

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

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

Área de investigación:

Enfermedades infecciosas y tropicales

Autor:

Pacheco Fuentes, Paola Jakeline

Jurado Evaluador:

Presidente: Geldres Alcántara, Tomás Fernando

Secretario: Guzmán Ventura, Wilmer Valdemar

Vocal: Tirado Silva, Alejandro

Asesor:

Vásquez Tirado, Gustavo

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2109-6430>

Trujillo – Perú

2023

Fecha de sustentación: 20/06/2023

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

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	cybertesis.unmsm.edu.pe Fuente de Internet	1%
2	repositorio.usmp.edu.pe Fuente de Internet	1%
3	cdn.www.gob.pe Fuente de Internet	1%
4	revistanefrologia.org Fuente de Internet	1%
5	moam.info Fuente de Internet	1%
6	es.scribd.com Fuente de Internet	1%
7	repositorio.uns.edu.pe Fuente de Internet	1%
8	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	1%
9	riunet.upv.es Fuente de Internet	1%

1%

Excluir citas Activo

Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%

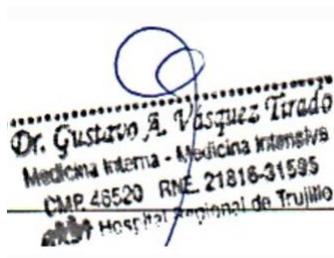

Dr. Guillermo A. Vargas Llerenas
Medicina Interna - Moravia - Costa Rica
C.R. 6020 RNE 71816-3153
2020 04/27/2020

Declaración de originalidad

Yo, Vásquez Tirado Gustavo Adolfo, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana o de Postgrado, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada “La altura como factor asociado a mortalidad en pacientes COVID-19 en el Perú”, autor Pacheco Fuentes Paola Jakeline, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 5%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 14 de mayo de 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Trujillo, 26 de junio del 2023



A handwritten signature in black ink, appearing to read "Paola Jakeline Pacheco Fuentes".

Vásquez Tirado Gustavo Adolfo

Pacheco Fuentes Paola Jakeline

DNI: 41061921

DNI: 41061921

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

DEDICATORIA

A Dios por guiar e iluminar cada uno de mis pasos.

A mi hijo Paulito por convertirse en mi fuerza e impulsarme, sin saberlo, a no rendirme desde que inicie esta aventura médica.

A mi mamá Luisa, mi ejemplo de coraje, dedicación y lucha. Sin duda, el mejor regalo que Dios me dió.

A mi compañero de vida Julio, quien nunca soltó mi mano en cada frustración y regocijo.

A mis hermanos: Jorge, por su apoyo y sabios consejos de hermano mayor; y Aldair a quien fui adoptando como un hijo más.

A mi Marthita y Cury mis fieles compañeros quienes demostraron que el amor trasciende las especies y me esperan al otro lado del arcoíris.

AGRADECIMIENTO

A mi asesor, Doctor Gustavo Vásquez por cada aporte académico, paciencia, dedicación y confianza puesta en la realización de la presente tesis.

A mi futuro colega, Doctor Yhojar Pisfil por sus valiosos consejos y por creer en mi trabajo.

RESUMEN:

Objetivo: Determinar si la altura es un factor asociado a mortalidad en pacientes COVID-19 en el territorio peruano.

Materiales y métodos: Estudio observacional de casos y controles analítico de base de datos secundaria. Se midió la asociación de la altura y la mortalidad mediante Chi cuadrado X² de Pearson y análisis multivariado con regresión logística simple y múltiple controlando las variables edad, sexo, severidad 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 ± 18,2 años. La comorbilidad más frecuente fue la enfermedad cardiovascular (4,5%) y el síntoma más frecuente fue la tos (65,2 %). Las tasas de mortalidad más altas se registraron en las macrorregiones de Lima/Callao y Norte con 157 y 131/100 000 respectivamente. En el análisis bivariado la edad, sexo, grado de severidad y comorbilidades fueron significativas (p<0,001; IC 95%) por lo que entraron al análisis multivariado de regresión logística múltiple, donde se observa que residir entre 2 000-3 000 y 4 000-5 000 m s.n.m. tiene un 62% y 32 % menos probabilidad de muerte en comparación con la población que reside a menos de 1000 m s.n.m.; IC 95% OR: 0,38 (0,36 - 0,40) y OR 0,68 (0,59 - 0,80) respectivamente. En la regresión logística simple los paciente que viven entre 2 000-3 000 m s.n.m. tienen 68% menos probabilidad de morir respecto a la población que vive a menos de 1 000 m.s.n.m. OR: 0,32 (IC 95% 0,31 - 0,34).

Conclusión: En la población peruana residir a más de 1 000 m s.n.m y 2 300 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

Objective: To determine whether altitude is a factor associated with mortality in COVID-19 patients in Peru.

Materials and methods: Observational case-control study analyzing secondary database. We measured association with Chi-square X² and multivariate analysis with simple and multiple logistic regression controlling for age, sex, severity and comorbidities (95%CI).

Results: We analyzed data from 616382 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%). The highest mortality rates were recorded in the macro-regions of Lima/Callao and the North with 157 and 131/100 000 respectively. In the bivariate analysis, age, sex, degree of severity and comorbidities were significant ($p < 0.001$; 95% CI) and therefore entered the multivariate analysis of multiple logistic regression, where it was observed that residing between 2 000-3 000 and 4 000-5 000 m asl has a 62% and 32% lower probability of death compared to the population residing at less than 1 000 m asl; 95%CI OR: 0.38 (0.36-0.40) and OR 0.68 (0.59-0.80) respectively. In the simple logistic regression, patients living between 2 000-3 000 m asl were 68% less likely to die compared to the population living below 1000 m asl OR: 0.32 (CI 95% 0.31-0.34).

Conclusion: In the Peruvian population, residing above 1 000 m asl and 2 300 m asl is a protective factor against death from COVID-19.

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

ÍNDICE

I. Introducción.....	10
II. Plan de Investigación.	16
2.1. Enunciado del problema.	16
2.2. Objetivos.	16
2.3. Hipótesis.	16
III. Material y método.	17
3.1. Diseño de Estudio.	17
3.2. Población y muestra	17
3.3. Variables.	19
3.4. Definiciones Operacionales.....	20
3.5. Procedimiento de obtención de datos.....	22
3.6. Plan de análisis de datos.....	23
3.7. Consideraciones éticas.....	24
IV. Resultados.....	25
V. Discusión.	34
VI. Conclusiones.....	39
VII. Recomendaciones.....	40
VIII. Bibliografía.....	41
IX. Anexos.	49

I. Introducción

En diciembre del 2019, se reportaron los primeros casos de neumonía atípica en Wuhan en la provincia de Hubei- China⁽¹⁾. Posteriormente, el 30 de enero de 2020 la OMS declara que el brote de la COVID-19 constituye una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII), logrando en tan solo dos meses constituir una pandemia ^(2,3).

En el Perú, según los últimos 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 contagios, teniendo en cuenta las reinfecciones y 219 812 fallecidos ⁽⁴⁾.

El virus pertenece al género betacoronavirus de tipo ARN monocatenario y contiene 4 proteínas estructurales: M (membrana), N (nucleocápside), E (envoltura) y S (spiga); esta última proteína es la que confiere la propiedad de fusión entre el virus y la membrana celular del huésped, mediante proteasas presentes en el epitelio de la vía respiratoria⁽²⁾. La proteína S tiene 2 subunidades, S1 y S2, que cumplen la función de unión y fusión respectivamente, para posteriormente facilitar el ingreso del material genético viral a la célula diana. Esta acción se genera por la furina, un tipo de proteasa expresadas en las células pulmonares ^(3,5).

El receptor en la membrana celular es la ECA-2 (Enzima convertidora de angiotensina tipo 2), la cual es una proteína transmembrana que actúa como una cerradura para la entrada del virus a través de dos posibles vías. La primera es dependiente de TMRPSS2 (Serina proteasas transmembrana de tipo 2) encargada de escindir y exponer la parte activa de la proteína S permitiendo la fusión con la membrana celular del huésped. La segunda es dependiente de ADAM 17 (Desintegrina y metaloproteinasa 17) la que escinde y elimina la ECA-2 de la superficie celular incrementando la fracción soluble de esta y ocasionando la formación de un endosoma viral⁽⁵⁻⁸⁾. De esta manera la ECA-2 garantiza de manera eficiente y rápida la transmisibilidad viral⁽⁵⁾.

La ECA-2 se encuentra en el sistema respiratorio, específicamente en la mucosa secretora nasal y en los neumocitos tipo II del alveolo, además se encuentra en el riñón, miocardio, a nivel vascular y en los enterocitos ^(9,10). Sitios específicos de infección que

explicaría los signos y síntomas generados por el SARS-CoV-2 como la neumonía atípica, miocarditis, trombosis, entre otros.

La ECA-2 también desempeña un papel importante en la protección del epitelio respiratorio en el contexto de una lesión aguda grave⁽⁶⁾ debido a que la angiotensina I y angiotensina II es transformada en angiotensina 1-9 y angiotensina 1-7 respectivamente por esta proteína/enzima y que mediante el RcMas (receptor Mas de Ang 1-7) y el MrgD (receptor Mas acoplado a la proteína G tipo D) ejercen efectos protectores como vasodilatación, natriurético, diurético, antihipertensivo, antifibrótico, antiinflamatorio y antiproliferativo⁽¹⁰⁾.

Se ha descubierto que, a grandes altitudes, la población andina ha desarrollado mecanismos de adaptación fisiológica debido a la condición hipóxica-hipobárica del medio ambiente, logrando incrementar la concentración de hemoglobina y la circulación sanguínea por el aumento de óxido nítrico, además de generar un aumento de volúmenes y capacidades pulmonares por el mayor desarrollo del área alveolar ⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Se sabe que a nivel del mar se expresan las proteínas transmembrana ECA1 y ECA2 en cantidades iguales; sin embargo, se ha descrito que en la altura existe una disminución sustancial de expresión de ECA2 que es la vía de entrada del SARS-CoV-2 a las células del sistema respiratorio. De esta manera, se ha demostrado que disminuye la virulencia⁽¹⁵⁾; otros estudios 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 de actividad de la Ang 1-7 en el tejido pulmonar⁽¹⁶⁾. Otro estudio demuestra que los ratones sometidos a hipoxia (O₂ al 1%) en las extremidades incrementaban la expresión y actividad de la ECA-2 y del receptor MAS en las células madre/progenitoras hematopoyéticas⁽¹⁷⁾. Cabe destacar que estas conclusiones podrían no ser relevantes en las poblaciones que nacen, viven y se desarrollan a gran altitud debido a adaptaciones genéticas.

Además, otros factores ambientales propios de la altura como la mayor radiación de luz ultravioleta, en especial UVB – que sólo atraviesa el 5% de la capa de ozono– actuaría como un esterilizador natural frente a la COVID-19. Sin embargo, el tiempo de

exposición, la humedad, temperatura y el tipo de superficie jugarían un papel crucial^(15,18,19).

El Perú es un país diverso, en el que su medio ambiente alberga casi todas las regiones naturales del mundo. En 1938, Javier Pulgar, conocido geólogo peruano, replanteó la división del Perú en 8 regiones – conocida por los peruanos antiguos – de acuerdo con variables comunes del clima, altitud, flora, fauna, grupos humanos y altitud como principal criterio ^(20,21); dicha división comprende a la región chala (0-500 m s.n.m), yunga subdividida en yunga marítima (500-2 300 m s.n.m) y fluvial (1 500 – 2 300 m s.n.m), Rupa Rupa o selva alta (400-1 500 m s.n.m), Omagua o Selva baja (80-400 m s.n.m), Quechua (2 300-3 500 m s.n.m), Suni (3 500- 4 000 m s.n.m), Puna (4 000 – 4 800 m s.n.m) y Janca o cordillera (4 800- 6 768 m.s.n.m)⁽²²⁾.

En la población peruana con COVID-19 que vive a gran altura, se ha descrito que los síntomas en orden de frecuencia son: tos, malestar general, dificultad respiratoria, fiebre, odinofagia, cefalea, dolor muscular, dolor torácico, congestión nasal, diarrea, náuseas y/o vómitos, artralgia, dolor abdominal e irritabilidad y/o confusión ⁽²³⁾, los síntomas son similares en las poblaciones situadas a nivel del mar. La neumonía por COVID-19 simula el SDRA (síndrome de dificultad respiratoria aguda) producida por otros virus conocidos; sin embargo, es importante señalar algunos cambios sustanciales en la patogenia de la COVID-19 como la formación escasa de membranas hialinas y la nula fibrosis del parénquima pulmonar. El principal daño se origina por la inflamación de la vía respiratoria, específicamente en las células epiteliales alveolares, las células endoteliales vasculares y los macrófagos. Es curioso que dada la hipoxemia marcada en pacientes con neumonía por COVID- 19, no se genere disnea refleja o es muy baja, este fenómeno está explicado porque el virus altera la capacidad funcional del cuerpo carotídeo para captar la baja concentración de oxígeno en el organismo; por lo tanto no se produce la respuesta homeostática de vasoconstricción pulmonar hipóxica – lo que normalmente generaría que la circulación se desvíe hacia alveolos más ventilados mejorando la ventilación/perfusión de la unidad alveolar– este fenómeno es llamado coloquialmente como “hipoxemia feliz” ^(24,25).

Se ha descrito que el incremento de las capacidades mitocondriales y los efectos antioxidantes y antiinflamatorios son mecanismos de adaptación fisiológica a eventos hipóxicos, como ocurre en la altura, estos mecanismos se producen mediante la vía de factores inducibles por hipoxia (HIF) en personas sanas; sin embargo, estarían alterados en individuos vulnerables (edad avanzada, enfermedades, sedentarismo). Cabe resaltar que el estrés oxidativo generaría aún más inflamación mediante la oxidación de fosfolípidos y otras moléculas en un contexto de infección por SARS-CoV-2. Por lo tanto, se puede inferir que el precondicionamiento hipóxico en personas sanas proporcionaría un efecto protector ante daño por inflamación⁽²⁶⁾.

Woolcott, O., Bergman R. (EE.UU, MÉXICO 2020): En el estudio analítico retrospectivo de datos secundarios titulado “Mortality Attributed to COVID-19 in High-Altitude Populations” publicado el 21 de diciembre de 2020, se analizaron datos a nivel poblacional e individual mediante regresión de Poisson de modelo mixto para el riesgo relativo de muerte [IRR] con IC del 95% y $p < 0,05$. En el análisis poblacional se concluye que en México y EEUU la altura superior a los 2 000 m tiene mayor número acumulado de casos y una tasa de mortalidad más alta. Así mismo, en el análisis individual, el riesgo de muerte por la COVID-19 fue un 36 % más alto en paciente menores de 65 años que viven a $\geq 2 000$ m respecto a los que viven a $< 1 500$ m (IRR ajustado: 1,36; IC del 95 %, 1,05-1,78; $p = 0,022$) y el riesgo de muerte por COVID-19 fue un 31 % más en varones mexicanos que viven a $\geq 2 000$ m respecto a los que viven a $< 1 500$ m (IRR ajustado: 1,31; IC del 95 %, 1,03–1,66; $p = 0,025$). Se concluye que en México la edad menor de 65 años y el sexo masculino están asociados con un aumento de la mortalidad por COVID-19 en la altura en la altura ⁽²⁷⁾.

Seclén, S et al (PERÚ 2020): En el estudio analítico de datos secundarios obtenidos del Ministerio de Salud y del Instituto Nacional de Estadística e Informática, titulado “Incidencia de infección por COVID-19 y prevalencia de diabetes, obesidad e hipertensión según altitud en población Peruana” publicado el 22 de septiembre de 2020, se analizó la incidencia acumulada y tasas de mortalidad de COVID-19 de 25 regiones del Perú en base a niveles de altitud, de las cuales se tomó en cuenta la altitud media de cada región, juntamente con la prevalencia de diabetes, obesidad e hipertensión

obtenidos de los datos de ENDES 2018. Para dicho análisis se utilizó la correlación de Pearson y Gamma. Se concluyó que hubo una correlación inversa entre la altitud y la incidencia de casos acumulada con un índice de Pearson = -0.8 $p < 0,000$, así mismo a mayor altitud disminuye la tasa de mortalidad por COVID-19 con un índice de Pearson = -0.77 $p < 0,000$. De la misma manera, se obtuvo relación inversa entre la altitud y la prevalencia de diabetes y obesidad con la altitud (Gamma $p < 0,000$) pero no con la hipertensión (Gamma $p = 0,13$)⁽²⁸⁾.

Cárdenas, L (PERÚ 2021): En el estudio analítico-observacional transversal de datos secundarios titulada "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". Se analizó los casos de COVID-19 positivos, tasa de letalidad y muertes a diferentes alturas, formando así 3 grupos: 5 a 1 000, 1 000 a 2 500 y de 2 000 a 4 705 m s.n.m y se realizó el análisis de la dinámica de casos y muertes de 4 departamentos del Perú: Arequipa, Cusco, Lambayeque y Lima. Se concluye que la altitud no es un factor protector para la virulencia y letalidad frente a la COVID-19⁽²⁹⁾.

Nicolaou, L et al (PERÚ, 2022): En el estudio analítico observacional titulado "Living at High Altitude and COVID-19 Mortality in Perú" publicado el 14 de junio de 2022, se analizaron los datos de las muertes por COVID-19, datos sociodemográficos y geográficos obtenidos del Ministerio de Salud (MINSA), del Instituto Nacional de Estadística e Información (INEI), del Centro Nacional de Planificación Estratégica (CEPLAN) y de la Superintendencia Nacional de Salud del Ministerio de salud del Perú (SUSALUD) durante la primera ola (inicio, pico y final) usando modelos de series temporales. Se calculó la tasa de mortalidad total a nivel departamental y provincial (tasa de mortalidad diaria acumulada) ajustada al piso altitudinal controlando factores de confusión. Se concluye que vivir a gran altura no es un factor protector contra la muerte por COVID-19⁽³⁰⁾.

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 considerando 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 7860 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 confusoras descritas en la literatura.

II. Plan de investigación

2.1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿La altura es un factor asociado a mortalidad en pacientes COVID-19 en el Perú?

2.2. OBJETIVOS:

2.2.1. Objetivo general:

Demostrar si la altura es un factor asociado a mortalidad en pacientes COVID-19 en el Perú.

2.1.1. Objetivos específicos

- Determinar las características generales de la población COVID-19 positivos.
- Determinar la frecuencia de pacientes en la altura y que murieron a causa de COVID-19.
- Determinar la frecuencia de pacientes en la altura y que se recuperaron de COVID-19.
- Determinar las tasas de mortalidad por COVID-19 en la población respecto a la altura y macrorregión.
- Analizar si la altura es un factor asociado a mortalidad por COVID-19 controlado por variables intervinientes.

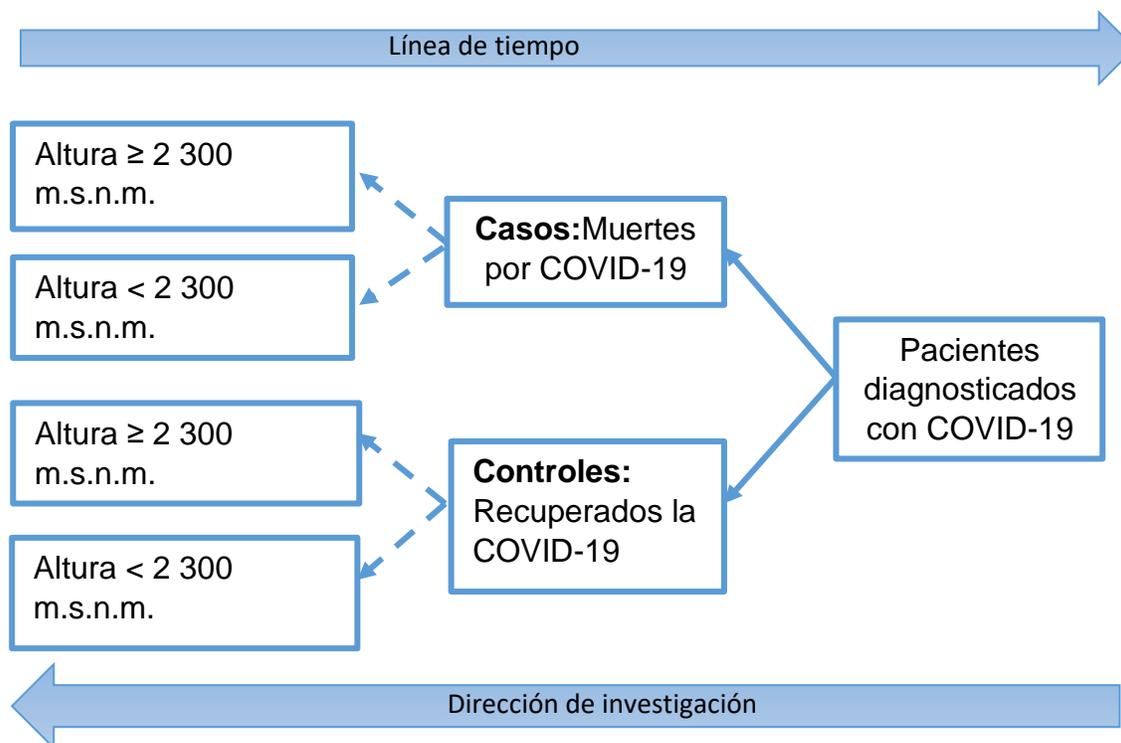
2.3. Hipótesis

Ho: No hay asociación entre la altura y mortalidad en pacientes COVID-19.

Hi: Si hay asociación entre la altura y mortalidad en pacientes COVID-19.

III. Materiales y Métodos

3.1. Diseño de estudio: Observacional, analítica y caso-control.



3.2. Población:

3.2.1. Población diana: Pacientes COVID-19 positivos confirmados por prueba antigénica, molecular (Rt-PCR) o serológica del territorio peruano (CIE-10: U07.1 COVID-19, virus identificado).

3.2.2. Población de estudio: Pacientes con diagnóstico de COVID-19 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) y que cumplan con los siguientes criterios de selección:

Criterios:

1. Criterios de inclusión para el grupo CASO

- Pacientes COVID-19 confirmados por prueba antigénica, molecular o serológica.
- Pacientes de todas las edades y de ambos sexos que murieron por COVID-19.

2. Criterios de inclusión para el grupo CONTROL

- Pacientes COVID-19 confirmados por prueba antigénica, molecular o serológica de todas las edades y de ambos sexos que se recuperaron de la infección.

3. Criterios de exclusión para ambos grupos:

- Pacientes con datos incompletos de edad, sexo y residencia por región, provincia, distrito y ubigeo.
- Datos incompletos del estado final del paciente (alta o fallecimiento).
- Datos clínicos incompletos que no permitan establecer el estado de severidad del paciente.

3.3 Muestra y muestreo

- **Unidad de Análisis:** Conformado por los pacientes COVID-19 confirmados por una prueba molecular (Rt- PCR), antigénica o serológica (IgM o IgG) que están incluidos en la “Data positivo por COVID-19” del Ministerio de Salud obtenida a través del Instituto Nacional de Salud y Centro Nacional de Epidemiología, prevención y control de enfermedades (CDC) – MINSA.
- **Unidad de muestreo:** Está conformada por la base de datos del CDC – MINSA, que fue obtenida mediante una solicitud presentada al portal de transparencia del gobierno peruano.
- **Tamaño de muestra:** Muestra censal, debido al diseño de estudio se consideró la totalidad de la base poblacional dividido en dos grupos pacientes COVID-19 (recuperados y muertos).

- **Caso:** 39 386 pacientes que murieron a causa de COVID-19.
- **Control:** 576 996 pacientes de la base poblacional que se recuperaron de COVID-19.

3.4 Variables y escalas de medición:

VARIABLES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	REGISTRO
VARIABLE EXPOSICIÓN Altura	Cualitativa	Ordinal	Altura: < 2 300 m.s.n.m Altura: ≥ 2 300 m.s.n.m
VARIABLE RESPUESTA Muertes por COVID-19	Cualitativa	Nominal	SI NO
VARIABLES INTERVINIENTES			
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años
Sexo	Cualitativa	Nominal	Masculino (M) Femenino (F)
Comorbilidades 1. Enfermedad cardiovascular 2. Enfermedad cerebrovascular 3. Diabetes 4. Síndrome de Down 5. Obesidad 6. VIH 7. Enfermedad renal crónica	Cualitativa	Nominal	SI NO

8. Enfermedad Pulmonar crónica 9. Cáncer 10. Receptor de trasplante			
Severidad	Cualitativa	Ordinal	- Leve - Moderado - Grave

3.5 Definición operacional de variables

- **Altura:** o altitud, definida como la distancia que existe a partir del nivel del mar constituyendo un tipo de relieve y que tiene características específicas de flora, fauna, clima, entre otros. Se toma como referencia 2 300 m s.n.m como el límite en cuanto a la extensión de ancho y alto en el territorio peruano considerado como región andina (Sierra peruana) ⁽²²⁾ ⁽³¹⁾.
- **Muertes por COVID-19:** Paciente que muere dentro de los 60 días posteriores a la confirmación de COVID-19 mediante una prueba molecular (PCR) o antigénica (criterio virológico) o mediante una prueba serológica, IgM o IgG (Criterio serológico) ⁽³²⁾ ⁽³⁴⁾.
- **Edad:** Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia.
- **Enfermedad cardiovascular:** registro de enfermedad cardiovascular en la base de datos caracterizado por afecciones cardíacas y de las arterias coronarias que incluyen miocardiopatías, insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial ⁽³²⁾.
- **Enfermedad cerebro vascular:** registro de enfermedad cerebro vascular en la base de datos caracterizado por un grupo heterogéneo de condiciones patológicas que tienen en común la disfunción del tejido cerebral por un

desequilibrio entre el aporte y requerimiento de oxígeno. Se incluyen los procesos de condición isquémica o hemorrágica⁽³²⁾.

- **Diabetes:** registro de diabetes en la base de datos caracterizado por ser una enfermedad metabólica crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre, producido por la resistencia a la insulina o producción insuficiente (tipo 1 y 2)⁽³²⁾.

- **Síndrome de Down:** registro de síndrome de Down en la base de datos caracterizado por ser la anomalía cromosómica más frecuente, caracterizado por la trisomía del cromosoma 21, translocación robertsoniana entre el cromosoma 21 y 14 o 22, o mosaicismo.

- **Obesidad:** registro de obesidad en la base de datos definida como acumulación anormal de tejido graso con un IMC igual o superior a 30 en adultos.

- **VIH:** registro de VIH en la base de datos que se define como infección por el virus de inmunodeficiencia humana el cual ataca al sistema inmunológico, que en su fase más avanzada conlleva al SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

- **Enfermedad renal crónica:** registro de enfermedad renal crónica en la base de datos por definido como velocidad de filtración glomerular (VFG) < 60 ml/min o 1.73 m² y/o daño renal por un tiempo igual o mayor de 3 meses, independientemente de la etiología⁽³⁵⁾.

- **Enfermedad Pulmonar crónica:** registro de enfermedad pulmonar crónica en la base de datos caracterizado por patologías que afectan el sistema respiratorio a nivel de las vías respiratorias (estrechamiento u obstrucción), parénquima pulmonar y a nivel de circulación pulmonar. Incluye EPOC, fibrosis quística hipertensión pulmonar y asma grave o no controlada⁽³²⁾.

- **Cáncer**: registro de cáncer en la base de datos caracterizado por ser una neoplasia maligna y definido como proliferación descontrolada de las células cuyo crecimiento es anormal y está causado por mutaciones genéticas.
- **Receptor de trasplante**: registro de receptor de trasplante en la base de datos definido como la persona que ha recibido un órgano, tejido o células de un donador compatible.
- **Severidad de COVID-19**: Se incluyen tres grupos:
 - o **Caso Leve**: Paciente COVID-19 positivo tiene dos o más signos o síntomas, malestar general, dolor de garganta, fiebre, congestión nasal y alteraciones del gusto o del olfato. No requiere hospitalización
 - o **Caso Moderado**: Paciente 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.
 - o **Caso Grave**: Paciente COVID-19 positivo que requiere hospitalización en área de cuidados críticos ⁽³⁶⁾.

3.6 Procedimientos y Técnicas

Previa aprobación del proyecto por parte del comité de investigación y del comité de bioética de la facultad de Medicina Humana de la universidad Privada Antenor Orrego; se obtuvo la base de datos del CDC MINSA mediante solicitud N° 23-000609 presentada a la página web del portal de transparencia del gobierno peruano de acceso público conforme a la Ley de Transparencia y Acceso a la información pública. (ANEXO 1) (ANEXO 2) (ANEXO 3).

Se solicitaron datos que determinen condiciones biológicas (edad y sexo), comorbilidades (enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad cerebro vascular, síndrome de Down, obesidad, VIH, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar crónica, cáncer), entre otras tales como tipo de prueba diagnóstica, condición de egreso, hospitalización, UCI, requerimiento de ventilación. Además, se solicitaron características clínicas de signos y síntomas (tos, dolor de garganta, congestión nasal, dificultad

respiratoria, fiebre, diarrea, disnea, taquipnea, auscultación pulmonar anormal), así como diagnóstico de neumonía y hallazgos imagenológicos en la radiografía, tomografía y resonancia magnética. Estos datos nos permitirán establecer el grado de severidad del paciente.

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. Luego de depurar los datos, se obtuvo un total de 616 382 pacientes.

La variable exposición (altura) medido en m s.n.m, (metros sobre el nivel del mar) para el análisis correspondiente fue categorizada en 5 grupos: 0 – 1 000, >1 000 – 2 000, >2 000-3 000; >3 000- 4 000 y >4 000-5 000 m s.n.m y dicotomizada con un punto de corte de 2 300 m s.n.m; este dato se obtuvo a través del cruce de 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 ubigeo de cada paciente. La variable exposición resultó ser la media de las altitudes de todos los centros poblados que conforman un distrito. Así mismo, se obtuvo el número de la población para establecer las tasas de mortalidad por macrorregiones (pacientes que murieron/ número total de la población multiplicado por 100 000).

Las covariables edad, sexo y comorbilidades 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.

3.7 Plan de análisis de datos:

Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron tabulados en una hoja de cálculo de Microsoft Excel, posteriormente fueron procesados en el software estadístico Stata version 17.0 ®.

Estadística Descriptiva:

Para el análisis descriptivo las variables cuantitativas fueron presentadas en medidas de tendencia central, es decir, desviación estándar (DE) y las variables cualitativas, se resumieron en frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

Estadística Analítica:

El análisis bivariado fue realizado mediante la prueba Chi cuadrado de Pearson (X^2) con el objetivo de evidenciar las diferencias entre casos y controles, considerando aquellas variables edad, sexo, grado de severidad de COVID-19 y comorbilidades con nivel de significancia del 5%, es decir, valor de $p < 0,05$.

Estadígrafo:

Para evaluar la asociación entre la variable exposición (altura) y la variable respuesta (mortalidad) se utilizó razón de probabilidades OR (Odds Ratio) como medida de estimación de riesgo teniendo en cuenta el IC 95%. Finalmente, al análisis multivariado ingresaron todas las variables estadísticamente significativas ($p < 0.001$) para realizar regresión logística simple y regresión logística múltiple ajustada con las variables intervinientes.

3.8 Consideraciones éticas

El presente estudio contó con la aprobación del comité de investigación mediante resolución N°0026-2023-FMEHU-UPAO y del comité de bioética mediante resolución N°0031-2023-UPAO de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego.

Al tratarse de un estudio de bases de datos secundaria se garantiza la confidencialidad del paciente debido a que la base analizada no cuenta de datos personales como nombres y apellidos, dirección de domicilio, números telefónicos, correos electrónicos u otros datos que puedan permitir la identificación del paciente. Así mismo, la obtención de la base de datos cuenta con el respaldo de la Ley de Transparencia y Acceso a la información pública, aprobado por el decreto supremo N° 043-2003-PCM ⁽³⁷⁾.

Por otro lado, se tomó en cuenta la Ley de Protección de Datos Personales N° 29733 mediante decreto supremo N° 0003-2013-JUS⁽³⁸⁾ y los principios de la declaración de Helsinki II (numerales 10, 21, 22, 23 y 24)⁽³⁹⁾. El estudio se realizó bajo las pautas de Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) (pauta 12) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽⁴⁰⁾.

IV. 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 evidencia que el 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 un 4,5%. (n=27 596), seguida de Diabetes Mellitus con un 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 el 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 a 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 observa que el 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).

En cuando al análisis de las tasas de mortalidad por COVID-19, la mayor tasa se registra en la macrarregion de Lima/Callao con 157 muertes por cada 100 000 habitantes y en la

macrorregion 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).

En el análisis bivariado de los casos y controles mediante Chi cuadrado de Pearson (X^2) se encontró que el sexo masculino es menos frecuente en los casos (7.8%) en comparación con los controles (92.2%), sin embargo, se observa que en los casos el sexo masculino es más frecuente con 25 393 pacientes comparado con el sexo femenino con 13 993 pacientes.

Además, en los casos se observa una edad media mayor con $65,2 \pm 0,7$ años respecto a los controles donde se observa que la edad media fue de 41.1 ± 0.2 . Con respecto al grado de severidad se encontró que la COVID-19 severa estuvo presente en el 65,7% de los casos en comparación con 34,3% de los controles.

Al construir grupos de análisis de acuerdo a la altura se observa que en los residentes a menos de 1 000 m s.n.m el 8,2% pertenecen a los casos comprado con un 91, 8% de los controles, esta población sigue siendo la más frecuente en los casos con 31 417 pacientes.

Así mismo, mediante análisis bivariado se pudo determinar que las covariables sexo, edad, grado de severidad, altitud y comorbilidades están asociadas a la mortalidad por COVID-19; esta asociación es estadísticamente significativa ($p < 0,001$ IC 95%) por lo que se incluirán en el análisis multivariado. (Tabla 3).

En el análisis de asociación entre la variable exposición y la variable respuesta se presenta el modelo 1 de análisis multivariado con regresión logística simple y se observa que residir a más de 1 000 m s.n.m constituye un factor de protección para muerte por COVID-19. Los pacientes que viven entre 2 000 y 3 000 m s.n.m. tiene 68% menos probabilidad de morir respecto a la población que vive 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 con regresión logística múltiple, ajustado por las variables intervinientes que permite determinar que las poblaciones que residen entre 2 000 a 3 000 m s.n.m. y 4 000 a 5 000 m s.n.m. tienen entre un 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 tiene 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 y VIH tienen respectivamente 2,3; 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).

Al dicotomizar la variable exposición en un punto de corte de 2 300 m s.n.m. y analizando la asociación con el resultado adverso. Se presenta el modelo 1 de análisis multivariado con regresión logística simple y el modelo 2 de regresión logística múltiple ajustado por variables intervinientes observando que los pacientes que residen a una altura superior de 2 300 m s.n.m. tiene entre un 57 % y 50% menos probabilidad de morir a causa de la COVID-19 respectivamente, OR: 0,43 (IC 95% 0,42 - 0,45) y OR: 0,50 (IC 95% 0,49 - 0,52) (Tabla 5).

Tabla 1. Características generales de los pacientes con COVID-19 durante la segunda ola en 26 regiones del Perú (n=616 382).

Características generales	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 Cerebrovascular	0
Enfermedad Renal	1 765 (0,3)
Enfermedad Pulmonar	1 777 (0,3)
Diabetes Mellitus	19 780 (3,2)
Obesidad	18 639 (3,1)
VIH	597 (0,1)
Neoplasia	1 760 (0,3)
Síndrome de Down	0
Receptor de trasplante	0
Altitud (msnm)	
0 a 1000 msnm	381 985 (61,9)
>1000 a 2000 msnm	32 585 (5,3)
>2000 a 3000 msnm	82 542 (13,5)
>3000 a 4000 msnm	113 311 (18,4)
>4000 a 5000 msnm	5 959 (0,9)
Síntomas principales	
Tos	401 714 (65,2)
Dolor de Garganta	332 052 (53,9)
Congestion 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 \pm 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 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 1 000 msnm	31 417	21 504 788	146,09
>1 000 a 2 000 msnm	962	1 315 172	73,15
>2 000 a 3 000 msnm	2 308	3 699 279.6	62,39
>3 000 a 4 000 msnm	4 480	5 244 981	85,41
>4 000 a 5 000 msnm	219	302 886	72,30
Macrorregión			
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. Asociación entre la mortalidad por COVID-19 y la altura en 26 regiones del Perú, durante la segunda ola. Análisis bivariado (n=616 382)

Características	Defunciones		Chi-cuadrado (p)
	No (93,6%) n=576 996 (CONTROLES)	Si (6,4%) n=39 386 (CASOS)	
Sexo			<0,001
Femenino	280 219 (95,2)	13 993 (4,8)	
Masculino	296 777 (92,2)	25 393 (7,8)	
Edad (años) ^a	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 1 000 msnm	350 568 (91,8)	31 417 (8,2)	
>1 000 a 2 000 msnm	31 623 (97,1)	962 (2,9)	
>2 000 a 3 000 msnm	80 234 (97,2)	2 308 (2,8)	
>3 000 a 4 000 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

VIH	499 (83,6)	98 (16,4)	<0,001
Neoplasia	1 299 (73,8)	461 (26,2)	<0,001

^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 4. Asociación entre la mortalidad por COVID-19 y la altura en 26 regiones del Perú, durante la segunda ola. Análisis Multivariado (n=616 382)

Características	Modelo 1 ^a			Modelo 2 ^b		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Altitud (msnm)						
0 a 1 000 msnm	Ref.	-	-	Ref.	-	-
>1 000 a 2 000 msnm	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 – 0,34	<0,001	0,38	0,36 – 0,40	<0,001
>3 000 a 4 000 msnm	0,46	0,44 – 0,47	<0,001	0,53	0,51 – 0,55	<0,001
>4 000 a 5 000 msnm	0,43	0,37 – 0,49	<0,001	0,68	0,59 – 0,80	<0,001
Sexo						
Femenino	-	-	-	Ref	-	-
Masculino	-	-	-	1,61	1,57 – 1,66	<0,001
Edad (años)						
	-	-	-	1,08	1,08 – 1,08	<0,001
Severidad de COVID-19						
Leve	-	-	-	Ref.	-	-
Moderado	-	-	-	6,93	6,76 – 7,10	<0,001
Severo	-	-	-	53,01	48,46 – 58,00	<0,001

Comorbilidades				Ref.	-	-
Enfermedad Cardiovascular	-	-	-	1,25	1,21 – 1,30	<0,001
Enfermedad Renal	-	-	-	2,30	2,03 – 2,61	<0,001
Enfermedad Pulmonar	-	-	-	1,17	1,02 – 1,33	<0,001
Diabetes Mellitus	-	-	-	1,67	1,60 – 1,74	<0,001
Obesidad	-	-	-	2,98	2,84 – 3,13	<0,001
VIH	-	-	-	2,48	1,89 – 3,25	<0,001
Neoplasia	-	-	-	1,79	1,56 – 2,05	<0,001

^a Regresión logística simple.

^b Regresión logística ajustada por sexo, edad, severidad del COVID-19 y comorbilidades

OR: Odds Ratio. IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

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 5. Asociación entre la mortalidad por COVID-19 y la altura en 26 regiones del Perú, durante la segunda ola. Análisis Multivariado (n=616382)

Características	Modelo 1*			Modelo 2**		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Altitud (msnm)						
Menor a 2 300 msnm	Ref.	-	-	Ref.	-	-
Mayor o igual a 2 300 msnm	0.43	0.42 - 0.45	<0.001	0.50	0.49 - 0.52	<0.001
Sexo						
Femenino	-	-	-	Ref	-	-
Masculino	-	-	-	1.61	1.57 - 1.66	<0.001

Edad (años)	-	-	-	1.08	1.08 - 1.08	<0.001
Severidad de COVID-19						
Leve	-	-	-	Ref.	-	-
Moderado	-	-	-	7.03	6.86 - 7.21	<0.001
Severo	-	-	-	53.88	49.25 - 58.94	<0.001
Comorbilidades						
				Ref.	-	-
Enfermedad Cardiovascular	-	-	-	1.27	1.22 - 1.32	<0.001
Enfermedad Renal	-	-	-	2.33	2.06 - 2.65	<0.001
Enfermedad Pulmonar	-	-	-	1.19	1.04 - 1.35	<0.001
Diabetes Mellitus	-	-	-	1.70	1.63 - 1.77	<0.001
Obesidad	-	-	-	3.01	2.87 - 3.16	<0.001
VIH	-	-	-	2.56	1.95 - 3.36	<0.001
Neoplasia	-	-	-	1.82	1.59 - 2.09	<0.001

*Regresión logística simple.

**Regresión logística ajustada por sexo, edad, severidad del COVID-19 y comorbilidades.

OR: Odds Ratio. IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

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.

V. Discusión

En la presente investigación, al evaluar la altura y su asociación con la mortalidad por COVID-19 midiendo 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 sólo tasas de mortalidad menores, sino mostrando reducción del riesgo de mortalidad desde un 32 hasta 62% ($p < 0.001$), hallazgo respaldado por diversos estudios. De acuerdo con Thomson et al⁽⁴¹⁾ 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 y a la actividad migratoria por ruta terrestre, sin embargo, debemos tener en cuenta el diseño longitudinal del estudio por lo tanto los resultados podrían no ser comparables.

Así mismo, al dicotomizar la variable altura en un punto de corte de 2 300 m.s.n.m y analizando la asociación con el resultado adverso, la altura constituye un factor protector al disminuir el riesgo de morir por COVID-19 en un 50%. En el estudio peruano realizado por Seminario et al al determinaron la extensión de ancho y alto del macizo andino a nivel de 2 300 m s.n.m, cuyo límite inferior pertenece a la región natural Quechua y continua con las regiones Suni, Puna y Janca (Sierra Peruana) caracterizadas por el clima templado, frío, muy fríos y nevados. Los autores mencionados concluyen que la altura tiene una relación negativa con la probabilidad de acumular casos y muertes por millón, en el que la altura actuaría como barrera natural al limitar la migración poblacional, además de otorgar características climáticas específicas como: sequedad al medio ambiente, altos niveles de radiación UV y cambios drásticos de temperatura. Además la adaptación fisiológica y genética a la exposición de hipoxia crónica en esta región podría favorecer a la disminución de la mortalidad ^(11,15,42).

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 tipo cohorte

prospectiva mostraron asociaciones significativas que permiten establecer una relación de causalidad entre altitud y mortalidad.^(43,44)

Los estudios realizados por Nicolau et al⁽³⁰⁾ en la población peruana y Burtscher⁽⁴⁵⁾ en población alpina Austriaca señalan que vivir a más de 1000 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 et al⁽⁴⁶⁾ 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 estudios disponibles en la literatura actual evalúan tasas de letalidad, tasas de mortalidad (acumulativas y crudas) y prevalencias debido al diseño ecológico o longitudinal, hecho que no permite la individualización del paciente por lo que no es posible controlar factores de confusión tales como comorbilidades y severidad 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 – 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 las regiones naturales 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 total⁽²²⁾

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 mosaicismo 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 hipoxia⁽⁴⁷⁾.

En cuanto a las tasas de mortalidad, 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 et al⁽⁴⁸⁾, Burtcher et al⁽⁴⁵⁾, Bridgman et al⁽⁴⁹⁾, Jibaja et al⁽⁴³⁾ y Simbaña-Rivera⁽⁴⁴⁾ et al, donde 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 et al⁽⁴⁴⁾ refiere que esta asociación es mayor en pacientes sin comorbilidades.

En el estudio peruano, elaborado por Nicolaou et al⁽³⁰⁾ encontraron que el número de muertes fue mayor en las regiones costeras y no encontró asociación consistente entre la altitud y la mortalidad por encima de los 500 m s.n.m.; otro estudio como el de Rodriguez et al⁽⁵⁰⁾ 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 et al⁽⁵¹⁾ encontró 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 et al⁽¹⁵⁾.

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 atmosfera, exposición a rayos UV y temperatura media podrían ser influyentes en la gravedad o severidad por 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 Rodriguez et al⁽⁵⁰⁾, Jibaja et al⁽⁴³⁾, Nicolaou et al⁽³⁰⁾ y Simbaña et al⁽⁴⁴⁾, 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 masculino⁽⁵²⁾. 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, sin embargo la testosterona protege contra la respuesta inflamatoria desregulada de esta manera impediría desarrollar formas graves de la enfermedad⁽⁵³⁾.

En nuestro estudio se pudo observar que las principales comorbilidades son las enfermedades cardiovasculares con un 4,5%, seguida de Diabetes Mellitus con 3,1%, lo que se asemeja por lo encontrado por Rodriguez et al⁽⁵⁰⁾, Jibaja et al⁽⁴³⁾, Simbaña et al⁽⁴⁴⁾ y Galindo et al⁽⁵¹⁾, donde la principal comorbilidad fue la hipertensión arterial, esto se puede deber a que en la fisiopatogenia de la infección por SARS-Cov-2 y la HTA expresan similares receptores, los cuales los hace más propensos la infección y severidad de la enfermedad por COVID-19^(54,55).

El síntoma más frecuente fue la tos con 65,2% de prevalencia en los pacientes estudiados, lo que se asemeja a lo encontrado por Jibaja et al⁽⁴³⁾ 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 severidad, donde había menor probabilidad de complicaciones; en otros estudios lo contradicen⁽⁵⁶⁾.

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^(57,58), tal como se vio en el estudio de Jibaja M⁽⁴³⁾.

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 atención⁽³⁶⁾.

Una limitación adicional de nuestro estudio es el análisis estático del entorno, debido a que no fue posible establecer la actividad migratoria de la población y definir si el lugar donde murieron corresponde al lugar de residencia permanente o temporal (sin

aclimatación fisiológica), esto como consecuencia de la reactivación económica vigente desde mayo de 2020.

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 fue similar en todo el Perú, además de controlar variables importantes como severidad 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.

VI. Conclusiones

1. En el presente estudio encontramos que la altura es un factor protector para mortalidad por COVID-19 cuando se evalúa la residencia sobre los 1 000 m s.n.m., lo cual se mantiene al dicotomizar en un punto de corte de 2 300 m s.n.m,
2. Además, concluimos que las variables sexo, edad, grado de severidad y comorbilidades muestran asociación significativa con el resultado adverso.

VII. Recomendaciones

Estos resultados nos podrían permitir 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 otro lado, se recomienda 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.

VIII. 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):779-784.e5. doi:10.1016/j.molcel.2020.04.022
4. Ministerio del 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. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veeseleer D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281-292.e6. doi:10.1016/j.cell.2020.02.058
6. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell.* 2020;181(5):1016-1035.e19. doi:10.1016/j.cell.2020.04.035
7. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pöhlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 Cleave ACE2 Differentially and Only Proteolysis by TMPRSS2 Augments Entry Driven by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein. *J Virol.* 2014;88(2):1293–307. doi:10.1128/JVI.02202-13
8. Xu J, Sriramula S, Xia H, Moreno-Walton L, Culicchia F, Domenig O, et al. Clinical Relevance and Role of Neuronal AT₁ Receptors in ADAM17-Mediated ACE2 Shedding in Neurogenic Hypertension. *Circ Res.* 2017;121(1):43–55. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.310509

9. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020;181(5):1016-1035.e19. doi:10.1016/j.cell.2020.04.035
10. Choi M, Aiello EA, Ennis IL, Villa-Abrille MC. El SRAA y el SARS-CoV-2: el acertijo a resolver. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2020;37(4):169–75. doi:10.1016/j.hipert.2020.05.005
11. 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
12. 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
13. Talaminos-Barroso A, Roa-Romero LM, Ortega-Ruiz F, Cejudo-Ramos P, Márquez-Martín 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
14. 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
15. Arias-Reyes C, Carvajal-Rodríguez 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
16. 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
17. Joshi S, Wollenzien H, Leclerc E, Jarajapu YP. Hypoxic regulation of angiotensin-converting enzyme 2 and Mas receptor in human CD34⁺ cells. *J Cell Physiol*. 2019;234(11):20420–31. doi:10.1002/jcp.28643
18. 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

19. 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

20. Vidal JP. Las ocho regiones naturales del Perú. *Terra Bras [Internet]*. 2014 [citado el 4 de mayo de 2023];(3). doi:10.4000/terrabrasilis.1027

21. Javier Pulgar. Boletín del Museo de Historia Natural "JAVIER PRADO". 1941;17:145–60.

22. 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

23. Diaz Lazo AV, Montalvo Otivo R, Lazarte Nuñez E, Aquino Lopez E. Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes con COVID-19 en un hospital situado en la altura. *Horiz Méd Lima.* 2021;21(2):e1303. doi:10.24265/horizmed.2021.v21n2.09

24. Archer SL, Sharp WW, Weir EK. Differentiating COVID-19 Pneumonia From Acute Respiratory Distress Syndrome and High Altitude Pulmonary Edema: Therapeutic Implications. *Circulation.* 2020;142(2):101–4. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047915

25. Dunham-Snary KJ, Wu D, Potus F, Sykes EA, Mewburn JD, Charles RL, et al. Ndufs2, a Core Subunit of Mitochondrial Complex I, Is Essential for Acute Oxygen-Sensing and Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction. *Circ Res.* 2019;124(12):1727–46. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.314284

26. Millet GP, Debevec T, Brocherie F, Burtscher M, Burtscher J. Altitude and COVID-

- 19: Friend or foe? A narrative review. *Physiol Rep.* 2021;8(24). doi:10.14814/phy2.14615
27. Woolcott O, Bergman R. Mortality Attributed to COVID-19 in High-Altitude Populations. *High Alt Med Biol.*2020;21(4):409-416. doi: 10.1089/ham.2020.0098.
28. 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
29. 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
30. 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
31. Seminario et al. Determinantes de la evolución del número de casos. *Apuntes* 91, 5-45. 2022;ISSN: 0252-1865 eISSN: 2223-1757. doi: 10.21678/apuntes.91.1500
32. Ministerio de Salud. Directiva Sanitaria para la Vigilancia Epidemiológica de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) en el Perú. Resolución Ministerial N.º 881-2021-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/2027213-881-2021-minsa>
33. Ministerio de Salud. Directiva Sanitaria para la Vigilancia Epidemiológica de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) en el Perú. Resolución Ministerial N.º 905-2020-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/1322786-905-2020-minsa>

34. Ministerio de Salud. Directiva Aprueban la Directiva Administrativa N° 287 - MINSa/2020/DGIESP: Directiva Administrativa que regula los procesos, registros y accesos a información para garantizar el seguimiento integral de los casos sospechosos y confirmados de COVID-19 (Sistema Integrado para COVID-19 - SICOVID-19)- Resolución Ministerial-N° 183-2020-MINSa [Internet]. Lima: El Peruano [citado el 4 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/aprueban-la-directiva-administrativa-n-287-minsa2020dgi-resolucion-ministerial-no-183-2020-minsa-1865441-2/>
35. Flores JC, Alvo M, Borja H, Morales J, Vega J, Zúñiga C, et al. Enfermedad renal crónica: Clasificación, identificación, manejo y complicaciones. Rev Médica Chile. 2009;137(1). doi:10.4067/S0034-98872009000100026
36. Ministerio de Salud. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú. Resolución Ministerial N.° 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>
37. Decreto Supremo N.° 043-2003-PCM [Internet]. Lima: Plataforma digital única del Estado Peruano [citado el 4 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/presidencia/normas-legales/270085-043-2003-pcm>
38. Ley de protección de Datos Personales. Ley N.° 29733 [Internet]. Lima: El Peruano [citado el 4 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/congreso-de-la-republica/normas-legales/243470-29733>
39. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. WMA - The World Medical Association [citado el 4 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
40. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Cuarta Edición. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2016. [Internet]. [citado el 4 de mayo de 2023]. Disponible

en: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf

41. 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

42. Beraún J., Villanueva H. CLASIFICACIÓN DE LAS REGIONES NATURALES DEL PERÚ. *Boletín 3* ISSN: 2014;2411-6890. Disponible en: <https://cgp.org.pe/web/boletin/boletin-03/>

43. 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

44. 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 [Internet].* 2022;17(3):e0262423. doi:10.1371/journal.pone.0262423

45. Burtscher J, Millet GP, Leitner B, Burtscher 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

46. 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

47. 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

48. 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

49. 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

50. 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

51. 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

52. 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

53. 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

54. Giralt-Herrera A, Rojas-Velázquez JM, Leiva-Enríquez J. Relación entre COVID-19 e Hipertensión Arterial. *Rev haban cienc méd.* 2020;19(2):e_3246. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3246>

55. 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

56. 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

57. 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

58. 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

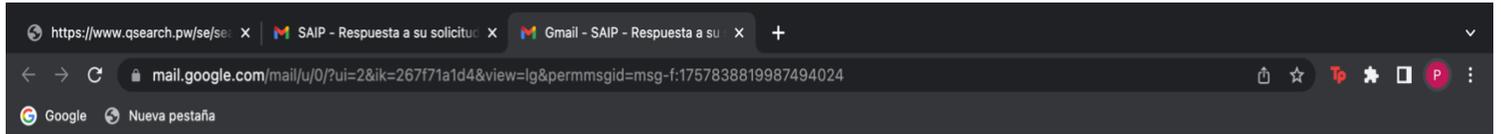
IX. ANEXOS

ANEXO 1: SOLICITUD DE ACCESO A LA DATA DEL CDC-MINSA

(*) Datos Obligatorios

	SOLICITUD DE ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA <small>(Texto Único Ordenado de la Ley N° 27806, Ley de Transparencia y Acceso a la Información Pública, aprobado por Decreto Supremo N° 043-2003-PCM)</small>	<table border="1"><tr><td>N° DE SOLICITUD</td></tr><tr><td>-</td></tr><tr><td>18/1/2023</td></tr></table>	N° DE SOLICITUD	-	18/1/2023
N° DE SOLICITUD					
-					
18/1/2023					
FORMULARIO					
I. FUNCIONARIO RESPONSABLE DE ENTREGAR LA INFORMACIÓN					
RUIZ OLANO JULIO MANUEL					
II. DATOS DEL SOLICITANTE					
APellidos y Nombres / RAZÓN SOCIAL	PACHECO FUENTES PAOLA JAKELINE *				
TIPO DE DOCUMENTO DE IDENTIDAD	<input checked="" type="radio"/> D.N.I. <input type="radio"/> L.M. <input type="radio"/> R.U.C. <input type="radio"/> C.E. <input type="radio"/> OTRO *				
DOCUMENTO DE IDENTIDAD	47718114 *				
DOMICILIO AV / CALLE / JR / PSL	CALLE MIRAFLORES N° 328 *				
N° / DPTO. / INT. URBANIZACIÓN	101 *				
DEPARTAMENTO	LIMA ▼ *				
PROVINCIA	LIMA ▼ *				
DISTRITO	BARRANCO ▼ *				
CORREO ELECTRÓNICO	paola.pacheco.fuentes@gmail.com				
TELÉFONO	924793119				
III. INFORMACIÓN SOLICITADA					
SOLICITO BASE DE DATOS DE PACIENTES COVID- 19 CONFIRMADOS MEDIANTE PRUEBA MOLECULAR, ANTIGÉNICA O SEROLÓGICA PARA SARS-COV-2 (CIE-10: U07.1 COVID -19, VIRUS IDENTIFICADO) DURANTE LA SEGUNDA OLA COMPRENDIDO ENTRE 29 DE NOVIEMBRE DE 2020 Y 7 DE AGOSTO DE 2021. LOS DATOS DEBERÁN SER TABULADOS SEGÚN: EDAD, SEXO, MÉTODO DIAGNÓSTICO, DEPARTAMENTO, PROVINCIA, DISTRITO, UBIGEO, EMBARAZO, COMORBILIDADES (DIABETES, ENFERMEDAD CEREBRO VASCULAR, HTA, ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA, ENTRE OTRAS), REQUERIMIENTO DE HOSPITALIZACIÓN, USO DE OXÍGENO, VENTILACIÓN MECÁNICA, INGRESO A UCI, CONDICIÓN DE EGRESO (RECUPERADO O FALLECIDO), DIAGNÓSTICO DE NEUMONÍA, ESTADO DE VACUNACIÓN, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (TOS, DIFICULTAD RESPIRATORIA, FIEBRE, DISNEA, TAQUIPNEA, AUSCULTACIÓN PULMONAR ANORMAL), HALLAZGOS ANORMALES EN LA RMN, TOMOGRAFÍA Y RADIOGRAFÍA.					
IV. DEPENDENCIA DE LA CUAL SE REQUIERE LA INFORMACIÓN					
		<input checked="" type="radio"/> MINSA <input type="radio"/> OTROS			
CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGIA, PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES ▼					
V. FORMA DE ENTREGA DE LA INFORMACIÓN					
COPIA SIMPLE <input type="radio"/> DISKETTE <input type="radio"/> CD <input type="radio"/> CORREO ELECTRÓNICO <input checked="" type="radio"/> OTRO <input type="radio"/> *					
OBSERVACIONES					
LA INFORMACIÓN REQUERIDA TIENE COMO OBJETIVO EL ANÁLISIS DE DATOS PARA LA REALIZACIÓN DE MI TESIS DE PREGRADO TITULADA "LA ALTURA COMO FACTOR ASOCIADO A MORTALIDAD EN PACIENTES COVID-19 EN EL PERÚ" Y OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO. ASÍ MISMO, INFORMO A SU DESPACHO QUE CUENTO CON RESOLUCIÓN DE APROBACIÓN N° 0026-2023 EMITIDO POR LA UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO CON FECHA 09 DE ENERO DEL 2023.					
FECHA DE LA SOLICITUD					
18/1/23		 (DD/MM/YY)			
<input type="button" value="Enviar Solic."/> <input type="button" value="Cancelar"/>					

ANEXO 2: CONSTANCIA DE RESPUESTA A SOLICITUD DE ACCESO



Paola Pacheco Fuentes <paola.pacheco.fuentes@gmail.com>

SAIP - Respuesta a su solicitud N° 23-000609

saip@minsa.gob.pe <saip@minsa.gob.pe>
Para: paola.pacheco.fuentes@gmail.com
CC: rsurco@dge.gob.pe

14 de febrero de 2023, 15:15

EL DIA DE HOY 14/02/2023 Y EN BASE A SU SOLICITUD SE LE ENVIO LA INFORMACION REQUERIDA POR WETRANSFER. SIENDO QUE LA VARIABLE:" ESTADO DE VACUNACION" NO SE CUENTA YA QUE EN ESE MOMENTO AUN NO SE TENIA VACUNA ALGUNA EN EL PERU. ATENTAMENTE AREA LEGAL CDC

Nota.- el correo es usado automaticamente por el sistema, por favor no responda a este correo.
Cualquier información Adicional, Ingresar directamente al Sistema de Solicitudes.

"Este e-mail puede contener información confidencial y/o privilegiada.
Si el presente mensaje no va dirigido a su persona (o lo ha recibido por error) por favor, notifíquelo inmediatamente al emisor y destruya este e-mail. Cualquier divulgación, copia o distribución no autorizada del material contenido en este e-mail queda prohibida."

 **CAPTURA DE WETRANSFER.docx**
62K [Ver como HTML](#) [Descargar](#)

ANEXO 4: RESOLUCIÓN DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS



UPAO

Facultad de Medicina Humana
DECANATO

Trujillo, **09 de enero del 2023**

RESOLUCION N° 0026-2023-FMEHU-UPAO

VISTO, el expediente organizado por Don (ña) **PACHECO FUENTES PAOLA JAKELINE** alumno (a) del Programa de Estudios de Medicina Humana, solicitando **INSCRIPCIÓN** de proyecto de tesis Titulado **"LA ALTURA COMO FACTOR ASOCIADO A MORTALIDAD EN PACIENTES COVID-19 EN EL PERÚ"**, para obtener el **Título Profesional de Médico Cirujano**, y;

CONSIDERANDO:

Que, el (la) alumno (a) **PACHECO FUENTES PAOLA JAKELINE** ha culminado el total de asignaturas de los 12 ciclos académicos, y de conformidad con el referido proyecto revisado y evaluado por el Comité Técnico Permanente de Investigación del Programa de Estudios de Medicina Humana, de conformidad con el Oficio N° **0005-2023-CI-FMEHU-UPAO**;

Que, de la Evaluación efectuada se desprende que el Proyecto referido reúne las condiciones y características técnicas de un trabajo de investigación de la especialidad;

Que, de conformidad a lo establecido en la sección III – del Título Profesional de Médico Cirujano y sus equivalentes, del Reglamento de Grados y Títulos Artículo del 26 al 29, el recurrente ha optado por la realización del **Proyecto de Tesis**;

Que, habiéndose cumplido con los procedimientos académicos y administrativos reglamentariamente establecidos, por lo que el Proyecto debe ser inscrito para ingresar a la fase de desarrollo;

Estando a las consideraciones expuestas y en uso a las atribuciones conferidas a este despacho;

SE RESUELVE:

Primero.- AUTORIZAR la inscripción del Proyecto de Tesis Titulado **"LA ALTURA COMO FACTOR ASOCIADO A MORTALIDAD EN PACIENTES COVID-19 EN EL PERÚ"**, presentado por el (la) alumno (a) **PACHECO FUENTES PAOLA JAKELINE** en el registro de Proyectos con el N° **4414** por reunir las características y requisitos reglamentarios declarándolo expedito para la realización del trabajo correspondiente.

Segundo.- REGISTRAR el presente Proyecto de Tesis con fecha **05.01.23** manteniendo la vigencia de registro hasta el **05.01.25**.

Tercero.- NOMBRAR como Asesor de la Tesis al profesor (a) **VASQUEZ TIRADO GUSTAVO ADOLFO**

Cuarto.- DERIVAR a la Señora Directora del Programa de Estudios de Medicina Humana para que se sirva disponer lo que corresponda, de conformidad con la normas Institucionales establecidas, a fin que el alumno cumpla las acciones que le competen.

Quinto.- PONER en conocimiento de las unidades comprometidas en el cumplimiento de lo dispuesto en la presente resolución.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.



Dr. Juan Alberto Díaz Plasencia
Decano



Dra. Elena Adela Cáceres Andonaire
Secretaria Académica

c.c. Facultad de Medicina Humana
PEMEHU
Asesor(a)
Interesado(a)
Expediente
Archivo

ANEXO 5: RESOLUCIÓN DE COMITÉ DE BIOÉTICA



UPAO

VICERRECTORADO DE INVESTIGACION
Comité de Bioética

RESOLUCIÓN COMITÉ DE BIOÉTICA N°0031-2023-UPAO

Trujillo, 03 de febrero de 2023

VISTO, la solicitud de fecha 01 de febrero de 2023 presentada por el (la) alumno (a) PACHECO FUENTES PAOLA JAKELINE, quien solicita autorización para realización de investigación, y;

CONSIDERANDO:

Que por solicitud, el (la) alumno (a) PACHECO FUENTES PAOLA JAKELINE solicita se le de conformidad a su proyecto de investigación, de conformidad con el Reglamento del Comité de Bioética en Investigación de la UPAO.

Que en virtud de la Resolución Rectoral N°3335-2016-R-UPAO de fecha 7 de julio de 2016, se aprueba el Reglamento del Comité de Bioética que se encuentra en la página web de la universidad, que tiene por objetivo su aplicación obligatoria en las investigaciones que comprometan a seres humanos y otros seres vivos dentro de estudios que son patrocinados por la UPAO y sean conducidos por algún docente o investigador de las Facultades, Escuela de Posgrado, Centros de Investigación y Establecimiento de Salud administrados por la UPAO.

Que en el presente caso, después de la evaluación del expediente presentado por el (la) alumno (a), el Comité Considera que el proyecto no contraviene las disposiciones del mencionado Reglamento de Bioética, por tal motivo es procedente su aprobación.

Estando a las razones expuestas y de conformidad con el Reglamento de Bioética de investigación;

SE RESUELVE:

PRIMERO: APROBAR el proyecto de investigación: LA ALTURA COMO FACTOR ASOCIADO A MORTALIDAD EN PACIENTES COVID-19 EN EL PERÚ.

SEGUNDO: DAR cuenta al Vicerrectorado de Investigación.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.

Dr. José Guillermo González Cabeza
Presidente del Comité de Bioética
UPAO