

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional / Canchucaja-Bendezú M, Chavez-Alva V, Huaccho-Rojas J, Quiñones-Laveriano DM. Comparación de las tasas de letalidad por covid-19 en zonas con altitud elevada en Perú. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 26 de junio de 2023 [citado 26 de junio de 2023];16(1). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2023.161.1890](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.161.1890)

Recibido / 22/02/2023

Aceptado / 16/05/2023

Publicación en Línea / 26/06/2023



Comparación de las tasas de letalidad por covid-19 en zonas con altitud elevada en Perú

Comparison of covid-19 case fatality rates in high altitude areas in Peru

Milagros Canchucaya-Bendezú^{1,a}, Verna Chavez-Alva^{1,a}, Juan Huaccho-Rojas^{1,b},
Dante M. Quiñones-Laveriano^{1,c}

1. Universidad Científica del Sur. Lima, Perú

a. Estudiante de Medicina Humana

b. Médico Cirujano, Profesor Investigador

c. Médico Cirujano, Magister en medicina

ORCID:

1. Milagros Canchucaya Bendezú 100029316@cientifica.edu.pe
<https://orcid.org/0000-0001-5670-7142>
2. Verna Chavez Alva 100028240@cientifica.edu.pe
<https://orcid.org/0000-0002-5594-5998>
3. Juan Huaccho Rojas jhuaccho.md@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-3902-3520>
4. Dante Quiñones Laveriano dante.quinones@outlook.com
<https://orcid.org/0000-0002-1129-1427>

Correspondencia:

Milagros Canchucaya Bendezú

100029316@cientifica.edu.pe

Financiamiento: esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Declaración de competencia de intereses: todos los autores declaran no tener intereses competitivos relevantes.

Contribución de los autores:

Milagros Canchucaya-Bendezú: Conceptualización, Investigación, Metodología, Redacción: borrador original, Redacción: revisión y edición.

Verna Chavez-Alva: Conceptualización, Investigación, Redacción borrador original.

Dante Quiñones-Laveriano: Conceptualización, Investigación, curación de datos, Análisis formal, revisión y edición.

Juan Huaccho-Rojas: Conceptualización, Investigación, curación de datos, Análisis formal, revisión y edición.

RESUMEN:

Introducción. La infección por COVID-19 en distritos de altitud elevada ha sido motivo de estudio para varios investigadores ya que la incidencia y la capacidad de transmisión de este virus es menor a mayor altitud. **Objetivo:** Comparar la letalidad de COVID-19 a diferentes alturas en diferentes distritos del Perú. **Material y Métodos.** Realizamos un estudio observacional descriptivo secundario en base de datos del Ministerio de Salud, tomamos como unidad de análisis 1874 distritos del Perú, tomando como variable dependiente la tasa de letalidad. En nuestro principal análisis, desarrollamos una regresión lineal cruda y ajustada a cofactores entre tasa de letalidad de COVID-19 por millón de habitantes y altitud de residencia de los distritos del Perú, asimismo realizamos dos análisis de sensibilidad, con la finalidad de brindar diferentes enfoques al problema, adicionando dos modelos de regresión multivariada a manera de análisis de sensibilidad, todos los análisis fueron estimados de manera cruda y ajustada, con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%). **Resultados.** La tasa de letalidad promedio de cada distrito ubicado a menos de 1500 m.s.n.m fue de 415,49% por cada cien mil habitantes, mientras que a más de 3500 m.s.n.m, disminuye a casi la mitad. Sin embargo, al realizar el análisis ajustado por confusores, densidad poblacional y quintil de pobreza, se observó que no existía diferencia estadísticamente significativa ($p=0.359$). **Conclusión.** Nuestros hallazgos muestran que si bien a mayor altitud sobre el nivel del mar, existe menor tasa de letalidad, este valor no se atribuye netamente a la altura.

Palabras clave: tasa de letalidad, altitud, COVID - 19, densidad de población, pobreza (fuente: DeCS BIREME)

ABSTRACT:

Introduction. COVID-19 infection in high-altitude districts has been a subject of study for several researchers since the incidence and transmission capacity of this virus is lower at higher altitudes. **Objective.** Compare the lethality of COVID-19 at different altitudes in different districts of Peru. **Material and Methods.** We conducted a secondary descriptive observational study based on data from the Ministry of Health, we took as a unit of analysis 1874 districts of Peru, taking the fatality rate as the dependent variable. In our main analysis, we developed a crude and cofactor-adjusted linear regression between the COVID-19 case fatality rate per million inhabitants and altitude of residence of the districts of Peru, we also carried out two sensitivity analyzes, to provide different approaches to the problem, adding two multivariate regression models as a sensitivity analysis, all the analyzes were crudely and adjusted estimated, with their respective 95% confidence intervals (95%CI). **Results.** The average case fatality rate of each district located at less than 1500 m.a.s.l. was 415.49% per hundred million inhabitants, while at more than 3500 m.a.s.l., it decreased by almost half. However, when performing the analysis adjusted for confounders, population density and poverty quintile, it was observed that there was no statistically significant difference ($p=0.359$). **Conclusions.** Our findings show that although at higher altitudes above sea level, there is a lower-case fatality rate, this value is not clearly attributed to altitude.

Keywords: case fatality rate, altitude, COVID - 19, population density, poverty (source: MeSH).

INTRODUCCIÓN

Actualmente son casi 300 millones de casos confirmados en el mundo y casi 3 millones de muertes por la infección de COVID-19, siendo el Perú uno de los países más afectados contando con más de 3 millones de casos confirmados y una tasa de letalidad de 5.81% por cada cien mil habitantes; observándose en algunos estudios que la prevalencia de esta enfermedad es menor en lugares que se encuentran a mayor altitud.⁽¹⁻⁴⁾

A inicios de la pandemia, investigaciones previas demostraron que en países que tienen zonas de gran altitud como Bolivia, Ecuador y Nepal, la letalidad por COVID-19 fue menor en la altura. Un reporte preliminar examinó 70 ciudades colombianas con altitudes entre 1 y 3180 m.s.n.m cuyos análisis estadísticos encontraron una correlación negativa entre la altitud de las ciudades y la tasa de letalidad por COVID-19 pues las ciudades costeras con altitudes menores a 200 m.s.n.m tuvieron tasas de letalidad relativamente mayores: Cereté (12 m.s.n.m) con 15,6% de tasa de letalidad y Montería (36 m.s.n.m) con 11,1% a comparación de Tunja (2.690 m.s.n.m) y Pasto (2.871 m.s.n.m) con 2.6% de tasa de letalidad en ambas ciudades.⁽¹⁵⁾ De igual manera, diversos estudios indicaron que en el Perú la altura de residencia está relacionada con una disminución de la tasa de infección por COVID-19 ya que en ciudades del altiplano como Cusco (3414 m.s.n.m.), Jauja (3389 m.s.n.m.) y Puno (3848 m.s.n.m.) el porcentaje de letalidad fue de 2.3%, 4.71% y 2.17% respectivamente, confirmando que la media de tasa de letalidad por COVID-19 de las regiones a más de 2.500 m.s.n.m eran más bajas que las regiones ubicadas a menos de esa altitud.^(6,16,17)

Una posible explicación es que fisiológicamente, a una elevada altitud mejora la capacidad de difusión de oxígeno (O₂) en los pulmones, puesto que al aumentar su captación en sangre conlleva a un incremento de la saturación, lo que confiere a los pobladores adaptarse y tolerar mejor la hipoxia crónica. Los cambios fisiológicos de la hipoxemia permisiva se deben al aumento de la actividad de la biogénesis mitocondrial, esto provoca estados hiperdinámicos, caracterizados por un incremento en el gasto cardiaco y en el volumen minuto, lo cual mejora la entrega de oxígeno y mantiene el consumo de este en los tejidos promoviendo la protección mitocondrial frente al estrés oxidativo. Además, el residente de altitud experimenta un incremento en su hemoglobina, lo cual mejora la utilización del oxígeno, favoreciendo tanto la entrega como el consumo de oxígeno y manteniendo así la biogénesis mitocondrial.⁰ Además de ello, frente a una hipoxia crónica, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) quien actúa como vasoconstrictor y es el principal mecanismo de entrada del virus Sars-Cov-2 al endotelio pulmonar, se encuentra notablemente disminuida.⁽⁵⁻¹²⁾

Sin embargo, existen otros fenómenos que ocurren a mayor altitud los cuales pueden explicar esta relación, la residencia en estas zonas se asocia a menor prevalencia de obesidad, enfermedades cardiovasculares y diabetes, esto se debe a que existen ciertos mecanismos, como la disminución del apetito, aumento involuntario de la actividad

física y la mejor tolerancia a la glucosa relacionada con la hipoxia, representan mecanismos potenciales que explican la relación inversa, también tienen mayor exposición a la luz ultravioleta (UV) lo que teóricamente conduce a niveles elevados de vitamina D actuando como factor protector para la enfermedad por COVID-19, también existen otros factores sociodemográficos que podrían explicar esta relación inversa, una de ellas es la densidad poblacional, ya que es menor en zonas de altitud elevada lo que proporciona una disminución en la prevalencia de la enfermedad .⁽¹³⁻¹⁵⁾

La relevancia de este estudio, el cual fue realizado a nivel distrital, radica en que si bien estudios concluyen que la altura podría actuar como factor protector frente a la infección y muerte por SARS-CoV-2, estos han sido realizados a nivel departamental y/o provincial. La altitud entre los distritos varía significativamente dentro de un departamento, lo cual puede actuar como efecto confusor y afectar la confiabilidad de los resultados finales respecto a la relación entre altura y mortalidad y letalidad por COVID-19. Nuestro estudio plantea que pueden existir otras variables que influyen en el efecto de la altura frente al COVID-19 que no han sido evaluados en estudios anteriores, como la densidad poblacional y el quintil de pobreza, lo cual ayudará a entender el comportamiento de este virus en distintos entornos. Estos resultados son de importancia para la salud pública, y podrían extrapolarse a otros lugares del mundo con condiciones similares para un mejor entendimiento de la epidemiología de esta enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio, población de estudio y colección de datos.

Este estudio de investigación es de tipo observacional descriptivo secundario a base de datos abiertos del Ministerio de Salud (MINSA). Es observacional ya que no se modificaron nuestras variables y de tipo observacional ya que fue de carácter estadístico y demográfico. La unidad de análisis está conformada por 1874 distritos del Perú, y los que se incluyeron al presente estudio fueron aquellos que se encontraron registrados en la base de datos de los Datos Abiertos de COVID-19 del MINSA desde el 14 marzo de 2020 hasta el 26 de junio de 2021. Se dividió a la población según el distrito en el que residieron de acuerdo con la población estimada hasta el año 2020, la cual fue obtenida mediante la web del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) y posteriormente estos datos fueron divididos en razón a la altitud de cada provincia de acuerdo con el Centro Nacional de Planeamiento Estratégico (CEPLAN). Se realizó el cálculo de potencia estadística de acuerdo a cada piso altitudinal obteniéndose un valor mayor a 99.9% . Luego de obtener el total de muertes registradas por COVID-19 desde la base de datos abiertos del MINSA, se halló la tasa de letalidad de cada uno de los distritos peruanos de acuerdo con su altitud de residencia. Finalmente, para realizar el análisis ajustado por confusores, se utilizó la densidad poblacional por millón de habitantes de los distritos peruanos, datos que fueron obtenidos de la página del INEI de la población estimada al 2020 y el quintil de pobreza de la página web del Fondo de Cooperación para el Desarrollo Social (Foncodes). ⁽¹⁶⁻²⁴⁻²³⁾

Análisis estadístico

Primero calculamos la tasa de letalidad por millón de habitantes por cada distrito del Perú y fue clasificado de acuerdo con grupos altitudinales utilizando medidas de asociación y dispersión, en donde nuestra variable desenlace fue la tasa de letalidad por millón de habitantes de manera cuantitativa y la independiente la altitud de residencia medida por metros sobre nivel del mar, se analizó de forma numérica y categórica de acuerdo con 4 pisos altitudinales: (0-1500), (1500-2500), (2500-3500) y (3500 a más) m.s.n.m.. Inicialmente para la estadística inferencial, se realizó la prueba de correlación de rangos de Spearman entre ambas variables cuantitativas debido a la distribución no normal de los datos de la variable desenlace, usamos la altitud como variable categórica y calculamos la mediana y rango intercuartílico de la tasa de letalidad por millón de habitantes de los distritos pertenecientes a cada piso altitudinal, esta comparación también se realizó con el diagrama de cajas y bigotes.

Asimismo, utilizamos modelos de regresión lineal para la tasa de letalidad por cien mil habitantes en función de la altitud de manera cuantitativa y categórica, realizamos el análisis crudo y luego el análisis de la regresión multivariada ajustada por factores de confusión como densidad poblacional por millón de habitantes y quintil de pobreza, para

hallar sus respectivos coeficientes de regresión beta con nivel de confianza de 95% y se consideró un valor de p significativo si era menor a 0.05.

Con la finalidad de brindar diferentes enfoques al problema, adicionamos dos modelos de regresión multivariada a manera de análisis de sensibilidad. Para el primer análisis se consideró como desenlace de manera categórica dicotómica, la dicotomización de la tasa de letalidad por millón de habitantes considerando como desenlace ser un distrito de alta letalidad, esto fue definido como los distritos que se encontraban ubicados en el cuartil superior del total de distritos evaluados en conjunto; como variable independiente, se consideró a la variable altitud de residencia. La medida de asociación utilizada fue la razón de prevalencia de acuerdo con el nivel de altitud de manera numérica y categórica, este análisis se realizó con la regresión de Poisson de manera cruda y ajustada por variables confusoras, considerándose un nivel de confianza de 95% y un p significativo si era menor a 0.05.

Finalmente, debido a que no se encontró sustento del punto de corte aceptable para la tasa de letalidad alta evaluado por la literatura, para nuestro segundo análisis de sensibilidad realizamos el análisis de la regresión Poisson usando a la altitud de residencia como variable dependiente, la cual fue dicotomizada y tomamos punto de corte 1500 m.s.n.m. ya que a partir de ese valor el organismo es capaz de minimizar los efectos de la hipoxia a través de un proceso denominado aclimatación, el cual consiste en regular los cambios de la cantidad de oxígeno en el aire inspirado a altitudes elevadas, lo que condiciona a una menor letalidad ante enfermedades como el COVID-19.(24) Y para culminar, comparamos las proporciones de manera cruda y ajustada de distritos de gran altitud de acuerdo con la tasa de letalidad con un nivel de confianza de 95% y se consideró un p significativo si era menor a 0.05. Al ser un estudio ecológico, la relación causa efecto no estuvo del todo manifiesto por lo que se concluyó solo una asociación, por ello, este tipo de análisis también sería adecuado para ver la asociación entre las variables estudiadas.

Aspectos éticos

Los aspectos éticos del presente estudio están basados en los principios de la Declaración de Helsinki. Autonomía, ya que la base de datos utilizada es de acceso libre; beneficencia, este estudio fue realizado con la finalidad caracterizar la enfermedad de COVID-19 en esta población específica para mejorar el diagnóstico y tratamiento de este; no maleficencia, nuestro estudio no afectará a la base de datos ni a los pacientes registrados en ella y justicia, ya que los resultados serán publicados de forma pública y con acceso gratuito. Además, este proyecto de investigación será evaluado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Científica del Sur (CIEI-Científica).

RESULTADOS

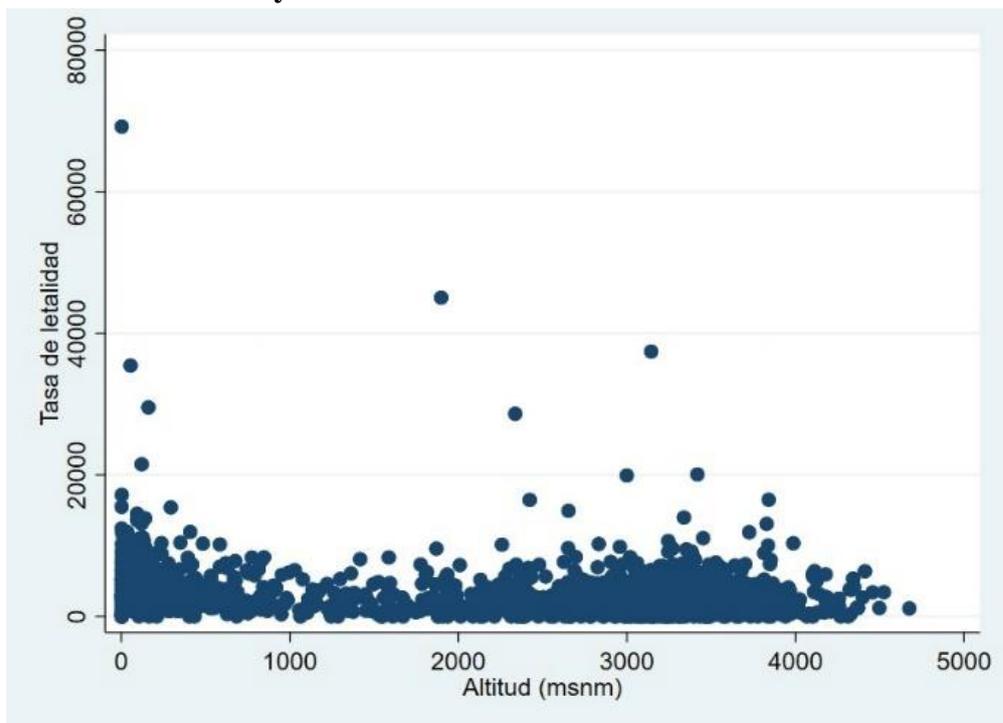
Tabla 1. Tasa de letalidad de COVID – 19 por cada cien mil habitantes de acuerdo con cada piso altitudinal en distritos del Perú en el periodo de marzo del 2020 hasta junio del 2021.

Altitud (m.s.n.m.)	N	Media \pm DE	Mediana (RI)
0-1500 m.s.n.m.	646	415.49 \pm 426.55	347.65 (167.58-575.79)
1500-2500 m.s.n.m.	177	282.49 \pm 441.57	178.78 (82.59-349.65)
2500-3500 m.s.n.m.	614	283.18 \pm 275.79	220.38 (117.65-373.13)
\geq 3500 m.s.n.m.	255	248.74 \pm 226.10	184.98 (105.51-327.65)
TOTAL	1692	328.43 \pm 360.23	247.88 (122.13-446.91)

m.s.n.m.: metros sobre nivel del mar DE: Desviación estándar RI: Rango intercuartílico

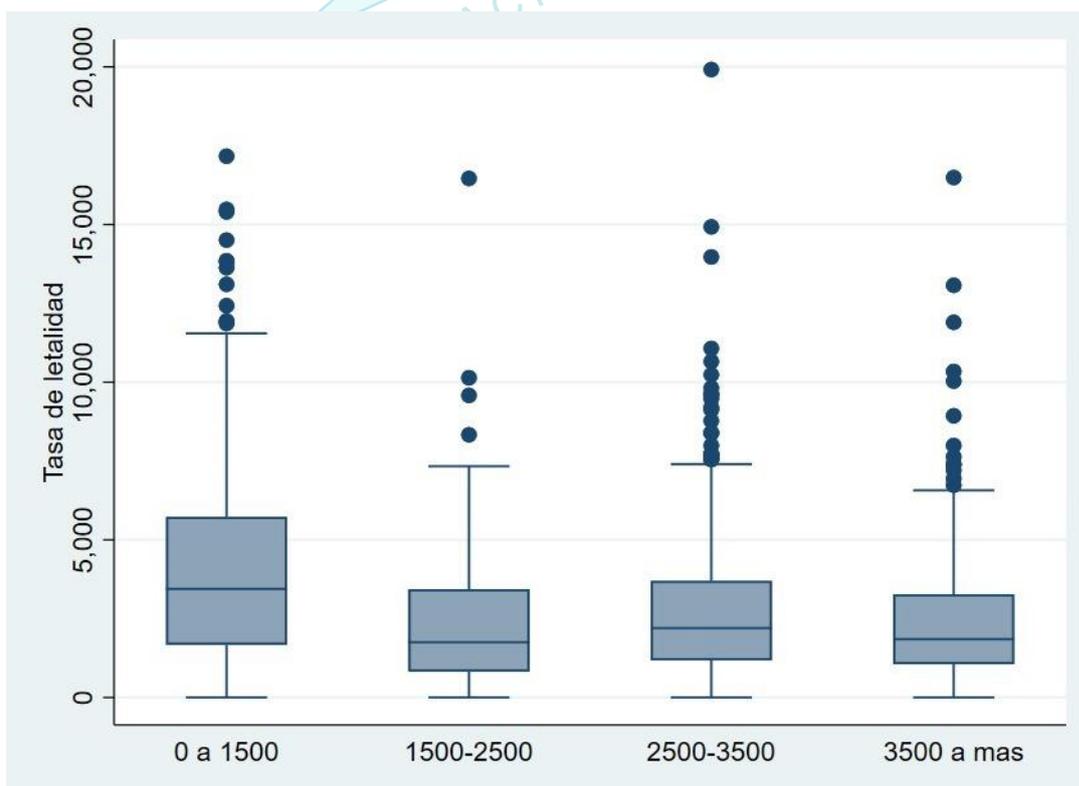
La mediana de la tasa de letalidad de los distritos que se ubican de 0 m.s.n.m hasta 1500 m.s.n.m. fue de 347.65 personas por cada cien mil habitantes, mientras que en distritos ubicados a \geq 3500 m.s.n.m., el valor se reduce casi en la mitad, ya que disminuye 162.67 personas por cada cien mil habitantes. Sin embargo, se puede observar en la Tabla 1 que no se encuentra una disminución descendente entre los distritos ubicados entre 1500-2500 m.s.n.m. y 2500-3500 m.s.n.m. Nosotros encontramos de que existe una relación inversa, mientras la altitud de residencia aumenta, la tasa de letalidad de COVID-19 por millón de habitantes disminuye, aunque es una correlación débil, es estadísticamente significativa (Spearman's rho = -0.1957) (figura 1), asimismo, podemos observar en la Figura 2, que, al realizar el gráfico de cajas y bigotes, hallamos una notoria diferencia en la tasa de letalidad entre los distritos que se encuentran por debajo de 1500 m.s.n.m. y los que están por encima de ese valor; no obstante existen varios outliers respecto a la tasa de letalidad el cual no permite realizar una buena precisión del análisis.

Figura 1. Gráfico de dispersión entre la tasa de letalidad de COVID-19 por cada cien mil habitantes y el nivel de residencia en los distritos del Perú.



Tasa de letalidad por millón de habitantes

Figura 2. Figura de cajas y bigotes de la distribución de la letalidad de COVID-19 por cada cien mil habitantes en los distritos del Perú de acuerdo con la altitud de residencia.



La tasa de letalidad truncada a 20 mil por cada cien mil habitantes

Tabla 2. Asociación entre la tasa de letalidad de COVID-19 por cada cien mil habitantes en función de la altitud de residencia de los distritos del Perú en el periodo de marzo del 2020 hasta junio del 2021.

	Análisis bivariado		Análisis multivariado1		Análisis multivariado2	
	β (IC 95%)	Valor de p	β (IC 95%)	Valor de p	β (IC 95%)	Valor de p
Altitud numérica	-00,48 (-00,60 - -00,38)	<0,001	-00,42 (-00,15 - -00,07)	0,45		
Altitud categórica						
0 – 1500 m.s.n.m.						
1500 – 2500 m.s.n.m.	-133,01 (-191,872 - -74,13)	<0,01			-60,23 (-112,36 - -8,10)	0,02
2500 – 3500 m.s.n.m.	-132,30 (-171,42 - -93,19)	<0,01			2,89 (-33,77 - -39,56)	0,88
\geq 3500 m.s.n.m.	-166,74(-218,06 - -115,42)	<0,01			-27,78 (-74,80 - -19,23)	0,24
Densidad poblacional (por 10⁶ hab/km²)	53,19 (46,25 – 60,13)	<0,01	23,19 (14,69 – 31,68)	0,01	22,84 (14,36 – 31,33)	<0,01
Quintil de pobreza						
Distritos en extrema pobreza						
Distritos muy pobres	146,89(113,62-180,18)	<0,01	144,91 (111,77 – 178,05)	<0,01	145,18 (112,05 – 178,31)	<0,01
Distritos pobres	366,09 (318,89 – 413,29)	<0,01	350,71 (301,22 – 400,19)	<0,01	354,42 (305,17-403,68)	<0,01
Distritos regular	468,46 (380,31 – 413,29)	<0,01	386,63 (293,37 – 479,90)	<0,01	393,75 (300,52 – 486,98)	<0,01
Distritos aceptables	835,63 (165,75 – 211,06)	<0,01	624,46(502,64 – 742,27)	<0,01	630,62 (510,76-750,48)	<0,01

Multivariado1: analizando con la altitud como variable numérica Multivariado2: analizando con la altitud como variable categórica. DE: Desviación estándar RI: Rango intercuartílico

De acuerdo con nuestro análisis de regresión lineal, observamos que hay una relación inversa estadísticamente significativa entre la tasa de letalidad de COVID-19 por millón de habitantes y la altitud de residencia, viéndose que por cada metro sobre el nivel del mar que aumenta la altitud de cada distrito, la tasa de letalidad de COVID-19 por millón de habitantes disminuye en 00.48 (IC 95%) y que mientras aumenta cada piso altitudinal, la tasa de letalidad disminuye; sin embargo, este análisis difiere cuando es ajustado por confusores, si bien podemos observar que la tasa de letalidad también disminuye 00.42 veces por cada metro sobre el nivel del mar que aumenta la altitud, no es estadísticamente significativo ($p=0,48$), asimismo observamos que el sí hubo diferencia significativa entre la tasa de letalidad y los distritos ubicados entre 1500-2500 m.s.n.m. respecto al piso altitudinal de referencia ($p=0,02$), pero no se encontró diferencias con los demás pisos altitudinales. Respecto al análisis de la densidad poblacional por millón de habitantes, se observó tanto una relación directa con la tasa de letalidad tanto en el análisis crudo como en el ajustado. Del mismo modo, se vio esta relación entre la tasa de letalidad por millón de habitantes y el quintil de pobreza, ya que en los distritos de extrema pobreza se observó que la tasa de letalidad era menor respecto a los de mayores ingresos.

Tabla 3. Asociación entre altitud y tasa de letalidad alta (cuartil superior) de COVID-19 crudo y ajustado por densidad poblacional y quintil de pobreza.

	Distritos de alta letalidad		Análisis bivariado		Análisis multivariado 1		Análisis multivariado 2	
	Alta letalidad (cuartil superior)	Letalidad no alta (tres cuartiles inferiores)	RP (IC 95%)	Valor de <i>p</i>	RP (IC 95%)	Valor de <i>p</i>	RP (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
Altitud numérica	46.55 (5.1-318.7)	273.9 (59.9-334.1)	0.99 (0.99-0.99)	<0,01	0.99 (0.99-0.99)	0,201		
Altitud categórica								
0 – 1500 m.s.n.m.	238 (36.84%)	408 (63.16%)	Ref	Ref			Ref	Ref
1500 – 2500 m.s.n.m.	33 (18.64%)	144 (81.36%)	00.51 (00.37-00.70)	<0,01			0.68 (0.52-0.90)	<0,01
2500 – 3500 m.s.n.m.	115 (18.73%)	499 (81.27%)	0.051 (00.42-00.62)	<0,01			1.01 (0.83-1.23)	0,897
≥ 3500 m.s.n.m.	36 (14.12%)	219 (85.88%)	00.38 (00.28-00.53)	<0,01			0.79 (0.57-1.09)	0,147
Densidad poblacional (por 10⁶ hab/km²)	47 (11-260)	19 (7-41)	0.11 (0.11-0.11)	<0,01	0.10 (0.10-0.10)	0,001	0.1.0 (0.10-0.10)	0,003
Quintil de pobreza								
Distritos en extrema pobreza	53 (7.21%)	682 (92.79%)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Distritos muy pobres	154 (24.25%)	481 (75.75%)	0.34 (0.25-0.45)	<0,01	0.-33 (0.25-0.45)	<0,01	0.33 (0.25-0.45)	<0,01
Distritos pobres	134 (60.91%)	86 (39.09%)	0.85 (0.64-1.12)	<0,01	0.79 (0.59-1.05)	<0,01	0.82 (0.62-1.08)	<0,01
Distritos regular	38 (73.08%)	14 (26.92%)	1.01 (0.75-1.38)	<0,01	0.89 (0.65-1.23)	<0,01	0.94 (0.69-1.28)	<0,01
Distritos aceptables	43 (91.49%)	4 (8.51%)	1.27 (0.97-1.67)	<0,01	1.01 (0.75-1.37)	<0,01	1.07 (0.78-1.45)	<0,01

Multivariado1: analizando con la altitud como variable numérica Multivariado2: analizando con la altitud como variable categórica RI: Rango intercuartílico IC: Intervalo de confianza Ref: categoría de referencia

Según nuestra tabla de sensibilidad, en el análisis crudo, existe una relación inversamente proporcional entre la tasa de letalidad alta de COVID-19 y la altitud de residencia estadísticamente significativo ($p = <0,01$), obteniendo que en los distritos de alta letalidad la mediana de altitud es de 465.5 m.s.n.m, mientras que para aquellos con letalidad no alta la mediana es de 273.9 m.s.n.m lo cual es demostrado en la regresión lineal en donde por cada metro sobre el nivel del mar que aumenta la altitud del distrito, la frecuencia de

presentar tasa de letalidad alta para COVID-19 disminuye aproximadamente en 1 % ($p = <0,01$ IC 95%). Al analizarlo con el quintil de pobreza, se observa que conforme éste aumenta, el porcentaje de distritos de alta letalidad incrementa también, de este modo se reporta, que para los distritos en extrema pobreza el porcentaje de distritos de alta letalidad es de 7.21%, mientras que para los distritos muy pobres, pobres, regulares y aceptables el porcentaje es de 24.25%, 60.91%, 73.08% y 91.49% respectivamente. Al analizarlo con la densidad poblacional, se observa una relación directa con la tasa de letalidad alta, ya que por cada millón de habitantes por kilómetro cuadrado que aumenta la densidad poblacional, la tasa de letalidad alta de COVID-19 aumenta también. Cabe resaltar que al ajustarlo por los confusores, se demuestra que por cada punto que aumenta la letalidad de COVID-19 por millón de habitantes la prevalencia de estar a gran altura disminuye en 1% aunque no es estadísticamente significativo ($p=0,50$), además no hay asociación directa entre la tasa de letalidad alta por COVID-19 y la densidad poblacional.

Tabla 4. Razones de prevalencia del nivel de altitud de residencia alto (> 1500 m.s.n.m.) de acuerdo con la tasa de letalidad de COVID-19 por por cada cien mil habitantes en cada distrito del Perú

	RP (IC 95%)	Valor de p	RPa* (IC 95%)	Valor de p
Tasa de letalidad por millón de habitantes	0.09 (0.08-0.092)	< 0.01	0.09 (0.09-0.10)	0.359

RPa* : ajustado por quintil de gastos y densidad poblacional – IC: rango intercuartílico)

Respecto a nuestro segundo análisis de sensibilidad, usamos a la altitud de residencia como variable dependiente, la cual fue dicotomizada y tomamos punto de corte 1500 m.s.n.m., y se observó que pese a que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis bivariado ($p < 0.05$) por debajo de 1500 m.s.n.m., no se encuentra una regresión lineal que la tasa de letalidad baja a medida que el nivel de altitud incrementa, observando que al ajustarlo por variables confusoras, no existía diferencia estadísticamente significativa ($p=0.359$); sin embargo, sí se observó que por cada millón de habitantes por kilómetro cuadrado que aumentaba la densidad poblacional, la probabilidad de estar a gran altura disminuye y también, conforme aumentaba el quintil de gastos, la nivel de altitud iba descendiendo. Aunque existe una relación entre ambas variables y la altitud de residencia, cabe resaltar que, al realizar la correlación en base a la tasa de letalidad, se vio que a mayor nivel de pobreza, existía menor tasa de letalidad.

DISCUSIÓN

Desde el inicio de la pandemia hasta el 28 de junio de 2021, en el Perú hubo una correlación negativa entre la altura de residencia a nivel distrital y la tasa de letalidad por millón de habitantes por COVID-19, pues según nuestros hallazgos por cada metro sobre nivel del mar que incrementa la altitud la tasa de letalidad por millón de habitantes disminuyó en 0.48, tanto en los gráficos como en los análisis de sensibilidad se observa claramente esta relación inversa, encontrando que distritos ubicados por debajo de 1500 m.s.n.m., presentan casi el doble de la tasa de letalidad por millón de habitantes, respecto a los que se encuentran ubicados a gran altura; sin embargo, esta relación no está del todo clara y el hecho de analizar cada distrito nos da una mejor perspectiva para poder resolver este problema.

Diversos estudios muestran que, hasta hoy en día, la asociación entre los resultados de letalidad por COVID-19 y la altitud de residencia sigue siendo variada. Inicialmente varios artículos mostraron la relación directa entre estas dos variables. Segovia-Juárez et al., 2020, analizaron 185 capitales de provincias del Perú en rangos de altitud entre 3 y 4.342 m.s.n.m. en el periodo del inicio de la pandemia, 16 de marzo, hasta el 14 de junio de 2020, y establecieron que la altura reduce la tasa de infección por COVID-19 pero no la tasa de letalidad. De la misma manera, dos análisis de datos de mortalidad en Perú entre marzo y julio de 2020 encontraron una tasa más baja de muertes en altitudes más altas cuando se analizaron a nivel departamental (Seclén et al., 2020) y distrital (Thomson et al., 2021).^(6,25,26) Sin embargo, estos resultados probablemente sean atribuibles a que utilizaron datos de mortalidad temprana de COVID-19, siendo Lima la ciudad que tuvo mayor tasa de mortalidad inicialmente a diferencia de otros lugares independientemente del bajo nivel de altitud, una de las explicaciones es que la mayor inmigración procedente de países con alta tasa de morbilidad por el virus Sars-Cov-2, ingresó y permaneció en la capital, generando mayor contagio y registro de muertes; por ello es que probablemente estos estudios podrían estar sujeto a sesgo de tiempo de periodo, asimismo no tuvieron en cuenta otros posibles factores de confusión importantes, como la densidad de población, el nivel socioeconómico y la disponibilidad de servicios de salud.

Estudios posteriores al final de la primera ola no tuvieron el mismo análisis, Nicolau et al., estudiaron la mortalidad por provincias del Perú desde el 19 de marzo hasta el 31 de diciembre de 2020 y sugirieron que no existe una asociación consistente entre la altitud por encima de 500 m.s.n.m. y la tasa de mortalidad por COVID-19 ajustada a factores como la densidad población, sexo y edad, durante el inicio, final y pico de la primera ola de muertes por COVID-19.⁽²⁷⁻²⁹⁾

Nuestro estudio a diferencia de los relatados previamente analiza la altitud de residencia por cada distrito del Perú para obtener el resultado lo más preciso posible ya que las altitudes pueden variar ampliamente incluso dentro de una provincia (p. ej., las altitudes por distrito en la provincia de Arequipa oscilan entre 9 y 4470 m.s.n.m.), asimismo, amplía el análisis de investigación, abarcando un período de tiempo más largo y teniendo en cuenta otros factores de confusión. Nosotros concluimos que la razón de que la tasa de letalidad sea menor a mayor altura, no se atribuye netamente a esta, sino a diferentes factores, siendo uno de ellos la densidad poblacional, ya que esta variable es más alta en

sitios donde la altitud de residencia es menor como en la región costera, especialmente en Callao y la provincia de Lima, y va disminuyendo a mayor nivel del mar, desde las regiones selváticas escasamente pobladas (800-3800 m.s.n.m.) en el este, hasta la región montañosa altoandina (1000-4675 m.s.n.m.), que ocupa el centro del país, asimismo, una posible razón del incremento en la tasa de mortalidad y letalidad en los distritos más densamente poblados podría ser debido a la falta de recursos médicos suficientes como los centros de salud colapsados, escasez de plantas de oxígeno, camas de cuidados intensivos por habitante, escasez de personal médico y medicinas. Esta situación limita el acceso a atención médica oportuna para las personas que viven en zonas de alta densidad poblacional. ⁽²⁸⁾ La segunda de nuestras variables confusoras fue el quintil de pobreza, se observó que los distritos de altitud más elevada se encuentran en los quintiles mayores; sin embargo, se vio que la tasa de letalidad era mayor en lugares de menor pobreza, lo cual es contradictorio ya que se esperaría encontrar una relación inversa dada la poca promoción de la salud, escasez de estrategias de tratamiento y dificultades para lograr el aislamiento social así como para mantener los ingresos económicos que permiten saneamiento básico y acceso a salud, factores importantes para reducir la transmisión e incidencia del COVID-19.

Nuestro estudio contó con algunas limitaciones, empezando que la letalidad se calculó en base a la población total de cada distrito, se realizó de esa manera con el objetivo de abarcar a la población de probablemente nunca fue detectada positiva debido a que tanto en la primera ola como gran parte de la segunda ola, hubo un alto índice de falsos negativos debido a la poca eficacia diagnóstica de las pruebas serológicas, que constituyeron casi el 85% de las pruebas de diagnóstico administradas en ese tiempo, asimismo la tasa de diagnósticos omitidos indica que, en promedio, el 25% de las infecciones por SARS-CoV-2 en el país no fueron detectadas adecuada. ⁽³⁰⁾ Asimismo, como la reducida cantidad de variables tomadas de la base de datos abierta del MINSA, por lo que nuestro análisis de resultados no consideró el efecto en diferentes grupos de edad, grupos de riesgo como aquellos con comorbilidades, el tiempo de enfermedad que presentaban, sintomatología o poblaciones vulnerables, asimismo, los resultados no pudieron predecir la incidencia en brotes posteriores y por lo tanto, la letalidad que conllevan, ya que con el tiempo las medidas preventivas tanto primarias (vacunación) como secundarias y la inmunidad de rebaño es mayor, y por último es que utilizamos datos administrativos que pueden verse afectados ya que podría haber un número importante de muertes sub registradas debido a la baja tasa de pruebas diagnósticas realizadas por habitante y en su mayoría en pacientes sintomáticos, aunque las muertes son menos propensas a la subnotificación y, a diferencia de los casos, no depende de la disponibilidad de las pruebas de COVID-19.

Concluimos que nuestros análisis no proporcionan evidencia de una relación entre vivir en altitudes más altas y un menor riesgo de letalidad por COVID-19. Es probable que la mayor letalidad encontrada en distritos a nivel del mar se daba a otras causas socioeconómicas, así como podría estar relacionada a la respuesta del hospedero a la infección y su capacidad para hacerle frente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Na Zhu, N., Zhang, D. et. to the. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 727-733. DOI: [10.1056/NEJMoa2001017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017)
2. ArcGIS Dashboards. (2021). Retrieved 16 May 2021, from <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
3. Covid 19 in Peru - Ministry of Health. (2021). Retrieved 16 May 2021, from https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
4. Cuba, H., 2021. The pandemic in Peru: Actions, Impact and Consequences of Covid-19. Available at: <https://repositorioacademico.upc.edu.pe/handle/10757/658036>
5. Arias-Reyes et al. Does the pathogenesis of SAR-CoV-2 virus decrease at high-altitude?. *Breathe Physiol Neurobiol*; 2020. DOI: [10.1016/j.resp.2020.103443](https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103443)
6. Segovia-Juarez, J., Castagnetto-Mizuaray. et al. High altitude reduces infection rate of COVID-19 but not case-fatality rate. *Respir Physiol Neurobiol.* 2020; 281: 103494. DOI: [10.1016/j.resp.2020.103494](https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103494)
7. J. Bartscher, et al. Caution is needed on the effect of altitude on the pathogenesis of SAR-CoV-2 virus. *Breathe Physiol Neurobiol.* 279. 2020; 1034642. DOI: [10.1016/j.resp.2020.103464](https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103464)
8. Storz, J. F., & Scott, G. R. Life Ascending: Mechanism and Process in Physiological Adaptation to High-Altitude Hypoxia. *ANNU REV ECOL EVOL S.* 2019; 50(1). DOI: [10.1146/annurev-ecolsys-110218-025014](https://doi.org/10.1146/annurev-ecolsys-110218-025014)
9. Tinoco-Solórzano A, Nieto Estrada VH, Vélez-Páez JL, Molano Franco D, Viruez Soto A, Villacorta-Córdova F, Avila Hilari A, Cahuaya Choque CA. Medicina intensiva en la altitud. revisión de alcance. *Revista de Medicina Intensiva y Cuidados Críticos.*2020;13(4):218-25. doi: [https://10.37463/intens-samay/0024](https://doi.org/10.37463/intens-samay/0024).
10. Azad, P., Stobdan, T. et al. High-altitude adaptation in humans: from genomics to integrative physiology. *J Mol Med.* 2017; 95(12): 1269–1282 DOI: [10.1007/s00109-017-1584-7](https://doi.org/10.1007/s00109-017-1584-7)
11. Zhang, R., Whu, Y. et al. Role of HIF-1 in the regulation of ACE and ACE2 expression in hypoxic human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009; 297: L631–L640. DOI: [10.1152/ajplung.90415.2008](https://doi.org/10.1152/ajplung.90415.2008)
12. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004; 203(2):631-7. DOI: [10.1002/path.1570](https://doi.org/10.1002/path.1570)
13. Bartscher M. Effects of living at higher altitudes on mortality: a narrative review. *Ageing and disease.* 2013; 5(4), 274–280. DOI: [10.14336/AD.2014.0500274](https://doi.org/10.14336/AD.2014.0500274)
14. Bartscher M. Lower mortality rates in those living at moderate altitude. *AGING* 2016; 8(10): 2603-2604. DOI: [10.18632/aging.101057](https://doi.org/10.18632/aging.101057)
15. Zubieta-Calleja G, Zubieta-DeUrioste N. Pneumolysis and "Silent Hypoxemia" in COVID-19. *Ind J Clin Biochem.* 2021; 36(1):112–116. DOI: [10.1007/s12291-020-00935-0](https://doi.org/10.1007/s12291-020-00935-0)
16. Cano E. et al. Negative Correlation between Altitude and COVID-19 Pandemic in Colombia: A Preliminary Report. *Am J Trop Med Hyg.* 2020; 103(6): 2347–2349. DOI: [10.4269/ajtmh.20-1027](https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-1027)
17. Accinelli A., Leon-Abarca J. Lower frequency and letality in women and in altitude due to COVID-19: Two sides of the same coin. *Arch Bronconeumol.* 2021;57(S2):64–7. DOI: [10.1016/j.arbres.2021.02.010](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.02.010)

18. Intimayta-Escalante, C. Rojas-Bolivar, D. Hanco, I. Letter to the Editor: Influence of Altitude on the Prevalence and Case Fatality Rate of COVID-19 in Peru. *High Alt Med Biol.* 2020; 21 (4): 426-427. <https://doi.org/10.1089/ham.2020.0133>
19. INEI. Peru: Final Results of the 2017 National Censuses [Internet]. Inei.gob.pe. 2021 [cited 23 May 2021]. Available from: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1544/
20. FAO 2015. AQUASTAT Country Profile - Peru. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, Italy.
21. Pan American Health Organization. Basic guidelines for mortality analysis. Washington, D.C.: PAHO; 2017.
22. National Center for Epidemiology, Prevention and Control of Diseases - MINSA. COVID-19 Deaths Dataset [Internet] Datasabiertos.gob.pe. 2021 Available from: <https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/fallecidos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/4b7636f3-5f0c-4404-8526>
23. INEI. Peru: Population Estimates and Projections by Department, Province and District, 2018-2020. [Internet]. Inei. gob.pe. 2020. Available in: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1715/ibro.pdf
24. CEPLAN. Peru: Departmental, provincial and district information on the population requiring additional attention and accrued per capita. [Internet]. Ceplan.gob.pe. 2017. Available in: [https://www2.congreso.gob.pe/sicr/cendocbib/con5_uibd.nsf/8CB9BB79495ACE5F052582780056A821/\\$FILE/Informaci%C3%B3n-departamental-provincial-distrital-al-31-de-diciembre-VF.pdf](https://www2.congreso.gob.pe/sicr/cendocbib/con5_uibd.nsf/8CB9BB79495ACE5F052582780056A821/$FILE/Informaci%C3%B3n-departamental-provincial-distrital-al-31-de-diciembre-VF.pdf)
25. Simon R., Simon D., Illness at high altitudes. *Nursing research.* 2014 (7):36-41; quiz 41-2. DOI: [10.1097/01.NURSE.0000450794.03226.3](https://doi.org/10.1097/01.NURSE.0000450794.03226.3) PMID: 24867322
26. Seclén S. N., 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 Research and Clinical Practice*, 2020. 169, 108463. DOI: [10.1016/j.diabres.2020.108463](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108463)
27. Thomson T. et al. Potential Protective Effect from COVID-19 Conferred by Altitude: A Longitudinal Analysis in Peru During Full Lockdown. *High Alt Med Biol.* 2021 Jun;22(2):209-224. DOI: [10.1089/ham.2020.0202](https://doi.org/10.1089/ham.2020.0202)
28. Anne Steinberg LN, Carrillo-Larco RM, Stella H, Lescano AG, Checkley W. Living at High Altitude and COVID-19 Mortality in Peru. *High Alt Med Biol.* 2022. Jun;23(2):146-158. <https://doi.org/10.1089/ham.2021.0149>
29. Mayta-Tristán P. Los tsunamis por Covid-19 en Perú: El primero malo, el segundo peor. *Rev. Cuerpo Med. HNAAA.* 2021;14 (3): 260-261. <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.143.1249>
30. Mujica O., Suárez-Ognio L., True positivity, false negativity and diagnostic omission of sars-cov-2 infection in Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2020;37(4):779-80. <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2020.374.6205>