica que más elementos aporta en la valoración diagnóstica de los tumores renales, al aportar elementos sobre la extensión venosa, ganglionar y a distancia de la enfermedad. Otros autores cubanos también comparten este criterio.^{3,7} Los autores de este artículo, al tener en cuenta los resultados emanados de la presente investigación, también apoyan lo referido por los autores consultados.

En cuanto al tamaño y el estadio tumoral del ADCR, en el momento del diagnóstico, Prokopowicz y otros¹⁴ en un estudio sobre los exámenes básicos de sangre, como factores pronósticos para el carcinoma de células renales, donde la muestra fue de 230 pacientes, informan un estadio clínico T1 en el momento del diagnóstico de 48,7 %, y un tamaño tumoral medio de 4,16 cm. En Cuba, García García y otros,¹² en su serie de enucleación tumoral simple en pacientes con ADCR, obtuvieron un estadio clínico T1a en el 70,1 % de los pacientes y en el T1b el 18,9 %, con un tamaño tumoral promedio de 3,7 cm. Los resultados obtenidos en la presente serie, coinciden con lo planteado tanto por autores nacionales como internacionales.

Existen varias opciones de tratamiento para el ADCR, estas dependen de factores propios del tumor, del estado del paciente y de las preferencias y habilidades desarrolladas por el cirujano. Las vías de abordaje utilizadas son la lumbar y la transperitoneal mediante cirugía abierta o de mínimo acceso, además del empleo, cada vez más creciente, de la cirugía robótica. En la actualidad existe la tendencia de realizar la cirugía conservadora de nefronas como modalidad de tratamiento quirúrgico, sin embargo en algunos de los estudios consultados predomina la nefrectomía radical, con márgenes oncológicos, como proceder quirúrgico del ADCR localizado.^{11,15} En la investigación de Nagua Valencia y Rodríguez Collar,⁴ el tipo de tratamiento empleado fue el quirúrgico en 88 pacientes (93,6 %) y, mediante la nefrectomía radical en 74 pacientes (78,7 %) con ADCR localizado. La vía de abordaje más empleada fue la lumbar en 59 pacientes (67 %), y la mayoría estuvieron en el estadio pT1 de la enfermedad. Gómez Alvarado y otros¹⁶ publicaron un artículo en 2011, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y

Nutrición "Salvador Zubirán" de México, donde analizaron 345 pacientes operados por ADCR entre marzo de 1980 y septiembre del 2009. El 92 % de ellos fue manejado con nefrectomía radical, al ser más frecuente en aquellos del estadio pT3 (37,5 %).

En Cuba existen reportes donde se preconiza el empleo de la cirugía conservadora de nefronas, para el tratamiento del ADCR menor de 4 cm de diámetro y en estadio, T1^{11,12} los cuales reflejan las ventajas de esta variante de tratamiento para la conservación de la función renal, y la pronta recuperación del paciente. Los autores reconocen los beneficios de este procedimiento y consideran que este se debe emplear, cada día más, en todos los servicios de Urología del país, en pacientes debidamente seleccionados y por personal entrenado.

La relación entre el estadio tumoral y la sobrevida, de los pacientes con ADCR en la presente serie, tras 5 años de operados, mostró guardar relación directa entre los estadios I - II y una mayor sobrevida. Esto se encuentra en correspondencia con lo planteado por otros autores como Ares Valdés,⁶ en su trabajo sobre correlación entre síntomas y supervivencia en pacientes con cáncer renal, en el que informo que los estadios pT1 tuvieron un 100 % de supervivencia a los 5 años, y los pT2 de 97 %. Además argumentó como los estadios iniciales tuvieron una estrecha relación con el diagnóstico incidental, logrando curar la enfermedad al realizar la nefrectomía radical en el momento oportuno. Por otro lado, el interferón alfa recombinante, como tratamiento adyuvante, resultó ser más efectivo en combinación con la cirugía radical que como monoterapia.

En pacientes con ADCR metastásico se recomienda utilizar inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular, o inhibidores de la meta rapamycin. Los estudios realizados al respecto, informan una supervivencia media de los pacientes entre 1 y 3 años. Por otra parte, investigaciones en fase III de este propio estudio, sugieren la inmunoterapia dirigida con everolimus y nivolumab; este último ya ha sido aprobado para su uso en pacientes, y ha demostrado detener el crecimiento tumoral durante 4 meses.¹⁷

Una vez finalizada esta investigación se concluye que el diagnóstico en estadios iniciales, permitió mejor pronóstico y una mayor sobrevida de los pacientes con ADCR. Existió relación directa entre los factores pronósticos, clínicos y tumorales con la evolución y la mortalidad de los pacientes con esta enfermedad.

Conflictos de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Broseta Rico E, Budía Alba A, Burgués Gasió JP, Luján Marco S. Urología práctica. 4^{ta} ed. Barcelona: Elsevier; 2016.

2. Tello de Meneses U, Sedano Basilio JE, Trujillo Ortiz L, Palmeros Rodríguez A, Cornejo Dávila V, Martínez Arroyo C, et al. Resultados oncológicos y seguimiento en pacientes con cáncer renal localizado sometidos a nefrectomía parcial. Rev Mex Urol [Internet]. 2016 Dic [citado 30 Nov 2015]; 76(2): [aprox.5 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2007408516000148>
3. Sánchez Tamaki R, González León T. Nefrometría en los tumores renales: RENAL score. Rev Cubana Urol [Internet]. 2017 [citado 30 Nov 2017]; 6(1) [aprox.7 p.]. Disponible en: <http://www.revurologia.sld.cu/index.php/rcu/article/view/269/330>
4. Nagua Valencia MA, Rodríguez Collar TL. Caracterización de pacientes con adenocarcinoma renal. Rev Cubana Med Mil [Internet]. 2011 [citado 30 Nov 2017]; 4 (2): [aprox.9 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mil/v40n2/mil01211.pdf>
5. Quiroga Matamoros W, Fernández F, Citarilla Otero D, Ranger J, Estrada Guerrero A, Patillo ID. Guía de manejo del carcinoma de células renales. Urol Colomb [Internet]. 2016 [citado 30 Nov 2017]; 25 (2): [aprox.21 p.]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-urologia-colombiana-398-articulo-guia-manejo-del-carcinoma-celulas-S0120789X16000344>
6. Ares Valdés Y. Correlación de los síntomas de los pacientes con cáncer de células renales con la supervivencia. Arch Esp Urol [Internet]. 2009 [citado 30 nov 2017]; 62(3): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4790506/>.
7. Fernández García A, Carreño Rodríguez J, González Martín R, García García J, Menéndez García A, Albelo Abreu Y. Nefrectomía radical laparoscópica. Experiencia en 14 casos. Rev Cubana Urol [Internet]. 2013 [citado 30 Nov 2017]; 2(1): [aprox. 17 p.]. Disponible en: <http://www.revurologia.sld.cu/index.php/rcu/article/view/42/83>.
8. Kabaria R, Klaassen Z, Terris MK. Renal cell carcinoma: links and risks. J Nephrol [Internet]. 2016 [cited 2017 Nov 30]; 9: [about 8 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022296>
9. Shinohara N, Obara W, Tatsugami K, Naito S, Kamba T, Takahashi M, et al. Prognosis of Japanese patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma in the era of molecular- targeted therapy. Jap Canc Assoc [Internet]. 2015 [cited 2017 Nov 30]; 106(5): [about 9 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4452164/>
10. Marquetti Hernández A. Carcinoma de células renales y síndromes hereditarios asociados. Rev Cubana Urol [Internet]. 2012 [citado 30 Nov 2017]; 1(1): [aprox.19 p.]. Disponible en: <http://www.revurologia.sld.cu/index.php/rcu/article/view/16/63>.
11. González León T, Suárez Marcillán ME, Bautista Olivé J, Perdomo Leyva D. Cirugía laparoscópica conservadora de nefronas en los tumores renales. Resultado preliminar. Rev Cubana Urol [Internet]. 2014 [citado 30 Nov 2017]; 3(2): [aprox.11p.]. Disponible en: <http://www.revurologia.sld.cu/index.php/rcu/article/view/205/222>.

12. García García A, Guerra Roman FB, García Morales I. Enucleación simple en el tratamiento de los tumores renales. Rev Cubana Urol [Internet] 2017 [citado 30 Nov 2017];6(1): [aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://www.revurologia.sld.cu/index.php/rcu/article/view/285/328>
13. Kay FU, Pedrosa I. Imaging of Solid Renal Masses. Radiol Clin North Am [Internet]. 2017 [cited 2017 Nov 30];55(2): [about 16 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5607740/>
14. Prokopowicz G, Kowski M, Nowakowski K, Bogacki R, Bryniarski P, Paradysz A. Basic Parameters of Blood Count as Prognostic Factors for Renal Cell Carcinoma. Bio Med Research Inter [Internet]. 2016 [cited 2017 Nov 30]; ID:8687575: [about 7 p.]. Available from: <http://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2016/8687575.pdf>
15. Greef B, Eisen T. Medical treatment of renal cancer: new horizons. J Cancer [Internet]. 2016 [cited 2017 Nov 30]; 115: [about 12 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4997553/>
16. Gómez Alvarado O, Rodríguez F, Sotomayor M, Castillejos R, Gabilondo F, Feria G. Factores pronósticos en carcinoma de células renales tratado quirúrgicamente: Análisis de una cohorte de 345 casos. Rev Invest Clin [Internet]. 2011 [citado 30 Dic 2017];63(1): [aprox 6 p.]. Disponible en: digraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2011/nn111c.pdf
17. Dizon DS, Krilov L, Cohen E, Guangadas T, Ganz PA, Hensing TA, et al. Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol [Internet]. 2016 [cited 2017 Nov 30];34(9): [about 24 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5075244/>

Recibido: 22 de enero de 2018.

Aprobado: 16 de febrero de 2018.

Jorge Luis Darias Martín. Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto", Habana del Este, La Habana, Cuba. Correo electrónico: dariasm@infomed.sld.cu