



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5649>

La hipoxemia como factor de riesgo de lesión renal aguda en COVID-19

Hypoxemia as a risk factor for acute kidney injury in COVID-19.

Karla Gabriela Peniche-Moguel,¹ Jesús Salvador Sánchez-Díaz,² María Guadalupe De la Cruz-Rocha¹

Resumen

OBJETIVO: Demostrar si en los pacientes con COVID-19 la hipoxemia es un factor de riesgo de lesión renal aguda.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio transversal, retrospectivo, descriptivo, analítico, efectuado del 1 de mayo al 30 de septiembre de 2020, en el que se incluyeron pacientes mayores de 18 años ingresados en el servicio de urgencias de un centro médico de atención COVID-19 con los criterios de caso sospechoso de COVID-19 más tomografía de tórax con imágenes sugerentes; se clasificaron por el valor de creatinina sérica (CrS) en grupo 1, sin lesión renal aguda, y grupo 2, con lesión renal aguda.

RESULTADOS: Se reclutaron 105 pacientes. El grupo 1 incluyó 32 pacientes (30.5%) y el grupo 2, 73 (69.5%). La mediana de creatinina sérica al ingreso fue de 0.7 y 1.0 mg/dL en los grupos 1 y 2, respectivamente ($p = 0.05$). La mediana de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ al ingreso en el grupo 1 fue de 90 mmHg y en el grupo 2 de 105 mmHg ($p = 0.76$) sin encontrar asociación con lesión renal aguda de ingreso; la saturación arterial de oxígeno (SatO_2) igual o mayor del 92% al momento de ingresar al servicio de urgencias mostró una correlación negativa con la aparición de lesión renal aguda (Pearson: -0.537 , $p = 0.04$).

CONCLUSIONES: En la fase inicial de la COVID-19, la hipoxemia no es factor desencadenante de lesión renal aguda; sin embargo, la SatO_2 puede ser un marcador distractor de estabilidad respiratoria, ya que la hipoxemia persistente sería una condicionante más de la lesión renal aguda.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; hipoxemia; lesión renal aguda; saturación de oxígeno; creatinina; tomografía.

Abstract

OBJECTIVE: To demonstrate if in patients with COVID-19 hypoxemia is a risk factor of acute kidney injury.

MATERIALS AND METHODS: Cross-sectional, retrospective, descriptive, analytical study was done from May 1st to September 30th, 2020, including patients over 18 years of age admitted to the emergency service of a COVID-19 care medical center with the criteria of a suspected case of COVID-19 plus chest tomography with suggestive images. They were classified by the serum creatinine (SCr) value: Group 1 (G1) without acute kidney injury and group 2 (G2) with acute kidney injury.

RESULTS: One hundred and five patients were recruited. G1 included 32 patients (30.5%) and G2 73 (69.5%). Median SCr at admission was 0.7 and 1.0 mg/dL for G1 and G2, respectively ($p = 0.05$). The median $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ at admission for G1 was 90 mmHg and for G2 105 mmHg ($p = 0.76$) without finding association with admission acute kidney injury; arterial oxygen saturation (SatO_2) equal or higher than 92% to the moment of admission to the emergency department presented a negative correlation for the development of acute kidney injury (Pearson: -0.537 , $p = 0.04$).

CONCLUSIONS: In the initial phase of COVID-19, hypoxemia is not a triggering factor for acute kidney injury; however, SatO_2 can be a distracting marker of respiratory stability since persistent hypoxemia would be one more conditioning of acute kidney injury.

KEYWORDS: COVID-19; Hypoxemia; Acute kidney injury; Oxygen saturation; Creatinine; Tomography.

¹ Medicina Interna, IMSS

² IMSS

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades núm. 14, Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortines, IMSS, Veracruz, México.

Recibido: 28 de abril 2021

Aceptado: 5 de junio 2021

Correspondencia

Karla Gabriela Peniche Moguel
gabrielapenichemd@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Peniche-Moguel KG, Sánchez-Díaz JS, De la Cruz-Rocha MG. La hipoxemia como factor de riesgo de lesión renal aguda en COVID-19. Med Int Mex 2022; 38 (2): 281-287.

ANTECEDENTES

La pandemia por SARS-CoV-2 (del inglés *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) se ha convertido en un hito en la historia moderna de la humanidad; la manifestación clínica tan variada y su evolución insidiosa hacen a esta enfermedad aún más peligrosa y de difícil predicción. El SARS-CoV-2 es un virus emergente que actualmente ocupa la atención y prioridad de la salud pública mundial, es el agente etiológico de la COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*), una enfermedad cuyo órgano blanco de afección es el endotelio vascular, la vía respiratoria es la puerta de entrada a su huésped para desencadenar la fisiopatología.^{1,2,3} La neumonía es la manifestación clínica respiratoria más temida durante la historia natural (aún no terminada de contar) de la COVID-19, puede cursar desde una forma leve hasta una variedad más crítica que concluya en síndrome de dificultad respiratoria aguda con insuficiencia respiratoria aguda con hipoxemia severa y resistente al uso de ventilación mecánica invasiva, disfunción orgánica múltiple e incluso la muerte.^{4,5} Se han identificado factores de riesgo que inciden de manera directa en la progresión de la enfermedad, incluso se han formado puntajes de pronóstico con variables, como la edad, el sexo, la existencia de comorbilidades como la diabetes mellitus, hipertensión arterial o enfermedades cardiovasculares, cuya presencia agrava el pronóstico del paciente.^{6,7} Asimismo, la lesión renal aguda en COVID-19 tiene un mecanismo multifactorial, en donde inicialmente la viremia juega un papel primordial en la génesis de la lesión renal aguda y posteriormente el estado proinflamatorio de la respuesta inmunitaria del huésped mediado por la IL-6 (interleucina 6) pudiera perpetuarla coadyuvado con el estado protrombótico y la lesión endotelial sistémica.^{8,9,10} La hipoxemia resistente al uso de oxígeno suplementario invariablemente conducirá a la hipoxia tisular y daño mitocondrial irreversible, por lo que la identificación

de la hipoxemia y la aplicación temprana del tratamiento con oxígeno suplementario podría ser una estrategia para reducir el efecto en la incidencia de la lesión renal aguda en COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte transversal, retrospectivo, descriptivo, analítico. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años ingresados en el servicio de urgencias de un solo centro médico de atención COVID-19 que cumplieron con la definición operacional de “caso sospechoso de COVID-19” más estudio de tomografía simple de tórax con imágenes sugerentes de COVID-19 o PCR positiva para SARS-CoV-2, en el periodo comprendido entre el 1 de mayo y el 30 de septiembre de 2020. Se revisaron los expedientes médicos de los pacientes identificados para obtener las variables demográficas, hemodinámicas, gasométricas y bioquímicas al momento de ingresar al servicio de urgencias; se identificó a través de la historia clínica registrada en el expediente médico el consumo de medicamentos previos a la hospitalización, así como las comorbilidades previas, incluida la enfermedad renal crónica. Se clasificó a los pacientes de acuerdo con el valor de creatinina sérica de ingreso al servicio de urgencias en: *Grupo 1*: sin lesión renal aguda y *Grupo 2* con lesión renal aguda (creatinina sérica igual o mayor de 1 mg/dL). Se identificaron las variables en cada grupo y se buscó la asociación entre el valor de hipoxemia y la existencia de lesión renal aguda al ingreso al servicio de urgencias. Se dio seguimiento a las variables bioquímicas y gasométricas durante su estancia en el servicio hasta el desenlace del paciente (defunción o ingreso a hospitalización COVID o UCI COVID). Se excluyeron los pacientes con diagnóstico previo de enfermedad renal crónica y se eliminaron los pacientes con expedientes médicos incompletos. Los datos se analizaron mediante estadística descriptiva e inferencial para las características generales de la población.



Las variables categóricas se analizaron con χ^2 y prueba exacta de Fisher, las variables continuas con prueba t de Student. Se usó U de Mann-Whitney para variables de distribución anormal. Se identificó la asociación entre la hipoxemia y la presencia de lesión renal aguda. Las asociaciones se analizaron con la correlación de Pearson (distribución normal) y Spearman (distribución anormal) de acuerdo con el caso. Para todo se consideró significación estadística un valor de $p < 0.05$. Se usó el programa SPSS versión 23.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se reclutaron 111 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se excluyeron 4 pacientes por padecer enfermedad renal crónica agudizada y 2 se eliminaron por tener expedientes incompletos, quedando 105 pacientes para el análisis estadístico; el 59% ($n = 62$) correspondió al sexo masculino. El promedio de edad fue de 60 años con intervalo de 50 a 66 años. La comorbilidad más frecuente de los pacientes fue la diabetes mellitus tipo 2 con el 41.9% de la población total (43 pacientes) seguida de hipertensión arterial sistémica con el 35.2% (37 pacientes). El 35.6% de la población (26 pacientes) requirió soporte ventilatorio invasivo a su llegada al servicio de urgencias, 17 pacientes (16.2%) fallecieron durante su estancia en el servicio de urgencias, el 7% ingresó a terapia intensiva y el 77% restante ingresó a sala de hospitalización COVID.

El grupo 1 (sin lesión renal aguda) incluyó 32 pacientes (30.4%) y el grupo 2 (con lesión renal aguda) incluyó 73 (69.5%) pacientes. La mediana de creatinina sérica al ingreso fue de 0.7 mg/dL (0.7-0.8) y 1.0 mg/dL (0.8-1.4) en los grupos 1 y 2, respectivamente ($p = 0.05$). En el grupo 1 hubo 20 hombres (62.5%) y 12 mujeres (37.5%), mientras que en el grupo 2 hubo 42 hombres (57.5%) y 31 mujeres (42.5%). La mediana de edad fue de 62 ± 10.0 y 57 ± 10.6 años en los

grupos 1 y 2, respectivamente. La diabetes mellitus tipo 2 estuvo presente en 15 pacientes en el grupo 1 y en 28 pacientes en el grupo 2, la hipertensión arterial sistémica en 12 pacientes en el grupo 1 y en 25 pacientes en el grupo 2; otras comorbilidades detectadas fueron cardiopatía isquémica crónica en 5 pacientes (4.8%) y enfermedades con inmunodepresión crónica en 7 pacientes. En promedio, la permanencia de los pacientes en el servicio de urgencias fue de 12 horas, posteriormente se ingresaba a hospitalización COVID, UCI COVID o fallecimiento en el servicio (**Cuadro 1**). La mortalidad en el grupo fue del 3% y del 21.9% en el grupo 2.

Variables bioquímicas de lesión renal aguda y ácido base al ingreso al servicio de urgencias

Al clasificar a los pacientes de acuerdo con el valor de la creatinina, destacó para el grupo 1 la mediana de 0.7 mg/dL (rango intercuartílico [RIQ] 0.7-0.8 mg/dL) y para el grupo 2 de 1 mg/dL (RIQ 1.1-1.4 mg/dL) con urea de 24.5 mg/dL (RIQ 19.65-31.00 mg/dL) en el grupo 1 y de 40 mg/dL (RIQ 27-66 mg/dL) en el grupo 2 ($p \leq 0.05$). El valor de pH (grupo 1: 7.43 y grupo 2: 7.40), bicarbonato (grupo 1: 28 y grupo 2: 22) y déficit de base (grupo 1: -1.9 y grupo 2: -3.8) resultaron con significación estadística entre ambos grupos al llegar al servicio de urgencias. **Cuadro 2**

Variables de oxigenación al ingreso al servicio de urgencias de acuerdo con la ausencia o presencia de lesión renal aguda

Al momento de ingresar al servicio de urgencias se observó que los pacientes del grupo 2 tenían valores de saturación arterial de oxígeno periférica (SatO_2) más baja comparada con el grupo 1, esto con mediana del 86% con RIQ de 78-92% y mediana de 92% con RIQ de 90-96%, respectivamente, con significación estadística ($p = 0.05$). Lo mismo referente al valor de la SatO_2 a las 12

Cuadro 1. Características generales de los pacientes

	Lesión renal aguda		
	Grupo 1, no N = 32	Grupo 2, sí N = 73	Total N = 105 (%)
Masculino	20	42	62 (59)
Femenino	12	31	43 (41)
Edad, años (intervalo)	62 (52-67)	57 (50-66)	60 (50-66)
Días de evolución (intervalo)	5 (4-7)	6 (4-10)	6 (4-8)
Diabetes mellitus tipo 2	15	28	43 (41.9)
Hipertensión arterial sistémica	12	25	37 (35.2)
Cáncer	1	4	5 (4.8)
Cardiopatía	3	2	5 (4.8)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	0	2	2 (1.9)
Inmunodeprimido	2	5	7 (6.7)
Vasopresor	1*	23*	24 (22.9)
Ventilación mecánica invasiva	1*	26*	27 (25.7)
Traslado a cuidados críticos	0	7	7 (6.7)
Defunción	1*	16*	17 (16.2)

Los valores de las variables dicotómicas/cualitativas se presentan como n (%).

* diferencia significativa entre grupos con $p < 0.05$.

horas de estancia en urgencias con mediana del 76% (RIQ 64-88) en el grupo 1 y mediana del 67% (RIQ 54-88) en el grupo 2 con $p = 0.05$ para ambas situaciones. Sin embargo, el presión arterial de oxígeno (PaO_2) no mostró significación estadística al comparar la mediana del grupo 1 de 70 mmHg (RIQ 60-150 mmHg) y 80 mmHg en el grupo 2 (RIQ 50-120 mmHg; $p = 0.95$). Similar situación ocurrió con la presión arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) en el grupo 1 con mediana de 35 mmHg (RIQ 30-39 mmHg) y en el grupo 2 con mediana de 36 mmHg (32-46 mmHg; $p = 0.82$). Al comparar la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2), la mediana en el grupo 1 fue del 95% (RIQ 21-100%) y en el grupo 2 la mediana fue del 80% (RIQ 40-100%) con valor $p = 0.76$. A valorar la hipoxemia de los pacientes de acuerdo con la relación PaO_2/FiO_2 no resultó con significación estadística para la aparición de lesión renal aguda en esta población, ya que la mediana de ingreso en el

grupo 1 fue de 90 mmHg (RIQ 78-252 mmHg) y en el grupo 2 de 105 mmHg (RIQ 72-171 mmHg; $p = 0.76$), lo que indicaría un valor totalmente influido o modificable por la acción terapéutica ejercida en el paciente a través de la FiO_2 que recibiera el paciente. **Cuadro 2**

Otras variables bioquímicas al ingreso al servicio de urgencias de acuerdo con la ausencia o existencia de lesión renal aguda

Al analizar los marcadores bioquímicos de inflamación sistémica considerados en esta enfermedad, destacó el dímero D mayormente elevado en los pacientes con lesión renal aguda al ingreso al servicio de urgencias en comparación con los pacientes sin lesión renal aguda: grupo 2 con mediana de 724 $\mu\text{g/mL}$ (RIQ 369-1280) y mediana de 4.9 $\mu\text{g/mL}$ (RIQ 4.9-171.0) en el grupo 1 con valor de $p \leq 0.05$. Lo que abriría la línea de investigación hacia una posible



participación microtrombótica en la causa de la lesión renal aguda por COVID-19. **Cuadro 2**

Factores asociados con la aparición de lesión renal aguda

La hipoxemia definida a través de la relación PaO_2/FiO_2 al ingreso al servicio de urgencias no resultó con asociación para la existencia de lesión renal aguda (grupo 2; Phi Pearson 0); sin embargo, la saturación arterial de oxígeno igual o mayor al 92% al momento de ingresar al servicio de urgencias tuvo una correlación negativa para la aparición de lesión renal aguda (Pearson: -0.537, $p = 0.04$), es decir, a mayor $SatO_2$ por arriba de 92%, menor valor de creatinina sérica.

La saturación de oxígeno al ingreso se observó como una variable independiente de protección contra lesión renal aguda. Al obtener la variable

de saturación arterial de oxígeno al ingreso como predictor independiente se construyó una curva de *receiver operating characteristics* (ROC) con el fin de obtener su desempeño en la detección de ausencia de lesión renal aguda, la curva ROC mostró un área bajo la curva de 0.72 (intervalo de confianza al 95%: 0.62-0.81) con significación estadística ($p < 0.01$).

DISCUSIÓN

El riñón es particularmente susceptible a la isquemia y toxinas, dando como resultado vasoconstricción, daño endotelial y activación de procesos inflamatorios; esta susceptibilidad surge de la relación vascular-tubular en la médula renal donde la presión parcial de oxígeno es baja, incluso en un estado basal, haciéndolos más vulnerables a la disminución del flujo sanguíneo renal; el estado proinflamatorio que

Cuadro 2. Variables de oxigenación y bioquímicas

	Lesión renal aguda		Total N = 105
	Grupo 1, no N = 32	Grupo 2, sí N = 73	
Creatinina de ingreso (mg/dL)	0.7 (0.7-0.8)*	1.00 (1.1-1.4)*	0.9 (0.7-1.2)
Nitrógeno ureico en sangre (mg/dL)	13 (10-18)*	22 (14-32)*	18 (13-32)
Urea (mg/dL)	24.5 (19.65-31.00)*	40.00 (27.00-66.00)*	32.00(25.00-62.00)
Creatinina a las 12 horas (mg/dL)	0.8 (0.75-0.9)*	1.3 (1.1-2.0)*	1.1 (0.9-1.5)
Dímero D (µg/mL)	4.9 (4.9-171.0)*	724.00 (369.0-1280.0)*	505.6 (78.0-1204.0)
pH	7.43 (7.41-7.48)*	7.40 (7.32-7.46)*	7.42 (7.35-7.47)
Déficit de base	-1.90 (-0.75 -3.90)*	-3.8 (-2.2 -7.0)*	-3.5 (-1.8 -6.5)
Bicarbonato (mmol/L)	28.00 (23.45-30.65)*	22.40 (19.00-26.00)*	24.00 (20.00-27.00)
Saturación arterial de O_2 al ingreso	92 (90-96)*	86 (78-92)*	87 (80-94)
Presión arterial de O_2 (mmHg)	70 (60-150)	80 (50-120)	70 (50-125)
Presión de CO_2 (mmHg)	35 (30-39)	36 (32-46)	36 (31-42)
Fracción inspirada de O_2 (%)	95 (21-100)	80 (40-100)	85 (40-100)
PaO_2/FiO_2	90 (78-252)	105 (72-171)	93 (78-220)

Los valores se muestran como mediana (rango intercuartilar).

* diferencia entre grupos con $p < 0.05$.

O_2 : oxígeno; CO_2 : dióxido de carbono; PaO_2/FiO_2 : relación presión arterial de oxígeno y presión arterial de dióxido de carbono.

condiciona la infección por SARS-CoV-2 es el escenario perfecto para condicionar lesión renal aguda y a esta situación se adicionaría el factor de hipoxemia e hipoxia tisular condicionada por la insuficiencia respiratoria aguda.^{11,12,13}

El tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda inducida por el SARS-CoV-2 es esencialmente el suministro de oxígeno a través de la ventilación mecánica invasiva (VMI) o de dispositivos no invasivos, como las cánulas de alto o bajo flujo de acuerdo con el contexto clínico del paciente; la hipoxemia identificada a través de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, la estadificación correcta y la prontitud del tratamiento podrían ser herramientas para disminuir la incidencia o progresión de la lesión renal aguda condicionada por el estado inflamatorio;^{14,15} en nuestro estudio no encontramos asociación entre el valor de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y la existencia de lesión renal aguda (Pearson = 0) al momento de llegar al servicio de urgencias, por lo que se consideraría que la lesión renal aguda es resultado de la tormenta inflamatoria condicionada por el virus más que por el valor de PaO_2 al menos en las primeras etapas de la enfermedad; en la bibliografía hay la correlación entre menor $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y mayor concentración de IL-6 de -0.6 ($p = 0006$).¹⁶ En nuestro estudio la presión arterial de oxígeno al ingreso hospitalario analizada como variable independiente para la presencia de lesión renal aguda tampoco mostró asociación con esta última; sin embargo, la saturación arterial de oxígeno mostró una correlación negativa, es decir, valores de SatO_2 por arriba del 92% se asocian con menor valor de creatinina sérica, lo que conllevaría al estudio de esta variable como factor protector o factor de riesgo para su existencia o progresión.¹⁷ La alcalosis respiratoria aguda es el trastorno ácido base inicial en los pacientes con COVID-19, dando lugar a un valor de saturación de oxígeno aparentemente normal, pero con hipoxemia.¹⁸ En nuestro estudio pudimos validar este dato

al encontrar a la saturación arterial de oxígeno como un marcador más fidedigno asociado con la lesión renal aguda. La relación entre la saturación arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno ($\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$) es una variable que se usó como subrogado ante la ausencia de una gasometría para la obtención de la presión arterial de oxígeno y el cálculo de la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, porque podría ser una herramienta prometedora para la asociación o correlación de lesión renal aguda.^{19,20}

CONCLUSIÓN

La hipoxemia no es un factor desencadenante de lesión renal aguda por SARS-CoV-2, al menos en las fases iniciales del cuadro clínico de COVID-19, en donde el estado proinflamatorio de la sepsis condicionado por este virus, el estado protrombótico y la lesión endotelial jugarían un papel protagónico; sin embargo, la hipoxemia persistente invariablemente condicionará hipoxia tisular y podría perpetuar o agravar la lesión renal aguda. La saturación arterial de oxígeno puede ser un marcador distractor de estabilidad respiratoria, por lo que la presión arterial de oxígeno obtenida a través de una gasometría arterial es y será el valor indiscutible para la toma de decisiones. Debemos recordar que la deuda de oxígeno (hipoxemia persistente) no perdona a la mitocondria humana.

REFERENCIAS

1. Dae-Gyun, Hye-Jin S, Mi-Hwa K, Sunhee L, Hae-Soo K, Myoung J, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol* 2020; 30 (3): 313-324. DOI: 10.4014/jmb.2003.03011.
2. Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, Gerretsen J, Pickkers P. Cytokine levels in critically ill patients with COVID-19 and other conditions. *JAMA* 2020. DOI:10.1001/jama.2020.17052.
3. Aggarwal S, Garcia-Telles N, Aggarwal G, Lavie C, Lippi G, Henry BM. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. *Diagnosis* 2020; 7: 91-96. DOI: 10.1515/dx-2020-0046.



4. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care* 2020; 24 (1): 353. DOI: 10.1186/s13054-020-03062-7.
5. Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, Honore PM, Kashani K, Ostermann M, et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med* 2020; 46 (4): 654-672. DOI: 10.1007/s00134-019-05869-7.
6. Nadim M, Forni L, Mehta R, Connor M, Liu K, Ostermann M. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16 (12): 747-764. DOI: 10.1038/s41581-020-00356-5.
7. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* 2020; 46 (7): 1339-1348. DOI: 10.1007/s00134-020-06153-9.
8. Shaikh S, Matsumura Umamoto G, Vijayan A. Management of acute kidney injury in coronavirus disease 2019. *Adv Chronic Kidney Dis* 2020; 27 (5): 377-382. DOI: 10.1053/j.ackd.2020.08.002.
9. Ayad S, Elkattawy S, Ejikeme C, Al-Nasseri A, Reddy A. Acute renal failure in a patient with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Cureus* 2021; 13 (2): e13406. DOI: 10.7759/cureus.13406.
10. Haadi A, Almas T, Nabeel AR, Chan JC, Al-Awaid AH, Niaz MA, Gurmail-Kaufmann G. Damage to the waterworks: COVID-19 and the kidneys. *Ann Med Surg (Lond)* 2021; 64: 102223. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102223.
11. Kellum J, Nadim M, Forni L. Sepsis-associated acute kidney injury: is COVID-19 different? *Kidney Int* 2020; 98 (6): 1370-1372. DOI: 10.1016/j.kint.2020.08.009.
12. Tolwani A. Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury. *N Engl J Med* 2012; 367: 2505-2514. DOI: 10.1056/NEJMct1206045.
13. Kellum J, Till J, Mulligan G. Targeting acute kidney injury in COVID-19. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35 (10): 1652-1662.
14. Stasi A, Castellano G, Ranieri E, Infante B, Stallone G, Gesualdo L, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: Immune dysfunction and implications in kidney failure. *J Clin Med* 2020; 9 (12): 4057. DOI: 10.3390/jcm9124057.
15. Jahani M, Dokaneheifard S, Mansouri K. Hypoxia: A key feature of COVID-19 launching activation of HIF-1 and cytokine storm. *J Inflamm (Lond)* 2020; 17: 33. DOI: 10.1186/s12950-020-00263-3.
16. Zheng X, Zhao Y, Yang L. Acute kidney injury in COVID-19: The Chinese experience. *Semin Nephrol* 2020; 40 (5): 430-442. DOI:10.1016/j.semnephrol.2020.09.001.
17. Del Vecchio L, Locatelli F. Hypoxia response and acute lung and kidney injury: possible implications for therapy of COVID-19. *Clin Kidney J* 2020; 13 (4): 494-499. DOI: 10.1093/ckj/sfaa149.
18. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respir Res* 2020; 21 (1): 198. DOI: 10.1186/s12931-020-01462-5.
19. Sanz F, Dean N, Dickerson J, Jones B, Knox D, Fernández-Fabrellas E, et al. Accuracy of PaO₂/FiO₂ calculated from SpO₂ for severity assessment in ED patients with pneumonia. *Respirology* 2015; 20 (5): 813-8. DOI: 10.1111/resp.12560.
20. Gadrey SM, Lau CE, Clay R, Rhodes GT, Lake DE, Moore CC, et al. Imputation of partial pressures of arterial oxygen using oximetry and its impact on sepsis diagnosis. *Physiol Meas* 2019; 40 (11): 115008. DOI: 10.1088/1361-6579/ab5154.