

## Editorial

# Enfermedad renal en la COVID-19 persistente: un objetivo inmediato para Nefrología

## Long COVID-19 renal disease: A present medical need for nephrology

Ángel Martín de Francisco y Gema Fernández Fresnedo\*

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

El SARS-CoV-2, el patógeno responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), ha causado morbilidad y mortalidad a una escala sin precedentes en todo el mundo<sup>1</sup>. Los datos epidemiológicos y clínicos de esta enfermedad en España han sido ampliamente comentados en publicaciones de la Sociedad Española de Nefrología<sup>2-11</sup>. En general, la mayoría de los pacientes muestra una recuperación completa dentro de las tres a cuatro semanas posteriores a la infección, pero en algunos persisten síntomas después de haberse «recuperado» de la infección inicial por coronavirus.

Se ha propuesto una división de la COVID-19 en tres categorías:

1. COVID-19 aguda: hasta cuatro semanas desde el contagio.
2. COVID-19 subaguda: incluye síntomas y anomalías presentes de cuatro a 12 semanas después de la COVID-19 aguda. Estos síntomas se explican por disfunción orgánica residual debido al daño orgánico secundario.
3. COVID-19 persistente o *long COVID* (CP/LC): incluye síntomas y anomalías que persisten o están presentes más allá de las 12 semanas del inicio de COVID-19 aguda y no es atribuible a otros diagnósticos alternativos<sup>12</sup>.

Los síntomas más comunes de esta COVID-19 persistente son la fatiga y la disnea y pueden ser únicos, múltiples,

constantes, transitorios o fluctuantes, pudiendo cambiar de naturaleza con el tiempo (fig. 1)<sup>13</sup>.

La prevalencia de la COVID-19 persistente ha sido reportada por múltiples estudios en diferentes países: E.E. U.U. (32%), Italia (55%), Francia (66%) y datos similares se observaron en Reino Unido y España. Estos estudios señalan la asociación de la COVID-19 persistente con la gravedad de la enfermedad durante la fase aguda (ingreso en la unidad de cuidados intensivos [UCI], y/o requerimiento de cuidados no invasivos y/o ventilación mecánica invasiva). También se asocia a enfermedad respiratoria preexistente, mayor índice de masa corporal, edad avanzada, o comorbilidades previas como enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica (ERC), cáncer y trasplante de órganos<sup>14</sup>.

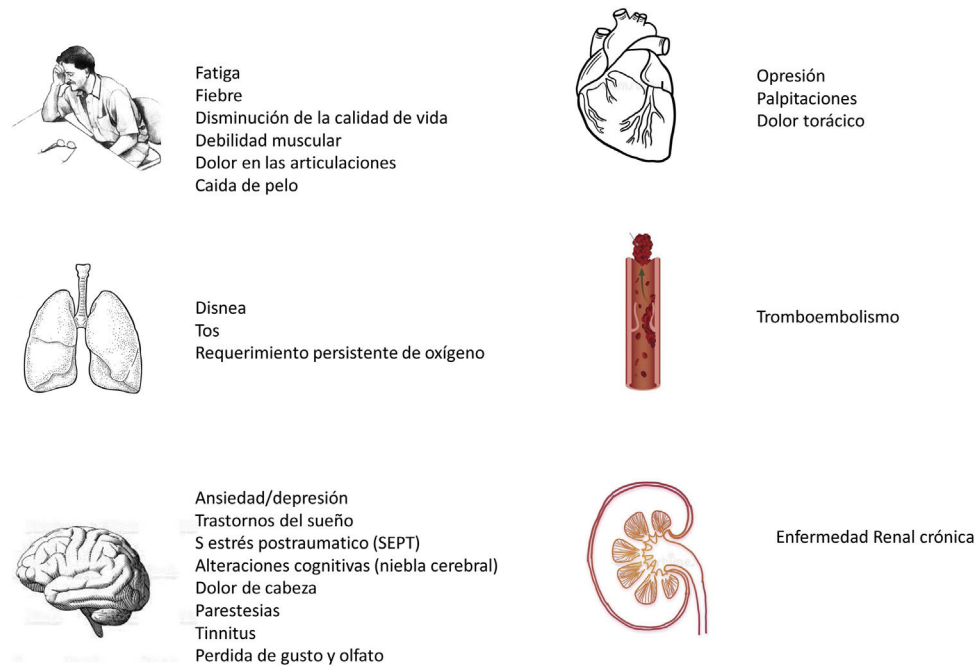
Hemos vivido varias olas diferentes de infecciones por SARS-CoV-2 producidas por distintas variantes: alfa, beta gamma, delta, ómicron y omicrón B2. En la primera ola, la población no estaba vacunada y la agresividad clínica fue mucho mayor. Después, con la vacunación y la inmunidad de aquellos que pasaron la enfermedad, la gravedad disminuyó, pero los casos de COVID persistente, presente incluso en asintomáticos, afectan al 50% como se constata en una revisión sistemática de octubre del 2021<sup>15</sup>. Lo que ignoramos son datos que relacionen las diferentes variantes con la presencia de la COVID persistente, algo muy interesante de analizar. Hay observaciones en las que la pérdida de olfato, gusto y audición fueron menores con las variantes posteriores. Pero no hay datos de prevalencia de COVID persistente con diferentes variantes. Aunque las vacunas reducen en gran medida las tasas de enfermedad grave y muerte causadas por este padecimiento, no son tan efectivas para prevenir la enfermedad

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [gemafernandezfresnedo@gmail.com](mailto:gemafernandezfresnedo@gmail.com)  
(G. Fernández Fresnedo).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.04.004>

0211-6995/© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



**Figura 1 – Síntomas comunes del covid persistente.**

por completo, y la COVID persistente puede surgir incluso después de una infección por coronavirus leve o asintomática. Los países con altas tasas de infección aún podrían terminar con muchos casos de COVID persistente, incluso si las naciones tienen altas tasas de vacunación<sup>16</sup>.

Generalmente, la enfermedad renal no está incluida en la COVID-19 persistente porque esencialmente es un reportaje de síntomas, con criterios comunes no siempre unificados, aunque hay datos clínicos que indican que es una complicación relevante que requiere seguimiento por Nefrología. De hecho, el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) afectando aproximadamente al 20-40% de los pacientes en Europa y EE. UU.<sup>19-22</sup>. Esa complicación supone un signo de mal pronóstico pues se asocia con una mortalidad hospitalaria del 45% en comparación con una mortalidad del 7% entre los que no tienen IRA<sup>20</sup>. En el estudio de Hirsh et al.<sup>21</sup> sobre más de 5.000 pacientes ingresados con COVID-19, el 89,7% de los pacientes con respiración mecánica desarrollaron IRA en comparación con el 21,7% de los pacientes sin respirador. Y un 96,8% de los pacientes que requirieron tratamiento sustitutivo renal estaban con respiradores. De los pacientes que requirieron ventilación y desarrollaron IRA, el 52,2% desarrolló la IRA dentro de las 24 horas posteriores a la intubación.

En datos del Registro de la Sociedad Española de Nefrología<sup>23</sup> sobre 300 pacientes, la mayoría de aquellos registrados con IRA eran varones (69,9%), con una edad media de 69 años. Requirieron ingreso en UCI 182 pacientes, frente a 118 que desarrollaron IRA en grado leve en la planta de hospitalización. La totalidad de los pacientes UCI habían desarrollado neumonía, requiriendo soporte ventilatorio, y un 84,9% necesitó tratamiento sustitutivo de la función renal vs. el 12% en el grupo que permaneció hospitalizado en planta. Mientras, en el grupo ingresado en planta, la totalidad recuperó la función renal y tan solo un 3,5% permaneció en diálisis crónica,

en el grupo ingresado en UCI prácticamente la mitad de los supervivientes permanece en diálisis.

Por consiguiente, podemos concluir que la IRA en la COVID-19 se da en pacientes graves hospitalizados y especialmente en quienes requieren respiración asistida en la UCI. En su conjunto, dada la gravedad del paciente, la mortalidad es elevada.

La afectación renal de la COVID-19 puede ser causada por múltiples factores patogénicos (fig. 2)<sup>24</sup>.

- La Nefropatía glomerular colapsante asociada a genotipo APOL1 pudiera estar relacionada con citoquinas inflamatorias o lesión podocítica por el virus<sup>25</sup>.
- La IRA puede ser producida por diferentes causas:
  - El impacto inicial podría ser el papel directo del virus sobre los receptores tubulares ACE2 que son el principal sitio de unión del SARS-CoV-2.
  - Las alteraciones inmunológicas y la respuesta inflamatoria citoquímica pueden explicar muchos de los mecanismos de IRA en la COVID-19 que pueden inducir directa o indirectamente sepsis, shock, hipoxia, microtrombos y rhabdomiólisis.
  - Hipovolemia: inducida por múltiples causas.
  - Interacciones de órganos entre corazón pulmón y riñón serían otras posibles causas de IRA inducida por COVID-19.
  - Sepsis.

Los datos histológicos que se han encontrado en pacientes con COVID-19 se encuentran en la tabla 1<sup>26-28</sup>.

### Afectación renal post-COVID

- Secundario a daño orgánico por enfermedad grave (IRA)

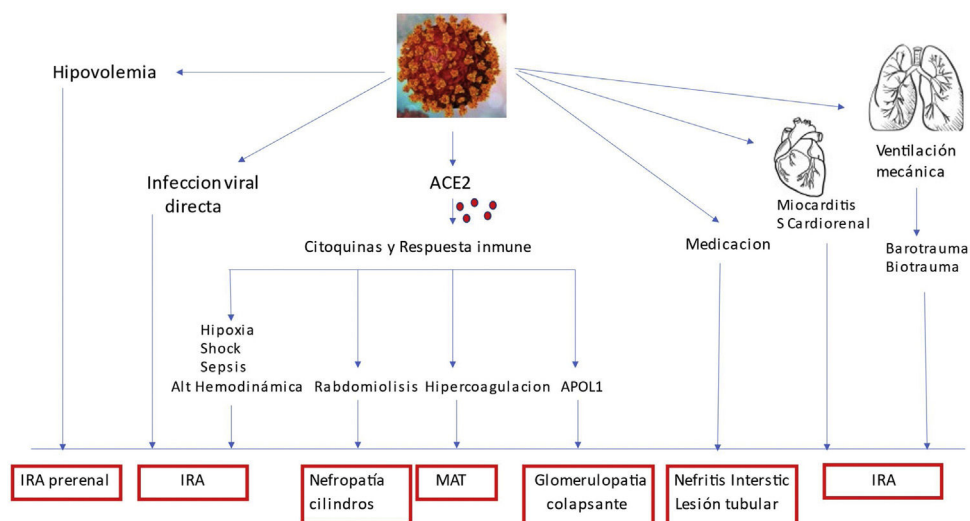


Figura 2 – Riñón y Covid 19 Fisiopatología del daño renal<sup>12</sup>.

Tabla 1 – Datos histológicos renales observados COVID-19

|   |
|---|
| - Necrosis tubular  |
| - Daño endotelial   |
| - Agregados eritroides capilares  |
| - Trombos de fibrina intracapilares glomerulares  |
| - Partículas de coronavirus en epitelio tubular y podocitos                                       |
| - Depósito de hemosiderina  |
| - Cilindros pigmentarios (rabdomiólisis)  |
| - Inflamación   |
| - Infartos renales  |
| - Glomerulonefritis colapsante  |
| - Glomerulonefritis proliferativa con depósitos de IgG  |
| - Lesiones vasculares e intersticiales crónicas relacionadas con edad y antecedentes del paciente |

IgG: inmunoglobulina G.

Los estudios preclínicos han demostrado después de una lesión renal isquémica, a pesar del retorno de las concentraciones séricas de creatinina a los valores normales, el desarrollo y la persistencia de la inflamación, la fibrosis renal, los perfiles de expresión génica anormales del riñón y los déficits funcionales. Por ello, no está claro si todos los casos de afectación renal post-COVID-19 pueden ser incluidos dentro de la COVID-19 persistente, porque en la mayoría de los casos se pueden explicar por daño orgánico secundario a la isquemia y/o infección. Un ejemplo claro está en una serie de pacientes hospitalizados por COVID-19 que tuvieron IRA y de los que un 47% permanecían con daño renal en el momento del alta hospitalaria<sup>29</sup>. Este daño renal y la inflamación y lesión subclínicas pueden persistir durante muchos meses, lo que da como resultado una disminución progresiva de la función renal que conduce a una ERC. Un estudio de E.E. U.U. que utilizó registros de salud electrónicos de la Administración de Salud de Veteranos (VHA) para realizar una evaluación integral de la COVID-19 prolongada encontró que la COVID-19 aumentó el riesgo de ERC y que este riesgo fue mayor entre quienes tenían una enfermedad grave<sup>30</sup>.

- Secundario a la presencia del virus (COVID persistente)

No obstante, parece que no es solo la IRA previa lo que puede explicar la enfermedad renal post COVID-19. En un estudio, publicado en Cell Stem Cell, los investigadores estudiaron el tejido renal de pacientes con COVID-19 ingresados en la UCI. Encontraron cicatrices en el tejido en comparación con los pacientes de cuidados intensivos con una infección pulmonar no relacionada con COVID-19 y un grupo de control. Por otra parte, en muestras de autopsias observaron que el SARS-CoV-2 infecta directamente las células renales y se asocia con un aumento de la fibrosis renal túbulointersticial. Así que, con base en ello, investigaron los efectos directos del virus en el riñón, independientemente de los efectos sistémicos. Para ello, infectaron con SARS-CoV-2 organoides renales (microriñones) derivados de células madre pluripotentes humanas y que contienen muchas células renales diferentes, excepto células inmunitarias. Estudiaron el efecto directo del virus en las células renales, independientemente de los posibles efectos secundarios causados ??por las células inmunitarias u otros efectos sistémicos. La secuenciación RNA unicelular indicó lesión y desdiferenciación de las células infectadas con activación de vías de señalización profibróticas. La infección por SARS-CoV-2 también condujo a un aumento de la expresión de la proteína del colágeno 1 en los organoides. El inhibidor de la proteasa del SARS-CoV-2 pudo mejorar la infección de las células renales por este padecimiento. Estos resultados sugieren que el SARS-CoV-2 puede infectar directamente las células renales e inducir lesión con fibrosis subsiguiente. Es decir, que el virus causa daño celular directo, independientemente del sistema inmunológico. Estos datos podrían explicar tanto la lesión renal aguda en pacientes con COVID-19 como el desarrollo de enfermedad renal crónica en la COVID-19 persistente<sup>31</sup>.

Aún no lo conocemos bien y es posible que haya otros mecanismos que pueden explicar la lesión renal en COVID-19 persistente además de los efectos directos del virus. Una respuesta inmunitaria anormal o autoinmunidad, inflamación persistente, alteraciones en la función endotelial y del

sistema de coagulación, o alteraciones en el sistema nervioso autónomo. Todo ello nos exige concentración de casos y proyectos de investigación para avanzar. Asimismo, los cambios en las condiciones sociales (por ejemplo, contacto social reducido y soledad), económicas (por ejemplo, pérdida de empleo) y conductuales (por ejemplo, cambios en la dieta y el ejercicio), que las personas con COVID-19 pueden experimentar de manera diferente también pueden explicar algunas de las complicaciones generales de la COVID-19 persistente incluidas las renales por incumplimiento terapéutico, ausencia de control de presión arterial (PA), etc.

### La necesaria presencia nefrológica en la COVID persistente

Todavía no hay muchos estudios de seguimiento de la afectación renal de la COVID-19 persistente, pero puede haber pérdida de la función renal meses después del padecimiento, en lo que sería una enfermedad silenciosa, que se produce también en pacientes que no requirieron ingreso hospitalario. En el trabajo ya comentado de Bowe et al.<sup>29</sup> estudian una cohorte de 1.726.683 veteranos estadounidenses diagnosticados de COVID-19 de diversa gravedad y 1.637.467 controles no infectados, ajustando por comorbilidades previas y otras covariables para asegurar aislar el efecto puro de COVID-19 en los resultados. Evidencian que más allá de los 30 días de COVID-19 hay un *hazard ratio* (HR) de IRA de 1.94, disminución filtrado glomerular (FG)  $\geq 30\%$  de 1,25,  $\geq 40\%$  de 1,44,  $\geq 50\%$  de 1,62 y major adverse renal events (MARE) (disminución de FG  $> 50\%$ , IR terminal, o mortalidad por cualquier causa) de 1,66. Estos datos se correlacionan con la gravedad de la infección, no obstante, aquellos que no fueron hospitalizados también tuvieron pérdida de la función renal. En comparación con los controles no infectados, los sobrevivientes de COVID-19 a los 30 días exhibieron una disminución del FG de -3,26, -5,20 y -7,69 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> por año, respectivamente en no hospitalizados, hospitalizados e ingresados en cuidados intensivos durante la fase aguda de la infección por COVID-19. Lo importante es el hecho de que, aunque el tener IRA en la fase aguda influyó en los resultados de pérdida de la función renal en el post COVID, los resultados de este estudio sugieren que el deterioro de la función renal también se observó en quienes no padecieron IRA durante la fase aguda.

Otros estudios también insisten en la necesidad de vigilancia renal post COVID pues encuentran que en pacientes que tuvieron IRA en el hospital, la IRA asociada con COVID-19 se asoció con una mayor tasa de disminución de FG estimado (eFG) después del alta en comparación con la IRA en pacientes sin COVID-19, independientemente de las comorbilidades subyacentes o la gravedad de la IRA<sup>32</sup>.

Por tanto, considerando que en el mundo ha habido cerca de 500 millones de casos registrados de COVID-19, una cifra que con seguridad es tres o cuatro veces mayor, y que en pacientes no hospitalizados que no tuvieron IRA en la fase aguda también se observa deterioro de la función renal, es clara la necesidad de la presencia de la Nefrología en el seguimiento y prevención.

### Clínica COVID renal

Los datos que hemos comentado justifican la importancia crítica de prestar atención a la función renal y la enfermedad en el cuidado de pacientes que han tenido COVID-19. No obstante, ni en las referencias clínicas del síndrome post COVID ni tampoco en los consensos entre sociedades se da crédito a la trascendencia de la alteración renal en el post COVID. Como ejemplo está la Guía Clínica para la atención al paciente CP/LC en la que participan 47 Sociedades y entidades científicas españolas y está ausente la Sociedad Española de Nefrología<sup>33</sup>. En ella ni siquiera se incluye la analítica de orina elemental con sedimento y detección de albuminuria.

Es tiempo, por consiguiente, de elaborar un razonamiento institucional, científico y social que permita avanzar con los siguientes objetivos:

1. Conocimiento científico de las alteraciones renales en pacientes que padecieron COVID-19.
2. Registro de enfermedad renal en pacientes que padecieron COVID-19 con seguimiento en el tiempo. Recomendamos seguimiento semestral o anual, según datos iniciales, de función renal y orina elemental con sedimento urinario.
3. Prevención de daño renal asociado a los tratamientos derivados de la innumerable patología vinculada al post COVID
4. Información social y visibilidad de la importancia de vigilar la enfermedad renal incluso en pacientes que por no haber tenido síntomas ignoran que su función renal ha podido disminuir por la infección.
5. Desarrollo de líneas de investigación con estudios de factores de riesgo, expresión clínica y de laboratorio, reserva funcional renal y biomarcadores de daño renal, entre otros, que mejoren el conocimiento de los mecanismos de lesión renal.
6. Desarrollo por un grupo de trabajo de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) de los procesos de estrategia de atención uniformes en cuanto a diagnóstico y seguimiento de los pacientes afectados con un registro único.
7. Considerando los riesgos comentados de daño renal es necesaria la incorporación inmediata de la Nefrología en la atención multidisciplinaria de la COVID-19 postaguda.

### Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

### BIBLIOGRAFÍA

1. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [consultado Dic 2021]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
2. Martín de Francisco A.L. Nefrología y COVID-19. Lorenzo V. López Gómez J.M. Nefrología al Día. ISSN 2659-2606.

3. Sánchez-Álvarez JE, Pérez Fontán M, Jiménez Martín C, Blasco Pelicano M, Cabezas Reina CJ, Sevillano Prieto Á.M., et al. SARS-CoV-2 infection in patients on renal replacement therapy. Report of the COVID-19 Registry of the Spanish Society of Nephrology (SEN). *Nefrologia (Engl Ed)*. 2020;40:272-8.
4. de Sequera Ortiz P, Quiroga B, de Arriba de la Fuente G, Macía Heras M, Salgueira Lazo M, Del Pino Y, et al. Protocol against coronavirus diseases in patients on renal replacement therapy: Dialysis and kidney transplant. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2020;40:253-7.
5. Tarragón B, Valdenebro M, Serrano ML, Maroto A, Llópez-Carratalá MR, Ramos A, et al. Acute kidney failure in patients admitted due to COVID-19. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2021;41:34-40.
6. Toapanta N, Castañeda Z, Zúñiga J, León-Román J, Ramos N, Azancot M, et al. Seropositividad frente al SARS CoV-2 en pacientes en hemodiálisis. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2021;PMC8156899. Epub ahead of print.
7. Soler MJ, Macía Heras M, Ortiz A, Del Pino Y, Pino MD, Salgueira Lazo M. Impact of the COVID-19 pandemic on Spanish Nephrology Services. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2020;40:579-84.
8. Arenas MD, Villar J, González C, Cao H, Collado S, Barbosa F, et al. Protection of nephrology health professionals during the COVID-19 pandemic. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2020;40:395-402.
9. Arenas MD, Villar J, González C, Cao H, Collado S, Crespo M, et al. Management of the SARS-CoV-2 (COVID-19) coronavirus epidemic in hemodialysis units. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2020;40:258-64.
10. Sánchez-Álvarez E, Quiroga B, de Sequera P. Position statement of the Spanish Society of Nephrology on the SARS-CoV-2 vaccines. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2021;41:412-6.
11. Albalade M, Arribas P, Torres E, Cintra M, Alcázar R, Puerta M, et al. High prevalence of asymptomatic COVID-19 in haemodialysis: learning day by day in the first month of the COVID-19 pandemic. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2020;40:279-86.
12. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021;372:n136.
13. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53:737-54.
14. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27:601-15.
15. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Poudel GR, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2128568, <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28568>.
16. HEALth UK Health Security Agency. The effectiveness of vaccination against long COVID A rapid evidence briefing [consultado Dic 2021]. Disponible en: <https://ukhsa.koha-ptfs.co.uk/cgi-bin/koha/opac-retrieve-file.pl?id=fe4f10cd3cd509fe045ad4f72ae0dfff>.
17. National Institute for Health and Care Excellence, Royal College of General Practitioners, Healthcare Improvement Scotland SIGN. COVID-19 rapid guideline: managing the long term effects of COVID-19. 2020 [consultado Dic 2021] Disponible en: [www.nice.org.uk/guidance/ng188](http://www.nice.org.uk/guidance/ng188).
18. Huang Z, Jiang Y, Chen J, Zhou Y. Inhibitors of the renin-angiotensin system: The potential role in the pathogenesis of COVID-19. *Cardiol J*. 2020;27:171-4.
19. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1763-70.
20. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32:151-60.
21. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98:209-18.
22. Kellum JA, van Till JWO, Mulligan G. Targeting acute kidney injury in COVID-19. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:1652-62.
23. Del Pino M.D. Salgueira M. Sanchez J.E. Registro de la Sociedad Española de Nefrología sobre IRA en COVID-19 [consultado Dic 2021]. Disponible en: <https://mailchi.mp/senefro/registro-epidemiologico-vhc-vhb-vih-1314774>.
24. De francisco ALM. Fisiopatología de la COVID-19 en diferentes órganos y sistemas. España: Elsevier; 2022. ISBN 978-84-1382-160-3.
25. Shetty AA, Tawhari I, Safar-Boueri L, Seif N, Alahmadi A, Gargiulo R, et al. COVID-19-Associated Glomerular Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32:33-40.
26. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020;98:219-27.
27. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173:268-77.
28. May RM, Cassol C, Hannoudi A, Larsen CP, Lerma EV, Haun RS, et al. A multi-center retrospective cohort study defines the spectrum of kidney pathology in Coronavirus 2019 Disease (COVID-19). *Kidney Int*. 2021;100:1303-15.
29. Bowe B, Cai M, Xie Y, Gibson AK, Maddukuri G, Al-Aly Z. Acute Kidney Injury in a National Cohort of Hospitalized US Veterans with COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;16:14-25.
30. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594:259-64.
31. Jansen J, Reimer KC, Nagai JS, Varghese FS, Overheul GJ, de Beer M, et al. SARS-CoV-2 infects the human kidney and drives fibrosis in kidney organoids. *Cell Stem Cell*. 2021;29:217-31.
32. Nugent J, Aklilu A, Yamamoto Y, Simonov M, Li F, Biswas A, et al. Assessment of Acute Kidney Injury and Longitudinal Kidney Function After Hospital Discharge Among Patients With and Without COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e211095.
33. Guía clínica para la atención al paciente Long COVID/COVID persistente [consultado Dic 2021]. Disponible en: <https://www.inmunologia.org/images/site/GUIA.consenso.COVID.persistente.pdf>.