

La altura como factor asociado a mortalidad en pacientes COVID-19 en el Perú

High-altitude as factor associated with mortality in COVID-19 patients in Peru

Paola J. Pacheco-Fuentes^{1,a,c}, Gustavo Adolfo Vásquez-Tirado^{1,2,b,d}, Yhojar A. Pisfil-Farronay^{3,a,e} y Wilson M. Guzmán-Aguillar^{2,b,f}

¹Facultad de Medicina. Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.

²Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Docente de Trujillo, Trujillo, Perú.

³Emerge, Unidad de Investigación en Enfermedades y Cambio Climático. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima- Perú.

^aMédico Cirujano.

^bDoctor en Investigación Clínica y Traslacional.

^c<https://orcid.org/0000-0002-4220-2706>

^d<https://orcid.org/0000-0002-2109-6430>

^e<https://orcid.org/0000-0002-8863-0327>

^f<https://orcid.org/0000-0003-4973-7428>

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento: Autofinanciado.

Recibido: 14 de enero de 2024 / Aceptado: 18 de abril de 2024

Resumen

Introducción: En diciembre del 2019 se reportaron los primeros casos de neumonía atípica en Wuhan - China, a causa del virus SARS-CoV-2. En la población de altura, los mecanismos de adaptación a la condición ambiental hipóxica e hipobárica favorecerían la disminución de la mortalidad por COVID-19. **Objetivo:** Determinar si la altura es un factor asociado a mortalidad en pacientes con COVID-19 en el territorio peruano. **Materiales y Métodos:** Estudio de diseño de tipo ecológico analítico de base de datos secundaria. Medimos asociación con χ^2 y análisis multivariado con regresión logística simple y múltiple, controlando la edad, sexo, gravedad y comorbilidades con IC 95%. **Resultados:** Se analizaron los datos de 616.382 pacientes durante la segunda ola en 26 regiones del Perú (47,7% de sexo femenino y 52,3% de sexo masculino) siendo la edad promedio $42,7 \pm 18,2$ años. La comorbilidad más frecuente fue la enfermedad cardiovascular (4,5%), el síntoma más frecuente fue la tos (65,2 %). En el análisis bivariado la edad, sexo, grado de severidad y comorbilidades fueron significativas ($p < 0,001$; IC95%). Mediante regresión logística múltiple se observó que residir entre 2.000-3.000 y 4.000-5.000 m s.n.m. proporcionan 62 y 32 % menos probabilidad de muerte en comparación con la población que reside a menos de 1000 m s.n.m.; IC95% OR: 0,38 (0,36-0,40) y OR 0,68 (0,59-0,80), respectivamente. **Conclusión:** En la población peruana residir a más de 1.000 m s.n.m. constituye un factor de protección frente a la muerte por COVID-19.

Palabras clave: Altura; COVID-19; SARS-CoV-2; mortalidad; infecciones por coronavirus; pandemias (Fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Background: In December 2019 the first case of atypical pneumonia were reported in Wuhan-China due to SARS-CoV-2 virus. In the Andean population, adaptation mechanisms to hypoxic and hypobaric environmental condition would favor the decrease in mortality due to COVID-19. **Aim:** To determine whether altitude is a factor associated with mortality in COVID-19 patients in the Peruvian territory. **Methods:** Observational case-control study analyzing secondary database. We measured association with χ^2 and multivariate analysis with simple and multiple logistic regression controlling for age, sex, severity and comorbidities (95%CI). **Results:** We analyzed data from 616.382 patients during the second wave in 26 regions of Peru (47.7% female and 52.3% male) with an average age of 42.7 ± 18.2 years. The most frequent comorbidity was cardiovascular disease (4.5%), the most frequent symptom was cough (65.2%). In the bivariate analysis, age, sex, degree of severity and comorbidities were significant ($p < 0.001$; 95%CI). Multiple logistic regression showed that residing between 2,000-3,000 and 4,000-5,000 m a.s.l. provided a 62% and 32% lower probability of death compared to the population residing at less than 1,000 m a.s.l.; 95%CI OR: 0.38 (0.36-0.40) and OR 0.68 (0.59-0.80) respectively. **Conclusion:** In the Peruvian population, residing above 1,000 m a.s.l. is a protective factor against death from COVID-19.

Keywords: altitude; COVID-19; SARS-CoV-2; mortality; coronavirus infections; pandemics. (Source: MeSH NLM).

Correspondencia a:

Gustavo Adolfo Vásquez Tirado

Correo electrónico: gavit13@gmail.com

Introducción

En diciembre del 2019, se reportaron los primeros casos de neumonía atípica en Wuhan, en la provincia de Hubei- China¹. Posteriormente, el 30 de enero de 2020 la OMS declaró que el brote de la COVID-19 constituye una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII), logrando en tan solo dos meses declararse una pandemia^{2,3}. En el Perú, según los reportes del Ministerio de Salud (MINSA) que data hasta el 31 de marzo de 2023, debido a la COVID-19 se registraron un acumulado de 4.493.677 de contagios, teniendo en cuenta las reinfecciones y un acumulado de 219.812 fallecidos⁴.

Se ha descrito que, a grandes altitudes, la población en general ha desarrollado mecanismos de adaptación fisiológica debido a la condición ambiental hipóxica e hipobárica. Estos cambios sugieren mutaciones genéticas que fenotípicamente se expresan incrementando la concentración de hemoglobina, la circulación sanguínea (por el aumento de óxido nítrico), los volúmenes y capacidades pulmonares por el mayor desarrollo del área alveolar⁵⁻⁸.

También se ha descrito que en la altura existe una disminución sustancial de expresión del receptor de ECA2 (enzima convertidora de angiotensina tipo 2) que es la vía de entrada del SARS-CoV-2 a las células del sistema respiratorio; por lo tanto, se sugiere disminución de la virulencia⁹. Otras investigaciones mostraron resultados contradictorios, ya que ratas expuestas al 10% de oxígeno durante dos semanas mostraron un aumento en la expresión del gen y actividad de la ECA-2 y un aumento en la actividad de la Ang 1-7 (angiotensina 1-7) en el tejido pulmonar¹⁰.

Además, factores ambientales propios de la altura como la mayor radiación de luz ultravioleta, en especial UVB, actuaría como un esterilizador natural; sin embargo, el tiempo de exposición, la humedad, temperatura y el tipo de superficie jugarían un papel crucial^{9,11,12}.

De acuerdo con Seclén y cols.¹³, al evaluar datos secundarios, analizan la incidencia y mortalidad acumulada por COVID-19 en 25 regiones del Perú en base al piso altitudinal, encontrando una correlación inversa entre las tasas de incidencia acumulada y mortalidad respecto piso altitudinal. Por otro lado, Cárdenas y Nicolaou y cols.^{14,15} señalan que vivir a gran altura no es un factor protector contra la muerte por COVID-19. Por el contrario, Woolcott y Bergman identificaron una mayor incidencia acumulada de casos positivos y una tasa de mortalidad más alta de COVID-19 en varones que viven a más 2.000 m s.n.m.¹⁶.

Debido a las discrepancias en los resultados y conclusiones de diversos autores quienes señalan que altura es un factor protector, factor de riesgo o simplemente no encuentran asociación con la COVID-19, y conside-

rando que el diseño de estudio más frecuente disponible actualmente en la literatura es de tipo ecológico, es imprescindible estudiar de manera individual el grado de asociación entre la altura y la COVID-19 teniendo en cuenta que 7.860.228 de peruanos pertenecientes a la población andina viven a más 2.300 m s.n.m y representan 26,8% de toda la población. Así mismo, conocer la dinámica de la COVID-19 en diferentes estratos altitudinales y sus características generales podría abrir paso a futuras investigaciones en este campo. De tal manera, este estudio está destinado a determinar si la altura es un factor asociado de manera negativa o positiva a la mortalidad por COVID-19 mediante el análisis multivariado, controlando las posibles variables confundentes descritas en la literatura científica.

Materiales y Métodos

Diseño y población de estudio

Se realizó un diseño de tipo ecológico analítico de base de datos secundaria (BDD). La BDD es una Plataforma Nacional de Datos Abiertos de COVID-19 regentada por CDC MINSA Perú (Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades del Ministerio de Salud, Perú).

Los criterios de inclusión fueron aquellos pacientes con infección por COVID-19 confirmados por prueba antigénica, molecular (Rt-PCR) o serológica (CIE-10: U07.1 COVID-19, virus identificado) del territorio peruano durante el desarrollo de la segunda ola, periodo comprendido entre las semanas epidemiológicas 49 del 2020 y 31 del 2021 (29 de noviembre de 2020 hasta el 7 de agosto de 2021).

Así mismo, se utilizaron los siguientes criterios de exclusión: aquellos pacientes con datos incompletos en una o más variables recolectadas.

Variables

La variable *exposición* fue residir en la altura, medido en m s.n.m, (metros sobre el nivel del mar); para el análisis correspondiente esta variable fue categorizada en cinco grupos: 0-999, 1.000-1.999, 2.000-2.999; 3.000-3.999 y 4.000-5.000 m s.n.m.

La variable de *respuesta* fue la *mortalidad*, cuando un paciente murió a causa de la COVID-19.

La variable de exposición se obtuvo de la información del directorio nacional de centros poblados, censos nacionales 2017: XII de población, VII de vivienda y III de comunidades indígenas del INEI (Instituto Nacional de Estadística e Informática) con el código de ubicación geográfica (ubigeo) resultante de las altitudes promedio de los centros poblados.

Las covariables edad, sexo y comorbilidades (se regis-

tró solamente la presencia o ausencia de alguna de ellas, tales como Enfermedad cardiovascular [presencia del diagnóstico de hipertensión arterial, cardiopatía coronaria isquémica, insuficiencia cardíaca], Enfermedad renal [aludido a insuficiencia renal crónica], Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus, obesidad, VIH, neoplasia), fueron obtenidas mediante el registro directo de los datos por el personal médico capacitado a través de la ficha de investigación clínico-epidemiológica de COVID-19 CDC MINSA.

El grado de severidad fue establecido mediante la clasificación publicada en la resolución ministerial N°193-2020 de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú y se definió como caso leve a los pacientes COVID-19 positivo que tienen dos o más signos o síntomas: tos, malestar general, odinofagia, fiebre, entre otros; caso moderado a pacientes COVID-19 positivo que cumple con al menos un criterio de hospitalización: disnea, frecuencia respiratoria > 22 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno < 95%, alteración de la conciencia, *shock*, entre otros y caso grave a los pacientes COVID-19 positivo que requieren hospitalización en área de cuidados críticos¹⁷.

Además, calculamos la tasa de mortalidad cruda en base a la cantidad de muertes por altitud y la cantidad de personas que habitan dicha región, datos tomados del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) a través de su portal web que dispone de datos abiertos.

Procedimiento

Previo aprobación por el Comité de Bioética de la Universidad Privada Antenor Orrego, la base de datos del CDC MINSA se obtuvo mediante solicitud N°23-000609 presentada a la página web del portal de transparencia del gobierno peruano. Se recopilaron las variables de interés de la BDD.

De la población total de pacientes positivos para la COVID-19 se eliminaron los datos de los pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión y se obtuvo un total de 616.382 pacientes, de los cuales se realizó la clasificación para el grado severidad y se incluyeron los datos de altitudes promedio para cada distrito, información recopilada del directorio nacional de del INEI. Así mismo, se obtuvo el número de la población para establecer las tasas de mortalidad por macro-regiones (pacientes que murieron/ número total de la población multiplicado por 100.000).

Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron tabulados en una hoja de cálculo de Microsoft Excel, posteriormente fueron procesados en el *software* estadístico Stata versión 17.0®. Para el análisis descriptivo las variables cuantitativas fueron presentadas en medias y desviación estándar

(luego de valorarlas a través de la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov), las variables cualitativas se resumieron en frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). La asociación entre variables categóricas fue realizada mediante la prueba de Pearson (χ^2) con nivel de significancia de 5% ($p < 0,05$).

Para evaluar el riesgo de la variable exposición (altura) y la variable respuesta (mortalidad) se utilizó Odds ratio (OR) como medida de asociación, teniendo en cuenta el IC 95%. Finalmente, se realizó un análisis multivariado por regresión logística con todas aquellas variables con asociación estadística ($p < 0,05$) o clínica para determinar cuáles se comportaban realmente como variables asociadas a mortalidad, previamente evaluando que cumplieran supuestos como linealidad, multicolinealidad ($VIF > 10$), interacción.

Aspectos éticos

Se presentó el proyecto de investigación a la Universidad Privada Antenor Orrego y se obtuvo la aprobación mediante resolución N°0026-2023-FMEHU-UPAO. Posteriormente se obtuvo la aprobación y autorización para la ejecución por el Comité de Bioética mediante resolución N°0031-2023-UPAO. La base de datos no contiene datos que permitan la identificación de los pacientes hecho que garantiza la confidencialidad. Código de registro en PRISA: EI00003022.

Resultados

Se analizaron los datos de 898.252 pacientes positivos para la COVID-19 durante la segunda ola en las 26 regiones del Perú (29 de noviembre de 2020 hasta el 7 de agosto de 2021). Luego de depurar los datos de pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión correspondiente al 31,37% ($n = 281.870$) finalmente se obtuvo un total de 616.382 pacientes.

Al analizar las características generales sobre la población estudiada se evidenció que 47,7% ($n = 294.212$) pacientes fueron de sexo femenino y 52,3% ($n = 322.170$) de sexo masculino, siendo la edad promedio $42,7 \pm 18,2$ años.

La principal comorbilidad encontrada fue la enfermedad cardiovascular representando 4,5%. ($n = 27.596$), seguida de diabetes mellitus con 3,2% ($n = 19.780$) y obesidad con 3,1% ($n = 18.639$). Se pudo establecer que las comorbilidades ausentes en la población de estudio fueron la enfermedad cerebrovascular, síndrome de Down y receptores de trasplante por lo que fueron eliminadas del análisis (Tabla 1).

La mayor cantidad de pacientes residía a menos de 1 000 m s.n.m. representando 61,9% ($n = 381.985$) del total de la población de estudio; seguido de 18,4% ($n = 113.311$)

de residentes que vivía entre 3.000 y 4.000 m s.n.m. Así mismo, el síntoma más frecuente fue la tos con 65,2 % (n = 401.714) y el síntoma menos frecuente fue la disnea con 3,9 % (n = 24.595). En cuanto al grado de severidad se observó que 85% de la población desarrolló COVID-19 leve (n = 525.653), 14,2% COVID-19 moderado (n = 87.813) y 0,5% COVID-19 severo (n = 2.916) (Tabla 1).

La mayor tasa cruda de mortalidad se registró en la macro-región de Lima y Callao con 157 muertes por cada 100.000 habitantes y en la macro-región Norte con 131 muertes por cada 100.000 habitantes; así mismo la tasa de mortalidad fue mayor en la población que residía a menos de 1.000 m.s.n.m. con 146 muertes por cada 100.000 habitantes (Tabla 2).

Con respecto al sexo, se encontró que el sexo masculino es menos frecuente en los pacientes que fallecieron (7,8%) en comparación con los que no (92,2%); sin embargo, se comprobó que en los pacientes sobrevivientes, el sexo masculino es más frecuente con 25.393 pacientes comparado con el sexo femenino con 13.993 pacientes.

Además, en los casos se constató una edad media mayor con $65,2 \pm 0,7$ años respecto a los fallecidos donde se observó que la edad media fue de $41,1 \pm 0,2$. Con respecto al grado de severidad se encontró que la COVID-19 severa estuvo presente en 65,7% de los fallecidos en comparación con 34,3% de los sobrevivientes.

Al construir grupos de análisis de acuerdo a la altura, se evidenció que en los residentes a menos de 1.000 m s.n.m 8,2% pertenecían a los fallecidos comprado con 91, 8% en los sobrevivientes; esta población siguió siendo la más frecuente en los fallecidos con 31.417 pacientes.

Así mismo, se determinó que las covariables como sexo, edad, grado de severidad, altitud y comorbilidades estaban asociadas a la mortalidad por COVID-19; esta asociación es estadísticamente significativa ($p < 0,001$) por lo que se incluyeron en el análisis multivariado (Tabla 3).

En el análisis de asociación entre la variable exposición y la mortalidad por COVID-19 se presenta el modelo 1 de análisis bivariado entre las categorías de altura y mortalidad, se observó que residir a más de 1.000 m s.n.m constituye un factor de protección para muerte por COVID-19. Los pacientes que vivían entre 2.000 y 3.000 m s.n.m. tenían 68% menos probabilidad de morir respecto a la población que vivían a menos de 1 000 m.s.n.m. siendo esta relación estadísticamente significativa: OR: 0,32 ($p < 0,001$ IC 95% 0,31-0,34). Así mismo, se presenta un segundo modelo de análisis multivariado, previa evaluación de supuestos (observaciones independientes, ausencia de interacciones entre variables, ausencia de multicolinealidad al tener todas las variables VIF < 10), ajustado por las variables intervinientes que permitió determinar que las poblaciones que residen entre 2.000 y 3.000 m s.n.m. y 4.000 a 5.000 m s.n.m. tienen

Tabla 1. Características generales de los pacientes con COVID-19 durante la segunda ola en 26 regiones del Perú (n = 616.382).

Características	n (%)
Sexo	
Femenino	294.212 (47,7)
Masculino	322.170 (52,3)
Edad (años) ^a	42,7 ± 18,2
Severidad de COVID-19	
Leve	525.653 (85,3)
Moderado	87.813 (14,2)
Severo	2 916 (0,5)
Comorbilidades	
Enfermedad cardiovascular	27.596 (4,5)
Enfermedad renal	1.765 (0,3)
EPOC	1.777 (0,3)
Diabetes mellitus	19.780 (3,2)
Obesidad	18.639 (3,1)
Infección por VIH	597 (0,1)
Neoplasia	1.760 (0,3)
Altitud (msnm)	
0 a 999 msnm	381.985 (61,9)
> 1.000 a 1.999 msnm	32.585 (5,3)
> 2.000 a 2.999 msnm	82.542 (13,5)
> 3.000 a 3.999 msnm	113.311 (18,4)
> 4.000 a 5.000 msnm	5.959 (0,9)
Síntomas principales	
Tos	401.714 (65,2)
Odinofagia	332.052 (53,9)
Congestión nasal	183.472 (29,8)
Fiebre	251.730 (40,8)
Disnea	24.595 (3,9)
Defunciones	
No	576.996 (93,6)
Si	39.386 (6,4)

^aMedia ± desviación estándar. Fuentes: Base de datos de CDC MINSA: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades; Directorio nacional de centros poblados, censos nacionales 2017: XII de población, VII de vivienda y III de comunidades indígenas del INEI.

Tabla 2. Tasa cruda de mortalidad de los pacientes con COVID-19 durante la segunda ola en 26 regiones del Perú (n = 616.382)

Características	Número de defunciones	Población total (INEI) ^a	Tasa de mortalidad (por 100,000 personas)
Altitud (msnm)			
0 a 999 msnm	31.417	21.504.788	146,09
> 1.000 a 1.999 msnm	962	1.315.172	73,15
> 2.000 a 2.999 msnm	2.308	3.699.279.6	62,39
> 3.000 a 3.999 msnm	4. 480	5.244.981	85,41
> 4.000 a 5.000 msnm	219	302.886	72,30
Macro-región			
Lima y Callao	17.850	11.344.477	157,35
Centro	5.916	5.052.429	117,09
Norte	10.564	8.054.725	131,15
Oriente	1.539	2.846.222	54,07
Sur	3.517	4.769.252	73,74

^aInstituto Nacional de Estadística e Informática. Fuentes: Base de datos de CDC MINSA: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades; Directorio nacional de centros poblados, censos nacionales 2017: XII de población, VII de vivienda y III de comunidades indígenas del INEI.

Tabla 3. Características clínicas y altitud de pacientes con respecto a la mortalidad por COVID-19 en 26 regiones del Perú, durante la segunda ola (n = 616.382)

Características	Defunciones		p
	(No) n = 576.996 (93,6%)	(Si) n = 39.386 (6,4%)	
Sexo			< 0,001
Femenino	280.219 (95,2)	13.993 (4,8)	
Masculino	296.777 (92,1)	25.393 (7,8)	
Edad (años)	41,1 ± 0,2	65,2 ± 0,7	< 0,001
Severidad de COVID-19			< 0,001
Leve	510.167 (97,1)	15.486 (2,9)	
Moderado	65.828 (74,9)	21.985 (25,1)	
Severo	1.001 (34,3)	1.915 (65,7)	
Altitud (msnm)			< 0,001
0 a 999 msnm	350.568 (91,8)	31.417 (8,2)	
> 1.000 a 1.999 msnm	31.623 (97,1)	962 (2,9)	
> 2.000 a 2.999 msnm	80.234 (97,2)	2.308 (2,8)	
> 3.000 a 3.999 msnm	108.831 (96,1)	4.480 (3,9)	
> 4.000 a 5.000 msnm	5.740 (96,3)	219 (3,7)	
Comorbilidades			
Enfermedad cardiovascular	20.034 (72,6)	7.562 (27,4)	< 0,001
Enfermedad renal	1.058 (59,9)	707 (40,1)	< 0,001
Enfermedad pulmonar	1.258 (70,8)	519 (29,2)	< 0,001
Diabetes mellitus	14.852 (75,1)	4.928 (24,9)	< 0,001
Obesidad	14.932 (80,1)	3.707 (19,9)	< 0,001
Infección por VIH	499 (83,6)	98 (16,4)	< 0,001
Neoplasia	1.299 (73,8)	461 (26,2)	< 0,001

Variables numéricas (edad): Media ± desviación estándar; T-Student. Variables categóricas (sexo, gravedad COVID-19, altitud, comorbilidades): n (%); Chi². Fuentes: Base de datos de CDC MINSA: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades; Directorio nacional de centros poblados, censos nacionales 2017: XII de población, VII de vivienda y III de comunidades indígenas del INEI.

Tabla 4. Asociación entre la mortalidad por COVID-19 y la altura en 26 regiones del Perú, durante la segunda ola. Análisis bivariado y multivariado (n = 616.382)

Características	ORc	Análisis bivariado IC 95%	p	OR	Modelo 1 ^a IC 95%	p	OR	Modelo 2 ^b IC 95%	p
Altitud (msnm)									
0 a 1.000 msnm	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-
> 1.000 a 2.000 msnm	0,34	0,32 - 0,36	< 0,001	0,34	0,32 - 0,36	< 0,001	0,40	0,37 - 0,43	< 0,001
> 2.000 a 3.000 msnm	0,32	0,31 - 0,33	< 0,001	0,32	0,31 - 0,33	< 0,001	0,38	0,36 - 0,40	< 0,001
> 3.000 a 4.000 msnm	0,46	0,44 - 0,47	< 0,001	0,46	0,44 - 0,47	< 0,001	0,53	0,51 - 0,55	< 0,001
> 4.000 a 5.000 msnm	0,43	0,37 - 0,49	< 0,001	0,43	0,37 - 0,49	< 0,001	0,68	0,59 - 0,80	< 0,001
Sexo									
Femenino	Ref.	-	-	-	-	-	Ref.	-	-
Masculino	1,71	1,68 - 1,75	< 0,001	-	-	-	1,61	1,57 - 1,66	< 0,001
Edad (años)	1,081	1,080 - 1,082	< 0,001	-	-	-	1,077	1,076 - 1,078	< 0,001
Gravedad de COVID-19									
Leve	Ref.	-	-	-	-	-	Ref.	-	-
Moderado	11,00	10,76 - 11,23	< 0,001	-	-	-	6,93	6,76 - 7,10	< 0,001
Severo	63,02	58,3 - 68,20	< 0,001	-	-	-	53,01	48,46 - 58,00	< 0,001
Comorbilidades							Ref.	-	-
Enfermedad cardiovascular	6,61	6,42 - 6,80	< 0,001	-	-	-	1,25	1,21 - 1,30	< 0,001
Enfermedad renal	9,95	9,04 - 10,95	< 0,001	-	-	-	2,30	2,03 - 2,61	< 0,001
EPOC	6,11	5,51 - 6,77	< 0,001	-	-	-	1,17	1,02 - 1,33	< 0,001
Diabetes mellitus	5,41	5,23 - 5,59	< 0,001	-	-	-	1,67	1,60 - 1,74	< 0,001
Obesidad	3,91	3,77 - 4,06	< 0,001	-	-	-	2,98	2,84 - 3,13	< 0,001
Infección por VIH	2,88	2,31 - 3,56	< 0,001	-	-	-	2,48	1,89 - 3,25	< 0,001
Neoplasia	5,25	4,71 - 5,84	< 0,001	-	-	-	1,79	1,56 - 2,05	< 0,001

^aAjustado por altitud, ^bAjustado por sexo, edad, gravedad de la COVID-19 y comorbilidades. ORc: Odds Ratio crudo; OR: Odds Ratio (ajustado), IC 95%: Intervalo de confianza al 95%. Base de datos de CDC MINSa: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades; Directorio nacional de centros poblados, censos nacionales 2017: XII de población, VII de vivienda y III de comunidades indígenas del INEI.

entre 62 y 32% menos probabilidad de muerte frente a la población que reside a menos de 1 000 m s.n.m. con OR: 0,38 (IC95% 0,36-0,40) y OR 0,68 (IC 95% 0,59-0,80), respectivamente (Tabla 4).

Además, se encontró que el sexo masculino tenía 1,61 veces más probabilidad de desarrollar el efecto adverso en comparación con el sexo femenino, siendo esta asociación estadísticamente significativa OR: 1,61 (IC 95% 1,57-1,66). Los pacientes que desarrollaron COVID-19 severo tuvieron 53,01 veces más probabilidad de morir en comparación con los pacientes con COVID-19 leve (IC 95% 48,46 - 58,00). En cuanto a las comorbilidades se demostró que la enfermedad renal, obesidad e infección por VIH tuvieron respectivamente 2,30; 2,98 y 2,48 más riesgo de morir a causa de COVID-19, siendo esta relación estadísticamente significativa (IC 95% 2,03-2,61; 2,84-3,13 y 1,89-3,25). (Tabla 4).

Discusión

En nuestra investigación, al evaluar la altura y su asociación con la mortalidad por COVID-19 controlando los principales factores de confusión en una población amplia, incluyendo más de medio millón de pacientes durante la segunda ola, encontramos que la altura se comporta como un factor protector cuando se evalúa la residencia sobre los 1.000 m s.n.m., teniendo no solo tasas de mortalidad menores, sino mostrando 32 hasta 62% menos riesgo de morir ($p < 0,001$), hallazgo respaldado por algunos estudios. De acuerdo con Thomson y cols.¹⁸, quienes observan un fuerte efecto protector de la altitud mayor a 2.500 m s.n.m. para mortalidad por COVID-19, así mismo señala que este factor de protección es inversamente proporcional a la hipercolesterolemia, hipertensión arterial y a la actividad migratoria por ruta terrestre; sin embargo,

debemos tener en cuenta el diseño longitudinal del estudio y por lo tanto, los resultados podrían no ser comparables.

En dos estudios realizados en Ecuador, país ubicado geográficamente al noroeste del continente americano y que forma parte de población andina, al igual que la población de nuestro estudio, hace propicia la comparación. Ambos estudios de cohorte mostraron asociaciones significativas entre altitud y mortalidad^{19,20}.

Los estudios realizados por Nicolaou y cols.¹⁵, en la población peruana y Burtcher²¹ en población alpina austriaca, señalan que vivir a más de 1.000 m s.n.m. no confiere menor mortalidad frente a la COVID-19 o no existe diferencias; sin embargo, estas conclusiones se realizan en base a tasas de mortalidad acumulativas y crudas, más no en medidas de asociación.

Por otro lado, Martínez-Briceño y cols.²², quien realizó un estudio ecológico en México, ajustando factores de confusión como densidad poblacional, condiciones clínicas y delimitaciones del área geográfica, señala que las mujeres que viven a más de 2.500 y hombres a más de 2.000 m s.n.m. tienen mayor riesgo de morir por COVID-19.

Se debe destacar que la mayoría de los estudios disponibles en la literatura científica actual, al igual que el nuestro, evalúan tasas de letalidad, tasas de mortalidad (acumulativas y crudas) y prevalencias debido al diseño ecológico; por tanto, no han mostrado el comportamiento de factores confundentes, a diferencia del nuestro donde al tener las variables reportadas a nivel individual es posible controlar factores de confusión tales como comorbilidades y gravedad de la enfermedad.

En nuestro estudio es importante destacar que el factor de protección es dinámico de acuerdo a los rangos altitudinales estudiados, debido a que se observa que vivir entre 3.000 y 4.000 m s.n.m. tiene un factor de protección mayor respecto al grupo de 4.000 - 5.000 m s.n.m., este último grupo pertenecientes a la región natural Puna y Janca. Esta dinámica, probablemente se debe a las condiciones climatológicas extremas, así como el menor acceso a servicios de salud y la menor concentración de centros poblados, representando respectivamente el 0,04% y 1,5% de la población total²³.

Además, este fenómeno tendría origen en el HIF-1 α (factor inducible por la hipoxia tipo 1-alfa) que en condiciones de hipoxia hipobárica incrementa la expresión de la ECA-1 y disminuye la ECA-2 limitando la infección; a la vez esta molécula podría disminuir la defensa inmune antiviral provocando cuadros más graves, lo que sugiere un mosaismo genético de efectos opuestos; se debe tener en cuenta que los estudios se han llevado a cabo *in vitro* y depende de los tipos celulares elegidos y de la duración de la hipoxia²⁴.

En cuanto a la tasa de mortalidad cruda, se pudo ver en los resultados que estas fueron mayores en poblaciones

que residían a menos de 1.000 m s.n.m., con una tasa de 146 muertes por cada 100.000 habitantes, lo que refuerza lo encontrado por Valero y cols.²⁵, Burtcher y cols.²¹, Bridgman y cols.²⁶, Jibaja y cols.¹⁹ y Simbaña-Rivera²⁰ y cols., quienes observaron que las grandes altitudes o alturas mayor a 1.000 - 1.500 m s.n.m. se asociaban a mejor supervivencia, menor ingreso hospitalario o cortas estadías en UCI. Además, Simbaña y cols.²⁰, refiere que esta asociación es mayor en pacientes sin comorbilidades; sin embargo, se involucra un sesgo de información relevante, ya que se trata de tasas aparentemente crudas, por lo que es imposible asumir que son mayores solo porque están relacionadas a cierta altura.

En el estudio peruano, elaborado por Nicolaou y cols.¹⁵, encontraron que el número de muertes fue mayor en las regiones costeras y no se comprobó asociación consistente entre la altitud y la mortalidad por encima de los 500 m s.n.m.; otros estudios como el de Rodríguez y cols.²⁷, refirieron que la hipoxemia y el incremento de algunos marcadores inflamatorios son pilares importantes que se asocian a mortalidad en las grandes alturas. En Bogotá, Galindo y cols.²⁸ encontraron que la mortalidad fue similar en grandes o bajas alturas. Por otro lado, una de las teorías que se han visto asociadas a la mortalidad en las alturas, es la baja tasa de transmisión, como lo encontrado por Arias-Reyes y cols.⁹.

Las diferencias encontradas en varios estudios probablemente se vean afectadas por el tipo de región, la población, el sesgo de datos e incluso por factores meteorológicos; lo que explicaría la gran controversia en la causalidad de muertes en las diferentes altitudes de los diferentes países. Algunos investigadores refieren que la influencia de factores como la contaminación de la atmósfera, exposición a rayos UV y temperatura media podrían ser influyentes en la gravedad de COVID-19.

Según los resultados obtenidos, se pudo evidenciar en el estudio que la edad media fue de $42,7 \pm 18,2$ años, lo que difiere de las muestras estudiadas por Rodríguez y cols.²⁷, Jibaja y cols.¹⁹, Nicolaou y cols.¹⁵ y Simbaña y cols.²⁰, donde la edad promedio fueron de 58 a 60 años. Por otro lado, en la mayoría de estudios, los pacientes infectados fueron predominantemente hombres, lo que es explicado con la teoría fisiológica que menciona al receptor ACE-2 como clave en las infecciones por COVID-19. Este receptor es principalmente expresado en el género masculino²⁹. La testosterona actuaría facilitando el ingreso del virus a la célula diana a través de ACE-2 y TMPRSS2 e incrementando la prevalencia de infección en los varones; no obstante, la testosterona protege contra la respuesta inflamatoria desregulada y de esta manera impediría desarrollar formas graves de la enfermedad³⁰.

En nuestro estudio se pudo observar que las principales comorbilidades son las enfermedades cardiovasculares con 4,5%, seguida de diabetes mellitus con 3,1%, lo que se

asemeja por lo encontrado por Rodriguez y cols.²⁷, Jibaja y cols.¹⁹, Simbaña y cols.²⁰ y Galindo y cols.²⁸, siendo la principal comorbilidad la hipertensión arterial; esto se puede deber a que en la fisiopatogenia de la infección por SARS-CoV-2 y la hipertensión arterial expresan similares receptores, la cual los hace más propensos a la infección y gravedad de la enfermedad por COVID-19^{31,32}.

El síntoma más frecuente fue la tos con una prevalencia de 65,2% en los pacientes estudiados, lo que se asemeja a lo encontrado por Jibaja y cols.¹⁹, donde la tos junto con la fiebre fueron los signos clínicos más frecuentes; además, en dicho estudio se pudo observar que la anosmia fue menos prevalente en los pacientes que vivían a grandes alturas. En cuanto a la anosmia, es un dato interesante, pero contradictorio hasta la actualidad; en algunos estudios refieren que era signo predictor de gravedad, donde había menor probabilidad de complicaciones mientras que otros estudios lo contradicen³³.

Por otro lado, en algunos estudios se señala que la altura es predictor de supervivencia y asociada a la ausencia de anosmia en los pacientes^{34,35}, tal como se vio en el estudio de Jibaja M y cols.¹⁹.

La limitación principal de nuestro estudio recae en la base de datos que utilizamos para el análisis, debido a la ausencia de información de los pacientes como el tratamiento que recibieron, hecho que podría incurrir en un sesgo de información; sin embargo, se podría asumir que de acuerdo a la gravedad del paciente todos fueron manejados sin distinciones por las recomendaciones propuestas por el MINSA con el objetivo de reducir los casos graves en el primer, segundo y tercer nivel de atención¹⁷.

También es importante aclarar que debido a que la información se toma a nivel agregado, tomado de BDD, puede haber subregistro, además de no ser factible compararse a nivel individual y no poder comparar poblaciones/regiones/años entre sí, al no ser posible ajustarse por algunas variables de confusión como la edad, sexo, etc.

A pesar de las limitaciones descritas, nuestro estudio establece el análisis en una línea de tiempo definida, segunda ola, donde las condiciones de registro, diagnóstico y manejo de pacientes fueron similares en todo el Perú, además de controlar variables importantes como gravedad y comorbilidades ausentes en otros estudios. Así mismo, el estudio realizado en una población tan robusta, 616.382 peruanos, nos podría permitir la validez externa. Finalmente, el territorio peruano al contener un amplio rango de altitudes proporciona una mejor precisión geográfica para el análisis.

En conclusión, en la población del territorio peruano residir en la altura, más de 1.000 m s.n.m., confiere un factor de protección frente a la muerte por COVID-19.

Este resultado nos permitiría individualizar el manejo de la COVID-19 en este grupo poblacional y ampliar el campo de investigación en aclimatación fisiológica en pacientes a nivel del mar con factores de riesgo. Por otra parte, se recomienda efectuar futuras investigaciones que analicen la dinámica de la enfermedad en nuevas líneas de tiempo definidas, considerando las variables de confusión propuestas por el presente estudio, además de incluir las etapas de vacunación, así como el tipo de vacuna y el número de dosis recibidas de modo que garanticen la inmunidad de rebaño.

Referencias bibliográficas

- 1.- Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, Yu ACS, Yim AKY, Chan AKC, et al. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021; 19 (7): 877-88. doi:10.1080/14787210.2021.1863146.
- 2.- Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021; 14 (5): 601-21. doi:10.1080/17512433.2021.1902303.
- 3.- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A multibasic cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. *Mol Cell*. 2020; 78 (4): 779-84.e5. doi:10.1016/j.molcel.2020.04.022.
- 4.- Ministerio de Salud [Internet]. Lima: Sala Situacional COVID-19 Perú; 2023 [citado el 4 de mayo de 2023]. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp.
- 5.- Basak N, Thangaraj K. High-altitude adaptation: role of genetic and epigenetic factors. *J Biosci*. 2021; 46 (4): 107. doi:10.1007/s12038-021-00228-5.
- 6.- Beall CM. Andean, Tibetan, and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Integr Comp Biol*. 2006; 46 (1): 18-24. doi:10.1093/icb/icj004.
- 7.- Talaminos-Barroso A, Roa-Romero LM, Ortega-Ruiz F, Cejudo-Ramos P, Márquez-Martin E, Reina-Tosina J. Effects of genetics and altitude on lung function. *Clin Respir J*. 2021; 15 (3): 247-56. doi:10.1111/crj.13300.
- 8.- Beall CM, Laskowski D, Erzurum SC. Nitric oxide in adaptation to altitude. *Free Radic Biol Med*. 2012; 52 (7): 1123-34. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2011.12.028.
- 9.- Arias-Reyes C, Carvajal-Rodriguez F, Poma-Machicao L, Aliaga-Raduán F, Marques DA, Zubieta-DeUrioste N, et al. Decreased incidence, virus transmission capacity, and severity of COVID-19 at altitude on the American continent. Verdonck K, editor. *PLoS One*. 2021; 16 (3): e0237294. doi:10.1371/journal.pone.0237294.
- 10.- Hampl V, Herget J, Bíbová J, Baňasová A, Husková Z, Vaňourková Z, et al. Intrapulmonary activation of the angiotensin-converting enzyme type 2/angiotensin 1-7/G-protein-coupled mas receptor axis attenuates pulmonary hypertension in ren-2 transgenic rats exposed to chronic hypoxia. *Physiol Res*. 2015; 25-38. doi:10.33549/physiolres.932861.
- 11.- Storm N, McKay LGA, Downs SN, Johnson RI, Birru D, De Samber M, et al. Rapid and complete inactivation of SARS-CoV-2 by ultraviolet-C irradiation. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 22421. doi:10.1038/s41598-020-79600-8.
- 12.- Biasin M, Bianco A, Pareschi G, Cavalleri A, Cavatorta C, Fenizia C, et al. UV-C irradiation is highly effective in inactivating SARS-CoV-2 replication. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 6260. doi:10.1038/s41598-021-85425-w.

- 13.- Seclén SN, Nunez-Robles E, Yovera-Aldana M, Arias- Chumpitaz A. Incidence of COVID-19 infection and prevalence of diabetes, obesity and hypertension according to altitude in Peruvian population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 169: 108463. doi:10.1016/j.diabres.2020.108463
- 14.- Cárdenas Zavala LS. Relación estadística de la infección con SARS-CoV-2, y la mortalidad por COVID-19 con la edad y sexo en pobladores residentes a diferentes alturas [Tesis de pregrado]. Lima: Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2021. Disponible en: https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/10054/Relacion_CardenasZavala_Laura.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- 15.- Nicolaou L, Steinberg A, Carrillo-Larco RM, Hartinger S, Lescano AG, Checkley W. Living at high altitude and COVID-19 mortality in Peru. *High Alt Med Biol.* 2022; 23(2): 146–58. doi:10.1089/ham.2021.0149. 2020; 21 (4): 409-16.
- 16.- Woolcott O, Bergman R. Mortality attributed to COVID-19 in high-altitude populations. *High Alt Med Biol.* 2020; 21 (4): 409-16. doi: 10.1089/ham.2020.0098.
- 17.- Ministerio de Salud. Prevención, Diagnóstico y tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú. Resolución Ministerial N.º 193-2020-MINSA [Internet]. Lima: Plataforma digital única del Estado Peruano [citado el 4 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/473575-193-2020-minsa>
- 18.- Thomson TM, Casas F, Guerrero HA, Figueroa-Mujica R, Villafuerte FC, Machicado C. Potential protective effect from COVID-19 conferred by altitude: a longitudinal analysis in Peru during full lockdown. *High Alt Med Biol.* 2021; 22 (2): 209–24. doi:10.1089/ham.2020.0202.
- 19.- Jibaja M, Roldan-Vasquez E, Rello J, Shen H, Maldonado N, Grunauer M, et al. Effect of high altitude on the survival of COVID-19 patients in Intensive Care Unit: a cohort study. *J Intensive Care Med.* 2022; 37 (9): 1265–73. doi:10.1177/08850666221099827.
- 20.- Simbaña-Rivera K, Jaramillo PRM, Silva JVV, Gómez-Barreno L, Campoverde ABV, Novillo Cevallos JF, et al. High-altitude is associated with better short-term survival in critically ill COVID-19 patients admitted to the ICU. *Bruns DR, editor. PLoS One.* 2022; 17 (3): e0262423. doi:10.1371/journal.pone.0262423.
- 21.- Burtcher J, Millet GP, Leitner B, Burtcher M. Health benefits of residence at moderate altitude do not reduce COVID-19 mortality. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19 (23): 16074. doi:10.3390/ijerph192316074.
- 22.- Martínez-Briseño D, Pérez-Padilla R, Fernández-Plata R, Castillejos-López M, Higuera-Iglesias AL. The impact of altitude on mortality rates from COVID-19 in Mexico. *Arch Bronconeumol.* 2022; 58 (12): 830-3. doi:10.1016/j.arbres.2022.03.022.
- 23.- INEI. Directorio Nacional de Centros Poblados. Censos Nacionales 2017 [Internet]. Lima: Directorio Nacional de Centros Poblados, que constituye un producto de los Censos Nacionales 2017: XII de Población, VII de Vivienda y III de Comunidades Indígenas. [citado el 4 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1541/index.htm
- 24.- Devaux CA, Raoult D. The impact of COVID-19 on populations living at high altitude: role of hypoxia-inducible factors (HIFs) signaling pathway in SARS-CoV-2 infection and replication. *Front Physiol.* 2022; 13: 960308. doi:10.3389/fphys.2022.960308.
- 25.- Valero C, Barba R, Riancho JA, Santurtún A. Influence of meteorological factors on the severity of COVID-19 in Spain: Observational ecological study. *Med Clínica Engl Ed.* 2023; 160 (8): 327-32. doi:10.1016/j.medcle.2022.08.028.
- 26.- Bridgman C, Gerken J, Vincent J, Brooks AE, Zapata I. Revisiting the COVID-19 fatality rate and altitude association through a comprehensive analysis. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 18048. doi:10.1038/s41598-022-21787-z.
- 27.- Rodríguez Lima DR, Pinzón Rondón ÁM, Rubio Ramos C, Pinilla Rojas DI, Niño Orrego MJ, Díaz Quiroz MA, et al. Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 at high altitude: a cohort of 5161 patients in Bogotá, Colombia. *Int J Emerg Med.* 2022; 15 (1): 22. doi:10.1186/s12245-022-00426-4.
- 28.- Galindo JL, Lutz JR, Izquierdo MA, Parra K, Prieto LM, Carrillo JA. Characteristics and clinical course of adult inpatients with SARS-CoV-2 pneumonia at high altitude. Charbonney E, editor. *Can Respir J.* 2021; 2021: 1-9. doi:10.1155/2021/5590879
- 29.- Al-Benna S. Angiotensin-converting enzyme 2 gene expression in human male urological tissues: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *Afr J Urol.* 2021; 27 (1): 89. doi:10.1186/s12301-021-00192-4
- 30.- Auerbach JM, Khera M. Testosterone's role in COVID-19. *J Sex Med.* 2021; 18 (5): 843-8. doi:10.1016/j.jsxm.2021.03.004.
- 31.- Giralt-Herrera A, Rojas-Velázquez JM, Leiva-Enriquez J. Relación entre COVID-19 e hipertensión arterial. *Rev Habana Cienc Méd.* 2020; 19 (2): e_3246. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3246>
- 32.- Mateos EA. Assembling the physiopathology puzzle of COVID-19. *An Fac Cienc Médicas Asunción.* 2020; 53 (2): 105-26. doi:10.18004/anales/2020.053.02.105.
- 33.- Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and anosmia: a review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol.* 2020; 41 (5): 102581. doi:10.1016/j.amjoto.2020.102581.
- 34.- Sepúlveda C V, Waissbluth A S, González G C. Anosmia y enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): ¿Qué debemos saber? *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello.* 2020; 80 (2): 247-58. doi:10.4067/S0718-48162020000200247.
- 35.- Mercier J, Osman M, Bouiller K, Tipirdamaz C, Gendrin V, Chirouze C, et al. Olfactory dysfunction in COVID-19, new insights from a cohort of 353 patients: The ANOSVID study. *J Med Virol.* 2022; 94 (10): 4762-75. doi:10.1002/jmv.27918.