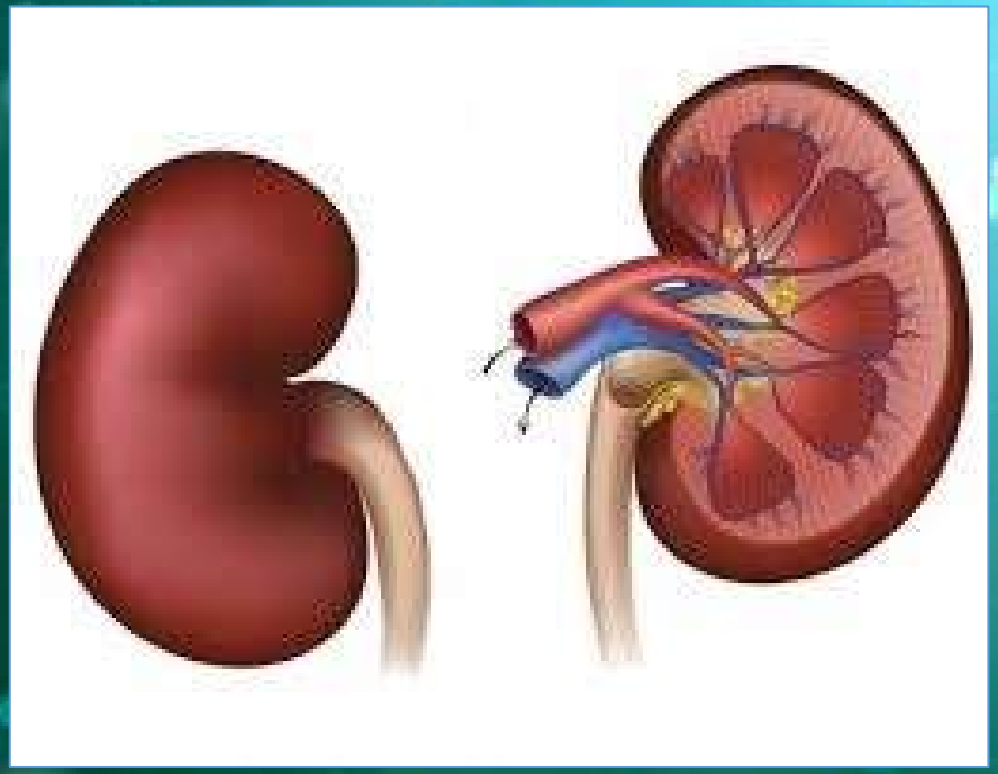
COVID-19 y riñón: riesgo, daño y secuelas



Grupo de Investigación COVID-19 y riñón
Instituto de Nefrología ¨Dr. Abelardo Buch López¨
La Habana. Cuba

COVID-19 y riñón: riesgo, daño y secuelas

- **Antecedentes**
- **La Enfermedad Renal Crónica como factor de riesgo**
- **Daño renal durante la fase activa de la COVID-19**
  - **Clínica**
  - **Histopatología**
  - **Etiopatogenia**
- **La Enfermedad Renal Crónica como posible secuela de la COVId-19**
- **Resultados preliminares de la investigación COVID-19: riesgo, daño y secuelas renales**

COVID-19 y riñón: riesgo, daño y secuelas

- ✓ **Antecedentes**

Wuhan. China. Diciembre, Año 2019

Virus SARS-CoV-2

↓

(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)

↓

Síndrome respiratorio de moderado a severo consecutivo a la infección

↓

Neumopatía de Wuhan

↓

COVID-19

El Mundo. Diciembre, Año 2020

Personas confirmadas

75.1 millones

Personas recuperadas

42.5 millones

Personas fallecidas

1.67 millón

Actualidad mundial

COVID-19

↓

Enfermedad sistémica

↓

Fase aguda

↓

Estadios: asintomáticos - sintomáticos - graves - críticos - fallecidos

↓

Complicaciones

↓

Pulmonares

Inmunológicas **Hematológicas**

Neurológicas

Psicológicas **Cardiológicas**

Renales

COVID-19 y riñón: riesgo, daño y secuelas

- Antecedentes

✓ **La Enfermedad Renal Crónica como factor de riesgo**

Epidemiología de la ERC

Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017

GBD Chronic Kidney Disease Collaboration*

Summary
Background Health system planning requires careful assessment of chronic kidney disease (CKD) epidemiology, but Lancet 2020; 395: 709–33

A single number for advocacy and communication—worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases

Kidney International (2019) 96, 1048–1050; https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.07.012

Carga global de enfermedad por ERC. Año 2017	
Prevalencia	11.1%
ERC estadios 1-5	843.6 millones
Terapias de reemplazo	3.9 millones
Fallecidos	1.2 millones
Incremento de la mortalidad Años 1990-2017	41%

La Enfermedad Renal Crónica como factor de riesgo

Año 2019

4.37 millones de pacientes en terapias de reemplazo renal

Retos

- Transportación
- Acondicionamiento unidades de diálisis
- Equipamiento
- Personal especializado
- Unidades de aislamiento
- Disminución Tx renal
- Desarrollo de guías

ESRD Patients in 2019.A Global Perspective. Fresenius Medical Care

La relación entre mortalidad y comorbilidades

Comorbilidades	OR (IC95%)
Enfermedad Cerebro Vascular	5,2 (1,5-18,2)
Insuficiencia Renal Crónica	5,2 (2,5-10,9)
Demencia	5,2 (2,7-12,6)
Cáncer	4,5 (2,3-8,7)
Obesidad	4,0 (1,7-9,2)
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	2,7 (1,4-5,4)
Cardiopatía Isquémica	2,6 (1,6-4,3)
Diabetes Mellitus	1,7 (1,1-2,6)
Hipertensión arterial	1,3 (0,9-1,8)
Asma Bronquial	0,6 (0,4-1,1)

Cortesía Dr. Agustín Lage Dávila

Treatment of COVID-19 patients with the anti-CD6 antibody itolizumab

Table 4. Univariate logistic regression analysis

		Death Odds ratio	IC 95%	
Generals	Age (> 65)	1.680	0.601	4.697
	Time between symptoms and itolizumab (>7)	5.625	1.862	16.989
	Neurological symptoms	4.778	1.076	21.224
Comorbidities	Hypertension	0.613	0.220	1.709
	Diabetes mellitus	2.024	0.712	5.753
	Cardiovascular disease	1.813	0.644	5.102
	COPD	0.952	0.216	4.197
	Cancer	2.000	0.264	15.163
	Chronic renal disease	4.778	1.076	21.224
	Asthma	1.583	0.478	5.246
	Obesity	1.500	0.307	7.326
	Nutrition deficit	0.327	0.066	1.634
Baseline laboratory biomarkers	AST (> 22.1 IU L^{-1})	10.500	2.462	44.78
	D-dimer (> 1.35 µg mL^{-1})	6.857	1.124	41.827
	ALC (> 7.60 × 10^9 L^{-1})	4.978	1.610	15.387
	Neutrophils (> 5.57 × 10^9 L^{-1})	8.196	2.311	29.073
	NLR (> 8.85)	26.444	5.788	120.819
	PLR (> 146.2)	6.500	1.594	26.511
	IL-6 (> 53.4 pg mL^{-1})	7.083	1.075	46.478

The highlighted variables are significantly associated with higher odds of death.

Cortesía Dra. Tania Crombet

Clinical & Translational Immunology
2020; 9: e1218

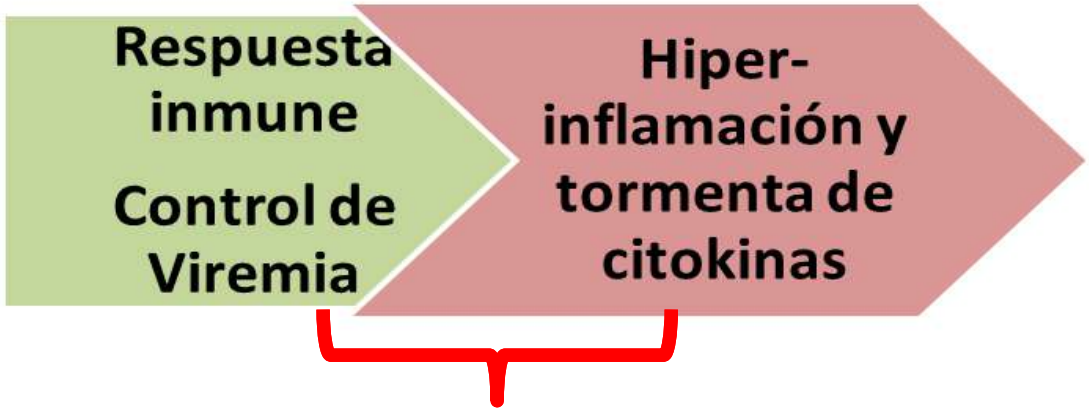
Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia.
Guangchang Pei, Zhiguo Zhang, Jing Peng, Liu et al.
JASN 31: 1157–1165, 2020.
doi: https://doi.org/10.1681/ASN.2020030276

Pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID-19

n: 333	Mortalidad
Ptes. sin daño renal	1.2%
Ptes. con daño renal	**11.2%**

Coronavirus e Inmunosenescencia

Respuesta inmune e hiperinflamación



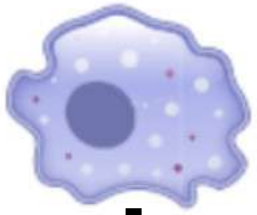
La respuesta inmune puede depender del grado de inflamación sistémica previa

Cortesía Dr. Agustín Lage Dávila

Inflamación aguda

Infección

Daño hístico



Macrófago

Mediadores de inflamación

Aminas vasoactivas - Péptidos vasoactivos - Complemento - Mediadores lipídicos - Citocinas – Quimocinas - Proteasas

Exudado inflamatorio

Leucocitos y proteínas plasmáticas

Radicales oxidantes

Proteasas

Leucotrienos

PAF

Tejidos infectados o dañados

Eliminación de la infección – Restauración de tejidos dañados

Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. NATURE 2008; 454: 428-435

Inflamación crónica: concepto

La inflamación crónica es la presencia continuada,

en ocasiones durante muchos años,

de factores pro-inflamatorios a niveles superiores que los basales,

pero mucho más inferiores a aquellos que se encuentran

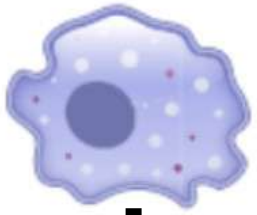
en la inflamación aguda.

Inflamación crónica

Infección

Daño hístico

Macrófago



Tejidos dañados o estresados
Malfuncionamiento hístico

Mediadores de inflamación

Aminas vasoactivas - Péptidos vasoactivos - Complemento - Mediadores lipídicos - Citocinas – Quimocinas - Proteasas

Exudado inflamatorio

Proteinas plasmáticas + leucocitos

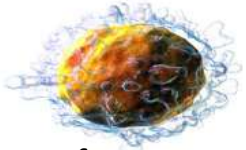
Radicales oxidantes

Proteasas

Leucotrienos

PAF

Inmunoinflamación



Linfocitos T

B

Mastocitos

Tejidos infectados o dañados

Persistencia de la infección o de tejidos dañados o malfuncionantes

Inmunidad adquirida

Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. NATURE 2008; 454: 428-435

Inflamación crónica

Infección

Daño hístico

Macrófago

Tejidos dañados o estresados
Malfuncionamiento hístico

Mediadores de inflamación

Aminas vasoactivas - Péptidos vasoactivos - Complemento - Mediadores lipídicos - Citocinas – Quimocinas - Proteasas

Exudado inflamatorio

Proteinas plasmáticas + leucocitos

Inmunoinflamación

Radicales oxidantes

Proteasas

Leucotrienos

PAF

Téjidos infectados o dañados

Linfocitos T

B

Mastocitos

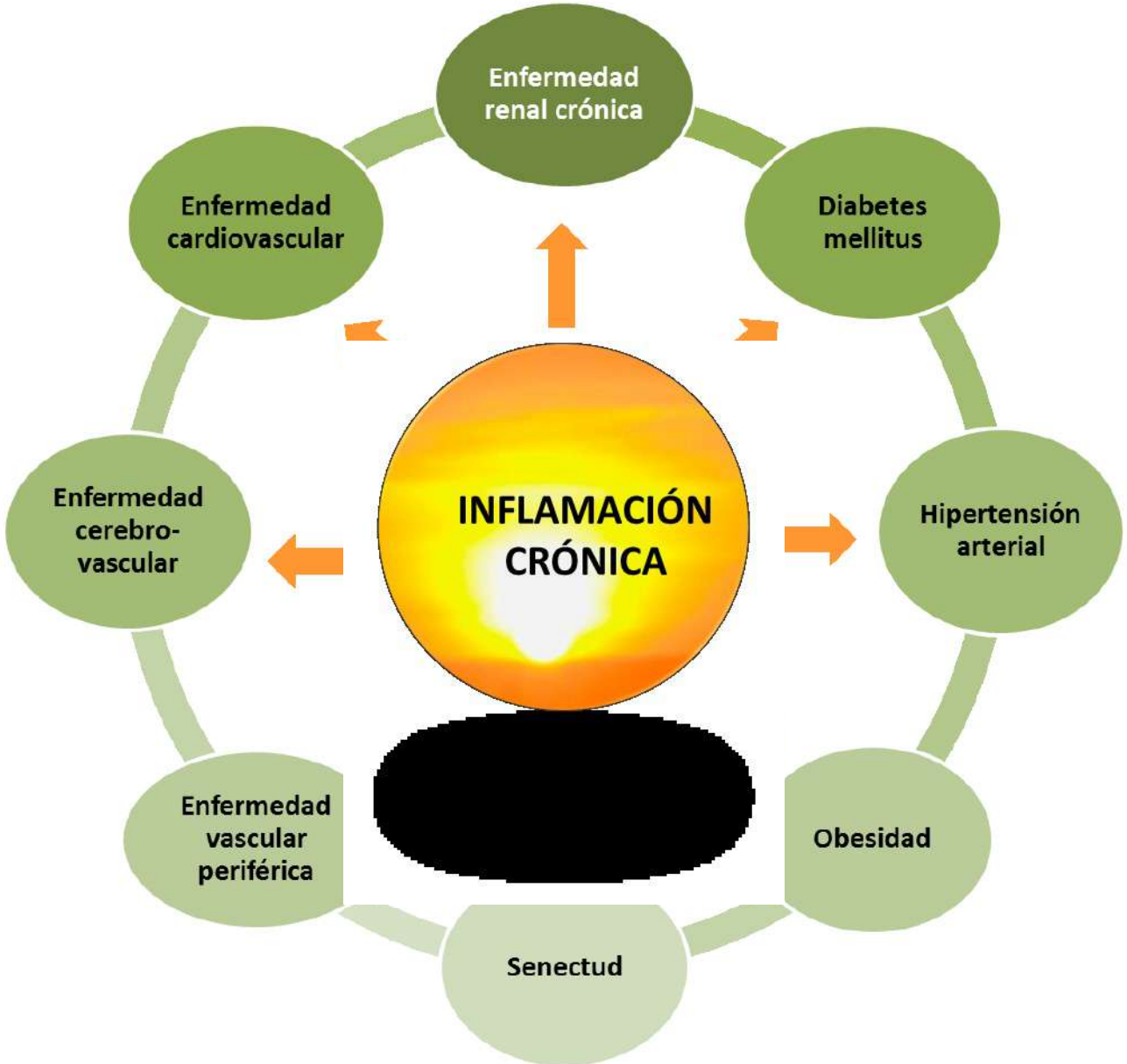
Inmunidad adquirida

Persistencia de la infección o de tejidos dañados o malfuncionantes

Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. NATURE 2008; 454: 428-435

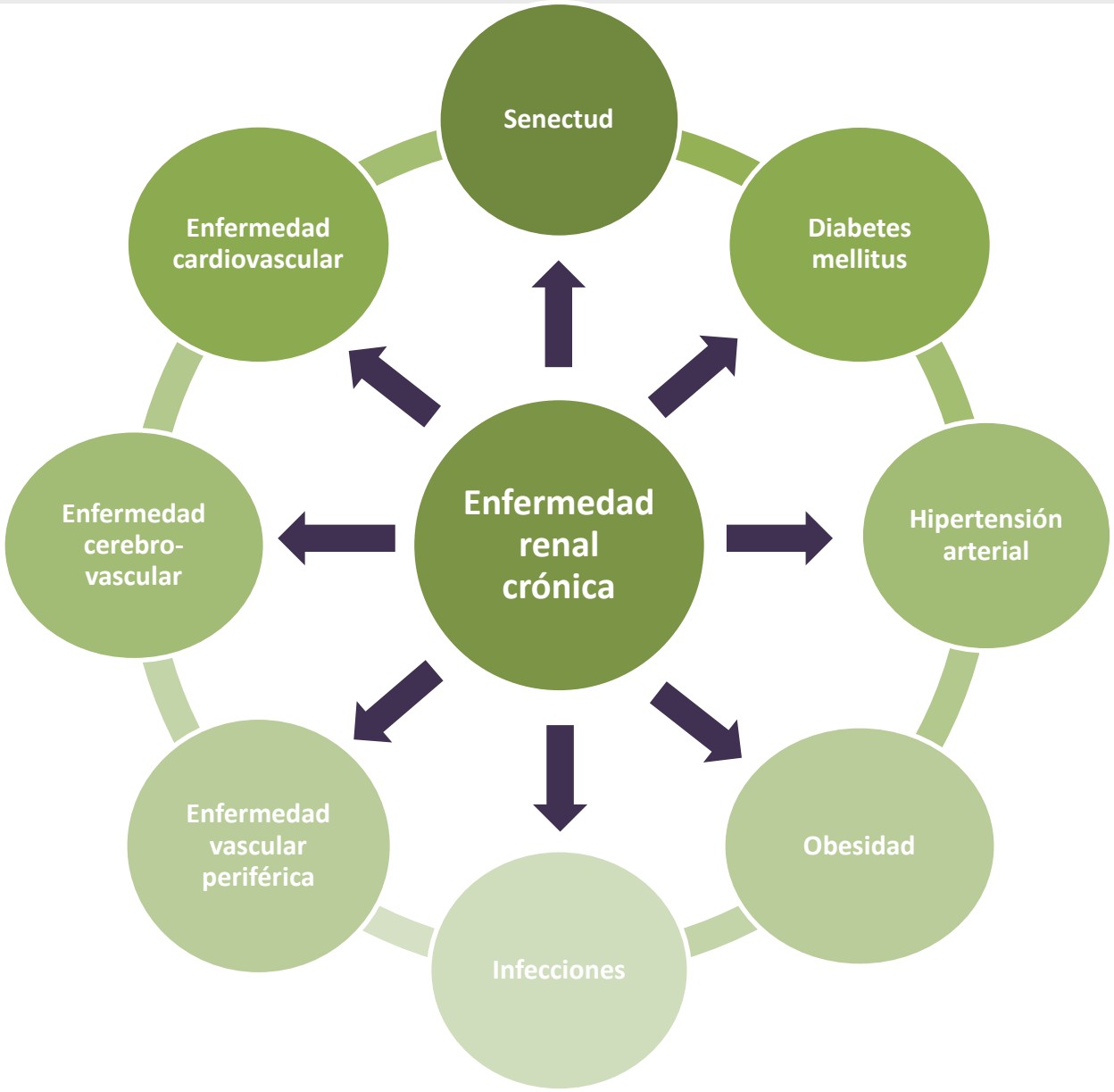
Inflamación crónica y enfermedades crónicas

Inflamación crónica, senectud y enfermedades vasculares crónicas

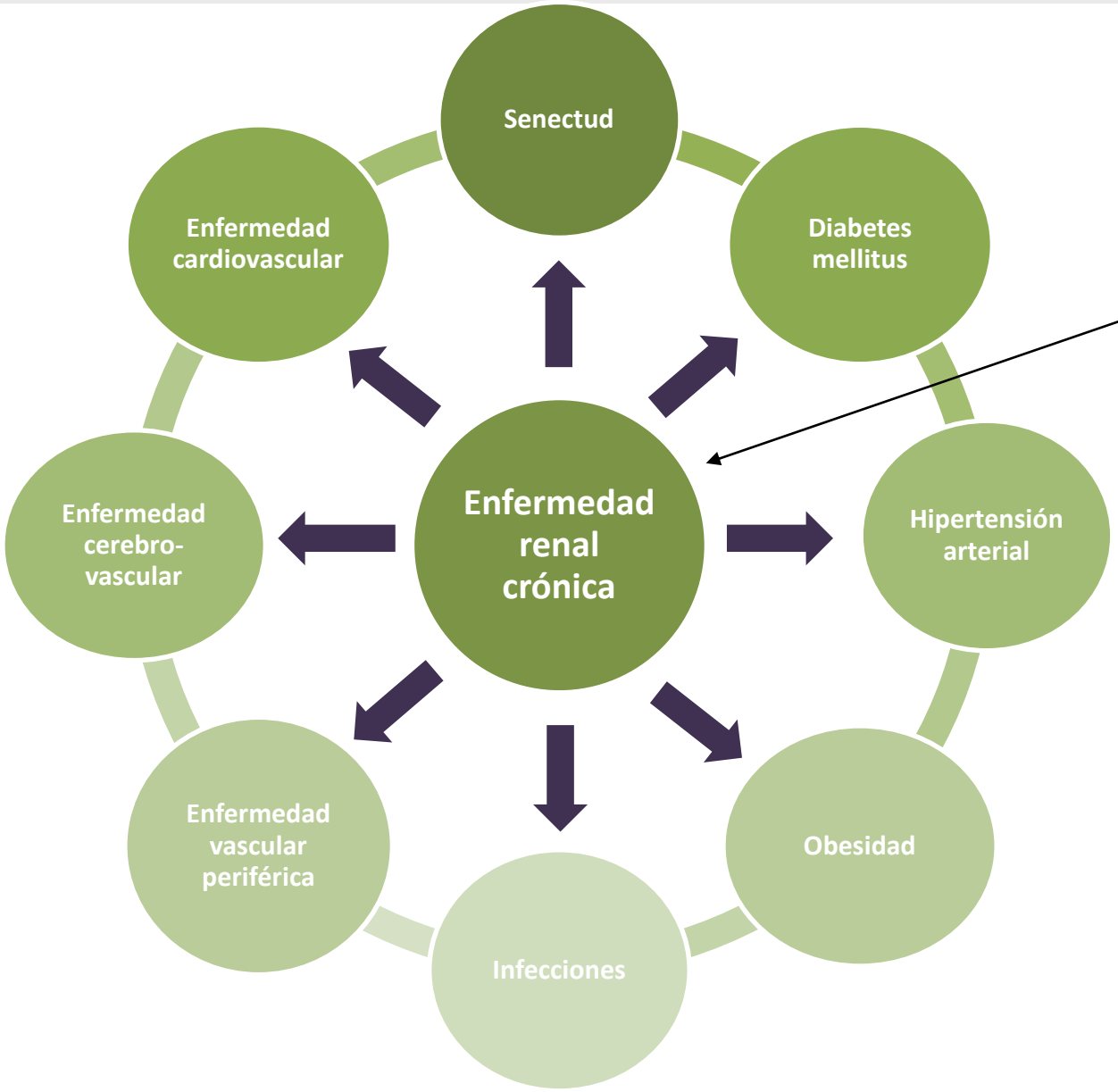


ev 2019; 99: 1047–1078

Enfermedad renal crónica y comorbilidades



Enfermedad renal crónica y comorbilidades



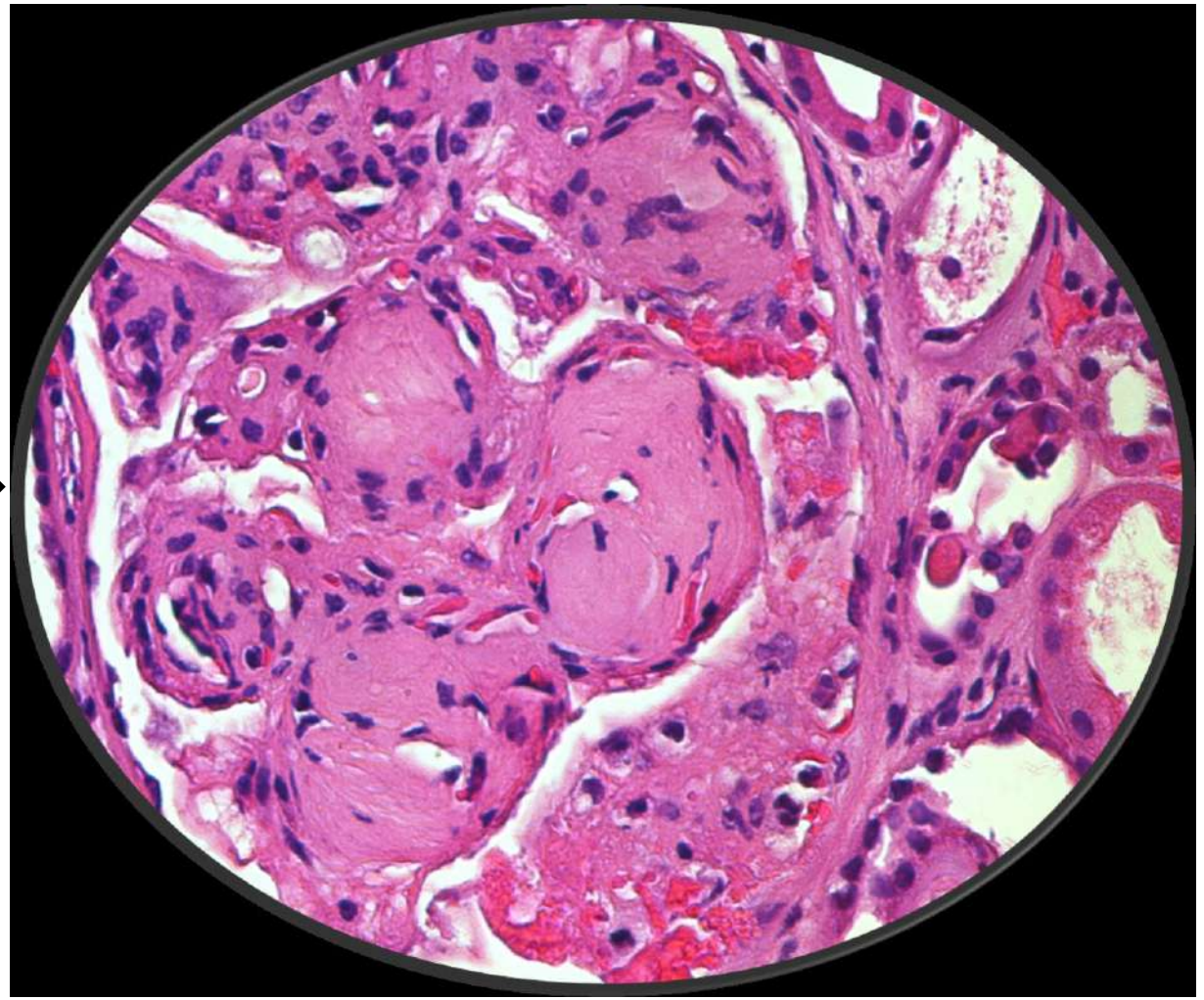
ERC avanzada
Anemia
Malnutrición
Deficiencia Vit. D
Inmunosupresión
Inmunosupresores

Enfermedad renal crónica y factores de riesgo tradicionales y no tradicionales

Enfermedad Renal Crónica

Factores de riesgo tradicionales

Edad
Blanco
HTA
LDL-HDL
DM
ECV
Estrés
Masculino
Tabaquismo
Sedentarismo
Menopausia
Factores genéticos

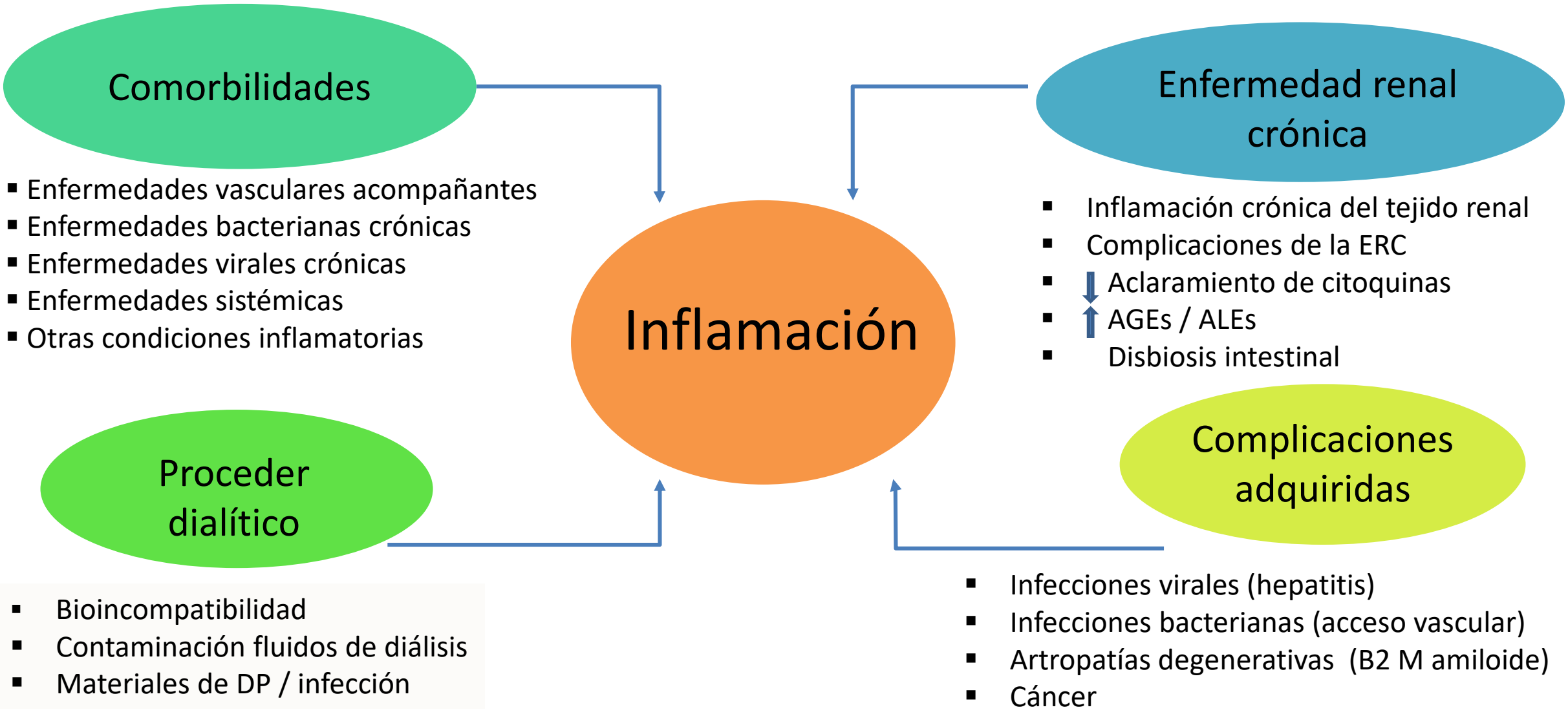


Factores de riesgo no tradicionales

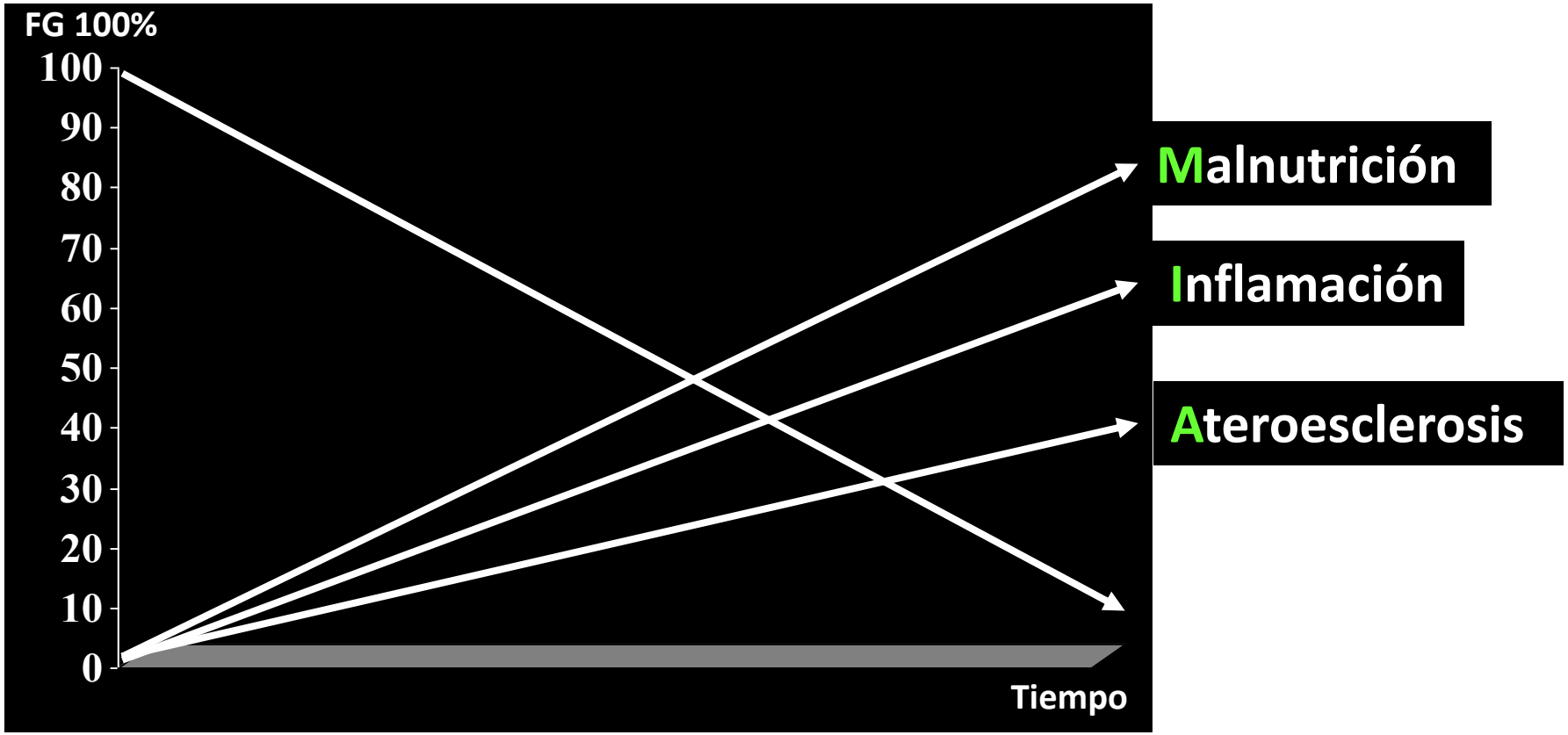
Inflamación

Estrés oxidativo
Disfunción endotelial
Toxinas urémicas
Malnutrición
Proteinuria
Lip(a)apo(a)
AGES/ALEs
Anemia
Trombogénesis
Metabolismo P-Ca
Resistencia a la insulina
Homocisteinemia
Disb. hidroelectrolítico
Disb. acido-base
Factores genéticos ERC

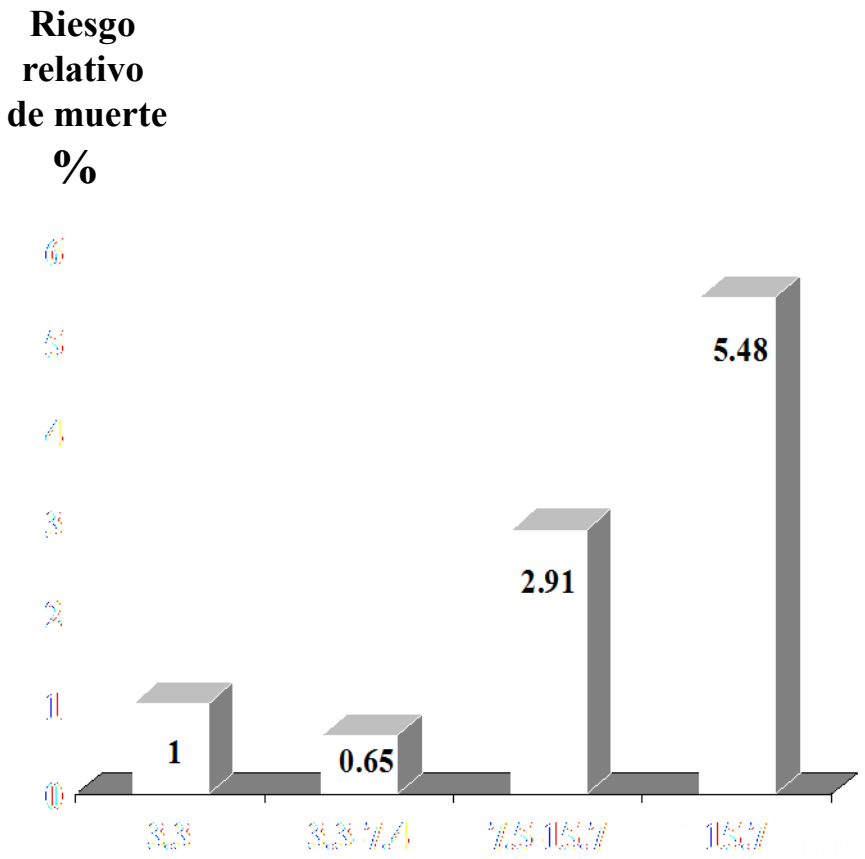
Fuentes de estímulos inflamatorios propios de la ERC



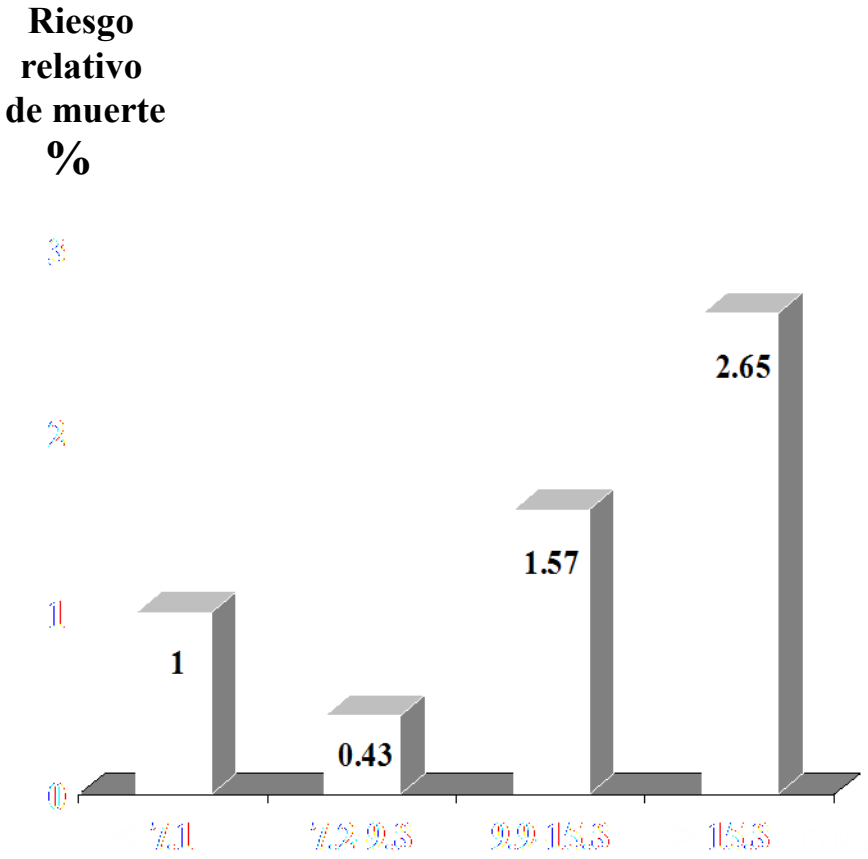
Síndrome MIA



Marcadores de inflamación como predictores de mortalidad cardiovascular



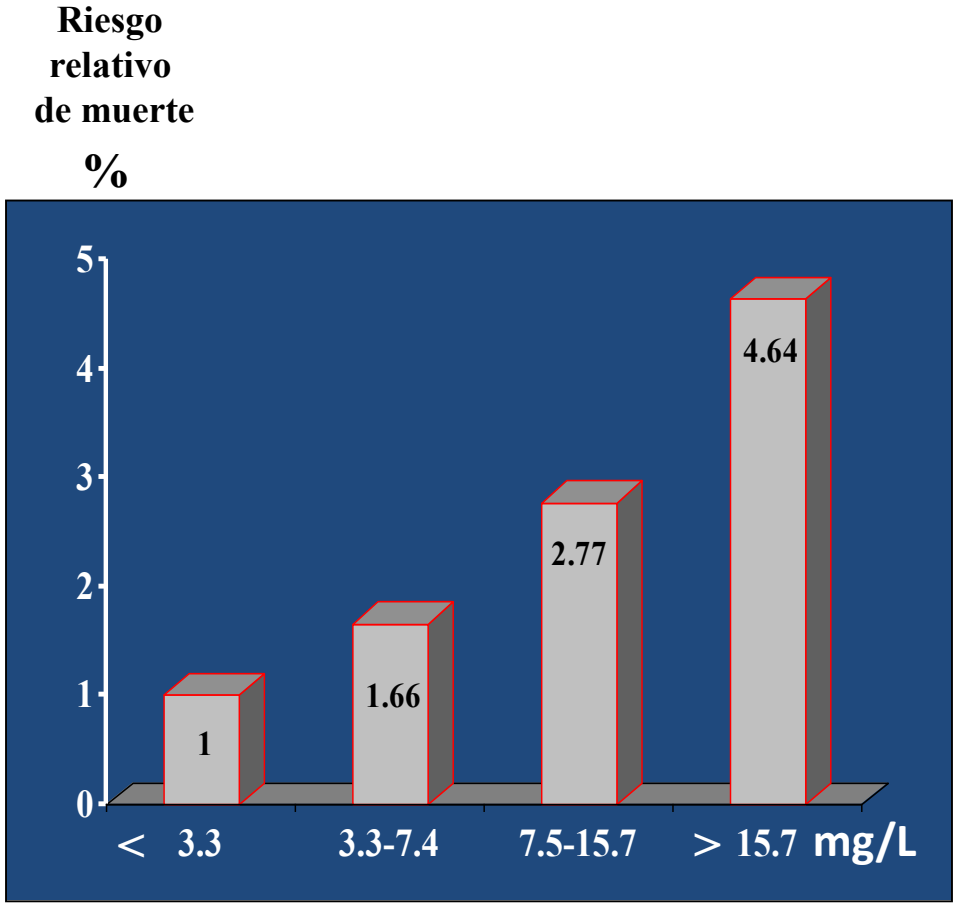
Proteína C reactiva



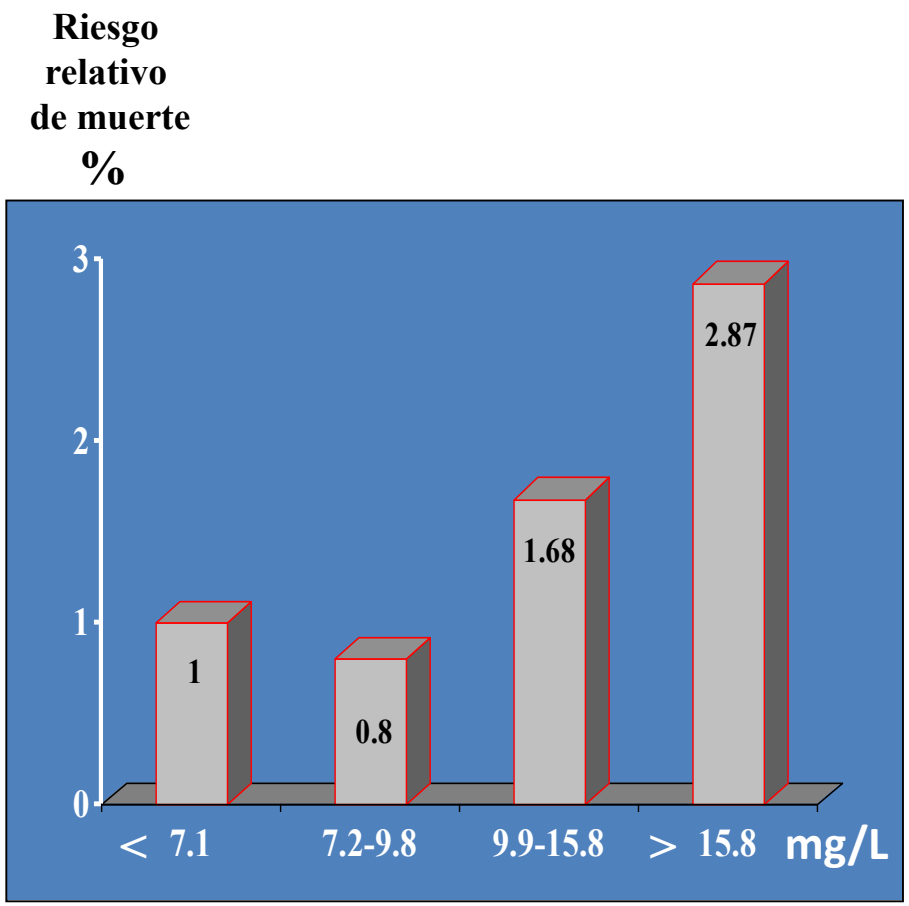
Amiloide sérica A

Zimmermann J et al Kidney Int. 55: 648-658, 1999

Marcadores de inflamación como predictores de mortalidad general



Proteína C reactiva



Amiloide sérica A

Zimmermann J et al Kidney Int. 55: 648-658, 1999

Senescencia celular

Factores internos
. Acortamiento del telómero
. Daño del DNA
. Activación de oncogenes

Factores externos
. Hiperglicemia
. Inflamación
. Estrés oxidativo
. Tóxicos

Factores físicos
. Presión
. Radiación
. Estrés ambiental

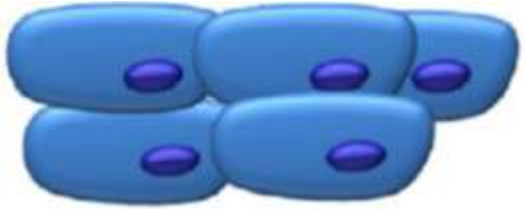
Exposición crónica

Células saludables

Bajo grado de inflamación crónica

Enfermedades relacionadas con el envejecimiento

Células senescentes



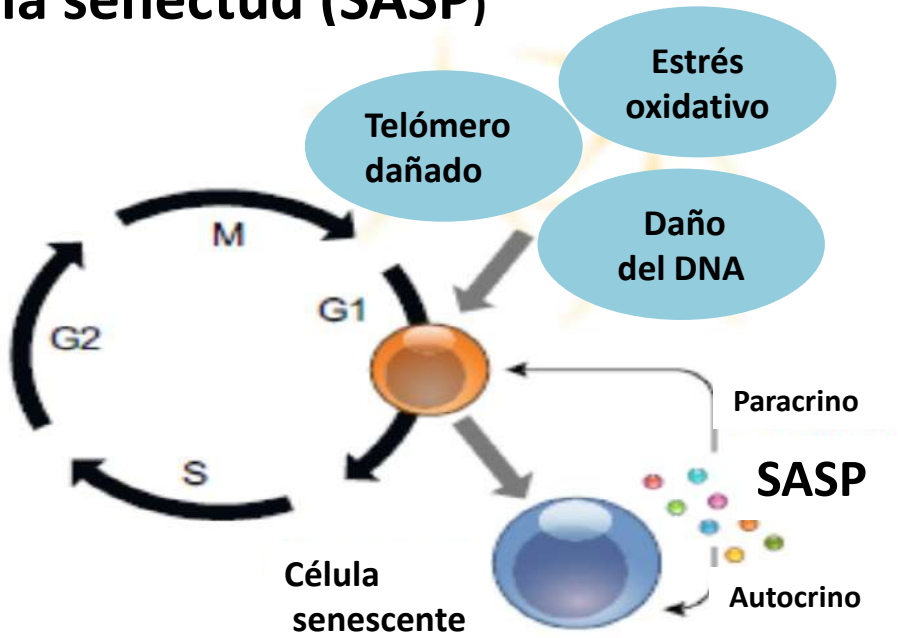
Fenotipo secretor asociado a la senescencia → **Inmunosenescencia**

Pantsulaia Ia et al. Senescent endothelial cells: potential modulators of immunosenescence and ageing. Ageing Research Reviews http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2016.05.011

Características de la senescencia celular

- Paro irreversible de la replicación
- Resistencia a la apoptosis
- Metabólicamente activas

Fenotipo secretor asociado a la senectud (SASP)



Secreción de mediadores de inflamación:

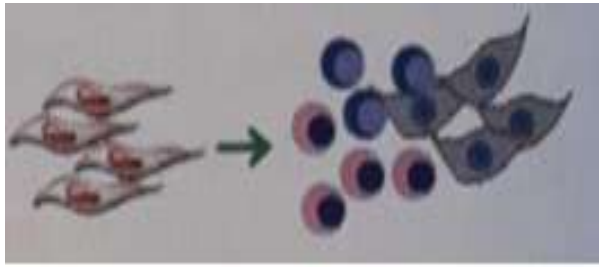
- citocinas, bradiquininas, prostanoides, quimocinas
- proteínas asociadas al daño del ARN
- radicales oxidantes (ROS)
- factores hemostáticos
- presores
- proteasas

→ **Efectores**

- Células
- Tejidos

↓

Inflamación crónica



↓

Enfermedades crónicas

Kirkland JL et al. Cellular Senescence: A Translational Perspective. EBioMedicine 2017; 21: 21–28

Calcinotto A et al. Cellular senescence: aging, cancer, and injury. Physiol Rev 2019; 99: 1047–1078

Tejido adiposo

Órgano endocrino activo

Adipocinas

Leptina
Adiponectina
Resistina
Angiotensina II
TNF - α
PAI - 1

IL - 1 - 6 - 8 - 10
Prostaglandina
Prostaciclina
H G F
V E G F

Chudek J et al. Rev Port Nefrol Hipert 2006; 20: 81
Richardson VR et al. Adipose tissue inflammation. Immunobiology.2013;218:1497– 1504

Inflamación en la obesidad

Obesidad

Condición inflamatoria sub-clínica

Activación del sistema inmune innato

Producción factores pro-inflamatorios

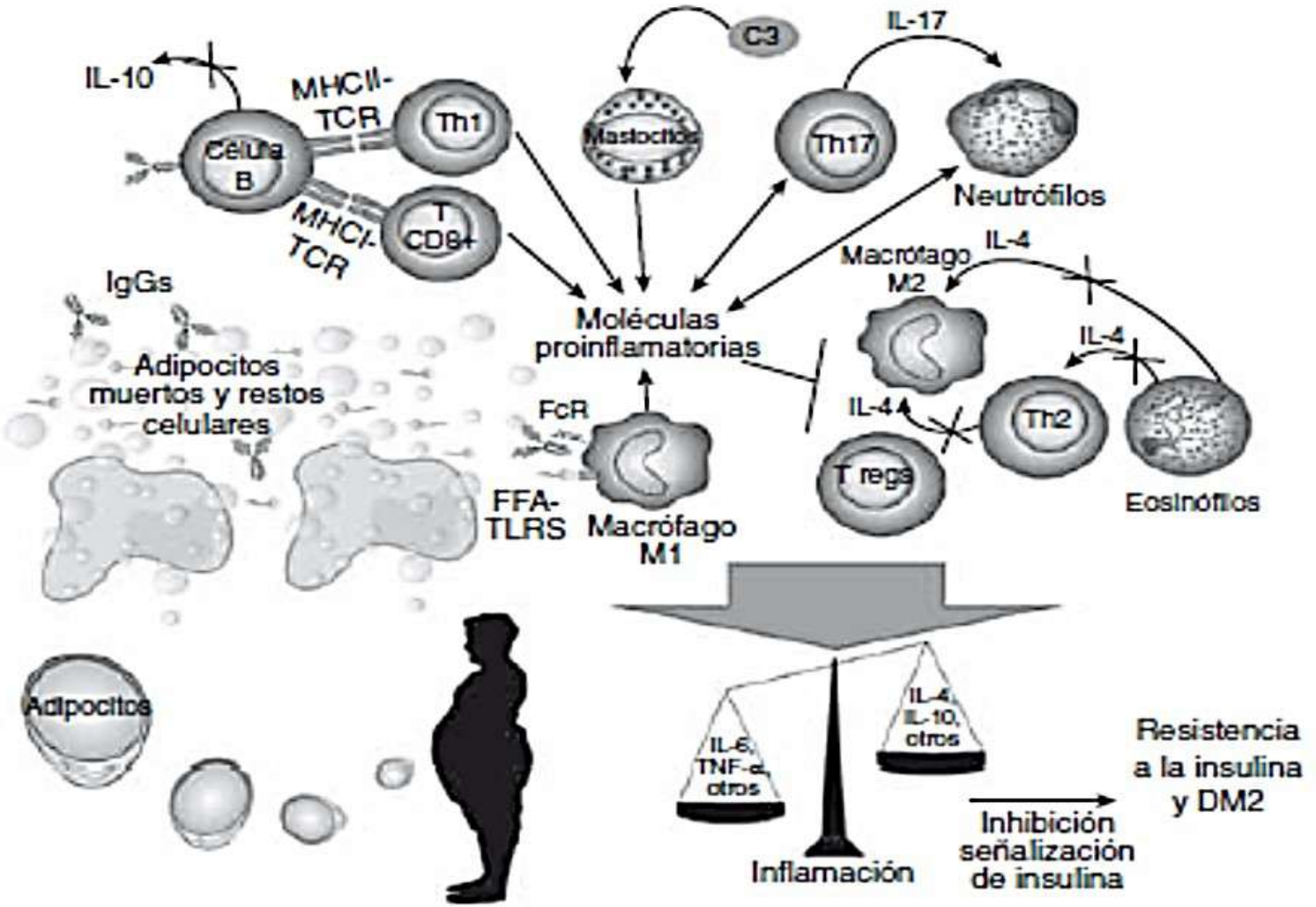
TNF-alfa, IL-6, leptina, resistina

Disminución factores anti-inflamatorios

Adiponectina

Reclutamiento del sistema inmune adquirido

Resistencia a la insulina y diabetes



Guzmán-Flores JM et al. Células de la inmunidad innata y adaptativa en la diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. Gaceta Médica de México. 2012;148:381-9

Richardson VR et al. Adipose tissue inflammation. Immunobiology.2013;218:1497– 1504

COVID-19 y riñón: riesgo, daño y secuelas

- Antecedentes
- La Enfermedad Renal Crónica como factor de riesgo
- ✓ **Daño renal durante la fase activa de la COVID-19**
  - **Clínica**
  - **Histopatología**
  - **Etiopatogenia**

Clínica

Sepsis-associated acute kidney injury: is COVID-19 different?

Kidney International (2020) **98,** 1370–1372; https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.08.009

- Los primeros reportes de COVID-19 plantearon la ausencia de daño renal en casos graves y críticos.
- A finales de marzo se hizo evidente que el FRA era muy frecuente en los casos severos
- A mediados de Abril, en los EUA, destacaban al fallo renal asociado a los casos de COVID-19 como una ¨segunda oleada¨

La lesión renal durante la fase activa de la COVID-19

Estudios	No. Pacientes	Proteinuria %	Hematuria %	Creatinina elevada %	Fracaso renal agudo %
R.P.China **Incidence and risk factors of kidney impairment on patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis** Qixin Yang, Xiyao Yang medRxiv preprint doihttps://doi.org/10.1101/2020.05.28.20116400June 3, 2020.	**n= 4 375**	**42.0**	**30.3**	**6.6**	**7.7**
EUA **Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19** Hirsch J S, Jia H. Ng, et al. Kidney Int.2020 Jul [cited 2020 Aug 11];98(1):209–18	**n= 5 449**	**46.0**	**46.0**	**--**	**37.0**
España **Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak** Portolés J, Marques M, López-Sánchez P, et al Nephrol Dial Transplant (2020) 35: 1353–1361 doi: 10.1093/ndt/gfaa189	**n= 1 603**	**37.8**	**45.6**	**21.0**	**11.4**

frontiers in Medicine

STUDY PROTOCOL

Brazilian Consortium for the Study on Renal Diseases Associated With COVID-19: A Multicentric Effort to Understand SARS-CoV-2-Related Nephropathy

Antonio Augusto Lima Teixeira Júnior, Procil Diego Miranda de Menezes Neves

La lesión renal durante la fase activa de la COVID-19

Patrones morfológicos en riñones de pacientes con COVID-19

- Infarto renal
- Glomerulopatía colapsante
- Nefritis túbulointersticial
- Lesión tubular aguda
- Pielonefritis aguda
- Rabdomiolisis
- Infiltrado linfocitario
- Glomerulosclerosis segmentaria y focal
- Microangiopatía trombótica

La lesión renal durante la fase activa de la COVID-19
Histopatología

Microscopía óptica

- **Túbulos proximales**
  - Pérdida del borde en cepillo
  - Degeneración vacuolar
  - Dilatación tubular
  - Denudación del epitelio
  - Agregación de eritrocitos
  - Necrosis tubular aguda
- **Intersticio**
  - Infiltración de linfocitos
- **Glomérulo**
  - Obstrucción capilares glomerulares y peritubulares
  - Trombos de plaquetas y fibrina

Inmunohistoquímica

- Aumento del receptor ECA2
- Anticuerpos contra la nucleoproteína del SARS-CoV-2

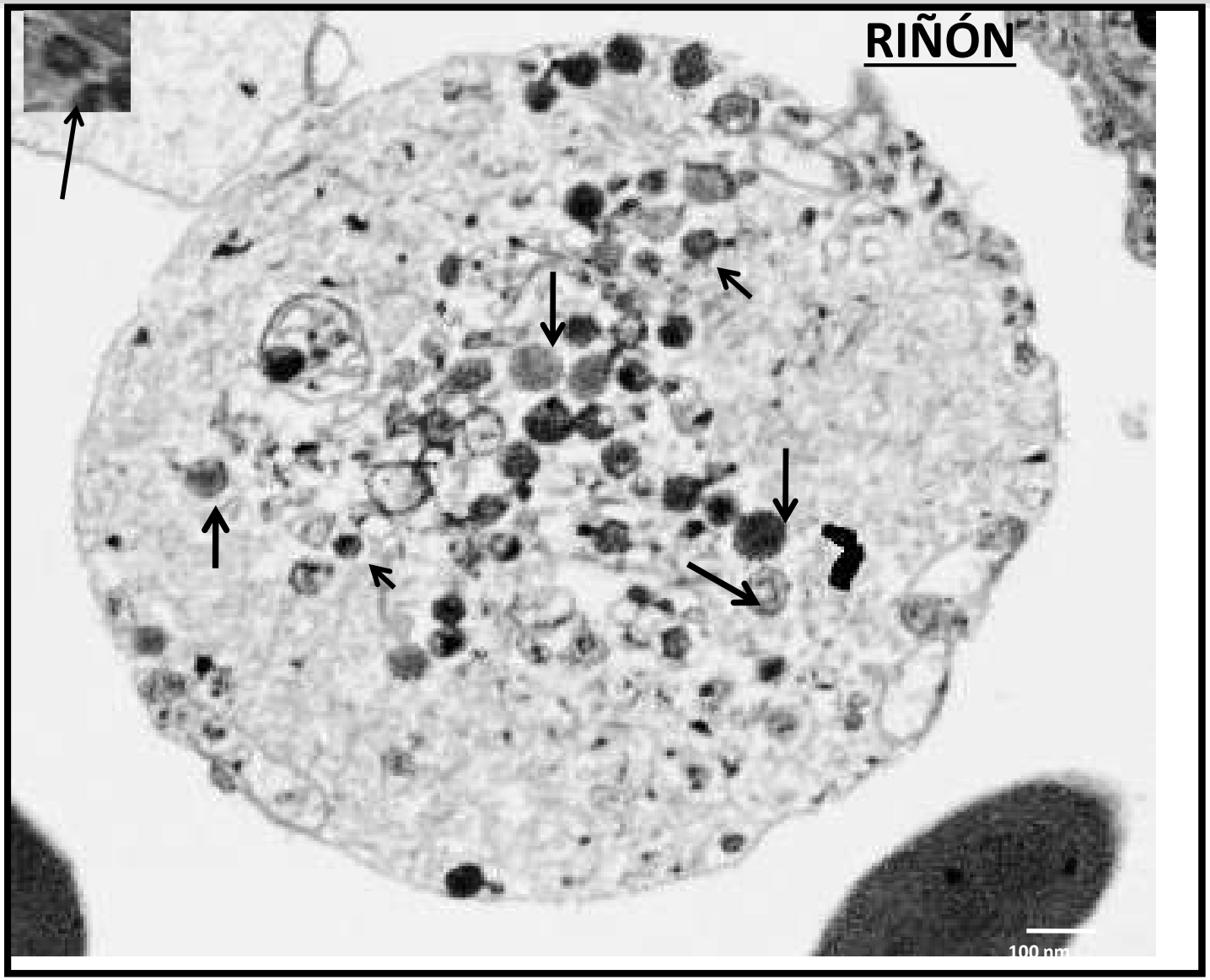
Microscopía electrónica

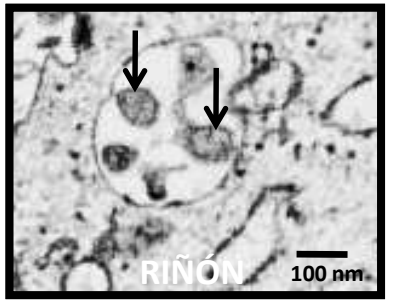
- Efecto citopático directo de la replicación viral en las células tubulares y en los podocitos

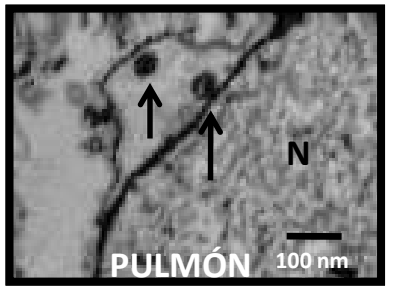
Su H, Yang M, Wan C, Yi L, Fang Tang F, Zhu H, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney Int. 2020 Jul 1 [cited 2020 Aug 11];98(1):219–27. Available at: https://doiorg/10.1016/j.kint.2020.04.003

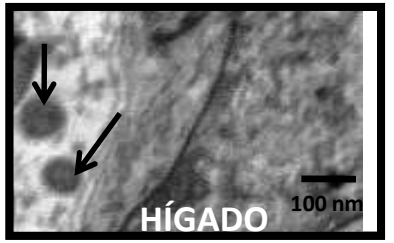
Farkash EA, Wilson AM, Jentzen JM. Ultrastructural evidence for direct renal infection with SARS-CoV-2. JASN [Internet]. 2020 Aug [cited 2020 Aug 13];31(8):1683–7 Available at: https:// doi.org/10.1681/ASN.2020040432

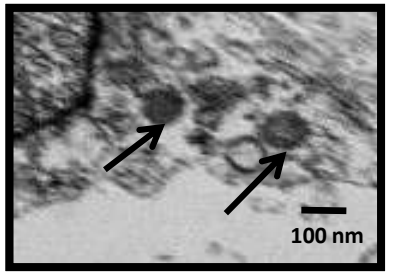
Microscopía Electrónica del SARS Cov-2 (70nm-160nm)
Pulmón, Hígado y Riñón





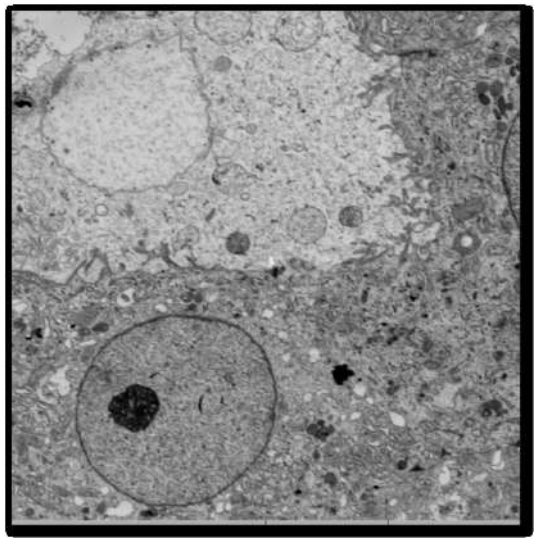


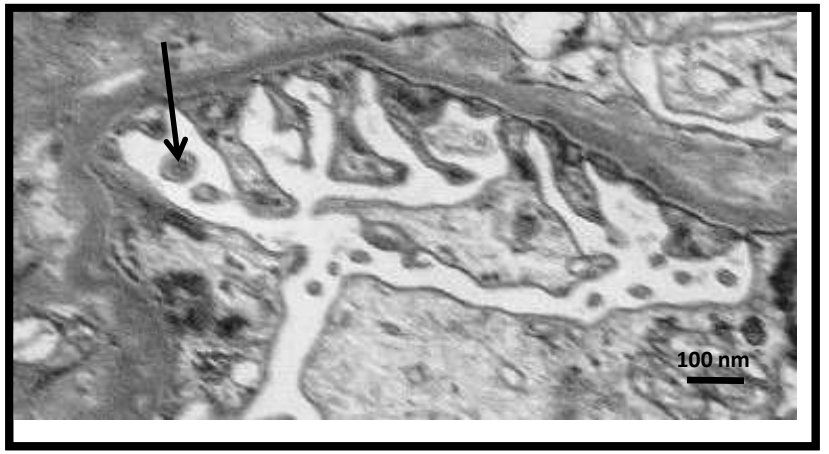


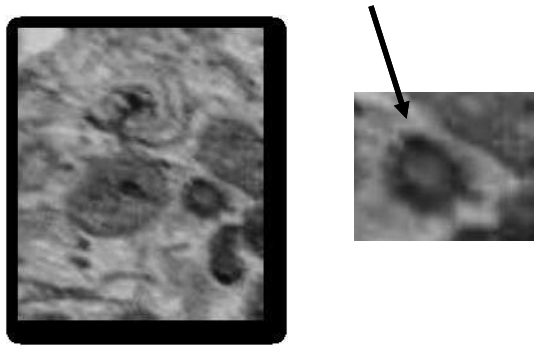


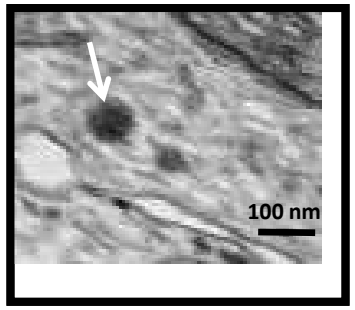
Cortesía Dr. Gerardo Guillén

Detección a nivel ultraestructural de las alteraciones observadas en el Riñón









Se observa la presencia de una partícula similar a SARS Cov-2 en el glomérulo, se señala con flechas. Se detecta a mayor magnificación las partículas completas de SARS Cov-2**. Barra= 100nm**

Cortesía Dr. Gerardo Guillén

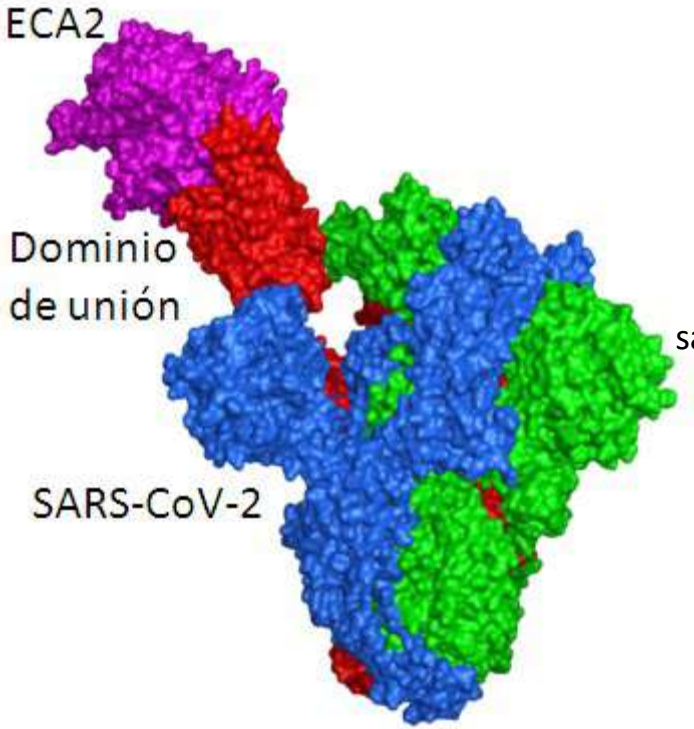
Etiopatogenia: Efecto citopático del virus

Infectious Diseases of Poverty

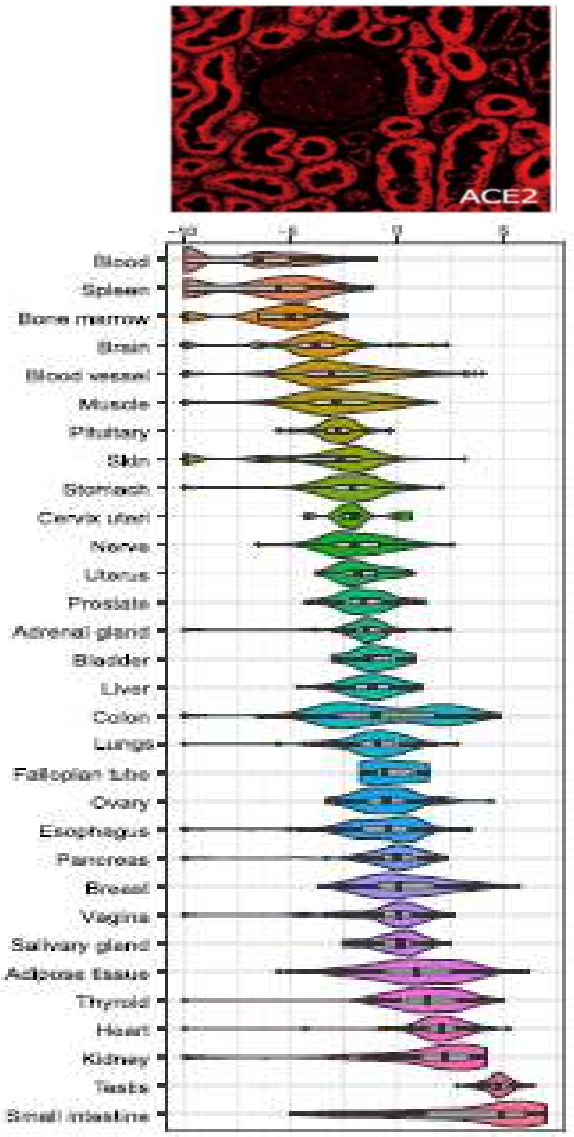
RESEARCH ARTICLE Open Access

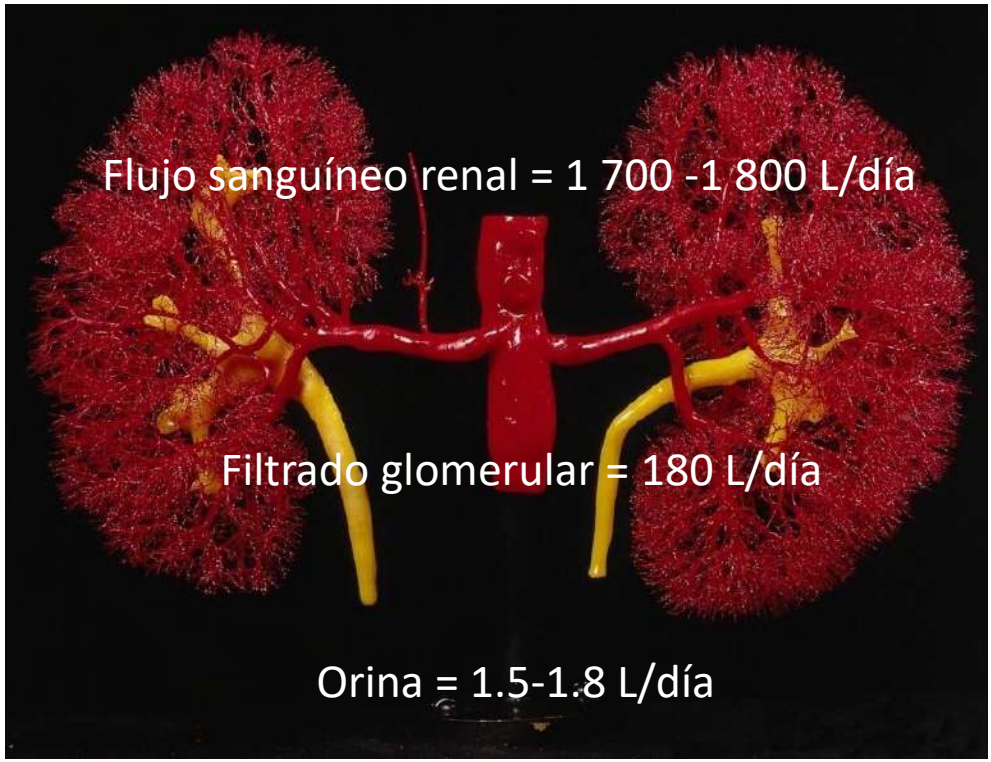
Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene *ACE2* in a wide variety of human tissues

Meng-Yuan Li[1,2], Lin Li[1,2], Yue Zhang[3,4,5] and Xiao-Sheng Wang[1,2*]



Vía sanguínea

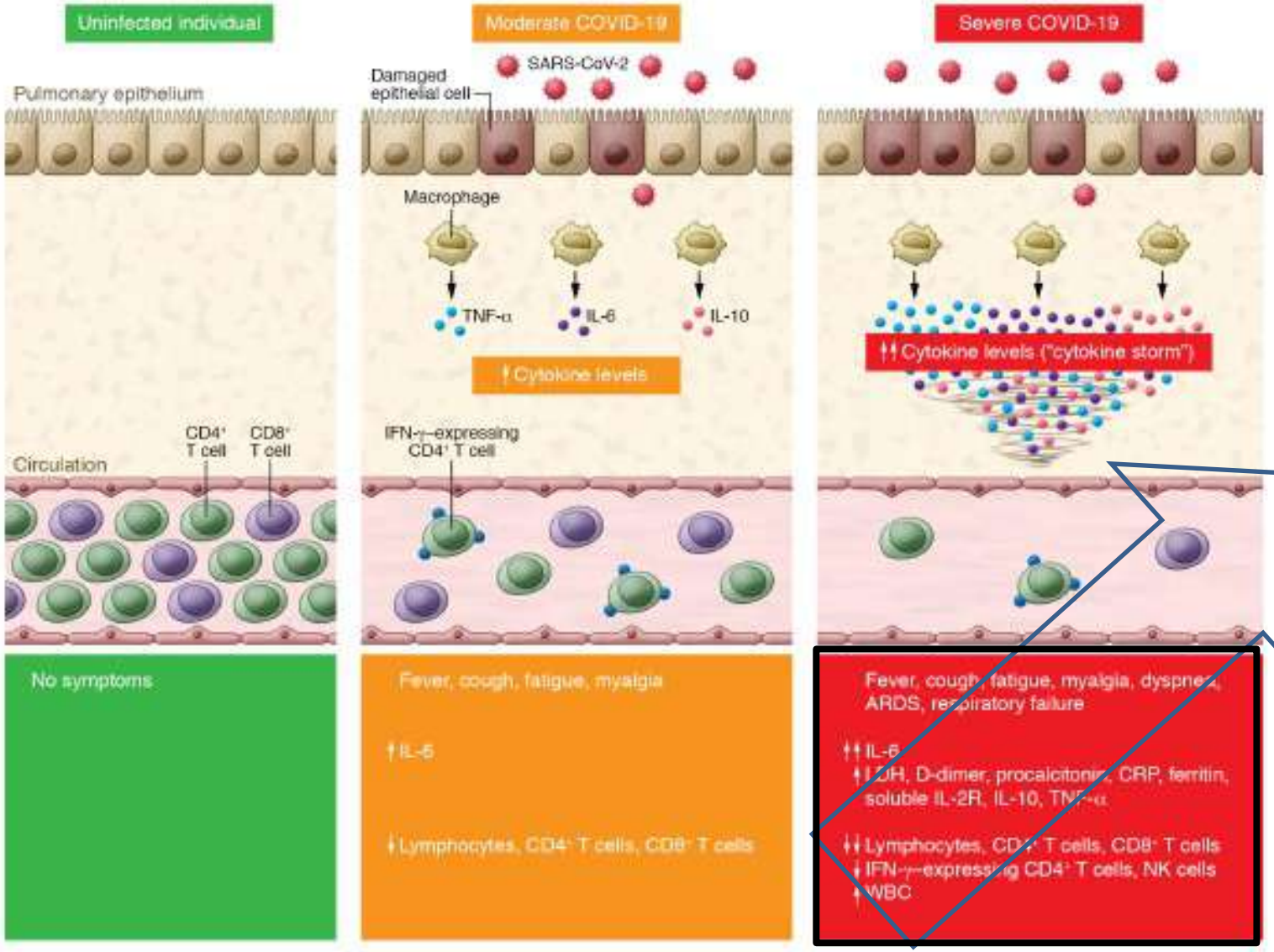




Cortesía Dra. Danay Saavedra Hernández

Bacallao R A, Mañalich Comas R y Galvizu Díaz K. Fisiología y exploración renal. Ecimed. La Habana, 2016

Etiopatogenia: Tormenta de citocinas



Fever, cough, fatigue, myalgia, dyspnea, ARDS, respiratory failure

↑↑ IL-6
↑ LDH, D-dimer, procalcitonin, CRP, ferritin, soluble IL-2R, IL-10, TNF-α

↓↓ Lymphocytes, CD4+ T cells, CD8+ T cells
↓ IFN-γ–expressing CD4+ T cells, NK cells
↑ WBC

Enfermedad inflamatoria sistémica
Daño pulmonar
Distrés respiratorio
Daño multiorgánico
Daño renal

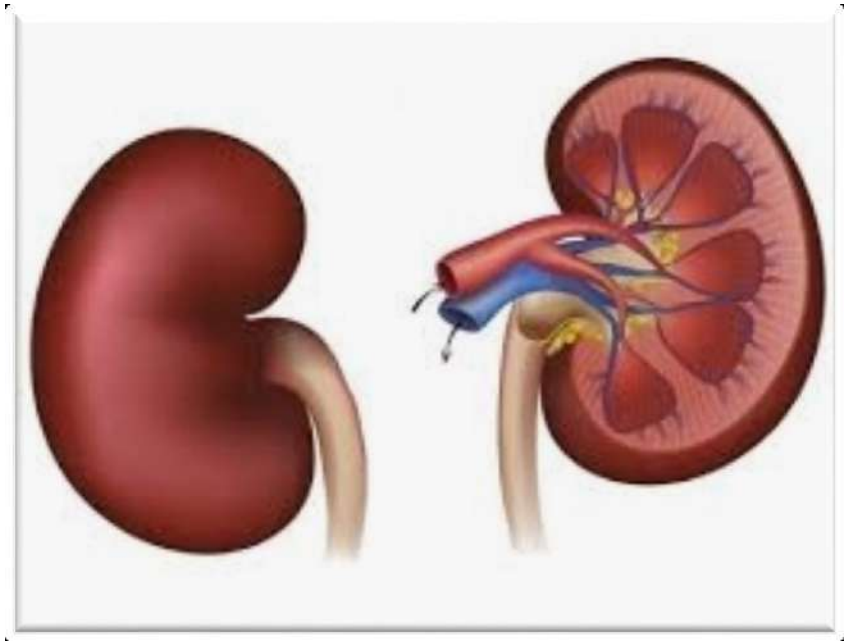
Pedersen SF, Ho Y. SARS-CoV-2: a storm is raging. J Clin Invest. 2020 May 1 [cited 2020 Aug 13];130(5):2202–5. Available at: https://doi.org/10.1172/JCI137647

Etiopatogenia: Otros factores contribuyentes al daño renal

Cambios hemodinámicos →

Toxicidad por drogas →

Rabdomiolisis →



← **Trastornos de la coagulación**

← **Hipoxia sistémica**

← **Infecciones**

Batlle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Aug 16];31(7):1380–3.Available at: https://jasn.asnjournals.org/content/31/7/1380.long

World Journal of Nephrology

Submit a Manuscript: http://www.wjgnet.com/esps/
Help Desk: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.5527/wjn.v4.i1.74

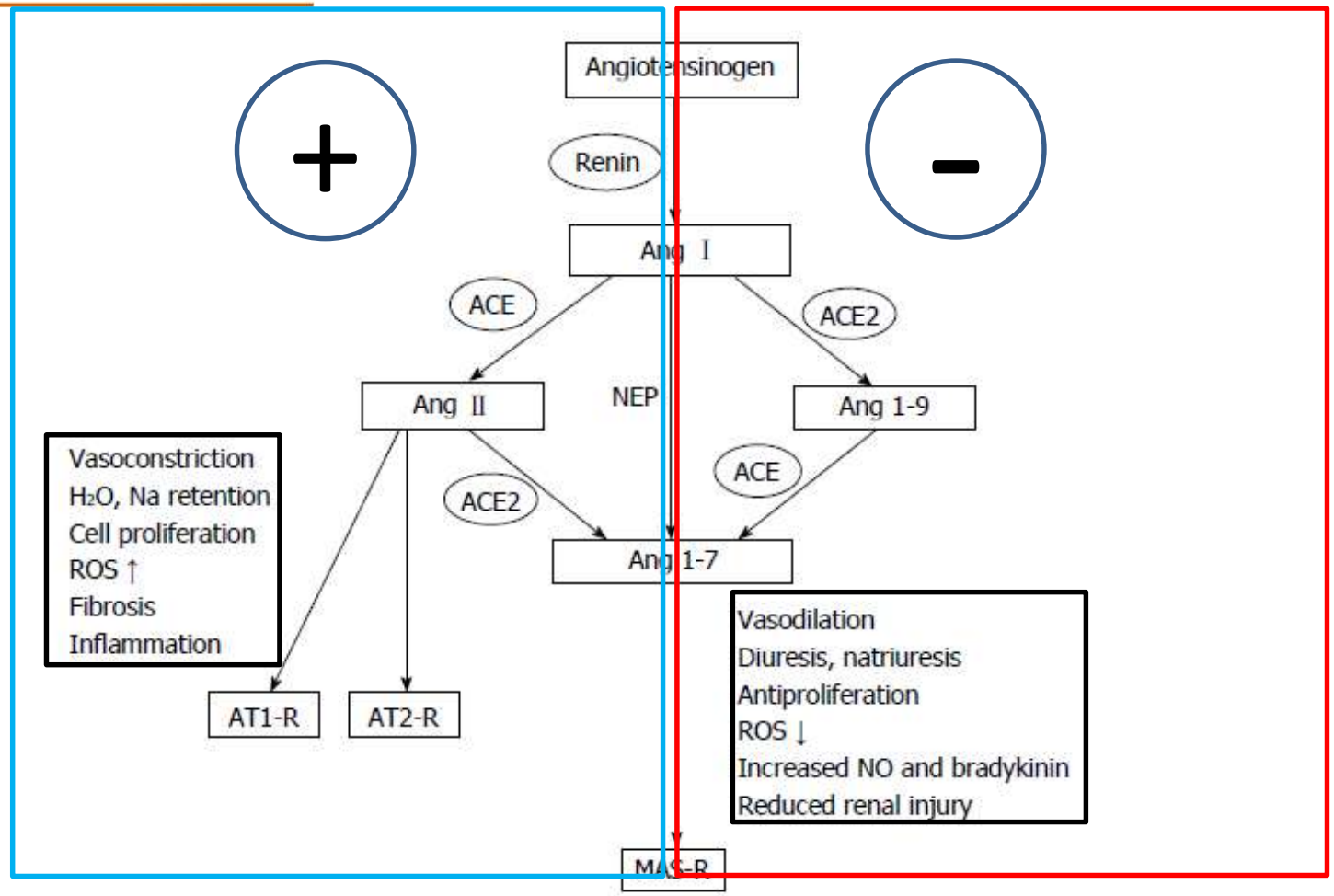
World J Nephrol 2015 February 6; 4(1): 74-82
ISSN 2220-6124 (online)
© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

REVIEW

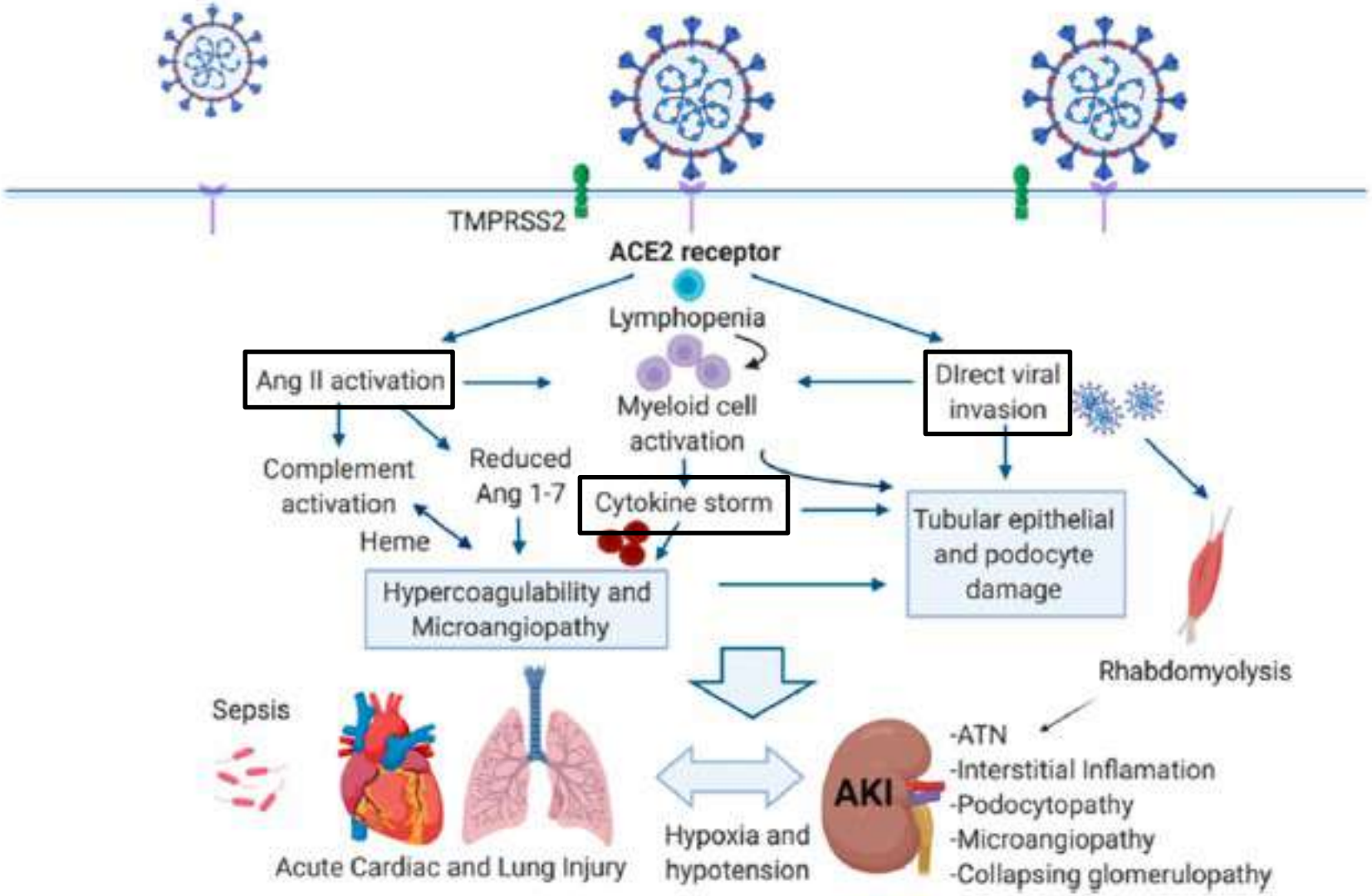
Etiopatogenia: Sistema Renina Angiotensina

ACE and ACE2 in kidney disease

Sonoo Mizuiri, Yasushi Ohashi



Etiopatogenia: Mecanismos integrados

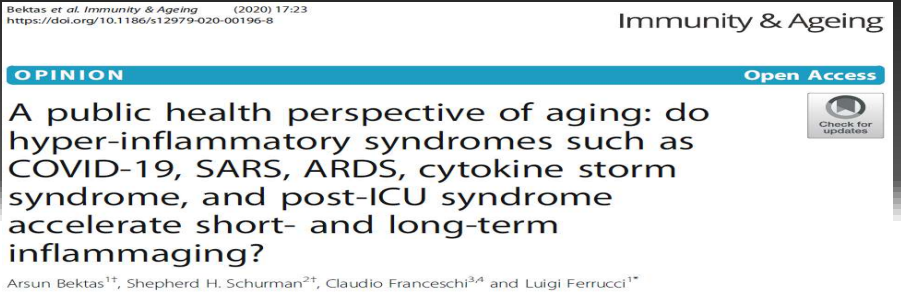


Batlle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S,South AM, Welling PA, et al. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Aug 16];31(7):1380–3. Available at: https://jasn.asnjournals.org/content/31/7/1380.long

COVID-19 y riñón: riesgo, daño y secuelas

- Antecedentes
- La Enfermedad Renal Crónica como factor de riesgo
- Daño renal durante la fase activa de la COVID-19
  - Clínica
  - Histopatología
  - Etiopatogenia

✓ **La Enfermedad Renal Crónica como posible secuela de la COVId-19**



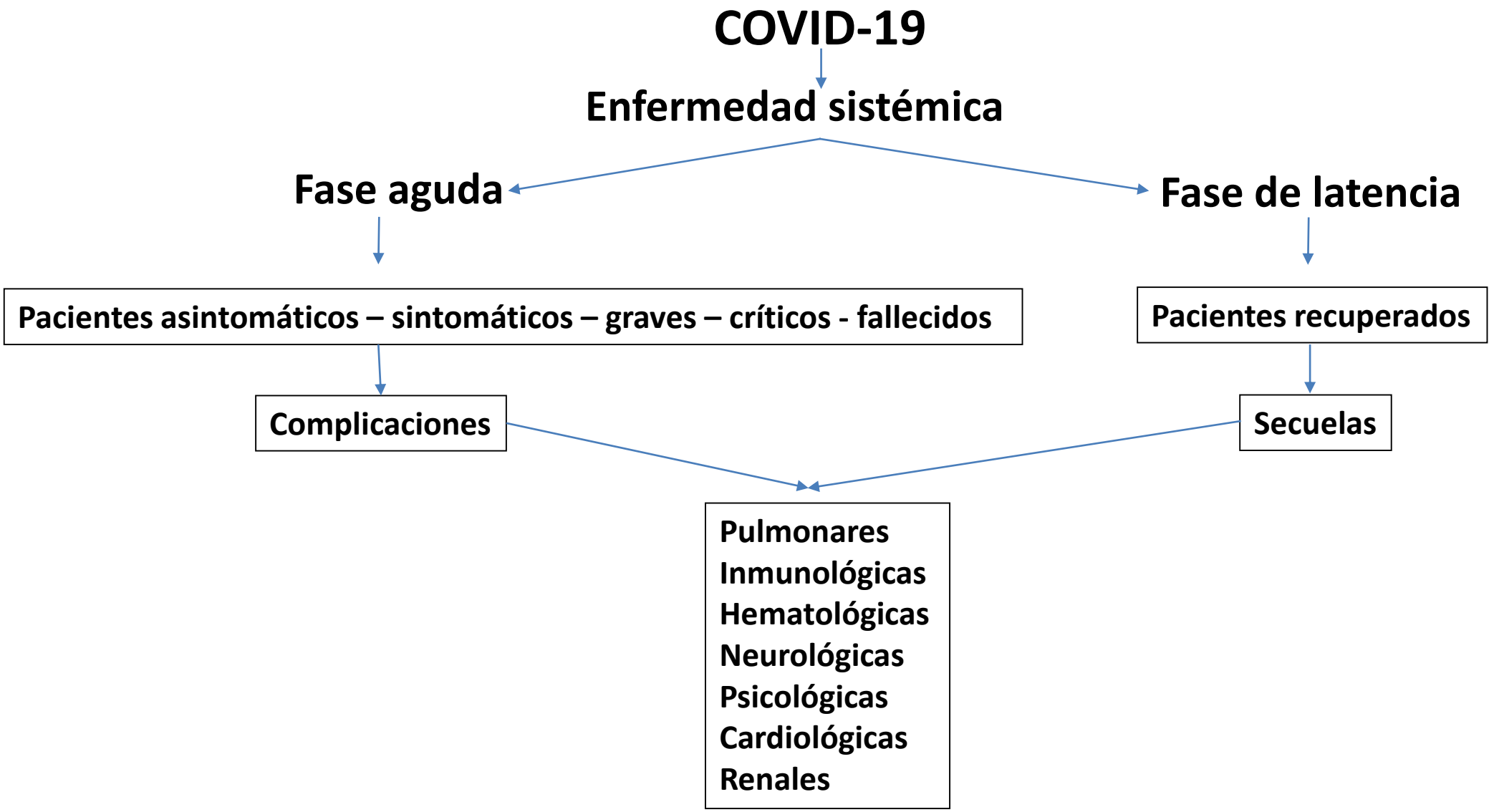
Preguntas clínicas

1. Cuáles serán las secuelas para los millones de personas que se han recuperado del estado hiperinflamatorio que ha caracterizado a la COVID-19 y en particular para los cientos de miles que estuvieron en estados grave y crítico?.

2. Los sobrevivientes mantendrán un proceso inflamatorio interno con empeoramiento de las comorbilidades e incremento de la susceptibilidad para las enfermedades relativas a la edad?

Experiencias anteriores sugieren que este síndrome puede conducir a un estado crónico de inflamación sistémica subclínica como se ve en el envejecimiento (inmunosenescencia-inflammaging) que resulta en un incremento y empeoramiento de las condiciones relativas a la edad pero puede afectar a personas jóvenes

Actualidad mundial



La modelación matemática en la pandemia de COIVID 19.Cuba

Cortesía Dr. Raúl Guinovart Díaz

COVID-19 y riñón: riesgo, daño y secuelas

- Antecedentes
- La Enfermedad Renal Crónica como factor de riesgo
- Daño renal durante la fase activa de la COVID-19
  - Clínica
  - Histopatología
  - Etiopatogenia
- La Enfermedad Renal Crónica como posible secuela de la COVId-19

✓ **Resultados preliminares de la investigación COVID-19: riesgo, daño y secuelas renales**

Investigación COVID-19 y riñón: riesgo,daño y secuelas de daño renal
Resultados preliminares

Objetivos

Fase 1: Estudio del daño renal durante el período de ingreso hospitalario por COVID-19 (H.C.Q.D. Salvador Allende)

Fase 2. Estudio del daño renal como secuela a los 6 meses y al año del alta hospitalaria (Instituto de Nefrología)

Metodología Fase 2

Universo de estudio en la fase actual 213 pacientes del Hospital Salvador Allende					
Asintomáticos	Sintomáticos	Graves	Críticos	Fallecidos	Total
85	88	20	7	13	213
Pacientes estudiados					
44	31	12	4	10	101

Investigación COVID-19 y riñón: daño y secuelas renales
Resultados preliminares

Metodología Fase 2. Variables					
Historia Clinica / Ultrasonido renal / Orina/ Hemoquímica / Hematología / Pruebas funcionales renales/ Histopatología					
Mediciones de Laboratorio		Fruebas funcionales renales	Biopsias renales. Necropsias		
Orina	Sangre	Hematuria	Glomérulos	Microscopía óptica	
Cituria	Hemograma	Leucocituria	Túbulos	Inmunofluorescencia	
Cultivo	Creatinina	Cilindruria	Intersticio	Inmunohistoquímica	
Dismorfia	TFG	Cristaluria	Vasos sanguíneos	Microscopía Electrónica	
IAC	Ácido úrico	Aminoaciduria			
RPC	Fosfato	Acidosis tubular			
Glucosa	Glucosa	Glucosuria			
Cistina	Bicarbonato	ITU			
Na	Na	Fracción de excreción de Na			
K	K	Fracción de excreción de K			
Ca	Ca	Fracción de excreción de P			
pH	pH	Fracción de excreción de AU			

La Enfermedad Renal Crónica como posible secuela de la COVId-19

- **Es probable que las lesiones renales adquiridas durante la fase aguda de la enfermedad, potencializada por la inflamación crónica persistente puedan progresar de forma lenta y asintomática hacia estados avanzados de la ERC.**

- **Dada la cuantía de casos de COVID-19 a nivel mundial se predice la posibilidad que millones de personas puedan requerir de diálisis y/o trasplante renal**

Interrogantes

1. Cuál será la magnitud de la carga para los seres humanos ?

2. Podrán soportar los sistemas de salud el incremento de capacidades para terapias de reemplazo de la función renal ?

3. Asistiremos a una pandemia de ERC subsiguiente a la pandemia de COVID-19?

Muchas gracias

Participantes

Instituto de Nefrología ¨Dr. Abelardo Buch López¨

Diseño y coordinación
Raúl herrera Valdés
Guillermo Guerra Bustillo
Miguel Almaguer López
Yamile García Villar

Laboratorio Clínico
Yanetsy Córdoba Rodríguez
Tania Hernández Rego
Anabel Ibarra Chardonier
Aleida García Pérez

Fisiopatología
Raymed Bacallao Méndez
Magalys Smith González
Niurka Diéguez Martínez
Inés Roig Duarte

Anatomía Patológica
Laura López Marín
Leticia Rodríguez Leyva
Yudit Chávez Muñoz
Yadira Iduate Feble

Epidemiología
Irene Fiterre Lancís

Nefrología Clínica
Jorge F. Pérez-Oliva
Betsy Llerena Ferrer
Aymara Badell

Bioestadística
Carlos A. Rodríguez García
Jorge Bacallao Gallestey

Imagenología
Niurka Mesa Dueñas

Apoyo
Raquel Pérez Campos
Milka Berenguer
Irene Blanco González
Lubiana Vázquez La O
Diana Gutiérrez Oquendo
Elizabeth Ayala Ávila
Elizabeth Gutiérrez Quintana
Sajay Nicado Díaz
Silvia Capote Noa
Dailín Jerez Hernández
Raciel Pérez Decade

H.C.Q.D.¨Dr. Salvador Allende¨

Dra. Mylene Vázquez Martínez.
Dr. José Rego Hernández,
Dra. Alina Pérez Falcón,
Dra. Amarilis Platero Díaz,
Dra. Yordanka Piña Pompa.

Atención Primaria de Salud de La Habana

Dirección General de Transporte de La Habana