

Artículo Original

Riesgo de progresión de COVID-19 severo mediante la escala call en un hospital público del norte de Perú

Risk of progression of severe COVID-19 through call scale in a public hospital in northern Peru

<https://doi.org/10.52808/bmsa.7e6.622.015>

Alina Katherine Pereyra-Gonzales¹
<https://orcid.org/0000-0003-4588-4404>

Gustavo Adolfo Vásquez-Tirado¹
<https://orcid.org/0000-0002-2109-6430>

Edinson Dante Meregildo-Rodriguez²
<https://orcid.org/0000-0003-1814-5593>

Niler Manuel Segura-Plasencia¹
<https://orcid.org/0000-0002-0872-6696>

Yessenia Katherin Arbayza-Ávalos¹
<https://orcid.org/0000-0002-1854-9873>

Claudia Vanessa Quispe-Castañeda¹
<https://orcid.org/0000-0003-1522-9409>

Hugo Alva-Guarniz¹
<https://orcid.org/0000-0002-0908-7371>

Recibido: 06/02/2022

Aceptado: 09/03/2022

RESUMEN

Objetivo: Establecer la validez diagnóstica de la escala CALL como predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19 severo en Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo desde abril del 2020 hasta julio del 2021. **Material y métodos:** Se llevó a cabo un estudio analítico, retrospectivo, en el cual se incluyeron a 177 pacientes con COVID-19 severo internados en Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo, según criterios de selección, se calculó la escala CALL para cada uno y se asoció con la mortalidad encontrada; aplicándose la prueba estadística chi cuadrado; posteriormente se realizó un análisis de regresión multivariante para identificar los factores de riesgo asociados a la mortalidad. A su vez se utilizó el AUROC (área bajo la curva ROC) para establecer el rendimiento predictivo de la escala CALL. **Resultados:** De una muestra de 177 pacientes, al analizar la información mediante la curva ROC, se obtuvo un valor de corte 6 puntos para la escala CALL, con un área bajo la curva (AUC) de 0.612 ($p=0,014$); sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 86%, 29%, 60% y 62% respectivamente. No se encontraron diferencias significativas estadísticamente en cuanto a sexo, edad, shock séptico, SOFA, índice de comorbilidad de Charlson, necesidad de TRR ni compliance estática. En cambio, se evidenció asociación con la PaO₂/FiO₂.

Palabras clave: Escala CALL; COVID-19 severo; SARS-CoV-2; mortalidad; Unidad de cuidados intensivos (UCI).

ABSTRACT

Objective: To establish the diagnostic validity of the CALL score as a predictor of mortality in patients with severe COVID-19 in the Intensive Care Unit of the Trujillo Regional Teaching Hospital from April 2020 to July 2021. **Material and methods:** An analytical, retrospective study was carried out, in which 177 patients with severe COVID-19 admitted to the Intensive Care Unit of the Regional Teaching Hospital of Trujillo were included, according to selection criteria, the CALL score was calculated for each one and was associated with the mortality found; applying the statistical chi 2 test; Subsequently, a multivariate regression analysis was performed to identify risk factors associated with mortality. In turn, the AUROC (area under the ROC curve) was used to establish the predictive performance of the CALL score. **Results:** From a sample of 177 patients, when analyzing the information using the ROC curve, a cut-off value of 6 points was obtained for the CALL score, with an area under the curve (AUC) of 0.612 ($p=0.014$); sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of 86%, 29%, 60% and 62% respectively. No statistically significant differences were found in terms of sex, age, septic shock, SOFA, Charlson comorbidity index, need for renal replacement therapy (RRT) or static compliance. On the other hand, an association with PaO₂ / FiO₂ was evidenced.

Key words: CALL score; Severe COVID-19; SARS-CoV-2; mortality; intensive care unit.

¹ Escuela de Medicina, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú

² Escuela de Medicina, Universidad César Vallejo, Trujillo, Perú

*Autor de correspondencia: katherine1275@hotmail.com

Introducción

El planeta ha sido testigo del nacimiento de la Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19), originado por el Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en 2019 en China, cuya diseminación fue favorecida por diversos condicionantes, por lo cual la Organización Mundial de la Salud (OMS) determina el 30 de enero del 2020 la aparición del virus como un acontecimiento frente a la salud pública, declarando el 11 de marzo de ese mismo año oficialmente como pandemia a la COVID-19 (Rodríguez-Morales *et al.*, 2020), demandado un adecuado orden y

planeamiento ante la limitación de recursos en el sector salud para evitar sobrevalorar o infravalorar la situación de gravedad de cada paciente y el riesgo de complicaciones al momento de su ingreso; siendo aquí las escalas pronosticas con validez las que contribuyen a la organización temprana y objetiva de los pacientes (Emanuel *et al.*, 2020).

Para cuando el virus llega al Perú, las autoridades confirman el 6 de marzo de 2020 el primer caso, luego el 19 del mismo mes dan a conocer las tres primeras víctimas fatales y hacia el 6 de abril ya son 2561 los casos positivos para SARS-CoV-2, de los cuáles 387 pacientes estaban en hospitalización; 89 pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), siendo a su vez estos pacientes los que representaban la mayor tasa de mortalidad; y del total ya se registraban 92 muertes. (Escobar *et al.*, 2020) Para el 31 de agosto del 2020, Perú tenía la mayor valoración en cuanto a mortandad a nivel mundial por COVID-19 llevándole una ventaja a España, Reino Unido, Italia, Chile y Estados Unidos; y hacia septiembre del mismo año, la tasa de mortalidad peruana evidenciaba diferencias importantes según regiones donde en primer lugar se encontraba la costa, seguida de la selva y la sierra en último lugar. (López *et al.*, 2021)

La actual clasificación para la enfermedad por COVID-19 se divide en cuatro niveles: 1) Enfermedad leve, 2) Enfermedad moderada, 3) Enfermedad severa y 4) Enfermedad crítica; siendo los pacientes con enfermedad severa y crítica en que ameritan ingreso a UCI con evidente necesidad de ventilación mecánica, además de representar la más alta tasa de mortalidad (Rodríguez-Morales *et al.*, 2020; Wu & McGoogan, 2020).

Entre los factores predisponentes para COVID-19 severo y crítico encontramos aquellas variables como la edad, mayores de 65 años, patologías cardiovasculares, renal crónica, pulmonar crónica, diabetes mellitus, obesidad, neoplasias, inmunosupresión y gravidez. Dentro de las complicaciones frecuentes, además de la neumonía en la totalidad de los pacientes con enfermedad severa, la presentación de síndrome de distrés respiratorio agudo severo (SDRA) conlleva la más alta tasa de mortalidad; también la presencia de miocarditis, injuria renal aguda y el shock séptico aumentan notablemente la tasa de mortandad (Serra Valdes & Serra Valdes, 2020; Seyed Hosseini *et al.*, 2020; Simón Domínguez *et al.*, 2020). De las estimaciones obtenidas a lo largo de la evaluación de pacientes con COVID-19, el 80% desarrolló una infección leve; el 15%, enfermedad severa que requirió hospitalización y el 5%, crítica donde fue necesaria terapia intensiva y apoyo ventilatorio mecánico en UCI, manteniéndose, en general, a lo largo de distintas cohortes del mundo este riesgo de progresión, datos que nos sirven a la hora de evaluar la logística de atención en áreas críticas hospitalarias (Rahman *et al.*, s.f.).

Por lo tanto, nos damos cuenta de que los pacientes que inician con enfermedad leve tienen riesgo de progresar a enfermedad severa y/o crítica, con el consecuente riesgo de mortalidad. Al referirnos a la mortalidad hospitalaria por COVID-19, a nivel mundial, en los pacientes ingresados en la UCI durante el 2020, ésta llegaba a sobrepasar el 40% (Urbano & Alemany, 2021); por lo tanto se han realizado múltiples estudios buscando factores asociados a severidad y mortalidad.

Se han investigado también, de otro lado, en base a lo dicho, escalas predictivas de progresión y valoración de dicho riesgo con el fin de disminuir el tiempo de tamizaje, enriquecer la calidad de la atención y los resultados de los tratamientos, por consiguiente reducir la morbimortalidad (Díaz-Castrillón & Toro-Montoya, 2020; Hu *et al.*, 2021).

Actualmente existen pocos instrumentos específicos de valoración de gravedad y riesgo de progresión de enfermedad para COVID-19, la mayoría de protocolos hace uso de escalas ya conocidas (Andrade *et al.*, 2020; Becerra-Muñoz *et al.*, 2020; Carriel *et al.*, 2020; Lalueza *et al.*, 2020; Satici *et al.*, 2020; Esteban Ronda *et al.*, 2021).

En dicho sentido, la escala CALL como instrumento predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19, desarrollada por Ji *et al.*, (2020) permite estimar el riesgo de progresión de la enfermedad por medio de la evaluación clínica fácil mediante la puntuación de los parámetros (Comorbilidad, Edad, Linfocitos y LDH), ofreciendo una manera sencilla y ágil de valoración de riesgo de progresión a enfermedad. La presente investigación busca evaluar a la escala CALL como predictor de progresión de riesgo de enfermedad hacia mortalidad en pacientes con COVID-19 de la Unidad de Cuidados Intensivos de un hospital público del norte del Perú.

Materiales y métodos

Se realizó un diseño transversal analítico, integrado por pacientes con COVID-19 severo de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo, Trujillo, Perú desde abril del 2020 hasta julio del 2021.

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años, ambos sexos, con diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante prueba molecular o antigénica que fueron admitidos a UCI. Pacientes que cumplieron criterios para síndrome de distrés respiratorio agudo severo (SDRA).

Criterios de exclusión

Pacientes que fallecieron durante las primeras 48 horas de ingreso a UCI, gestantes, neoplasias hematológicas concomitantes, aquellos que no tuvieron datos completos para registrar.

Muestra

Estuvo conformada por todos los pacientes registrados en la data recolectada, basada en la ficha epidemiológica del paciente con infección por COVID-19 severo. Se incluyeron a todos los pacientes desde abril de 2020 a mayo del 2021. Muestreo: No Aleatorizado.

VARIABLES DE ESTUDIO

Las variables consideradas en el presente estudio fueron la escala CALL, mortalidad, edad, sexo, comorbilidades evaluadas a través del Índice de comorbilidad de Charlson (Roy Torales *et al.*, 2019; Chacón-Cruzado *et al.*, 2020), PaO₂/FiO₂, necesidad de terapia de reemplazo renal, ventilación mecánica en prono, shock séptico.

PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

El hospital en mención fue catalogado como hospital referencial local de la ciudad de Trujillo, Perú. Todos los pacientes que ingresaban al área de emergencia eran evaluados en cuanto a severidad, aquellos con necesidad de ventilación mecánica eran admitidos en UCI. En dicho servicio se realizaban los procedimientos de intubación orotraqueal, ventilación mecánica, canulación venosa central, monitoreo hemodinámico no invasivo o invasivo. Se tomaban la bioquímica inicial como hemograma, glucosa, creatinina, gases arteriales, LDH, proteína C reactiva, ferritina, los que sirvieron para el cálculo de la escala CALL. Los datos fueron recolectados en una base de datos construida para tal fin.

Sobre la escala CALL, comprende la evaluación de variables como presencia de comorbilidad (la presencia de ella da un puntaje de 4 y la ausencia de 0), recuento de linfocitos ($\leq 1,0 \times 10^9/L$ da un puntaje de 3 y menor a dicho valor 1), valores séricos de LDH (cuando cifra es de $> 500 U/L$ da 3 puntos, 250-500 U/L da 2 puntos y $< 250 U/L$ da 1 punto) y edad (más de 60 años da 3 puntos y menor de 60 años da 1 punto). El puntaje total obtenido de la sumatoria de cada parámetro, se clasifican en 3 niveles de riesgo según probabilidades de progresión: Entre 4 a 6 puntos, el pronóstico de progresión es menor del 10%, considerándose bajo riesgo (clase A); entre 7 a 9 puntos, se considera de 10% a 40% de pronóstico de progresión y con un riesgo intermedio (clase B) y de 10 a 13 puntos, el pronóstico es mayor del 50%, considerándose de alto riesgo (clase C) (Ji *et al.*, 2020). En el presente trabajo evaluamos el riesgo de progresión de la enfermedad a mortalidad intrahospitalaria hasta los 28 días de estancia en UCI, de otro lado, la escala CALL la hemos dicotomizada para riesgo alto ≥ 7 puntos y riesgo bajo < 7 para construir una tabla de 2x2 para cálculos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.

PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Se evaluó la asociación de variables con mortalidad usando chi² o U de Mann-Whitney según corresponda a variables categóricas o numéricas, considerando significancia estadística para ambas si el valor- $p < 0,05$. Se calculó además el RP crudo en un primer análisis bivariado. Según los antecedentes, el score CALL muestra importante asociación con mortalidad cuando su puntaje es ≥ 7 , por lo que al evaluar dicha variable con esa dicotomización calculamos la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, razón de verosimilitud positiva y negativa para determinar la validez de la escala CALL como predictor de mortalidad. Posteriormente, con aquellas variables significativas estadísticamente en el análisis multivariado se realizó un análisis multivariado con modelos lineales generalizados para calcular el RP ajustado y valorar cuales de las variables estudiadas puede comportarse como factor asociado a mortalidad. La información obtenida fue procesada por medio de los programas Estadísticos EPIDAT e IBM SPSS Statistics 25.0.

ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto presentado fue realizado siguiendo los códigos éticos y morales que rigen los estudios de investigación biomédicos por medio de la declaración de Helsinki, y del código de ética del Colegio Médico del Perú y la ley general de salud de Perú. La base de datos comprendió la información obtenida mediante las historias clínicas de los pacientes. El proyecto se realizó siguiendo un protocolo de investigación, el cual fue revisado por el comité de Investigación y Ética de la Escuela de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego (UPAO) de Trujillo, Perú para su aprobación, cumpliendo de esta manera con la recomendación del artículo 23 del código de ética (Mjaess *et al.*, 2020). La información obtenida de las historias clínicas fueron mantenidas en absoluta reserva y solo se publicaron los resultados generales, obedeciendo al artículo N° 24 de la Declaración de Helsinki con el fin de proteger la intimidad de la persona participante del estudio y la reserva de su información personal. Los resultados obtenidos posteriormente a la investigación, se publicaron para su disposición y difusión, según el artículo N°36 de la Declaración de Helsinki, donde señala que los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores, todos tienen obligaciones éticas con respecto a los resultados de su investigación (Sánchez *et al.*, 2021).

RESULTADOS

La población de este estudio incluyó a pacientes con diagnóstico de COVID-19 severo ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo de abril 2020 a julio de 2021. Se

procedió a revisar la base de datos diseñada con éstos pacientes; luego de excluir a aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, se evaluaron un total de 177 pacientes de los cuales 102 fallecieron (57,6%) y 75 sobrevivieron (42,4%).

En cuanto a la edad, la mediana en el grupo de fallecidos fue de 56 años y en los sobrevivientes fue de 51, no encontrándose significancia estadística para esta variable ($p=0,205$). Con respecto a la variable sexo, el masculino fue predominante tanto en el grupo de fallecidos como en el de sobrevivientes 81 pacientes (79,4%) y 48 pacientes (66%) respectivamente, siendo a su vez también el sexo masculino en el que se evidenció mayor riesgo de mortalidad (RPC 1,435; IC 95% 1,014 – 2,031; $p=0,041$).

La presencia de shock séptico no fue estadísticamente significativo entre los grupos de fallecidos y sobrevivientes (RPC 1,274; IC 95% 0,984–1,650; $p=0,066$). La estimación de comorbilidades determinada a través del Índice de Charlson resultó en una mediana de 1 en el grupo de fallecidos con respecto a 0 del grupo de sobrevivientes, evidenciando asociación significativa ($p=0,011$). De los pacientes fallecidos, 19 (18,6%) y de los pacientes sobrevivientes, 6 (8%) necesitaron terapia de reemplazo renal asociándose significativamente con la mortalidad (RPC 1,392; IC 95% 1,069-1,812; $p=0,014$).

Tabla 1. Características clínicas de pacientes con COVID-19 severo en UCI y su correlación con la mortalidad.

Características	Mortalidad		RPC (IC 95%)	Valor-p
	Si (n = 102)	No (n = 75)		
Edad (años)	56 (24 – 96)	51 (24 – 78)	1,179 (0,914-1,520)	0,205
Sexo				
Masculino	81 (79,4)	48 (64)	1,44 (1,014-2,031)	0,041
Femenino	21 (20,6)	27 (36)		
Shock séptico	58 (56,9)	32 (42,7)	1,274 (0,984-16,50)	0,066
Índice de Charlson	1 (0-6)	0 (0-8)		0,011
Necesidad TRR	19 (18,6)	6 (8)	1,392 (1,069-1,812)	0,014
SOFA	8 (3-19)	7 (2-20)		0,010
Compliance estática	19,2 (9,10-70)	27,9 (10,6-522)		0,000
PO2/FiO2	128,15 (50-469,10)	210 (99-421,40)		0,000
Score CALL > 6	90 (88,2)	72 (96)	1,628 (1,042-2,542)	0,032

Variables numéricas: mediana (P25-P75), U de Mann-Whitney, valor- $p < 0,05$ significativo; Variables categóricas: RPC (Razón de prevalencias cruda), valor- $p < 0,05$ significativo; Fuente = Base de datos ad hoc.

En cuanto al parámetro ventilatorio de Compliance estática se evidenció una mayor asociación con la mortalidad en el grupo con el valor más bajo de mediana para esta variable ($p=0,000$) (Tabla 1).

Dentro de la información recolectada, una de las variables bioquímicas evaluadas fue el PaO2/FiO2 el cual tuvo medianas más bajas en el grupo de fallecidos (128,15) con respecto al de sobrevivientes (210) con diferencia estadística significativa ($p=0,000$); de la misma manera el SOFA con un ($p=0,010$) (Tabla 1).

Tabla 2. Análisis multivariado de variables asociadas a mortalidad en pacientes con COVID-19 severo en UCI

Variable	B	Chi-cuadrado de Wald	RPa	IC al 95%	Valor-p
Sexo	0,276	2,814	1,317	0,955-1,818	0,093
SOFA	0,018	0,929	1,018	0,982-1,056	0,335
PaO2/FiO2	-0,006	14,739	0,994	0,992-0,997	0,000
Compliance estática	-0,008	1,615	0,992	0,981-1,004	0,204
Score CALL	-0,061	4,077	1,062	1,002-1,127	0,043

RPa = RP ajustado; Fuente = Base de datos ad hoc.

Seguidamente de ejecutar el análisis multivariado para variables clínicas y bioquímicas, se encontró asociación estadística significativa para mortalidad en el PaO2/FiO2 con RPa: 0,994 (IC 95% 0,992-0,997) ($p=0,000$); las demás variables incluidas en la matriz de predicción como Sexo, SOFA y Compliance estática no evidencian asociación estadística significativa para mortalidad (Tabla 2).

Tabla 3. Validez diagnóstica de la escala call como predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19 severo en UCI.

Score CALL	Mortalidad	Supervivencia	Total
≥ 7 puntos	77	51	128
5- 6 puntos	13	18	31
1 – 4 puntos	0	3	3
Total	90	72	162

Fuente = Base de datos ad hoc
 (Referencia de riesgo alto ≥ 7 puntos con respecto al resto)

Sensibilidad: 86% (IC 95% 78-93)
 Especificidad: 29% (IC 95% 19- 40)
 Valor predictivo positivo: 60% (IC 95% 52-69)
 Valor predictivo negativo: 62% (IC 95% 45-78)
 Cociente de probabilidades positivo: 1.21 (IC 95% 1.02-1.43)
 Cociente de probabilidades negativo: 0.48 (IC 95% 0.28-0.88)

La validez diagnóstica de la escala CALL como predictor de mortalidad tomando como valor de corte > 6 puntos señala una sensibilidad de 86% (IC 95% 78-93) y especificidad de 29% (IC 95% 19-40). En cuanto al valor predictivo positivo como negativo, fueron de 60% y 62% respectivamente (Tabla 3).

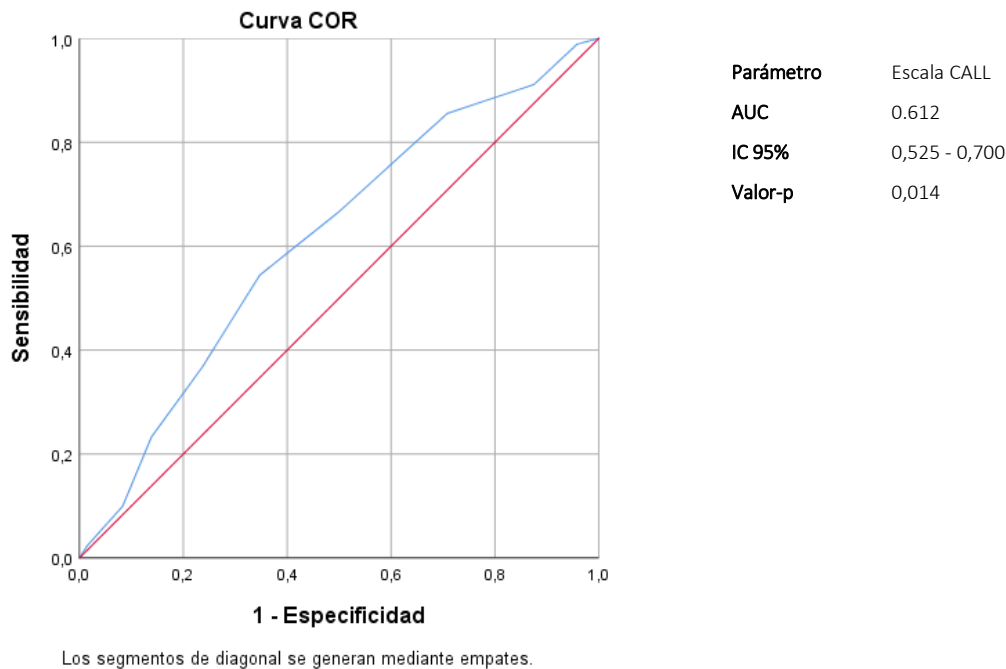


Figura 1. Poder predictivo de la puntuación call para mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19 severo en UCI.

Al construir la curva de características operativas del receptor (ROC) tomando la escala CALL como variable numérica con punto de corte 6 que tiene un área bajo la ROC (AUROC) significativa estadísticamente ($p < 0,05$), los parámetros estadísticos fueron AUC 0,612 (IC 95% 0,525-0,700) ($p = 0,014$) (Figura 1).

Discusión

En la presente investigación al evaluar características clínicas y de laboratorio en pacientes con COVID-19 severo ingresados en UCI, así como también la evaluación del desempeño de la escala CALL como instrumento predictor de la mortalidad en estos pacientes; concluimos que la escala CALL tiene un adecuado rendimiento para predecir mortalidad (AUC=0,612; IC=95%: 0,525-0,700; $p = 0,014$). Además, encontramos que el parámetro PaO₂/FiO₂ se comporta como un importante factor protector (RPa: 0,994).

Durante el 2020, la mortalidad mundial por COVID-19 de los pacientes críticamente enfermos ingresados en UCI sobrepasaba el 40% llegando hasta un 61,5% (Roy Torales *et al.*, 2019; Urbano & Alemany, 2021) como en nuestro estudio, en el cual la información obtenida posiciona a la mortalidad en un 57,6%, corroborando de esta manera la semejanza con datos mencionados con antelación.

En cuanto a las características clínicas de los pacientes, en nuestro estudio el sexo masculino no se asoció a la mortalidad ($p = 0,093$) de forma similar a lo reportado por Ji *et al.*, (2020) pero en contraposición a los resultados encontrados por Erturk Sengel *et al.*, (2021) donde se evidenció mayor mortalidad en los varones del grupo de enfermos críticos ($p = 0,05$), probablemente debido a que el sexo masculino tiene mayor afinidad para el receptor funcional para SARS-CoV2 de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2), posibilitando el ingreso en células humanas y la infectividad; así también debido a los niveles circulantes de ACE2 mayores en hombres que en mujeres; de la misma forma la desigualdad entre ambos sexos en cuanto a la respuesta inmune, siendo las mujeres las que presentan una respuesta inmune innata vigorosa y una inmunidad adaptativa superior frente a antígenos virales, conduciendo a un control eficiente de la infección, por lo tanto siendo mayor la mortalidad en varones (Mjaess *et al.*, 2020).

Sobre la edad, en nuestra investigación no se evidencia asociación entre esta variable y mortalidad, está demostrado que, a una edad mayor a 60 años, el riesgo de mortalidad se incrementa (HR: 1,5 95% IC: 1,02-2,22, $p=0,041$); así también, Ferrando *et al.*, (2020) en su modelo de regresión multivariable indicó la estrecha asociación entre la edad y la mortalidad incrementando cada año el riesgo de muerte en un 1% (IC del 95%: 1-10, $p=0,014$). En los resultados obtenidos en nuestro estudio, al no evidenciar una asociación significativa para la edad de la población, con una mediana de 55 años, probablemente tenemos resultados dispares debido a que en nuestra data la población mayor a 60 años es muy limitada.

Referente a las comorbilidades valoradas en nuestra población mediante el Índice de Charlson, los resultados obtenidos indican que, a mayores valores para este índice, mayor mortalidad ($p=0,011$); sin embargo, en el análisis multivariado de nuestro estudio no se obtuvo significancia estadística a diferencia de los resultados hallados por Varol *et al.*, (2020) quienes encontraron asociación significativa entre el índice de Charlson con un punto de corte > 3 puntos y la mortalidad (OR =1,5; IC del 95%: 1,2 -1,8; $p <0,001$). A su vez, Mullen, (2020) menciona que los niveles de mortalidad fueron más altos para las enfermedades cardiovasculares (10,5%) en contraste con la diabetes (7,3%), la EPOC (6,3%), la hipertensión (6,0%) y el cáncer (5,6%); a diferencia de los pacientes con ausencia de comorbilidades reportados por Prado Lozano *et al.*, (2021) los cuales presentaron una tasa de mortalidad asociada al COVID-19 de $<1\%$.

Referente al shock séptico, encontramos valores más elevados en el grupo de fallecidos en comparación con los sobrevivientes, no obstante no se encuentra asociación estadística significativa con la mortalidad; a diferencia de Ferrando *et al.*, (2020) quien encontró valores de (OR:3,224; IC del 95%: 1,486-6,994; $p=0,002$) para shock séptico asociándose a un riesgo de muerte elevado, tal discrepancia en significancia estadística con nuestros resultados se fundamenta en las diferentes características clínicas de las poblaciones de estudio.

En cuanto a la necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR), los resultados obtenidos en nuestro estudio no fueron significativos a pesar de estar presente en un 18% de los pacientes fallecidos con respecto al 8% de los pacientes que sobrevivieron. Estos hallazgos se diferencian a los reportes de Gupta *et al.*, (2021) en los Estados Unidos, quienes asocian la necesidad de TRR con la mortalidad mediante un estudio de cohorte multicéntrico representativo de pacientes críticos con COVID-19, resaltando que que más de uno de cada cinco pacientes necesitaron de TRR, con una mortalidad mayor al 60% dentro de los 28 días del ingreso a UCI. Si bien la mortalidad por COVID-19 y lesión renal aguda (LRA) puede llegar hasta un 30%, no menos del 67% de los pacientes con LRA asociada a COVID-19 presentan recuperación completa de la función renal; tal desacuerdo estadístico con los resultados encontrados en nuestra investigación, se explica en primer lugar por las variadas definiciones y criterios diagnósticos extensos existentes para LRA, como las definiciones basadas en criterios KDIGO o definiciones para LRA iguales al incremento de la creatinina sérica mayor de 0,3 mg / dL en 48 horas o su elevación en más del 30%, entre otros; en segundo lugar, el área de hospitalización de los pacientes, siendo UCI el ambiente con pacientes más vulnerables y por último el periodo de coyuntura de la pandemia donde el manejo médico del paciente con COVID-19 no tenía la evidencia actual ni los recursos médicos necesarios para combatir la enfermedad; todos son los responsables de la discrepancia significativa de esta circunstancia (Daza Arnedo *et al.*, 2020; Prado Lozano *et al.*, 2021).

Referente al puntaje de la evaluación secuencial de insuficiencia orgánica (SOFA), los resultados encontrados en nuestra investigación no tuvieron significancia estadística a pesar de que los pacientes fallecidos obtuvieron una mediana mayor para esta variable respecto a los que sobrevivieron; esto en oposición a lo encontrado por Tu *et al.*, (2021) en su investigación, donde la puntuación elevada para SOFA obtiene un índice de riesgo (HR=1,54; IC del 95%: 1,23-1,92; $p<0,001$), asociándose de esta manera con la mortalidad en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos. Tal desigualdad en significancia estadística encontrada con respecto a nuestro estudio, se fundamenta en las diferentes características clínicas entre nuestra población de estudio y las cohortes iniciales, evidenciándose sobre todo al comparar la edad, la cual se ha identificado como un factor de riesgo considerable para los peores resultados, siendo la mediana de la edad del estudio de Tu *et al.*, (2021) de 68 años, respecto a la mediana de nuestra población que fue de 55 años; así también la diferencia en el tamaño de muestra entre los estudios, siendo la población de referencia tan solo de 74 pacientes frente a los 177 pacientes de nuestra población, igualmente consideramos el hecho de los diferentes orígenes entre las poblaciones y particularidades como el mayor tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalario hasta la intubación.

En cuanto a los parámetros ventilatorios evaluados en nuestro estudio, la Compliance estática obtuvo una media menor para esta variable en el grupo de fallecidos que en el grupo de sobrevivientes, los resultados en el análisis multivariante de nuestra población no muestra significancia estadística en contraste con los resultados obtenidos por Boscolo *et al.*, (2021) en su estudio de cohorte multicéntrico en pacientes con COVID-19 ingresados en UCI y recibieron ventilación mecánica controlada, su análisis multivariado confirmó que la compliance estática es un factor de riesgo independiente para la mortalidad en UCI (OR=0,98, IC del 95%: 0,96-1,00; $p=0,03$). La diferencia de significancia estadística entre poblaciones se explica tanto por el número total de cada población de estudio, así también por la mediana para la compliance estática en ambas investigaciones, pues la significancia del estudio de Boscolo, se obtuvo con una mediana por debajo de los 48 ml/cmH₂O asociándose con mayor riesgo de mortalidad en UCI; así también esta diferencia significativa se explica por los valores de compliance estática medidos dentro de las primeras 24 horas del ingreso a UCI, mientras más bajos son los valores medidos, la mortalidad es significativamente mayor (Grasselli *et al.*, 2020).

En relación al PaO₂/FiO₂, de acuerdo a los resultados obtenidos en nuestra población, se evidenció un mayor valor de la mediana en el grupo de los sobrevivientes con respecto al grupo de fallecidos, para luego en el análisis multivariado obtener 0.994; IC del 95%: 0,992-0,997; p=0.000; confirmando de esta manera el PaO₂/FiO₂ como factor protector frente a la mortalidad en UCI por COVID-19. De la misma manera Rodríguez *et al.*, (2020) evidencia que en los pacientes fallecidos, el PaO₂/FiO₂ al ingreso a UCI no mejoró al cabo de 7 días a pesar del tratamiento a diferencia de los sobrevivientes, concluyendo que la falta de mejoría de la PaO₂/FiO₂ es un probable factor pronóstico de mortalidad (p=0,05). Tal efecto protector del PaO₂/FiO₂ se fundamenta en la fisiopatología de la lesión pulmonar debido al COVID-19, si bien esta lesión es producida por diversos factores y la compensación ventilatoria varía entre los individuos en el desarrollo de la enfermedad, la causa principal de la hipoxemia en la enfermedad por COVID-19 es debido a la inflamación y edema alveolar, es entonces cuando la PaO₂/FiO₂ tiene relación con el grado de deterioro de la difusión; al progresar la enfermedad, se instaura un desequilibrio entre ventilación/perfusión (V/Q) donde ésta alteración se vuelve predominante, de tal modo que esta insuficiencia respiratoria hipoxémica tiene una respuesta mínima al proveer de la fracción de oxígeno inspirado (FiO₂) debido a la insuficiencia para mejorar la presión arterial parcial de oxígeno (PaO₂) en alvéolos no ventilados (Prediletto *et al.*, 2021).

En nuestra población de estudio, la escala CALL con un valor de corte ≥ 7 puntos demostró ser un pronosticador confiable de la valoración de riesgo de progresión a mortalidad intrahospitalaria en pacientes con COVID-19 (AUC: 0.612; IC 95% 0,525 - 0,700; p= 0,014). Así también Kamran *et al.*, (2020) en su investigación, validan la escala CALL como un indicador pronóstico confiable de la mortalidad. De la misma manera Grifoni *et al.*, (2021) al estudiar una población italiana COVID-19, encontró que el poder predictivo de la escala CALL (para una puntuación media de CALL de 10) como pronosticador de la mortalidad hospitalaria fue bueno (AUC=0,768, IC del 95%: 0,705-0,823). A su vez Wolfisberg *et al.*, (2021), reportaron en su investigación que los valores predictivos negativos (VPN) para la mortalidad fueron altos para la escala CALL (≥ 6 puntos: 100% y ≥ 9 puntos: 95%). A pesar de las diferencias entre nuestra población de estudio y las cohortes de origen, en cuanto a edad, orígenes étnicos y características particulares del diseño de investigación y medianas para esta escala; en todos los estudios se coincide que a puntajes mayores para la escala CALL, mayor es la predicción para mortalidad, demostrando de esta manera la validez adecuada de la escala CALL como predictor de mortalidad.

Por lo tanto, encontramos que la escala CALL es válida como predictor de riesgo de progresión a mortalidad en pacientes con COVID-19 severo, siendo también el pO₂/FiO₂ un predictor de mortalidad.

Las limitaciones del presente trabajo es que no pudimos evaluar e incorporar las variables laboratoriales clásicas asociadas a mortalidad como ferritina, procalcitonina, troponinas, entre otras dado que hubo limitación de logística y dosajes con pérdidas importantes en nuestras muestras. La cantidad de pacientes no nos permitió, además, realizar muestreo aleatorio de los pacientes, además de ser realizado en un único centro hospitalario.

Conflictos de Interés

Los autores niegan conflictos de interés.

Agradecimientos

A las instituciones (Universidad Privada Antenor Orrego, UPAO y Hospital Regional Docente de Trujillo, que nos permitieron la realización del presente trabajo.

Referencias

- Andrade, F. E. M., Castell, C. D., Sáenz, O., Ortiz, G., Garay, M., Bossa, C. P. D., Lobo, J. L. Q., Vega, F. V., & Matiz, C. (2020). Manejo clínico de la enfermedad por coronavirus SARS-CoV-2. *Revista Colombiana de Neumología*, 32(1), 9-37. <https://doi.org/10.30789/rcneumologia.v32.n1.2020.501>
- Becerra-Muñoz, V. M., Núñez-Gil, I. J., Eid, C. M., Aguado, M. G., Romero, R., Huang, J., Mulet, A., Ugo, F., Rametta, F., Liebetrau, C., Aparisi, A., Fernández-Rozas, I., Viana-Llamas, M. C., Feltes, G., Pepe, M., Moreno-Rondón, L. A., Cerrato, E., Raposeiras-Roubín, S., Alfonso, E., & Gómez-Doblas, J. J. (2020). Clinical profile and predictors of in-hospital mortality among older patients admitted for COVID-19. *Age and Ageing*, afaa258. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa258>
- Boscolo, A., Sella, N., Lorenzoni, G., Pettenuzzo, T., Pasin, L., Pretto, C., Tocco, M., Tamburini, E., De Cassai, A., Rosi, P., Polati, E., Donadello, K., Gottin, L., De Rosa, S., Baratto, F., Toffoletto, F., Ranieri, V. M., Gregori, D., & Navalesi, P. (2021). Static compliance and driving pressure are associated with ICU mortality in intubated COVID-19 ARDS. *Critical Care*, 25, 263. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03667-6>
- Carriel, J., Muñoz-Jaramillo, R., Bolaños-Ladinez, O., Heredia-Villacreses, F., Menéndez-Sanchón, J., & Martín-Delgado, J. (s. f.). CURB-65 como predictor de mortalidad a 30 días en pacientes hospitalizados con COVID-19 en Ecuador: Estudio COVID-EC. *Revista Clínica Española*. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.10.001>

- Chacón-Cruzado, M. H., Parodi-Freyre, D., Runzer-Colmenares, F. M., Parodi-García, J. F., Rojas-Jaimes, J., De Noriega-Madalengoitia, J., Chacón-Cruzado, M. H., Parodi-Freyre, D., Runzer-Colmenares, F. M., Parodi-García, J. F., Rojas-Jaimes, J., & De Noriega-Madalengoitia, J. (2020). Riesgo de mortalidad según el índice de Charlson en comparación con el índice de fragilidad en pacientes adultos mayores del Centro Médico Naval entre los años 2010 al 2015. *Horizonte Médico (Lima)*, 20(4). <https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n4.09>
- Daza Arnedo, R., Aroca Martínez, G., Rico Fontalvo, J. E., Rey Vela, E., Pájaro Galvis, N., Salgado Montiel, L. G., Monterrosa Robles, M. C., Pérez Calvo, C., Portela Buelvas, K., Daza Arnedo, R., Aroca Martínez, G., Rico Fontalvo, J. E., Rey Vela, E., Pájaro Galvis, N., Salgado Montiel, L. G., Monterrosa Robles, M. C., Pérez Calvo, C., & Portela Buelvas, K. (2020). Terapias de purificación sanguínea en COVID-19. *Revista Colombiana de Nefrología*, 7, 285-296. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.supl.2.476>
- Díaz-Castrillón, F. J., & Toro-Montoya, A. I. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: El virus, la enfermedad y la pandemia. *Medicina y Laboratorio*, 24(3), 183-205. <https://doi.org/10.36384/01232576.268>
- Emanuel, E. J., Persad, G., Upshur, R., Thome, B., Parker, M., Glickman, A., Zhang, C., Boyle, C., Smith, M., & Phillips, J. P. (2020). Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2005114>
- Erturk Sengel, B., Tukenmez Tigen, E., Ilgin, C., Basari, T., Bedir, M., Odabasi, Z., & Korten, V. (2021). Application of CALL score for prediction of progression risk in patients with COVID-19 at university hospital in Turkey. *International Journal of Clinical Practice*, e14642. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14642>
- Escobar, G., Matta, J., Taype, W., Ayal, R., & Amado-Tineo, J. (2020). Características clínicoepidemiológicas de pacientes fallecidos por covid-19 en un hospital nacional de Lima, Perú. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 20, 14-19. <https://doi.org/10.25176/RFMH.v20i2.2940>
- Esteban Ronda, V., Ruiz Alcaraz, S., Ruiz Torregrosa, P., Giménez Suau, M., Nofuentes Pérez, E., León Ramírez, J. M., Andrés, M., Moreno-Pérez, O., Candela Blanes, A., Gil Carbonell, J., & Merino de Lucas, E. (2021). Aplicación de escalas pronósticas de gravedad en la neumonía por SARS-CoV-2. *Medicina Clinica*, 157(3), 99-105. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.01.002>
- Ferrando, C., Mellado-Artigas, R., Gea, A., Arruti, E., Aldecoa, C., Bordell, A., Adalia, R., Zattera, L., Ramasco, F., Monedero, P., Maseda, E., Martínez, A., Tamayo, G., Mercadal, J., Muñoz, G., Jacas, A., Ángeles, G., Castro, P., Hernández-Tejero, M., & Hernández-Sanz, M. L. (2020). Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: Estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. *Revista Española De Anestesiología Y Reanimación*, 67(8), 425-437. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.07.003>
- Grasselli, G., Tonetti, T., Protti, A., Langer, T., Girardis, M., Bellani, G., Laffey, J., Carrafiello, G., Carsana, L., Rizzuto, C., Zanella, A., Scaravilli, V., Pizzilli, G., Grieco, D. L., Di Meglio, L., de Pascale, G., Lanza, E., Monteduro, F., & Zompatori, M. (2020). Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: A multicentre prospective observational study. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 8(12), 1201-1208. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30370-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30370-2)
- Grifoni, E., Valoriani, A., Cei, F., Vannucchi, V., Moroni, F., Pelagatti, L., Tarquini, R., Landini, G., & Masotti, L. (2021). The CALL Score for Predicting Outcomes in Patients With COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, 72(1), 182-183. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa686>
- Gupta, S., Coca, S. G., Chan, L., Melamed, M. L., Brenner, S. K., Hayek, S. S., Sutherland, A., Puri, S., Srivastava, A., Leonberg-Yoo, A., Shehata, A. M., Flythe, J. E., Rashidi, A., Schenck, E. J., Goyal, N., Hedayati, S. S., Dy, R., Bansal, A., & Athavale, A. (2021). AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology*, 32(1), 161-176. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020060897>
- Hu, H., Kong, W., Yao, N., Qiu, Y., & Yao, R. (2021). Prognostic value of three rapid scoring scales and combined predictors for the assessment of patients with coronavirus disease 2019. *Nursing Open*, 10.1002/nop2.934. <https://doi.org/10.1002/nop2.934>
- Ji, D., Zhang, D., Xu, J., Chen, Z., Yang, T., Zhao, P., Chen, G., Cheng, G., Wang, Y., Bi, J., Tan, L., Lau, G., & Qin, E. (2020). Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. *Clinical Infectious Diseases*, 71(6), 1393-1399. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa414>
- Kamran, S. M., Mirza, Z.-H., Moeed, H. A., Naseem, A., Hussain, M., Fazal, I., Saeed, F., Alamgir, W., Saleem, S., & Riaz, S. (2020). CALL Score and RAS Score as Predictive Models for Coronavirus Disease 2019. *Cureus*, 12(11), e11368. <https://doi.org/10.7759/cureus.11368>

- Laluzza, A., Lora-Tamayo, J., de la Calle, C., Sayas-Catalán, J., Arrieta, E., Maestro, G., Mancheño-Losa, M., Marchán-López, Á., Díaz-Simón, R., García-García, R., Catalán, M., García-Reyne, A., de Miguel-Campo, B., & Lumberras, C. (2020). Utilidad de las escalas de sepsis para predecir el fallo respiratorio y la muerte en pacientes con COVID-19 fuera de las Unidades de Cuidados Intensivos. *Revista Clínica Española*.
<https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.10.004>
- López, M. G., Tarazona, A. S., Cruz-Vargas, J. A., López, M. G., Tarazona, A. S., & Cruz-Vargas, J. A. (2021). Distribución regional de mortalidad por Covid-19 en Perú. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 21(2), 326-334. <https://doi.org/10.25176/rfmh.v21i2.3721>
- Mjaess, G., Karam, A., Aoun, F., Albisinni, S., & Roumeguère, T. (2020). COVID-19 and the male susceptibility: The role of ACE2, TMPRSS2 and the androgen receptor. *Progrès En Urologie*, 30(10), 484-487.
<https://doi.org/10.1016/j.puro.2020.05.007>
- Prado Lozano, P. M., Cortés Colula, F., Delgado Nava, M., Fernández Macías Valadez, A., Luna Hernández, A. M., Mesinas Garrido, M., Velasco García Lascurain, F., Villeda Aguilar, M. de los Á., Ovando Morga, D. F., Prado Lozano, P. M., Cortés Colula, F., Delgado Nava, M., Fernández Macías Valadez, A., Luna Hernández, A. M., Mesinas Garrido, M., Velasco García Lascurain, F., Villeda Aguilar, M. de los Á., & Ovando Morga, D. F. (2021). Lesión renal aguda en COVID-19. Análisis en el Hospital Ángeles Mocel. *Acta médica Grupo Ángeles*, 19(2), 236-243. <https://doi.org/10.35366/100448>
- Prediletto, I., D'Antoni, L., Carbonara, P., Daniele, F., Dongilli, R., Flore, R., Pacilli, A. M. G., Pisani, L., Tomsa, C., Vega, M. L., Ranieri, V. M., Nava, S., & Palange, P. (2021). Standardizing PaO2 for PaCO2 in P/F ratio predicts in-hospital mortality in acute respiratory failure due to Covid-19: A pilot prospective study. *European Journal of Internal Medicine*, 92, 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.06.002>
- Rahman, S., Montero, M. T. V., Rowe, K., Kirton, R., & Kunik, F. (s. f.). Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: A review of current evidence. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 1-21. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1902303>
- Rodríguez, A., Moreno, G., Gómez, J., Carbonell, R., Picó-Plana, E., Benavent Bofill, C., Sánchez Parrilla, R., Trefler, S., Esteve Pitarch, E., Canadell, L., Teixido, X., Claverias, L., & Bodí, M. (2020). Infección grave por coronavirus SARS-CoV-2: Experiencia en un hospital de tercer nivel con pacientes afectados por COVID-19 durante la pandemia 2020. *Medicina Intensiva*, 44(9), 525-533. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.05.018>
- Rodríguez-Morales, A. J., Sánchez-Duque, J. A., Hernández Botero, S., Pérez-Díaz, C. E., Villamil-Gómez, W. E., Méndez, C. A., Verbanaz, S., Cimerman, S., Rodríguez-Enciso, H. D., Escalera-Antezana, J. P., Balbin-Ramon, G. J., Arteaga-Livias, K., Cvetkovic-Vega, A., Orduna, T., Savio-Larrea, E., Paniz-Mondolfi, A., Rodríguez-Morales, A. J., Sánchez-Duque, J. A., Hernández Botero, S., & Paniz-Mondolfi, A. (2020). Preparación y control de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en América Latina. *Acta Médica Peruana*, 37(1), 3-7. <https://doi.org/10.35663/amp.2020.371.909>
- Rodríguez-Morales, A., Núñez, D., Vega, S., Cimerman, S., Thormann, M., Sanabria, G., & Levy Hara, G. (2020). Consenso Panamericano para la Atención Basada en Evidencias de la Infección por SARS-CoV-2 y Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) – Asociación Panamericana de Infectología. 3, 1-5.
- Roy Torales, T. E., Peralta Giménez, R., González Aquino, L. A., Backer, W., Dias Camillo, I., Iltas Zapata, H. R., Bento Fretes, M. A., Rivas, P., Fouad El Safadi, D., Dahlem Silvestre, L., González, N., Gaete, V., Baruja, D., Villasanti Alvarenga, J., Garrigoza, M., Ramírez, A., Ferreira, R., Fetzer, M., Roy Torales, T. E., & Fetzer, M. (2019). *Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*, 6(2), 47-56. <https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2019.06.02.47-056>
- Sánchez, R. R., Balsalobre, E. L., & Peñas, M. del M. V. (2021). Factores pronósticos de gravedad de la infección por SARS-CoV-2. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, 2(2), 259-265. <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0069>
- Satici, C., Demirkol, M. A., Sargin Altunok, E., Gursay, B., Alkan, M., Kamat, S., Demirok, B., Surmeli, C. D., Calik, M., Cavus, Z., & Esatoglu, S. N. (2020). Performance of pneumonia severity index and CURB-65 in predicting 30-day mortality in patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*, 98, 84-89. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.038>
- Serra Valdés, M. Á. (2020). COVID-19. De la patogenia a la elevada mortalidad en el adulto mayor y con comorbilidades. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 19(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1729-519X2020000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es (Acceso marzo 2021).

- Seyed Hosseini, E., Riahi Kashani, N., Nikzad, H., Azadbakht, J., Hassani Bafrani, H., & Haddad Kashani, H. (2020). The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*, 551, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2020.08.011>
- Simón Domínguez, J. I., Simón Domínguez, N., & Reyes Núñez, M. A. (2020). Cómo estimar la letalidad del COVID-19. *Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, 67(1), 4-8. <https://doi.org/10.35366/93845>
- Tu, Y., Yang, P., Zhou, Y., Wen, X., Li, Q., Zhou, J., Wang, J., Hu, J., He, N., Wang, K., Wang, C., Tian, X., Luo, A., & Gao, F. (2021). Risk factors for mortality of critically ill patients with COVID-19 receiving invasive ventilation. *International journal of medical sciences*, 18(5), 1198–1206. <https://doi.org/10.7150/ijms.50039>