

Universidad Peruana Cayetano Heredia

Facultad de Ciencias y Filosofía

“Alberto Cazorla Tálleri”



**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**

Laura Sany Cárdenas Zavala

Tesis para optar el título profesional de Licenciado en Biología

Asesores:

Gustavo Francisco Gonzales Rengifo

Manuel Gasco Tantachuco

Lima, Perú

2021

AGRADECIMIENTOS

Primero gracias a Dios por su amor y bondad sin fin hacia mí. Agradezco y considero que este trabajo debe tener un reconocimiento al Dr. Gustavo F.

Gonzales Rengifo y al Dr. Manuel Gasco Tantachuco quienes con su constancia y dedicación me permitieron tener la agradable experiencia de disfrutar de la carrera que tanto me apasiona y crecer profesionalmente.

A mis padres, Carlos Cárdenas Mendoza y Cecilia Zavala Osoreo que con amor me brindaron su apoyo y me llenaron de ánimos durante este proceso. A

Luis Reategui Herrera por su amor y apoyo incondicional. A mi amiga y colega, Janice Valverde Bruffau, por su apoyo y guía incondicional.

Asimismo, dedicarle este trabajo a quien en vida fue Olinda Veliz, estoy segura estaría orgullosa de cada paso que doy. Gracias a todos por estar allí.

CONTENIDO

1. ABSTRACT	4
2. RESUMEN	5
3. INTRODUCCION	6
4.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
4.2. JUSTIFICACION	9
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, HIPOTESIS Y OBJETIVOS	10
5.1 PREGUNTA DE INVESTIGACION	10
5.2 HIPOTESIS	10
5.3 OBJETIVOS	10
5.3.1 OBJETIVOS GENERALES	10
5.3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	10
6.1. MATERIALES	10
6.2. METODOLOGÍA	11
6.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	12
6.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	12
6.2.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA	12
6.2.4. VARIABLES POR UTILIZAR	13
6.2.5. ESTADÍSTICA	14
7. RESULTADOS	15
8. DISCUSION	56
9. CONCLUSIONES	64
11. FORTALEZAS DEL ESTUDIO	65
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65

1. ABSTRACT

SARS-CoV-2 causing COVID-19 disease, first appeared in Wuhan (China) in December 2019. In Peru as of October 12, 840,090 positive cases and 33,740 deaths were reported through the Ministry of Health.

Several authors have found discordant results regarding the association between altitude, SARS-CoV-2 infection and COVID-19 mortality. In April 2020, it is published that both infection and mortality rates are reduced at high altitudes in Tibet, Ecuador and Bolivia. By June 2020 they report, with data at the provincial level in Peru, that the case fatality rate does not vary with the altitude of residence and that there is less protection of the female sex on mortality in high altitude populations. On the other hand, with data from the United States and Mexico, they report that the mortality rate increases with altitude. With district-level data in Peru, they report in August that, from 1000 to 4700 meters of altitude, there is no change in the number of cases of COVID-19 infection.

Based on these discrepant results and lack of information on the relationship between age and sex in COVID-19, multivariate and bivariate analyses have been performed at altitudes from 5 to 4705 meters, where it is concluded that there is no protection of altitude against the vulnerability of being infected by SARS-CoV-2, mortality and case fatality rate by COVID-19. Likewise, the male and female sexes have the same risk of infection by SARS-CoV-2, but the male sex has a higher risk of mortality and lethality rate by COVID-19. Also, the age from 20 to 120 years, have a higher risk of mortality and case fatality rate.

Keywords.

COVID-19, SARS-CoV-2, mortality, infection, altitude.

2. RESUMEN

El SARS-CoV-2 causante de la enfermedad del COVID-19, apareció por primera vez en Wuhan (China) en diciembre del 2019. En Perú al 12 de octubre de 2020, se reportaron a través del Ministerio de Salud un total de 840,090 casos positivos y 33,740 fallecidos.

Diversos autores han encontrado resultados discordantes respecto a la asociación entre la altura, la infección por SARS-CoV-2 y la mortalidad por COVID-19. En abril del 2020 se publica que tanto la tasa de infección como la de mortalidad se encuentran reducidas en las alturas de Tíbet, Ecuador y Bolivia. Para junio 2020 se reportan, con datos a nivel provincial en Perú, que la tasa de letalidad no varía con la altitud de residencia y que hay una menor protección del sexo femenino sobre la mortalidad en las poblaciones de la altura. Por otro lado, con datos de Estados Unidos y México reportan que la tasa de mortalidad aumenta con la altura. Con datos a nivel distrital en Perú reportan en agosto de 2020 que, de 1000 a 4700 metros de altura, no hay cambios en el número de casos de contagio por COVID-19

Basado en estos resultados discrepantes y carencia de información sobre la relación de la edad y sexo en COVID-19 se ha realizado análisis multivariados y bivariados en altitudes de 5 a 4705 metros, donde se concluye que no hay protección de la altitud ante la vulnerabilidad de ser infectado por SARS-CoV-2, mortalidad y tasa de letalidad por COVID-19. Así mismo, el sexo masculino y femenino tiene mismo riesgo de infección por SARS-CoV-2 pero el masculino tiene mayor riesgo de mortalidad y tasa de letalidad por COVID-19. Así también la edad a partir de los 20 hasta los 120 años, tienen mayor riesgo de mortalidad y tasa de letalidad.

Palabras clave.

COVID-19, SARS-CoV-2, mortalidad, infección, altura.

3. INTRODUCCION

Los coronavirus pueden generar enfermedades respiratorias leves y/o graves en humanos como el SARS-CoV, MERS-CoV (Cui y col, 2019) y el recientemente descubierto en diciembre del 2019 en Wuhan-China, el SARS-CoV-2 o nuevo coronavirus, el cual ha generado una pandemia por su rápida propagación. (Li y col, 2020)

El SARS-CoV-2 tiene una homología del 79% y 50% con el SARS-CoV (SARS-CoV-1) y el MERS-CoV, respectivamente. Estos tipos de virus son de ARN monocatenario positiva (Pan y col 2020).

Este nuevo virus ingresa al organismo por vía respiratoria, a través de la glicoproteína S, que consta de dos subunidades (S1 y S2), la primera determina el rango y estímulo celular bajo el Dominio de Unión al receptor (RBD, por sus siglas en inglés) mientras que la subunidad 2, media la fusión de la membrana celular del virus (Forni y col, 2017) a la enzima convertidora de Angiotensina 2 (ACE2) (De Wild y col 2018). Una vez unido el virus al ACE2 se internaliza a la célula con lo cual se inicia su replicación (Duan y col, 2020).

La enzima ACE2 (receptor ACE2) se expresa en células endoteliales del pulmón, el corazón, el riñón y el intestino, particularmente en los vasos sistémicos (arterias pequeñas y grandes, venas, vénulas, y capilares) (Zhang y col, 2020). Esto es importante ya que la inflamación endotelial favorece la severidad de la infección.

Los síntomas iniciales por la infección con SARS-CoV-2 incluyen a la fiebre, dolor de cabeza, pérdida del olfato, gusto, tos y cansancio; posteriormente se agrava manifestando dificultades para respirar. Así mismo, pacientes que tienen enfermedades previas como hipertensión, obesidad, diabetes, problemas cardiovasculares o asma son más propensos a sufrir complicaciones o inclusive la muerte (Khalaf y col, 2020). La tasa de mortalidad también aumenta en adultos mayores de 60 años (Leffler y col, 2020)

Del mismo modo, hay un registro de infectados asintomáticos, donde se ha reportado que un 94% de pacientes pediátricos son asintomáticos (4.4%) o pueden tener síntomas leves

(51.1%) o moderados (38.7%). Ningún caso presentó síntomas severos ni críticos (Dong y col, 2020; Martins y col, 2020) aunque se pueda detectar a cualquier edad, desde niños hasta adultos (Bulut y Kato, 2020). Los pacientes infectados pero asintomáticos, cuyos porcentajes van de 1% a 18% según diferentes estudios revisados por Bulut y col (2020) son un problema de salud pública ya que pueden transmitir este virus a otros no infectados haciendo más complicado el control de su propagación (Al-Tawfiq, 2020)

Así como se han conocido factores de riesgo que agravan la enfermedad por COVID-19, también se han descrito factores protectores como el sexo femenino, (Jordan y col, 2020), menor edad (niños, jóvenes, adultos jóvenes y adultos) (Bulut y Kato, 2020; Golstein y col, 2020); y el residir en la altura (Rojas-Arias y col, 2020; Acinnelli y Leon, 2020; Intimayta y col, 2020; Seclen y col, 2020).

En relación con la altura, se ha considerado que puede generar un efecto protector el tener una menor expresión de ACE2, la mayor radiación ultravioleta, una mayor disponibilidad de vitamina D, y la baja humedad (Pun y col, 2020; Rojas-Arias y col, 2020; Accinelli y col, 2020). Sin embargo, debido a que los datos son preliminares, se ha expresado la necesidad de tener cautela en la interpretación de esta información (Pun y col 2020; Burtscher y col, 2020).

Al 30 de Setiembre del 2020 se han reportado 33'249,563 de casos positivos y 1'000,040 de muertos a nivel mundial (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>). En Perú a finales de Setiembre del 2020, se reportaron a través del Ministerio de Salud (MINSA) 818,297 casos positivos y 32,535 fallecidos. Los datos registrados por el MINSA revelan que el 69% de víctimas mortales corresponde a pacientes de sexo masculino, en su mayoría adultos y adultos mayores (https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp)

El Perú se caracteriza por tener 30% de su población habitando en zonas por encima de 2000 m, lo que representa a casi 10 millones de habitantes. Por ello la importancia de estudiar cuanto influye esta nueva enfermedad en las condiciones en que habitan los residentes a diferentes altitudes del país, que se caracterizan por una menor presión parcial de oxígeno, mayor radiación solar y ultravioleta, menor humedad, y temperaturas más bajas en la estación de invierno.

En abril del 2020, Arias Rojas y col. publican que las infecciones por SARS-CoV 2 se encuentran reducidas en las poblaciones que residen en las alturas de Tíbet, Ecuador y Bolivia. (Arias Rojas y col, 2020). Un estudio en Perú con datos al 13 de junio del 2020

evaluados en 185 provincias localizadas entre 3 a 4342 metros, coinciden a través de un análisis de regresión, que a mayor altitud se reduce la infección por SARS-CoV-2 mas no su tasa de letalidad (número de muertes/número de casos*100) poniendo en tela de juicio el rol protector de la altura contra la mortalidad por COVID-19. Igualmente, también se reporta que pacientes femeninos tienen una menor protección frente a la mortalidad por este virus a mayor altitud ([Segovia y col, 2020](#))

La diferencia entre sexos se atribuye a una diferencia hormonal. Los andrógenos posiblemente hacen que el virus sea más virulento u otorga cierta vulnerabilidad inmunológica a hombres mediante la regulación de TMPRSS2, proteína involucrada en el desarrollo de varias enfermedades e infecciones virales que incluyen la infección por coronavirus ([Acheampong y col, 2020](#)).

Por otro lado, con datos de Estados Unidos y México se reporta, más bien, que la tasa de mortalidad aumenta con la altura. Con datos estudiados entre el 20 de enero y 13 de abril del 2020, las tasas de mortalidad fueron mayores en condados de Estados Unidos localizados en altitudes $\geq 2,000$ m respecto a aquellos localizados a $<1,500$ m (12.3 vs. 3.2 per 100,000; $p < 0.001$). En tanto que los datos de México, obtenidos entre el 13 de marzo y el 13 de mayo del 2020 se encuentran tasas de mortalidad más altas en municipios localizados a $\geq 2,000$ m que en aquellos localizados a $<1,500$ m (5.3 vs. 3.9 per 100,000; $p < 0.001$) ([Woolcott y Bergman, 2020](#)).

Con datos de abril a junio del 2020, otro estudio evalúa en 1874 distritos de todas las regiones del Perú, la correlación entre la tasa de exceso de mortalidad y la altitud y concluye con la disminución de muertes por COVID-19 a medida que aumenta la altitud, así como también un menor impacto de COVID-19 en relación con otras muertes en grandes alturas ($r = - 0.2$, $p < 0.001$) ([Quevedo-Ramírez y col 2020](#)).

Con datos al 1 de agosto de 2020, en Colombia se reportan datos de 70 municipalidades para alturas de 1 a 3180 m donde encuentran una relación inversa entre altura y tasa de letalidad ([Cano-Perez y col, 2020](#)). Esto ha sido rebatido en un nuevo estudio en 1,122 municipalidades en Colombia ubicadas entre 2 y 3,259 metros sobre el nivel del mar ([Valverde-Bruffau y col, 2020](#)). En este último estudio se ha demostrado que los cambios de los casos y muertes por COVID-19 ocurren entre 0 y 1000 metros y que por encima de 1000 metros y hasta 3,259 metros no se observan cambios.

Estos mismos hallazgos han sido mostrados en Perú con datos al 15 de agosto de 2020 en 1636 distritos del Perú donde se reportan que los contagios disminuyen de 5 a <1000 metros de altitud, pero que, de 1000 a 4700 metros de altura, no hay cambios en el número de casos de contagio con SARS-CoV-2. En este estudio no se analizó la mortalidad. (Castagnetto y col, 2020).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

4.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Basado en estos resultados discrepantes, se plantea el siguiente estudio de casos y mortalidad por COVID-19 a nivel distrital en todas las regiones del país con datos obtenidos desde el 6 de marzo al 15 de octubre del 2020 en Perú y que cubren alturas que van desde 5 msnm a 4705 msnm. En este estudio se evalúa la edad, la cual no fue evaluada en estudios anteriores, y el sexo el cual fue evaluada en uno de los estudios anteriores (Segovia y col, 2020).

4.2. JUSTIFICACION

Este estudio se justifica porque el 30% de la población peruana radica en zonas de altura, y es importante conocer si existe una relación estadística entre la altura y el riesgo de infección por SARS-CoV-2 y/o de mortalidad por COVID-19, y si las características de la infección y la mortalidad por sexo y por edad se observan en poblaciones de diferentes altitudes. Hay publicaciones que piden tener cautela al interpretar los resultados en la altura (Pun y col, 2020; Millet y col, 2021), y ello debido a que una falsa sensación de seguridad frente al contagio puede hacer disminuir la prevención que consiste en el distanciamiento social, el uso de mascarillas y el lavado de manos.

Igualmente se justifica en los resultados discrepantes que se tienen hasta la fecha en las publicaciones sobre COVID-19 y altura.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, HIPOTESIS Y OBJETIVOS

5.1 PREGUNTA DE INVESTIGACION

- ¿Existe una relación estadística entre el nivel de altitud de residencia y los contagios por SARS-CoV-2 y la muerte por COVID-19 según edad y sexo?

5.2 HIPOTESIS

- A medida que aumenta la altura hay menor número de casos positivos de SARS-CoV-2 y de muertes por COVID-19.

5.3 OBJETIVOS

5.3.1 OBJETIVOS GENERALES

Determinar la relación estadística entre casos por SARS-CoV-2 y muertes por COVID-19 según nivel de altitud, edad, y sexo.

5.3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la relación estadística de casos de SARS-CoV-2 según altitud, sexo y edad.
- Determinar la relación estadística de muertes por COVID-19 según altitud sexo y edad.
- Determinar la relación estadística de tasa de letalidad por COVID-19 según altitud, sexo y edad.

6. MATERIALES Y MÉTODOLOGÍA

6.1.MATERIALES

Este es un estudio de análisis secundario de base de datos de personas con diagnóstico de infección de SARS-CoV-2 y muertes por COVID-19 ocurridos en Perú entre 6 de marzo y 15 de octubre del 2020. (Semana epidemiológica 43)

Los datos para analizar son el número de casos confirmados de infección por SARS-CoV-2 por prueba molecular (PCR) y por pruebas rápidas (PR)(serológicas), número de muertos, tasa de letalidad (número de muertos / casos positivos * 100) por COVID-19, sexo y edad en sujetos residentes a diferentes altitudes entre 5 y 4700 metros sobre el nivel del mar en los 1874 distritos del Perú.

6.2.METODOLOGÍA

El siguiente estudio es analítico - observacional con diseño transversal en el cual se analizaron los datos obtenidos hasta el 12 de octubre del 2020 en 1874 distritos del Perú.

Las bases de datos constituyen el universo de los casos sintomáticos y de las muertes confirmadas por COVID-19 registrados por el MINSA. El presente estudio se basa en la inclusión de todos los casos y muertes registradas en dichas bases. Se estudiaron todos los casos positivos completos registrados hasta el 12 de octubre según los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el presente protocolo.

Las características de la base de datos de casos positivos por SARS-CoV-2 y muertes por COVID-19, se encuentran en la tabla 1.

Tabla 1. Características de la base de datos de casos positivos por SARS-CoV-2 y muertes por COVID-19.

	CASOS TOTAL	VARONES	MUJERES	MUERTES TOTALES	VARONES	MUJERES	TASA DE LETALIDAD TOTAL	TASA DE LETALIDAD VARONES	TASA DE LETALIDAD MUJERES
Rango etario	840,090	435,001	405,089	33,740	23,424	10,316	4.01%	5.38%	2.54%
0-19	67,320	32,581	34,739	178	100	78	0.264%	0.30%	0.22%
20-39	326,938	163,419	163,519	1,252	859	393	0.382%	5.25%	0.24%
40-59	295,597	157,346	138,251	8,712	6,479	2,233	2.947%	4.11%	1.61%
60-120	150,235	81,655	68,580	23,598	15,986	7,612	15.70%	19.57%	11.09%
Rango altitudinal (metros)									
0-1000	660,786	344,019	316,767	28,829	20,045	8,784	4.36	5.82%	2.77%
1000-2500	67,106	34,156	32,950	1,863	1,302	561	2.77	3.81%	1.70%
2500-4705	112,198	56,826	55,372	3,048	2,077	971	2.71	3.65%	1.75%
PCR	176,063	99,293	76,770						
PR	664,027	335,961	328,066						
Datos perdidos	9,281 (1.09%)			345 (1.07%)					

Los datos fueron obtenidos de la base de datos oficial de la plataforma Nacional de datos abiertos del Ministerio de Salud hasta la semana epidemiológica 43 contando desde el reporte del primer caso el 6 de marzo del 2020. Se han obtenido dos bases de datos, la primera incluye los casos registrados por SARS-CoV-2 según edades agrupadas, sexo, lugar de residencia por departamento, provincia y distrito y tipo de prueba (PCR-Serológica) Esta base se encuentra en el siguiente enlace (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa>).

La segunda base de datos fue de las muertes registradas la cual incluye el total de muertes según edades agrupadas, sexo y lugar de residencia por departamento, provincia y distrito. Esta base se encuentra en el siguiente enlace (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/fallecidos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa>).

Con estas dos bases se construyó la tasa de letalidad (número de muertes/ casos positivos * 100).

Las altitudes analizadas son aquellas que corresponden a la media del distrito donde residen los contagiados por SARS-CoV-2 y los fallecidos por COVID-19. Las altitudes de los diferentes distritos se han obtenido de la base de datos de la página Web del Centro de Planeamiento Estratégico CEPLAN la cual contaba con datos de las altitudes por distrito, población del distrito y área superficial en Km² por distrito. (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-del-peru/>).

Para el cálculo de la población, esta corresponde al año 2019, la cual se calcula a partir del Censo del año 2017 y la tasa de crecimiento anual.

6.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Datos registrados con edad, sexo y lugar de residencia.

6.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Datos registrados sin información de edad, sexo o lugar de residencia.

6.2.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA

1. Casos positivos a SARS CoV-2 = 849 371 (840 090 después de la limpieza de datos).
2. Muertes por COVID-19 = 34 095 (33 750 después de la limpieza)

6.2.4. VARIABLES POR UTILIZAR

Tabla 2: Tabla de tipo de Variables dependientes e independientes.

Variable	Tipo de variables	Definición operacional de la variable	Escala de Medición
Edad	Independiente	Asignación de la persona a un rango de edad al momento del diagnóstico o fallecimiento. Grupos de 0 a 19 años, de 20 a 39 años, de 40 a 59 años y de 60 a 120 años.	Nominal
Sexo	Independiente	Asignación biológica como masculino o femenino	Nominal
Distrito	Independiente	Lugar de residencia de la persona infectada o fallecida.	Nominal
Altitud	Independiente	Distancia vertical en metros de superficies terrestres respecto al nivel del mar. A cada sujeto se le asigna la altitud del distrito al cual pertenece	Continua (de 0 a 4705 metros)
Altitud	Independiente	Se designaron 3 rangos altitudinales, de 5 a 999, de 1000 a 2500 y de 2501 a 4705 metros de altitud.	Ordinal (Dentro de cada rango se trabajó de manera continua)
Población	Independiente	Total de residentes por Distrito	Discreta
Densidad Poblacional	Independiente	Número de habitantes por Km ²	Discreta
Área Territorial	Independiente	Superficie en Km ² por distrito	Discreta
Número de contagios	Dependiente	Total de casos confirmados de SARS CoV-2	Discreta De Razón

Número de muertes	Dependiente	Total de casos de fallecidos COVID-19	Discreta De Razón
Tasa de letalidad	Dependiente	Número de muertes por COVID-19/Número de casos de SARS CoV-2*100	Discreta De Razón

6.2.5. ESTADÍSTICA

Las bases de datos proporcionadas por el MINSA pasaron primero por una limpieza de datos según los criterios de inclusión y exclusión. Se agruparon los casos positivos según lugar de residencia a nivel distrital, según sexo, y rango etario (0-19; 20-39; 40-59; 60-120 años) de igual forma se trabajó la base de datos de muertes registradas para así determinar la tasa de letalidad (muertes/casos positivos*100)

Se elaboró una tabla descriptiva de las variables a analizar como el total de casos, muertes y tasa de letalidad por edad, sexo y los 3 rangos altitudinales establecidos (0-1000; 1000-2500; 2500-4705 metros). De igual forma se realizó una tabla descriptiva de los datos perdidos y el porcentaje que corresponden del total de datos obtenidos

Para el análisis estadístico, se realizaron regresiones lineales entre las variables dependientes e independientes con el fin de determinar el comportamiento de estas sin antes cumplir los supuestos para poder realizar este análisis.

Primero se analizó la independencia de las variables a través de la prueba de colinealidad con la prueba del Factor de inflación de la varianza (FIV) entre las variables de población, superficie y altitud; las cuales fueron menor a 10. Seguido, se determinó si la varianza de los errores eran constantes determinando así la homocedasticidad mediante la prueba de White. Se considera homocedasticidad cuando $P > 0.05$.

Y Finalmente se determinó el supuesto de normalidad mediante la prueba de Shapiro Wilk. Se considera que hay una distribución normal cuando $P > 0.05$.

También se ha realizado un modelo lineal generalizado para ajustar una regresión de Poisson para el análisis de datos de frecuencias. Se analizaron si los datos cumplen los supuestos para el uso de regresión de Poisson. Entre ellos se evalúa la prueba de independencia de datos. Poisson se especifica por el parámetro de Lambda el cual es igual a la media y la varianza, cuando lambda adquiere valores grandes tiene una distribución normal. Por ultimo los datos deben pertenecer a un periodo de tiempo fijo. Para verificar el supuesto que la media y varianza son iguales en un modelo de regresión de Poisson es correr

la regresión y luego aplicar el comando `gof` de STATA <https://stats.idre.ucla.edu/stata/dae/poisson-regression/>

Al contar con variables continuas de distribución normal, se realizó la prueba paramétrica de Pearson para análisis bivariados.

Para las variables ordinales se realizaron pruebas no paramétricas como Spearman en los 3 rangos altitudinales. Para determinar la mejor ecuación de regresión, se usaron modelos exponenciales, lineal, logarítmica, cuadrática y de potencia.

Finalmente se realizó gráficas de barras según edad y sexo para casos positivos, muerte y tasa de letalidad por COVID-19 en 3 grupos altitudinales, de 5 a 1000 metros, de 1000 a 2500 metros y de 2500 a 4705 metros.

Se realizaron gráficas lineales para representar la dinámica de casos y muertes sobre 100 000 habitantes según las semanas epidemiológicas con departamentos de diferentes altitudes medias como Arequipa (2429 metros), Cusco (3439 metros), Lambayeque (28 metros) y Lima (162 metros). Se considera significativa una diferencia cuando $p < 0.05$.

7. RESULTADOS

Las características generales de la base de datos a analizar cuentan con un total de 840,090 casos de los cuales 435,001 casos corresponden a varones y 405,089 a mujeres. En general, las edades de 20 a 39 años reportan una mayor incidencia de casos, seguido de 40 a 59 años, menor registro de infectados corresponde a las edades de 60 a 120 años y de 0 a 19 años. En altitudes menores a 1,000 metros hay un total de 660,786 casos, de esta cifra 344,019 corresponden a casos de varones y 316,767 a mujeres ($V/M=1.09$). Entre los 1,000 a 2,500 metros de altitud hay un total de 67,106 casos positivos de los cuales 34,156 casos son varones y 32,950 mujeres ($V/M=1.04$). En el último rango altitudinal con altitudes superiores a 2,500 metros hay 112,198 casos, entre estos casos, 56,826 casos son varones y 55,327 mujeres ($V/M=1.03$). Del total de casos registrados, 176,063 fueron confirmados a través de PCR y 664,027 por pruebas rápidas o serológicas.

El total de muertes registradas fueron 33,740 de las cuales 23,424 corresponden a varones y 10,316 a mujeres ($V/M=1.44$). La mayor cantidad de muertes se registró en mayores de 60 años de ambos sexos, seguidos de 40 a 59, de 20 a 39 y finalmente de 0 a 19 años. En altitudes menores a 1,000 metros se registraron 20,045 muertes de varones y 8,784 de mujeres ($V/M=2.28$) mientras que, en altitudes entre 1,000 a 2,500 metros, hubo 1,302

mueres de varones y 561 de mujeres (V/M=2.32). Finalmente, en altitudes mayores a 2,500 metros, 2,077 muertes eran de varones y 971 de mujeres (V/M=2.14).

Por otro lado, la tasa de letalidad total es de 4.01%, en varones el 5.38% y en mujeres el 2.54%, de las cuales el rango etario con mayor tasa es de 60 a 120 años y decae considerablemente en los otros rangos etarios. En altitudes menores a 1,000 metros, la tasa de letalidad es 4.36%, entre 1,000 a 2,500 metros es 2.77% y en altitudes superiores a 2,500 es de 2.71%. (**Tabla 1**)

La grafica de barras de casos de COVID-19 según rango etario, muestran un mayor registro de COVID-19 entre jóvenes y adultos de 20 a 39 años con 326,938 casos registrados. El segundo rango etario con más casos son los de adultos entre 40 a 59 años con 295,597 y en tercer rango es el de 60 a 120 años, con 150,235 casos y finalmente hay un menor registro entre edades de 0 a 19 años con un total de 67,320 casos entre niños y jóvenes residentes en altitudes entre 5 a 4 705 metros. (**Figura 1**)

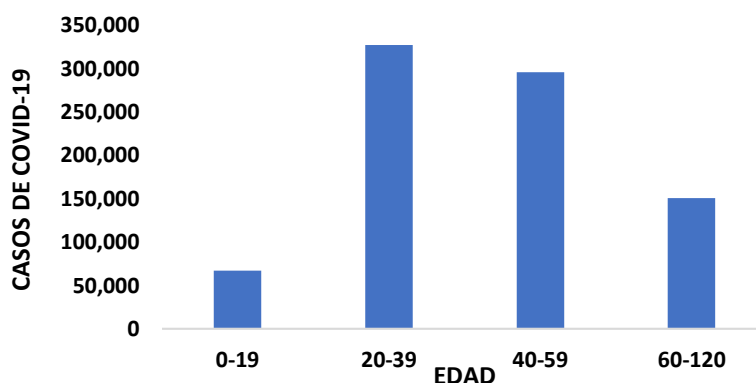


Figura 1: Clasificación de casos de COVID-19 en 1874 distritos en el Perú según rangos de edad para residentes en altitudes entre 5 y 4 705 metros sobre el nivel del mar.

Las muertes por COVID-19 según rango etario, muestran un mayor registro en adultos mayores de 60 a 120 años con un total de 23,598 muertes, seguidamente se observan 8,712 reportes de muertes por COVID-19 para el rango de edades entre 40 y 59 años; luego se observan 1,252 muertes por COVID-19 entre los 20 a 39 años y finalmente el registro con menor cantidad de muertes es de 178 muertes en edades entre los 0 a 19 años. (**Figura 2**).

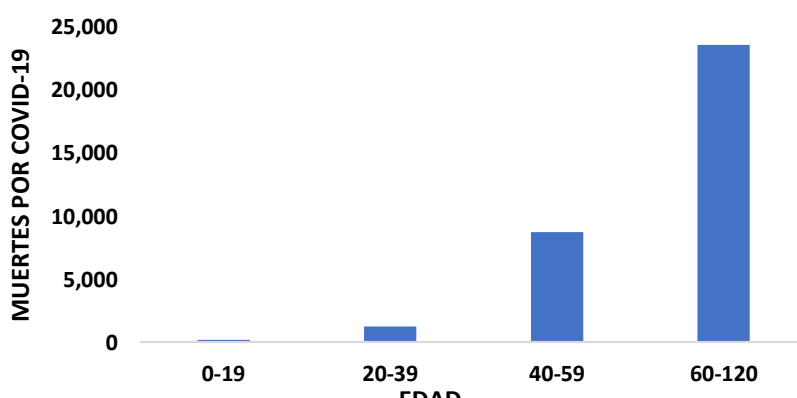


Figura 2: Clasificación de muertes por COVID-19 en 1874 distritos en el Perú según rangos de edad para residentes en altitudes entre 5 y 4 705 metros sobre el nivel del mar.

La tasa de letalidad más alta es 15.70% la cual se observa en edades de 60 a 120 años y se va reduciendo en edades menores, siendo 2.94% en edades de 40 a 59 años, y 0.38% de 20 a 39 años y finalmente de 0.26% en edades de 0 a 19 años (**Figura 3**)

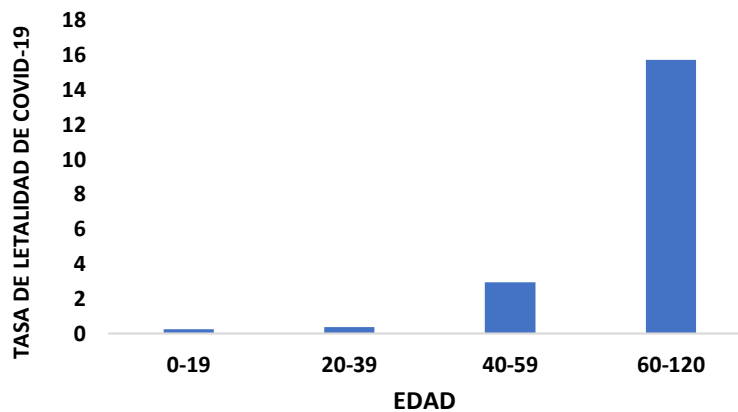


Figura 3: Clasificación de tasa de letalidad de COVID-19 (Casos/muertes *100) en 1874 distritos en el Perú según rangos de edad para residentes en altitudes entre 5 y 4 705 metros sobre el nivel del mar.

La siguiente grafica de barras es la comparación de casos netos de SARS-CoV-2 por rango etario según los grupos altitudinales, en el cual, las altitudes menores a 1000 metros tienen un mayor registro de casos y con edades de 20 a 39 años, de 40 a 59 años y por último de 60-120 años y de 0 a 19 años. La misma dinámica se aprecia en los rangos entre 1000 a 2500 metros, pero con menor número de casos. (**Figura 4A**). Al ajustar la cantidad de casos de SARS-CoV-2 sobre 100,000 habitantes, los casos por altitudes son mayores en altitudes menores a 1000 metros seguidas de altitudes mayores a 2500 metros, en menor proporción en altitudes entre 1000 a 2500 metros, Estas proporciones de casos por edad según altitud tienen forma de U (“U” shape”), mayores de 0 a 1000 m, menores de 1000 a 2,500 metros y luego altos a más de 2,500 metros de altura. (**Figura 4B**)

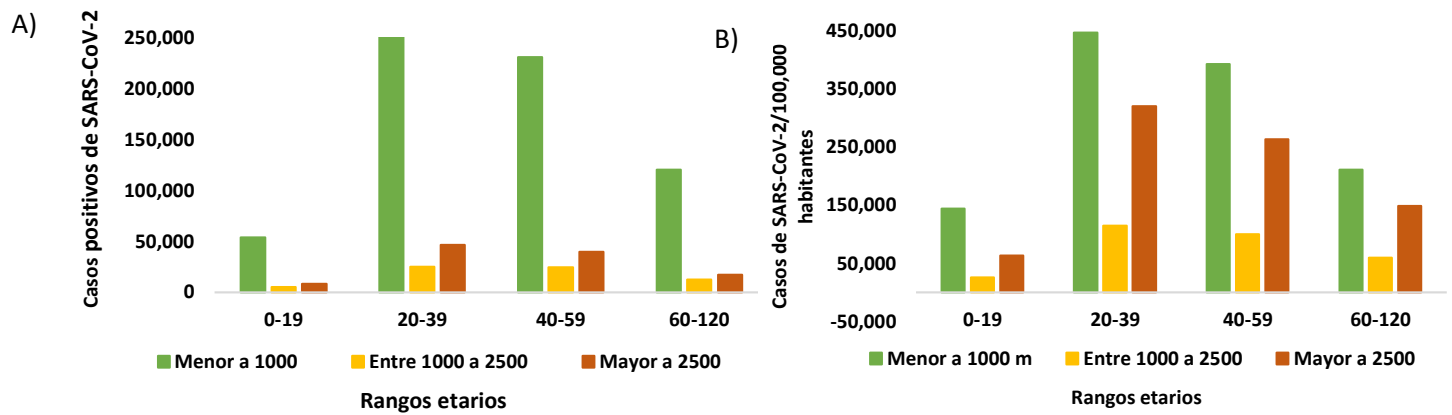


Figura 4A). Casos positivos de SARS-CoV-2 por edades según rango altitudinal. **4B):** Casos positivos de SARS-CoV-2 sobre 100,000 habitantes por edades según rango altitudinal

En la Figura 5 se muestran las gráficas de barras de las muertes por COVID-19 por rango etario según los grupos altitudinales. Las altitudes menores a 1000 metros tienen un mayor registro de muertes y con edades de 20 a 39 años, de 40 a 59 años y por último de 60-120 años y de 0 a 19 años. La misma dinámica se aprecia en los rangos entre 1000 a 2500 metros, pero con menor número de muertes (**Figura 5A**).

Al controlar las muertes por 100,000 habitantes, se observa nuevamente una distribución en forma de U (“U” shape), donde la proporción de muertes es mayor en edades de 60 a 120 años en altitudes menores a 1000 metros y mayores a 2500, la misma relación se observa en edades menores y en menor proporción de muertes sobre habitantes (**Figura 5B**).

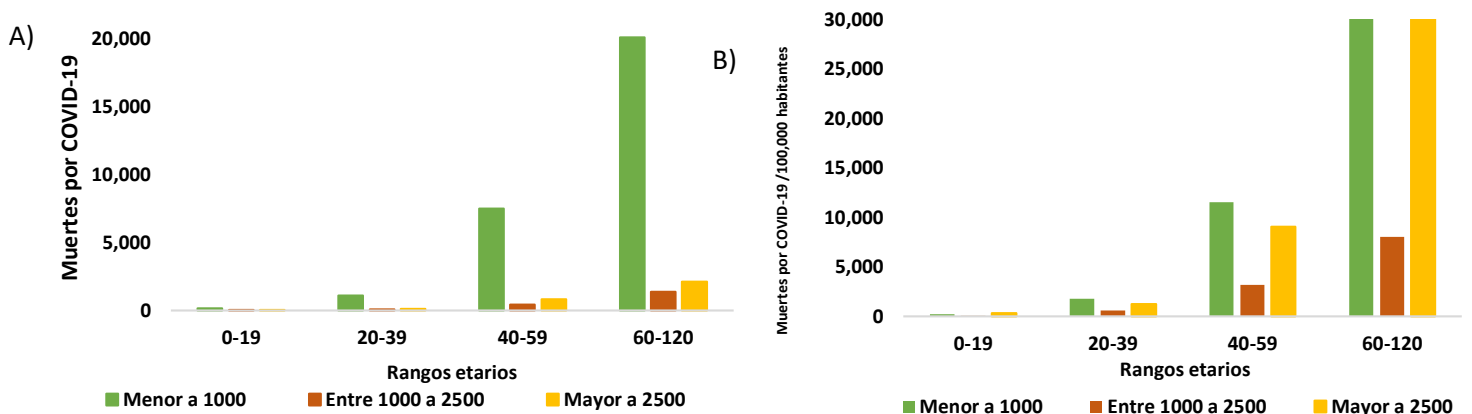


Figura 5A). Muertes de COVID-19 por edades según rango altitudinal. **5B)** Muertes por COVID-19 sobre 100,000 habitantes.

Según la clasificación etaria anterior, se realizó análisis multivariados considerando datos de casos positivos, muertes y tasa de letalidad en relación con la altitud de residencia que fue controlado por la población y superficie distrital.

CASOS DE COVID-19 ENTRE 0 Y 19 AÑOS

Los 54,067 casos positivos de COVID-19 entre los 0 a 19 años registrados en altitudes menores a 1000 metros no mostraron significancia con la altitud ($P > 0.05$). Del mismo modo, el sexo tampoco guarda significancia ($P > 0.05$) mientras que la población y superficie en Km^2 si son significativas con una relación positiva, es decir a mayor tamaño de la población y a mayor área de superficie territorial, mayor número de contagios. ($P < 0.001$) (**Tabla 4**).

Tabla 4: Regresión multivariada de casos positivos de COVID-19 de pacientes entre 0 a 19 años en altitudes menores a 1000 metros, controlado por la Población y superficie en Km^2 .

CASOS POSITIVOS DE COVID-19 DE 0 A 19 AÑOS EN ALTITUDES MENORES A 1000 METROS					
$R^2 = 0.5710$		$R^2 \text{ AJUSTADO} = 0.5704$		$P < 0.001$	
Casos netos	Coefficiente	(t)	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	2.93×10^{-3}	1.58	0.113	-6.99×10^{-4}	6.56×10^{-3}
Sexo M	-1.02	-1.16	0.246	-2.76	7.09
Sexo F	0				
Población	2.58×10^{-4}	63.37	<0.001	2.50×10^{-4}	2.66×10^{-4}
Superficie	7.16×10^{-4}	5.45	<0.001	1.40×10^{-1}	3.55

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

Los 4,889 casos positivos de 0 a 19 años entre los 1,000 a 2,500 metros de altitud, no muestran tampoco una asociación significativa entre contagios y altitud ($P > 0.05$); de igual forma al controlar por el sexo y el área de superficie distrital, tampoco se observa asociación significativa con el número de casos de COVID-19 ($P > 0.05$). El tamaño de la población si muestra una relación positiva y significativa con el número de contagios, es decir a mayor tamaño de la población, mayor el número de casos de contagios. (**Tabla 5**).

Finalmente, los 8,364 casos positivos entre 0 a 19 años en altitudes superiores a 2500 metros, no muestran asociación significativa con el número de casos de COVID-19 ($P > 0.05$); en este rango altitudinal, el sexo tampoco guarda una relación significativa al igual

que el área de superficie distrital ($P > 0.05$), en tanto que el tamaño de la población si tiene una relación positiva significativa, donde a mayor población, hay más número de contagios por COVID-19 (**Tabla 6**).

Tabla 5: Regresión multivariada de casos positivos de COVID-19 de pacientes entre 0 a 19 años en altitudes menores a 1000 metros, controlado por la Población, y superficie en Km²

CASOS POSITIVOS DE COVID-19 DE 0 A 19 AÑOS EN ALTITUD DE 1000 A 2500 METROS					
R² = 0.3002		R² AJUSTADO = 0.2959		P < 0.001	
Casos netos	Coefficiente	(t)	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	-1.70x10 ⁻³	-1.50	0.134	-3.94x10 ⁻³	5.28x10 ⁻⁴
Sexo M	-2.56x10 ⁻¹	-0.26	0.792	-2.16	1.65
Sexo F	0				
Población	2.47x10 ⁻⁴	16.21	<0.001	2.17x10 ⁻⁴	2.77x10 ⁻⁴
Superficie	2.17x10 ⁻⁴	0.81	0.417	3.08x10 ⁻⁴	7.44x10 ⁻⁴

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

Tabla 6: Regresión multivariada de casos positivos de COVID-19 de pacientes entre 0 a 19 años en altitudes mayores a 2,500 metros, controlado por la población y superficie en Km².

CASOS POSITIVOS DE COVID-19 DE 0 A 19 AÑOS EN ALTITUD MAYORES A 2500 METROS					
R² = 0.5701		R² AJUSTADO = 0.5691		P < 0.001	
Casos netos	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	-4.78x10 ⁻⁴	-1.31	0.190	-1.19x10 ⁻³	2.37x10 ⁻⁴
Sexo M	-3.32x10 ⁻¹	-0.98	0.325	-1.18x10 ⁻³	4.73x10 ⁻⁴
Sexo F	0				
Población	2.32x10 ⁻⁴	47.51	<0.001	2.22x10 ⁻⁴	2.41x10 ⁻⁴
Superficie	-3.57x10 ⁻⁴	-0.84	0.399	-3.52x10 ⁻¹	4.41

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

CASOS DE COVID-19 ENTRE 20 Y 39 AÑOS

Los 254,805 casos positivos entre los 20 a 39 años en altitudes menores a 1,000 metros no muestran asociación significativa con la altura ($P > 0.05$) al igual que el sexo

($P > 0.05$). Al controlar por el tamaño de la población y la superficie distrital se observa relación positiva significativa de $P < 0.001$ y $P < 0.05$ respectivamente; así, a mayor tamaño de la población y mayor área superficial es mayor el número de casos de contagios. (**Tabla 7**).

Tabla 7: Regresión multivariada de casos positivos de COVID-19 de pacientes entre 20 a 39 años en altitudes menores a 1,000 metros, controlado por la población y superficie en Km²

CASOS POSITIVOS DE COVID-19 DE 20 A 39 AÑOS EN ALTITUD MENOR DE 1000 METROS					
R² = 0.8199		R² AJUSTADO = 0.8197		P < 0.001	
Casos netos	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	7.75x10 ⁻³	1.61	0.108	-1.69x10 ⁻³	1.71x10 ⁻²
Sexo M	6.23x10 ⁻¹	0.26	0.769	-4.10	5.34
Sexo F	0				
Población	1.57x10 ⁻³	130.24	<0.001	1.55x10 ⁻³	1.60x10 ⁻³
Superficie	8.12x10 ⁻⁴	2.17	0.030	-14.54	-5.40

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

Tabla 8: Regresión multivariada de casos positivos de COVID-19 de pacientes entre 20 a 39 años en altitudes entre 1,000 a 2,500 metros, controlado por la población y superficie en Km²

CASOS POSITIVOS DE COVID-19 DE 20 A 39 AÑOS EN ALTITUD DE 1000 A 2500 METROS					
R² = 0.5878		R² AJUSTADO = 0.5865		P < 0.001	
Casos netos	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	-1.95x10 ⁻³	-0.85	0.397	-6.47x10 ⁻³	2.57x10 ⁻³
Sexo M	-7.2x10 ⁻¹	-0.36	0.720	-4.63	3.20
Sexo F	0				
Población	1.61x10 ⁻³	41.22	<0.001	1.54x10 ⁻³	1.69x10 ⁻³
Superficie	3.76x10 ⁻⁴	0.58	0.563	-8.98x ⁻⁴	1.65x ⁻³

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

Los 25,318 casos positivos registrados en este mismo rango de edad no son significativos en relación con las altitudes entre los 1,000 a 2,500 metros ($P > 0.05$), el sexo en este rango de edad y altitud no es significativo ($P > 0.05$) al igual que el área de superficie

distrital ($P > 0.05$). El tamaño de la población tiene una relación positiva significativa ($P < 0.001$) (**Tabla 8**).

Los 46,815 casos registrados en este rango de edad tienen una asociación positiva significativa en relación con altitudes mayores a 2,500 metros ($P < 0.05$); de la misma forma el tamaño de la población y el área de superficie distrital mantiene ambas una significancia estadística ($P < 0.001$). Por otro lado, el sexo no es significativo ($P > 0.05$) (**Tabla 9**)

Tabla 9: Regresión multivariada de casos positivos de COVID-19 de pacientes entre 20 a 39 años en altitudes mayores a 2,500 metros, controlado por la población y superficie en Km².

CASOS POSITIVOS DE COVID-19 DE 20 A 39 AÑOS EN ALTITUD MAYOR DE 2500 METROS					
R² = 0.7959					
R² AJUSTADO = 0.7957					
P < 0.001					
Casos netos	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	1.70x10 ⁻³	2.69	0.007	0.45x10 ⁻⁴	2.94x10 ⁻³
Sexo M	-5.47x10 ⁻¹	-0.98	0.326	-1.63	5.44x10 ⁻¹
Sexo F	0				
Población	1.44x10 ⁻³	125.62	<0.001	1.42x10 ⁻³	1.46x10 ⁻³
Superficie	3.71x10 ⁻³	-5.43	<0.001	-13.81	-5.4972

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

CASOS DE COVID-19 ENTRE 40 Y 59 AÑOS

De los 295,597 de casos registrados en edades de 40 a 59 años, 231,473 (78.3%) pertenecen a residentes de altitudes inferiores a 1,000 metros, los cuales no guardan significancia al asociar altura con número de casos dentro de este rango de altitud ($P > 0.05$). Por otro lado, el sexo masculino tiene una relación positiva y significativa en comparación con el sexo femenino. ($P < 0.001$), es decir tienen mayor riesgo de infección. Por último, el tamaño de la población tiene una relación positiva y significativa, donde a mayor tamaño de la población, hay mayor número de contagios ($P < 0.001$). El área de superficie distrital no mostró una significancia estadística con el número de casos de COVID-19 ($P > 0.05$) (**Tabla 10**).

Analizando los 24,473 casos registrados en este rango de edad con relación a altitudes entre los 1,000 a 2,500 metros, vemos que tampoco existe una significancia entre estas ($P > 0.05$). El sexo masculino en comparación con el femenino si tiene un valor significativo ($P < 0.001$). Mientras que el tamaño de la población y el área de superficie distrital pierden significancia, ambas ($P > 0.05$). (**Tabla 11**).

Finalmente, los 39,651 casos registrados en el mismo rango de edad y en altitudes mayores a 2,500 metros, tienen una relación positiva y significativa, es decir a una mayor altitud, mayor número de casos de contagios con SARS-CoV-2. Asimismo, el sexo masculino es significativo en comparación con el sexo femenino; el ser varón tienen mayor riesgo de contagio. El tamaño de la población pierde su significancia ($P > 0.05$) a diferencia del área de superficie distrital que tiene una relación negativa y significativa ($P < 0.001$) es decir, a menor área superficial hay un mayor número de casos de contagio (**Tabla 12**).

Tabla 10: Regresión multivariada de casos positivos de COVID-19 de pacientes entre 40 a 59 años en altitudes menor a 1,000 metros, controlado por la población y superficie en Km².

CASOS POSITIVOS DE COVID-19 DE 40 a 59 AÑOS EN ALTITUD DE 1000 METROS					
R² = 0.8159		R² AJUSTADO = 0.8157			P < 0.001
Casos netos	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	6.32x10 ⁻⁴	0.14	0.889	-8.21x10 ⁻³	9.48x10 ⁻³
Sexo M	8.83	3.94	<0.001	4.44	13.23
Sexo F	0				
Población	1.43x10 ⁻³	127.89	<0.001	1.41x10 ⁻³	1.45x10 ⁻³
Superficie	1.38x10 ⁻⁴	0.39	0.694	-5.52x10 ⁻⁴	8.29x10 ⁻⁴

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

Tabla 11: Regresión multivariada de casos positivos de COVID-19 de pacientes entre 40 a 59 años en altitudes entre 1,000 a 2,500 metros, controlado por la población y superficie en Km²

CASOS POSITIVOS DE COVID-19 DE 40 a 59 AÑOS EN ALTITUD DE 1000 A 2500 METROS					
R² = 0.5156		R² AJUSTADO = 0.5138			P < 0.001
Casos netos	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	5.02x10 ⁻⁴	0.17	0.863	-5.22x10 ⁻³	6.22x10 ⁻³
Sexo M	4.54x10 ⁻⁴	0.36	0.722	-4.05	5.85
Sexo F	0				
Población	1.57x10 ⁻³	33.18	<0.001	1.48x10 ⁻³	1.67x10 ⁻³

Superficie	-6.48	0.58	0.559	-1.06	1.97
-------------------	-------	------	-------	-------	------

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

Tabla 12: Regresión multivariada de casos positivos de COVID-19 de pacientes entre 40 a 59 años en altitudes mayores a 2,500 metros, controlado por la población y superficie en Km².

CASOS POSITIVOS DE COVID-19 DE 40 a 59 AÑOS EN ALTITUD MAYOR A 2500 METROS					
R² = 0.8024		R² AJUSTADO = 0.8021		P < 0.001	
Casos netos	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	1.98x10 ⁻³	3.28	0.001	7.98x10 ⁻⁴	3.17x10 ⁻³
Sexo M	7.34x10 ⁻¹	1.36	0.173	-3.21x10 ⁻¹	-2.79x10 ⁻³
Sexo F	0				
Población	1.25x10 ⁻³	119.77	<0.001	1.23x10 ⁻³	1.27x10 ⁻³
Superficie	-4.05x10 ⁻³	-6.31	<0.001	-5.31x10 ⁻³	-2.79x10 ⁻³

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

CASOS DE COVID-19 ENTRE 60 Y 120 AÑOS

En el último grupo etario de 60 a 120 años, se analizaron un total de 150,235 casos positivos de COVID-19, de los cuales 120,441 de los casos se encontraron en altitudes menores a 1,000 metros y no son significativos cuando se asocia altura con número de casos (P>0.05). El sexo masculino en comparación con el femenino, presenta un mayor número de casos de contagio (P<0.001). El tamaño de la población también tiene una relación positiva y significativa (P<0.001) en tanto que el área de superficie distrital no resultó ser significativa (P>0.05) (**Tabla 13**).

Tabla 13: Regresión multivariada de casos positivos de COVID-19 de pacientes entre 60 a 120 años en altitudes menores a 1,000 metros, controlado por la población y superficie en Km².

CASOS POSITIVOS DE COVID-19 DE 60 a 120 AÑOS EN ALTITUD MENOR DE 1000 METROS					
R² = 0.6566		R² AJUSTADO = 0.6563		P < 0.001	
Casos netos	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	-2.71x10 ⁻³	-0.98	0.326	-8.14x10 ⁻³	2.7x10 ⁻³
Sexo M	4.92	3.62	<0.001	2.26	7.59

Sexo F	0				
Población	5.73x10-4	88.40	<0.001	5.6x10-4	5.86x10-4
Superficie	-1.23x10-4	-0.56	0.573	-5.53	3.06x10-4

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

Tabla 14: Regresión multivariada de casos positivos de COVID-19 de pacientes entre 60 a 120 años en altitudes mayores a 2,500 metros, controlado por la población y superficie en Km².

CASOS POSITIVOS DE COVID-19 DE 60 a 120 AÑOS EN ALTITUD DE 1000 A 2500 METROS					
R² = 0.3170	R² AJUSTADO = 0.3145			P < 0.001	
Casos netos	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	2.18x10-3	1.21	0.226	-1.35x10-3	5.71x10-3
Sexo M	1.75	1.14	2.256	-1.27	4.78
Sexo F	0				
Población	5.64x10-4	21.27	<0.001	5.12x10-4	6.16x10-4
Superficie	4.33x10-5	0.10	0.923	-8.29x10-4	9.16x10-4

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

Tabla 15: Regresión multivariada de casos positivos de COVID-19 de pacientes entre 60 a 120 años en altitudes mayores a 2,500 metros, controlado por la población y superficie en Km².

CASOS POSITIVOS DE COVID-19 DE 60 a 120 AÑOS EN ALTITUD MAYORES DE 2500 METROS					
R² = 0.6504	R² AJUSTADO = 0.6500			P < 0.001	
Casos netos	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	7.28x10-5	0.20	0.845	-6.58x10-4	8.03x10-4
Sexo M	6.65x10-1	2.06	0.039	-2.28x10-3	-6.75x10-4
Sexo F	0				
Población	4.15x10-4	76.69	<0.001	4.05x10-4	4.26x10-4
Superficie	-1.47x10-3	-3.61	<0.001	-3.63	1.22

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

En altitudes entre 1000 y 2500 metros, en los 12,426 casos positivos entre los 60 a 120 años, no se observó asociación significativa con la altura ($P>0.05$); igualmente, el sexo no es significativo al igual que el área superficial ($P>0.05$) a diferencia del tamaño poblacional que tiene una relación positiva y significativa ($P<0.001$) (**Tabla 14**).

En altitudes mayores de 2500 metros, los 17,368 casos confirmados en este rango de edad entre 60 y 120 años no muestran una relación significativa con la altura ($P>0.05$). El número de casos en el sexo masculino es significativamente mayor que con el sexo femenino ($P<0.05$), el tamaño de la población muestra una asociación positiva significativa ($P<0.001$) y la superficie tiene una relación negativa y significativa ($P<0.001$) con los casos de COVID-19, es decir a menor área superficial, mayor número de contagios (**Tabla 15**).

MUERTES POR COVID-19 ENTRE 0 Y 19 AÑOS

Las muertes registradas en el rango de 0 a 19 años son 178, de las cuales 140 pertenecen a altitudes menores de 1,000 metros, las cuales al relacionar muertes por altitud menores a 1000 metros no resultaron ser significativas ($P>0.05$); el sexo no es tampoco significativo con respecto al número de muertes por COVID-19 ($P>0.05$). El tamaño de la población si mostró una relación positiva y significativa con el número de muertes ($P=0.00$). La superficie es no significativa ($P>0.05$) (**Tabla 16**).

Tabla 16: Regresión multivariada de muertes por COVID-19 de pacientes entre 0 a 19 años en altitudes menores a 1000 metros, controlado por la población y superficie en Km².

MUERTES POR COVID-19 DE 0 A 19 AÑOS EN ALTITUD MENORES A 1000 METROS					
$R^2 = 0.1629$	R^2 AJUSTADO = 0.1618		$P < 0.001$		
Muertes	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	-3.06e-7	-0.02	0.985	-3.18x10-5	3.12x10-5
Sexo M	1.18x10-2	1.54	0.125	-3.26x10-3	2.69x10-2
Sexo F	0				
Población	8.52e-7	24.08	<0.001	7.83e-7	9.22e-7
Superficie	1.70e-6	1.49	0.137	-5.39e-7	3.93e-6

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

Las muertes de 0 a 19 años registradas de 1000 a 2500 metros son 14, al igual que en altitudes inferiores a 1000 metros, el sexo y superficie, no son significativas ($P > 0.05$), mientras que la población tiene una relación y significativa ($P < 0.001$) donde a mayor población hay mayor número de fallecidos por COVID-19. (Tabla 17).

Los fallecidos por COVID-19 en altitudes mayores a 2500 metros para este rango de edad fueron 24. Estas no fueron significativas con el nivel de altitud ($P > 0.05$). El sexo al igual que el área de superficie distrital es no significativa ($P > 0.05$), en tanto que el tamaño de la población si tiene una relación positiva y significativa al igual que en las altitudes anteriores ($P < 0.001$). (Tabla 18)

Tabla 17: Regresión multivariada de muertes por COVID-19 de pacientes entre 0 a 19 años en altitudes entre 1,000 metros a 2,500, controlado por la población y superficie en Km².

MUERTES POR COVID-19 DE 0 A 19 AÑOS EN ALTITUD DE 1000 A 2500 METROS					
R² = 0.1057		R² AJUSTADO = 0.1002		P < 0.001	
Muertes	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	-1.45x10 ⁻⁵	-1.08	0.282	-4.11x10 ⁻⁵	1.2x10 ⁻⁵
Sexo M	1.22x10 ⁻²	1.06	0.289	-1.04x10 ⁻²	3.48x10 ⁻²
Sexo F	0				
Población	1.55e-6	8.53	<0.001	1.19e-6	1.90e-6
Superficie	-2.7e-6	-0.85	0.397	-8.94e-6	3.55e-6

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

Tabla 18: Regresión multivariada de casos muertes por COVID-19 de pacientes entre 0 a 19 años en altitudes mayores a 2,500 metros, controlado por la población y superficie en Km².

MUERTES POR COVID-19 DE 0 A 19 AÑOS EN ALTITUD MAYORES A 2500 METROS					
R² = 0.0548		R² AJUSTADO = 0.0526		P < 0.001	
Muertes	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	9.62e-6	1.56	0.119	-2.47e-6	2.17x10 ⁻⁵
Sexo M	1.57x10 ⁻⁴	0.03	0.978	-1.10x10 ⁻²	1.13x10 ⁻²
Sexo F	0				
Población	8.22e-7	9.95	<0.001	6.60e-7	9.84e-7
Superficie	-1.14e-6	-1.66	0.873	-1.52x10 ⁻⁵	1.29x10 ⁻⁵

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

MUERTES POR COVID-19 ENTRE 20 Y 39

Las muertes por COVID-19 registrados de 20 a 39 años son 1,252 de las cuales 1,079 fueron residentes en altitudes menores a 1,000 metros; la relación de los fallecidos y las altitudes no son significativas ($P > 0.05$). Las muertes fueron mayores en el sexo masculino que en el femenino ($P < 0.001$); es decir, los hombres tienen más riesgo de mortalidad. El tamaño poblacional tiene una relación positiva y significativa ($P < 0.001$), es decir, a mayor población, mayor riesgo de mortalidad. El área de superficie distrital no resultó ser significativo para explicar los casos de muerte por COVID-19 en este rango altitudinal ($P > 0.05$). (Tabla 19).

Tabla 19: Regresión multivariada de muertes por COVID-19 de pacientes entre 20 a 39 años en altitudes menores a 1000 metros, controlado por la población y superficie en Km².

MUERTES POR COVID-19 DE 20 A 39 AÑOS EN ALTITUD MENORES A 1000 METROS					
$R^2 = 0.3957$	R^2 AJUSTADO = 0.3950		$P < 0.001$		
Muertes	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	-6.09×10^{-5}	-1.10	0.272	-1.69×10^{-4}	4.70×10^{-5}
Sexo M	2.36×10^{-1}	7.81	<0.001	1.62×10^{-1}	2.71×10^{-1}
Sexo F	0				
Población	6.77×10^{-6}	48.48	<0.001	6.49×10^{-6}	7.04×10^{-6}
Superficie	-4.11×10^{-7}	-0.10	0.924	-8.87×10^{-6}	8.05×10^{-6}

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

Tabla 20: Regresión multivariada de muertes por COVID-19 de pacientes entre 20 a 39 años en altitudes entre 1000 a 2500 metros, controlado por la población y superficie en Km².

MUERTES POR COVID-19 DE 20 A 39 AÑOS EN ALTITUD ENTRE 1000 A 2500 METROS					
$R^2 = 0.1227$	R^2 AJUSTADO = 0.1199		$P < 0.001$		

Muertes	Coefficiente	T	P	Coeficiente de intervalo	
Altitud	3.74e-6	0.24	0.807	-2.62x10-5	3.37x10-5
Sexo M	4.79x10-2	3.63	<0.001	2.20x10-2	7.38x10-2
Sexo F	0				
Población	3.22e-6	12.39	<0.001	2.72e-6	3.73e-6
Superficie	-2.92e-6	-0.68	0.496	-1.14x10-5	5.51e-6

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

En altitudes entre los 1,000 a 2,500 metros, hay 65 muertes registradas, las cuales no tienen significancia con las altitudes ($P > 0.05$). El sexo masculino si tiene significancia en relación con el sexo femenino, es decir tiene mayor riesgo ($P < 0.001$). El tamaño de la población tiene una relación positiva y significativa ($P < 0.001$); es decir a mayor población, mayor mortalidad. La superficie sigue siendo no significativa ($P > 0.05$) (**Tabla 20**).

En las altitudes mayores a 2,500 metros, hay 108 muertes registradas, las cuales no son significativas con la altitud ($P > 0.05$). El sexo masculino está asociado a mayor mortalidad en relación con el sexo femenino ($P < 0.001$). El tamaño poblacional si muestra una relación significativa y positiva ($P < 0.001$) con el número de muertes por COVID-19 y finalmente el área de superficie distrital no resultó ser significativa para explicar el número de muertes por COVID-19 ($P > 0.05$) (**Tabla 21**).

Tabla 21: Regresión multivariada de muertes por COVID-19 de pacientes entre 20 a 39 años en altitudes mayores a 2500 metros, controlado por la población y superficie en Km².

MUERTES POR COVID-10 DE 20 A 39 AÑOS EN ALTITUDES MAYORES A 2500 METROS					
$R^2 = 0.1370$	R^2 AJUSTADO = 0.1362		$P < 0.001$		
Muertes	Coefficiente	T	P	Coeficiente de intervalo	
Altitud	1.47e-6	0.24	0.809	-1.05x10-5	1.34x10-5
Sexo M	1.06x10-2	1.98	0.048	1.11x10-4	2.11x10-2
Sexo F	0				
Población	2.70e-6	25.19	<0.001	2.57e-6	3.00e-6
Superficie	-1.49x10-5	-2.27	0.023	-2.79x10-5	-2.03e-6

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

MUERTES POR COVID-19 ENTRE 40 Y 59

Entre los 40 a 59 años, hay un total de 8,712 muertes por COVID-19 registradas, de los cuales 7,489 se encuentran registrados a menos de 1,000 metros de altitud; la relación entre los fallecidos y las altitudes no son significativas ($P > 0.05$); el sexo masculino es significativo en relación con el femenino ($P < 0.001$). La población tiene una relación positiva y significativa ($P < 0.001$), es decir, a mayor población, mayor riesgo de mortalidad. El área de superficie distrital no es significativa ($P > 0.05$). (**Tabla 22**).

Tabla 22: Regresión multivariada de muertes por COVID-19 de pacientes entre 40 a 59 años en altitudes menores a 1000 metros, controlado por la población y superficie en Km².

MUERTES POR COVID-19 DE 40 A 59 AÑOS EN ALTITUD MENORES DE 1000 METROS					
R² = 0.5756	R² AJUSTADO = 0.5752			P < 0.001	
Muertes	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	-5.21x10 ⁻⁴	-1.85	0.064	-1.07x10 ⁻³	3.12x10 ⁻⁵
Sexo M	1.93	13.80	<0.001	1.65	2.20
Sexo F	0				
Población	4.84x10 ⁻⁵	69.05	<0.001	4.71x10 ⁻⁵	4.98x10 ⁻⁵
Superficie	-3.06x10 ⁻⁵	-1.39	0.164	-7.37x10 ⁻⁵	1.25x10 ⁻⁵

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

Tabla 23: Regresión multivariada de muertes por COVID-19 de pacientes entre 40 a 59 años en altitudes entre 1,000 a 2,500 metros, controlado por la población y superficie en Km².

MUERTES POR COVID-19 DE 40 A 59 AÑOS EN ALTITUD ENTRE 1000 A 2500 METROS					
R² = 0.4101	R² AJUSTADO = 0.4080			P < 0.001	
Muertes	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	1.11e-06	0.02	0.987	-1.33x10 ⁻⁴	1.36x10 ⁻⁴
Sexo M	3.52x10 ⁻¹	5.92	<0.001	2.35x10 ⁻¹	4.69x10 ⁻¹
Sexo F	0				
Población	2.94x10 ⁻⁵	26.31	<0.001	2.73x10 ⁻⁵	3.16x10 ⁻⁵
Superficie	-1.61x10 ⁻⁵	-0.88	0.378	-5.2x10 ⁻⁵	1.98x10 ⁻⁵

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

En altitudes entre los 1,000 a 2,500 m, hay 430 muertes registradas que al igual que en las altitudes inferiores a 1,000 metros, la relación de los fallecidos y las altitudes no son significativas ($P>0.05$); el sexo masculino se asocia significativamente con la mortalidad por COVID-19 en relación con el femenino ($P<0.001$). El tamaño de la población tiene una relación positiva y significativa ($P<0.001$), es decir, a mayor población, mayor riesgo de mortalidad. El área de superficie distrital no es significativa ($P>0.05$) (**Tabla 23**).

Las muertes registradas en altitudes superiores a 2,500 metros fueron 793, estas no son significativas con las altitudes, ($P>0.05$). El sexo masculino si es significativo en relación con el femenino ($P<0.001$), el tamaño de la población guarda una relación positiva y significativa ($P<0.01$) con el número de muertes y finalmente, el área de superficie territorial tiene una relación negativa y significativa, es decir a menor área superficial, mayor la mortalidad por COVID-19. ($P<0.001$). (**Tabla 24**).

Tabla 24: Regresión multivariada de muertes por COVID-19 de pacientes entre 40 a 59 años en altitudes mayores a 2500 metros, controlado por la población y superficie en Km².

MUERTES POR COVID-19 DE 40 A 59 AÑOS EN ALTITUD MAYORES A 2500 METROS					
$R^2 = 0.4246$	R^2 AJUSTADO = 0.4240		$P < 0.001$		
Muertes	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	2.11x10 ⁻⁵	0.78	0.435	-3.2x10 ⁻⁵	7.43x10 ⁻⁵
Sexo M	2.13x10 ⁻¹	8.87	<0.001	1.66x10 ⁻¹	2.60x10 ⁻¹
Sexo F	0				
Población	2.35x10 ⁻⁵	50.41	<0.001	2.26x10 ⁻⁵	2.44x10 ⁻⁵
Superficie	-7.88x10 ⁻⁵	-2.74	0.006	-1.35x10 ⁻⁴	-2.25x10 ⁻⁵

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

MUERTES POR COVID-19 ENTRE 60 Y 120 AÑOS

Las muertes registradas entre los 60 a 120 años son 23,598, dentro de estas 20,121 se encuentran en altitudes menores a 1,000 metros, las cuales tienen una relación negativa y significativa en relación con la altitud, es decir, a mayor altitud entre 0 y 1,000 metros hay

menor mortalidad por COVID-19. El sexo masculino es significativo en relación con el femenino ($P < 0.001$). La población tiene una relación positiva y significativa ($P < 0.001$) y El área de superficie distrital tiene una relación negativa y significativa ($P < 0.001$) (**Tabla 25**).

En altitudes entre los 1,000 y 2,500 metros se registraron a 1,354 casos de mortalidad en los que no hay significancia con la altitud. ($P > 0.05$), al igual que en altitudes menores a 1000 metros, el sexo masculino es significativo en relación con el femenino ($P < 0.001$). La población tiene una relación positiva y significativa ($P < 0.001$) y el área de superficie distrital tiene una relación negativa y significativa. ($P < 0.001$) (**Tabla 26**).

Finalmente, en altitudes superiores a 2,500 metros, se registraron 2,123 casos de mortalidad, los cuales tuvieron una relación negativa y significativa con la altitud ($P < 0.001$) es decir, a mayor altitud, menor mortalidad. El sexo masculino es significativo en relación con el femenino ($P < 0.001$). La población tiene una relación positiva y significativa ($P < 0.001$) y El área de superficie distrital tiene una relación negativa y significativa ($P < 0.001$) (**Tabla 27**).

Tabla 25: Regresión multivariada de muertes por COVID-19 de pacientes entre 60 a 120 años en altitudes menores a 1000 metros, controlado por la población y superficie en Km².

MUERTES POR COVID-19 DE 60 A 120 AÑOS EN ALTITUD MENORES A 1000 METROS					
R² = 0.7091		R² AJUSTADO = 0.7088		P < 0.001	
Muertes	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	-1.92x10-3	-4.50	<0.001	-2.76x10-3	-1.08x10-3
Sexo M	3.37	16.02	<0.001	2.96	3.79
Sexo F	0				
Población	8.84x10-4	97.90	<0.001	9.65x10-5	1.00x10-4
Superficie	-1.22x10-4	-3.61	<0.001	-1.89x10-4	-5.62x10-5

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

Tabla 26: Regresión multivariada de muertes por COVID-19 de pacientes entre 60 a 120 años en altitudes entre 1000 a 2500 metros, controlado por la población y superficie en Km².

MUERTES POR COVID-19 DE 60 A 120 AÑOS EN ALTITUD ENTRE 1000 A 2500 METROS		
R² = 0.5093	R² AJUSTADO = 0.5074	P < 0.001

Muertes	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	3.15x10 ⁻⁴	1.96	0.051	-9.79e-7	6.32x10 ⁻⁴
Sexo M	9.28x10 ⁻¹	6.72	<0.001	6.57x10 ⁻¹	1.19
Sexo F	0				
Población	7.42x10 ⁻⁵	31.26	<0.001	6.96x10 ⁻⁵	7.89x10 ⁻⁵
Superficie	-8.71x10 ⁻⁵	-2.19	0.029	-1.65x10 ⁻⁴	-8.93e-6

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

Tabla 27: Regresión multivariada de muertes por COVID-19 de pacientes entre 60 a 120 años en altitudes mayores a 2500 metros, controlado por la población y superficie en Km².

MUERTE POR COVID-19 DE 60 A 120 AÑOS EN ALTITUD MAYORES A 2500 METROS					
R ² = 0.5355	R ² AJUSTADO = 0.5349		P < 0.001		
Muertes	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	-1.57x10 ⁻⁴	-3.16	0.002	-2.54x10 ⁻⁴	-5.97x10 ⁻⁵
Sexo M	4.19x10 ⁻²	9.78	<0.001	3.35x10 ⁻¹	5.04x10 ⁻¹
Sexo F	0				
Población	4.29x10 ⁻⁵	59.41	<0.001	4.15x10 ⁻⁵	4.43x10 ⁻⁴
Superficie	-1.99x10 ⁻⁴	-3.67	<0.001	-3.06x10 ⁻⁴	-9.29x10 ⁻⁵

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

TASA LETALIDAD POR COVID-19 ENTRE 0 Y 19 AÑOS

La tasa de letalidad del COVID-19 en edades de 0 a 19 años es 0.26%. En altitudes menores a 1000 metros es de 0.25%, hay una asociación significativa y negativa con la altitud (P<0.001), es decir a medida que aumenta la altitud entre 0 y 1,000 metros, la tasa de letalidad disminuye. El sexo masculino y femenino muestran la misma asociación con la tasa de letalidad (P>0.05). El tamaño de la población en este rango de altitud tiene una relación positiva y significativa (P<0.001); a medida que aumenta la población, aumenta la tasa de letalidad. El área de superficie distrital es no significativa (P>0.05) (**Tabla 28**).

Tabla 28: Regresión multivariada de tasa de letalidad de COVID-19 de pacientes entre 0 a 19 años en altitudes menores a 1000 metros, controlado por la población y superficie en Km².

TASA DE LETALIDAD COVID-19 DE 0 A 19 AÑOS EN ALTITUD MENORES A 1000 METROS					
R² = 0.0310		R² AJUSTADO = 0.0298		P < 0.001	
CFR	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	-1.24e-6	-3.32	0.001	-1.97e-6	-5.07e-7
Sexo M	-1.44x10-4	-0.81	0.418	-4.96x10-4	2.06x10-4
Sexo F	0				
Población	7.18e-9	8.71	<0.001	5.57e-9	8.80e-9
Superficie	-6.43e-9	-0.24	0.809	-5.85e-8	4.56e-8

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

Tabla 29: Regresión multivariada de tasa de letalidad de COVID-19 de pacientes entre 0 a 19 años en altitudes entre los 1000 a 2500 metros, controlado por la población y superficie en Km².

TASA DE LETALIDAD COVID-19 DE 0 A 19 AÑOS EN ALTITUD ENTRE 1000 A 2500 METROS					
R² = 0.0783		R² AJUSTADO = 0.0726		P < 0.001	
CFR	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	-8.93e-9	-1.30	0.194	-2.24e-8	4.56e-9
Sexo M	5.00e-6	0.85	0.393	-6.50e-6	1.65x10-5
Sexo F	0				
Población	6.72e-10	7.30	<0.001	4.92e-10	8.53e-10
Superficie	-1.20e-9	-0.74	0.459	-4.37e-9	1.98e-9

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

Tabla 30: Regresión multivariada de tasa de letalidad de COVID-19 de pacientes entre 0 a 19 años en altitudes mayores a 2500 metros, controlado por la población y superficie en Km².

TASA DE LETALIDAD COVID-19 DE 0 A 19 AÑOS EN ALTITUD MAYORES A 2500 METROS					
R² = 0.0476		R² AJUSTADO = 0.0454		P < 0.001	
CFR	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	1.75e-9	0.94	0.346	-1.89e-9	5.39e-9
Sexo M	2.27e-7	0.13	0.895	-3.15e-6	3.60e-6

Sexo F	0				
Población	2.30e-10	9.26	<0.001	1.82e10	2.79e-10
Superficie	-5.27e-10	-0.24	0.807	-4.76e-9	3.70e-9

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

La tasa de letalidad entre los 1,000 a 2,500 metros de altitud, es 0.28%, esta no tiene significancia con la altitud ($P > 0.05$), el sexo y el área de superficie distrital tampoco son significativas ($P > 0.05$). El tamaño de la población tiene una relación positiva y significativa ($P < 0.001$). (**Tabla 29**).

La tasa de letalidad en altitudes superiores a 2,500 metros es 0.28%. Esta no es significativa con la altitud ($P > 0.05$). El sexo y el área de superficie distrital no son significativas ($P > 0.05$) y el tamaño de la población tiene una relación positiva y significativa ($P < 0.001$) (**Tabla 30**); es decir a mayor tamaño poblacional hay mayor tasa de letalidad.

TASA LETALIDAD POR COVID-19 ENTRE 20 Y 39 AÑOS

La tasa de letalidad para edades entre los 20 y 39 años es 0.38%, en este mismo rango de edad y en altitudes menores a 1000 metros la tasa de letalidad es 0.42%. Las variables de altitud entre 0 y 1000 metros con la letalidad por COVID-19 tienen una relación negativa y significativa, es decir a medida que aumenta la altitud, la tasa de letalidad disminuye ($P < 0.001$); el sexo masculino con relación al femenino es significativo, donde los varones tienen mayor tasa de letalidad ($P < 0.001$), el tamaño poblacional tiene una relación positiva y significativa; así, a mayor población, mayor tasa de letalidad ($P < 0.001$).

El área de superficie distrital tiene una relación negativa y significativa; es decir a menor superficie, mayor tasa de letalidad ($P < 0.05$). (**Tabla 31**).

Tabla 31: Regresión multivariada de tasa de letalidad de COVID-19 de pacientes entre 20 a 39 años en altitudes menores a 1000 metros, controlado por la población y superficie en Km².

TASA DE LETALIDAD COVID-19 DE 20 A 39 AÑOS EN ALTITUD MENORES A 1000 METROS					
R² = 0.1367	R² AJUSTADO = 0.1358		P < 0.001		
CFR	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	-7.85e-6	-6.55	<0.001	-1.02x10-5	-5.50e-6

Sexo M	2.79x10-3	4.66	<0.001	1.61x10-3	3-96x10-3
Sexo F	0				
Población	6.58e-8	21.84	<0.001	5.99e-8	7.17e-8
Superficie	-1.86e-7	-2.00	0.046	-3.69e-7	-3.29e-9

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

En altitudes entre los 1000 a 2500 metros, la tasa de letalidad para este grupo etario es de 0.25%, y no es significativo con la altitud ($P>0.05$), el sexo masculino en el sexo masculino en relación con el femenino es significativo, tiene mayor tasa de letalidad ($P<0.001$), la población tiene una relación positiva y significativa; mayor población, mayor tasa de letalidad ($P<0.001$). El área de superficie distrital no es significativa ($P>0.05$) (**Tabla 32**).

Por último, la tasa de letalidad en altitudes mayores a 2500 metros es 0.23%, la cual no tiene significancia estadística en relación con la altitud ($P>0.05$), el sexo no es significativo ($P>0.05$), el tamaño de la población tiene una relación positiva y significativa con la letalidad por COVID-19 ($P<0.001$) y el área de superficie distrital tiene una relación negativa y significativa ($P<0.05$). (**Tabla 33**).

Tabla 32: Regresión multivariada de tasa de letalidad de COVID-19 de pacientes entre 20 a 39 años en altitudes entre 1000 a 2500 metros, controlado por la población y superficie en Km².

TASA DE LETALIDAD COVID-19 DE 20 A 39 AÑOS EN ALTITUD ENTRE 1000 A 2500 METROS					
R² = 0.0988	R² AJUSTADO = 0.0959		P < 0.001		
CFR	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	-7.67e-9	-0.95	0.344	-2.36e-8	8.23e-9
Sexo M	2.46x10-5	3.51	<0.001	1.08x10-5	3.84x10-5
Sexo F	0				
Población	1.54e-9	11.11	<0.001	1.26e-9	1.80e-9
Superficie	-9.30e-10	-0.41	0.684	-5.41e-9	3.55e-9

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

Tabla 33: Regresión multivariada de tasa de letalidad de COVID-19 de pacientes entre 20 a 39 años en altitudes mayores a 2500 metros, controlado por la población y superficie en Km².

TASA DE LETALIDAD COVID-19 DE 20 A 39 AÑOS EN ALTITUD MAYORES A 2500 METROS					
--	--	--	--	--	--

R² = 0.1315		R² AJUSTADO = 0.1306		P < 0.001	
CFR	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	-2.24e-9	-1.15	0.250	-6.07e-9	1.58e-9
Sexo M	3.27e-6	1.90	0.057	-9.70e-8	6.63e-6
Sexo F	0				
Población	8.67e-10	24.48	<0.001	7.98e-10	9.37e-10
Superficie	-4.39e-9	-2.08	0.037	-8.53e-9	-2.56e-10

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

TASA LETALIDAD POR COVID-19 ENTRE 40 Y 59 AÑOS

Para edades entre los 40 a 59 años la tasa de letalidad es 2.94%. En altitudes menores a 1,000 metros la tasa de letalidad es 3.23%, esta tiene una relación negativa y significativa con relación a la altitud, donde a mayor altitud entre 0 y 1,000 metros hay menor tasa de letalidad ($P < 0.001$). El sexo masculino en relación con el femenino es significativo, observándose mayor tasa de letalidad en los varones ($P < 0.001$). El tamaño poblacional tiene una relación positiva y significativa ($P < 0.001$) y el área de superficie distrital tiene una relación negativa y significativa ($P < 0.001$). (**Tabla 34**).

Para altitudes entre los 1000 a 2500 metros en este rango de edad (40-59 años), la tasa de letalidad es 1.75%, la cual tiene una relación negativa y significativa con estas altitudes ($P < 0.001$), donde a mayor altitud entre 1,000 y 2,500 metros hay una menor letalidad por COVID-19. El sexo masculino es significativo en relación con el sexo femenino ($P < 0.001$); el tamaño de la población tiene una relación positiva y significativa ($P < 0.001$) y el área de superficie distrital es no significativa ($P > 0.05$). (**Tabla 35**).

Finalmente, para este rango de edad (40-59 años) no hay asociación significativa en altitudes superiores a 2,500 metros con la tasa de letalidad de 1.99% ($P > 0.05$). El sexo masculino es significativo en relación con el sexo femenino ($P < 0.001$), y el tamaño de la población tiene una relación positiva y significativa con la tasa de letalidad ($P < 0.001$) y el área de superficie distrital tiene una relación negativa y significativa ($P < 0.001$). (**Tabla 36**).

Tabla 34: Regresión multivariada de tasa de letalidad de COVID-19 de pacientes entre 40 a 59 años en altitudes menores a 1,000 metros, controlado por la población y superficie en Km².

TASA DE LETALIDAD COVID-19 DE 40 A 59 AÑOS EN ALTITUD MENORES A 1000 METROS					
R² = 0.2516		R² AJUSTADO = 0.2508		P < 0.001	
CFR	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	-5.96x10-5	-10.00	<0.001	-7.13x10-5	-4.79x10-5
Sexo M	2.63x10-2	8.90	<0.001	2.05x10-2	3.21x10-2
Sexo F	0				
Población	4.60e-7	30.99	<0.001	4.31e-7	4.89e-7
Superficie	-1.75e-6	-3.77	<0.001	-2.66e-6	-8.41e-7

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

Tabla 35: Regresión multivariada de tasa de letalidad de COVID-19 de pacientes entre 40 a 59 años en altitudes entre 1000 a 2500 metros, controlado por la población y superficie en Km².

TASA DE LETALIDAD COVID-19 DE 40 A 59 AÑOS EN ALTITUD ENTRE 1000 A 2500 METROS					
R² = 0.3590		R² AJUSTADO = 0.3566		P < 0.001	
CFR	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	-9.45e8	-2.70	0.007	-1.63e-7	-2.59e8
Sexo M	1.82x10-4	6.03	<0.001	1.23x10-4	2.41x10-4
Sexo F	0				
Población	1.36e-8	23.81	<0.001	1.24e-8	1.47e-8
Superficie	6.78e-9	0.73	0.466	-1.15e-8	2.50e-8

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

Tabla 36: Regresión multivariada de tasa de letalidad de COVID-19 de pacientes entre 40 a 59 años en altitudes mayores a 2500 metros, controlado por la población y superficie en Km².

TASA DE LETALIDAD COVID-19 DE 40 A 60 AÑOS EN ALTITUD MAYORES A 2500 METROS					
R² = 0.4215		R² AJUSTADO = 0.4208		P < 0.001	
CFR	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	-1.41e-8	-1.66	0.098	-3.08e-8	2.60e-9
Sexo M	6.59x10-5	8.72	<0.001	5.1x10-5	8.07x10-5
Sexo F	0				
Población	7.32e-9	49.92	<0.001	7.03e-9	7.61e-9

Superficie	-2.33e-8	-2.58	0.010	-4.10e-8	-5.63e-9
-------------------	----------	-------	--------------	----------	----------

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

TASA LETALIDAD POR COVID-19 ENTRE 60 Y 120 AÑOS

La tasa de letalidad para edades de 60 a 120 años es de 15.70%, para este rango de edad en altitudes menores a 1,000 metros, la tasa de letalidad es 16.70% y estas tienen una relación negativa y significativa ($P < 0.001$), el sexo masculino es significativo en relación con el sexo femenino ($P < 0.001$), el tamaño de la población tiene una relación positiva y significativa ($P < 0.001$) y el área de superficie distrital tiene una relación negativa y significativa ($P < 0.001$) (**Tabla 37**).

Tabla 37: Regresión multivariada de tasa de letalidad de COVID-19 de pacientes entre 60 a 120 años en altitudes menores a 1000 metros, controlado por la población y superficie en Km²

TASA DE LETALIDAD COVID-19 DE 60 A 120 AÑOS EN ALTITUD MENORES A 1000 METROS					
R² = 0.2815	R² AJUSTADO = 0.2808			P < 0.001	
CFR	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	-1.45x10 ⁻⁴	-12.25	<0.001	-1.69x10 ⁻⁴	-1.22x10 ⁻⁴
Sexo M	4.65x10 ⁻²	7.95	<0.001	-6.06e-6	-2.36e-6
Sexo F	0				
Población	9.91e-7	35.51	<0.001	9.36e-7	1.05e-6
Superficie	-4.21e-6	-4.46	<0.001	2.27x10 ⁻²	4.48x10 ⁻²

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

Tabla 38: Regresión multivariada de tasa de letalidad de COVID-19 de pacientes entre 60 a 120 años en altitudes entre 1000 a 2500 metros, controlado por la población y superficie en Km²

TASA DE LETALIDAD COVID-19 DE 60 A 120 AÑOS EN ALTITUD ENTRE 1000 A 2500 METROS					
R² = 0.4793	R² AJUSTADO = 0.4774			P < 0.001	
CFR	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	-1.16e-7	-1.52	0.128	-2.64e-7	3.35e-85

Sexo M	4.44x10 ⁻⁴	6.82	<0.001	3.16x10 ⁻⁴	5.72x10 ⁻⁴
Sexo F	0				
Población	3.39e-8	30.26	<0.001	3.17e-8	3.61e-8
Superficie	-2.86e-8	-1.52	0.128	-6.55e-8	8.27e-9

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

Para altitudes entre los 1,000 a 2,500 metros, hay una tasa de letalidad de 10.89%, la cual no se modifica significativamente a medida que se aumenta la altitud de 1,000 a 2,500 metros ($P > 0.05$). El sexo masculino es significativo en relación con el sexo femenino ($P < 0.001$), el tamaño de la población tiene una relación positiva y significativa ($P < 0.001$) y el área de superficie distrital no es significativa (**Tabla 38**).

Finalmente, en altitudes mayores a 2,500 metros en edades entre 60 y 120 años, la tasa de letalidad es de 12.22% la cual tiene una relación negativa y significativa con la altitud ($P < 0.001$), el sexo masculino es significativo en relación con el sexo femenino ($P < 0.001$), el tamaño de la población tiene una relación positiva y significativa ($P < 0.001$) y el área de superficie distrital tiene una relación negativa y significativa ($P < 0.001$) (**Tabla 39**).

Tabla 39: Regresión multivariada de tasa de letalidad de COVID-19 de pacientes entre 60 a 120 años en altitudes mayores a 2500 metros, controlado por la población y superficie en Km².

TASA DE LETALIDAD COVID-19 DE 60 A 120 AÑOS EN ALTITUD MAYORES A 2500 METROS					
R² = 0.5253	R² AJUSTADO = 0.5247			P < 0.001	
CFR	Coefficiente	T	P	Coefficiente de intervalo	
Altitud	-1.14e-7	-6.97	<0.001	-1.46e-7	-8.21e-8
Sexo M	1.33x10 ⁻⁴	9.42	<0.001	1.05x10 ⁻⁴	1.61x10 ⁻⁴
Sexo F	0				
Población	1.37e-8	57.63	<0.001	1.33e-8	1.42e-8
Superficie	-6.05e-8	-3.36	0.001	-9.57e-8	-2.52e-8

Fuente: Base de datos del ministerio de Salud (<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa/resource/690e57a6-a465-47d8-86fd>) y Centro estratégico de planeamiento CEPLAN (<https://www.ceplan.gob.pe/informacion-sobre-zonas-y-departamentos-%20del-peru%20/>)

Las gráficas de las regresiones lineales en casos de COVID-19 en edades de 0 a 19 años en relación a las altitudes entre 5 a 4,750 metros, muestran una relación negativa y significativa ($r = - 0.203$, $P < 0.001$) (**Figura 6A**), los casos positivos de COVID-19 en edades de 20 a 39 años en alturas entre 5 a 4705 metros, la relación es negativa y significativa ($r = - 0.214$) y ($P < 0.001$) (**Figura 6B**), en los casos de COVID-19 en edades de 40 a 59 años en altitudes entre los 5 a 4705 metros, hay una relación negativa y significativa ($r = - 0.205$) y ($P < 0.001$) (**Figura 6C**) finalmente los casos de COVID-19 en edades entre los 60 a 120 años en altitudes entre los 5 a 4,750 metros, la relación es negativa y significativa ($r = - 0.195$) y ($P < 0.001$) (**Figura 6D**). En las gráficas se pueden observar que los casos mayores se observan en altitudes menores de 1,000 metros para cada uno de los grupos etarios.

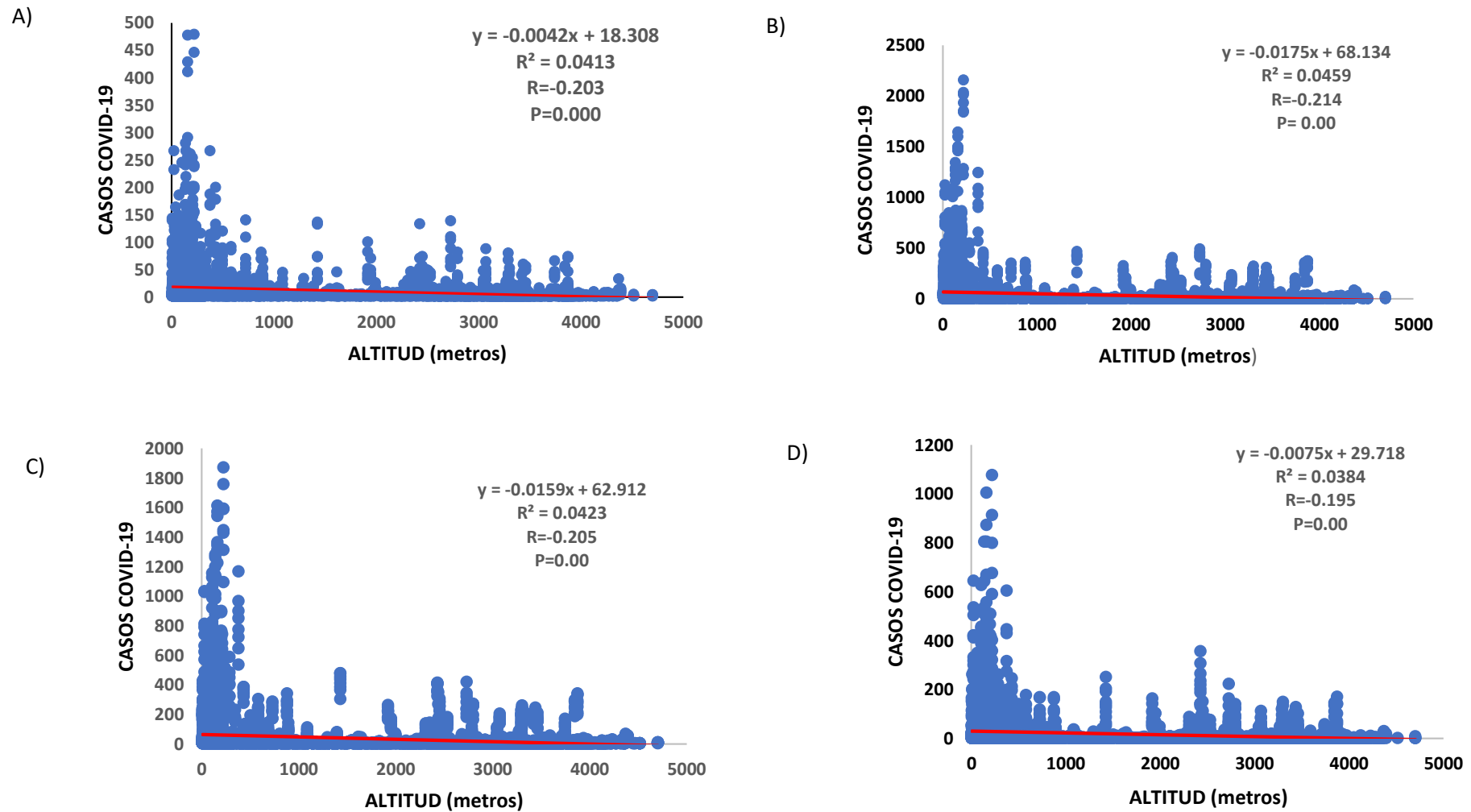
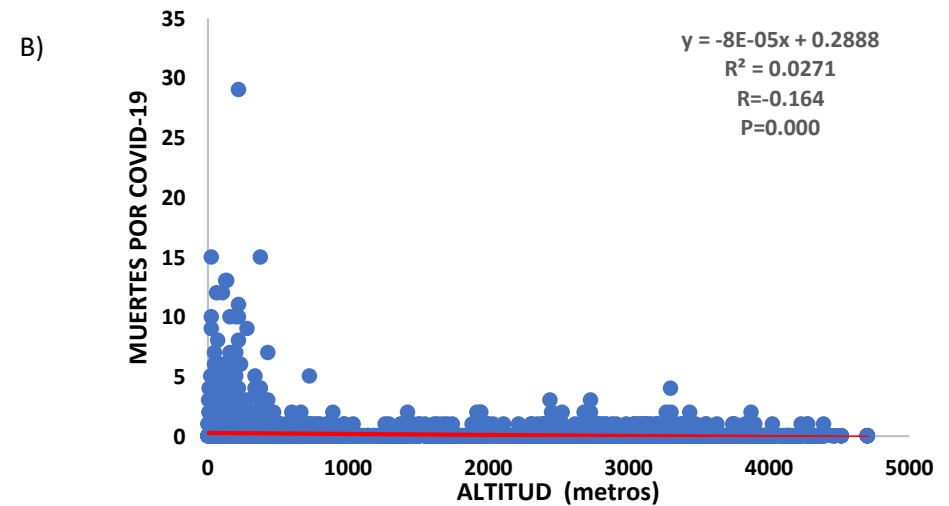
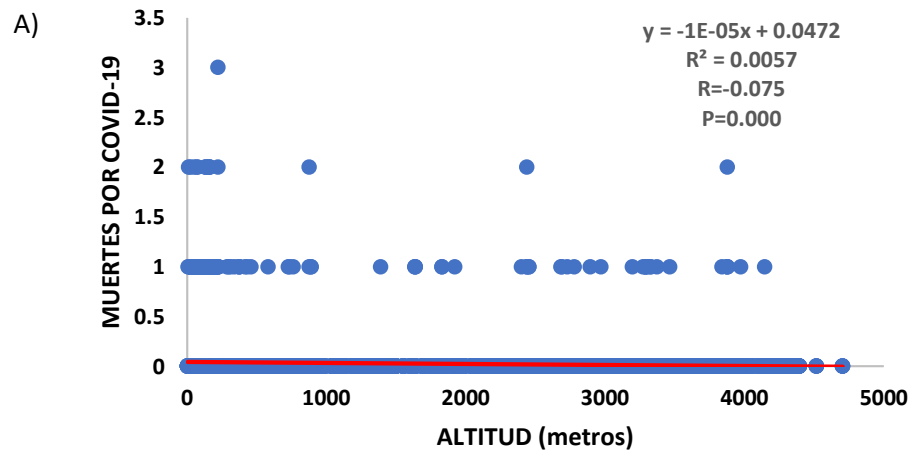


Figura 6: Regresiones lineales de Casos positivos de COVID-19 en relación con las altitudes entre 5 a 4705 metros. A) de 0 a 19 años B) de 20 a 39 años C) de 40 a 59 años E) de 60 a 120 años.

Las gráficas de regresiones lineales de muertes por COVID-19 entre 0 a 19 con relación a altitudes entre los 5 a 4,705 metros de altitud, muestran una relación negativa y significativa ($r = -0.075$ y $P < 0.001$) (**Figura 7A**) Las muertes por COVID-19 en edades de 20 a 39 años en alturas entre 5 a 4,705 metros, la relación es negativa y significativa ($r = -0.164$ y $P < 0.001$) (**Figura 7B**) Las muertes por COVID-19 en edades de 40 a 59 años en alturas entre 5 a 4,705 metros, la relación es negativa y significativa ($r = -0.184$ y $P < 0.001$) (**Figura 7C**). Las muertes por COVID-19 en edades de 60 a 120 años en alturas entre 5 a 4,705 metros, la relación es negativa y significativa ($r = -0.215$ y $P < 0.001$) (**Figura 7D**). Igualmente, en las mismas figuras 5A-5D se pueden observar que los casos de muertes mayores se observan en altitudes menores de 500 metros para cada uno de los grupos etarios.



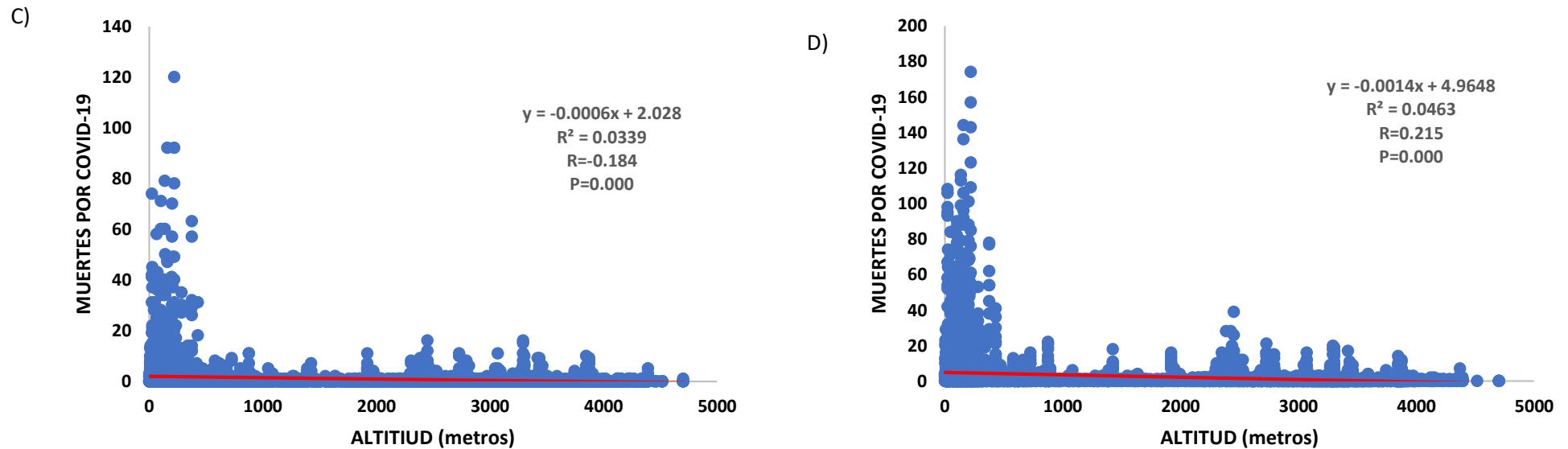


Figura 7: Regresiones lineales de Muertes por COVID-19 en relación con altitudes entre 5 a 4705 metros. A) de 0 a 19 años B) de 20 a 39 años C) de 40 a 59 años E) de 60 a 120 años.

Las gráficas de regresiones lineales de Tasa de letalidad por COVID-19 entre 0 a 19 años con relación a altitudes entre los 5 a 4,705 metros de altitud, muestran una relación negativa y significativa ($r = -0.078$ y $P < 0.001$) (**Figura 8A**). La tasa de letalidad de COVID-19 en edades de 20 a 39 años en alturas entre 5 a 4,705 metros, la relación es negativa y significativa ($r = -0.145$ y $P < 0.001$) (**Figura 8B**). La tasa de letalidad de COVID-19 en edades de 40 a 59 años en alturas entre 5 a 4,705 metros, la relación es negativa y significativa ($r = -0.193$ y $P < 0.001$) (**Figura 8C**). La tasa de letalidad de COVID-19 en edades de 60 a 120 años en alturas entre 5 a 4,705 metros, la relación es negativa y significativa ($r = -0.215$ y $P < 0.001$) (**Figura 8D**).

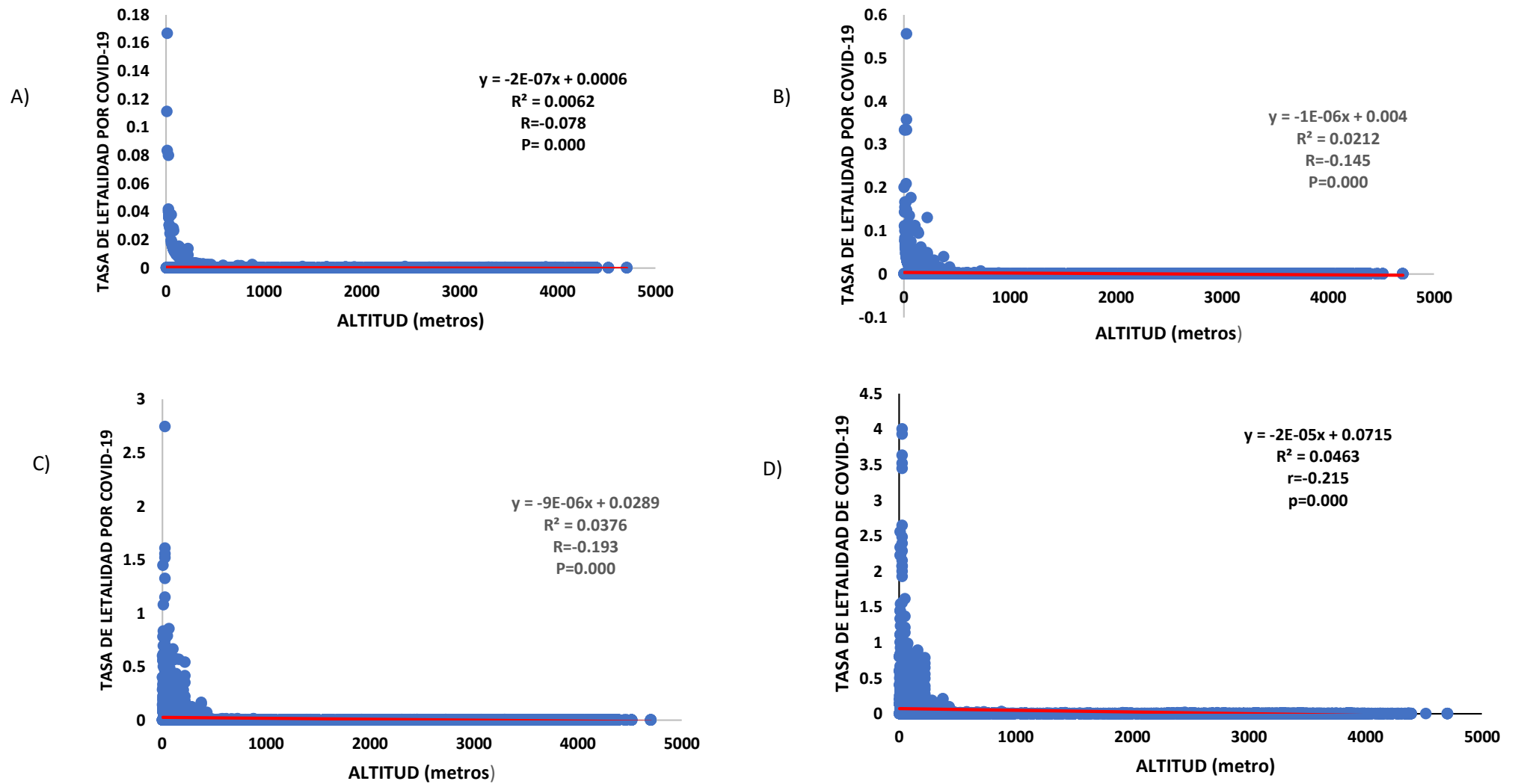


Figura 8: Regresiones lineales de tasas de letalidad por COVID-19 en relación con altitudes entre 5 a 4705 metros. A) de 0 a 19 años B) de 20 a 39 años C) de 40 a 59 años E) de 60 a 120 años.

Según las gráficas de regresiones lineales anteriores, podemos ver en las siguientes tablas, las comparaciones de regresiones con altitudes continuas de 5 a 4705 metros en comparación con las altitudes divididas (5-1000; 1000-2500; 2500-4705 metros), mostrando así una significancia $P < 0.05$ para altitudes de 0-19 años y para 60 a 120 años, ambas con relación negativa, es decir a mayor altitud, menos casos positivos entre estos rangos etarios. (**Tabla 40**)

Tabla 40. regresión lineal multivariada de casos positivos por SARS-CoV-2, edad y sexo en forma continua

Altitudes	Entre 5-4705 metros		Menos a 1000 metros		1000 a 2500 metros		Mayor a 2500 metros	
Edad	Coefficiente	P	Coefficiente	P	Coefficiente	P	Coefficiente	P
0-19 años	-.0008652	<0.001	2.93×10^{-3}	0.113	-1.70×10^{-3}	0.134	-4.7×10^{-4}	0.190
20-39 años	.00002	0.952	7.75×10^{-3}	0.108	-1.95×10^{-3}	0.397	1.70×10^{-3}	0.007
40-59 años	-.00035	0.270	6.32×10^{-4}	0.889	5.02×10^{-4}	0.863	1.98×10^{-3}	0.001
60-120 años	-.00092	<0.001	-2.71×10^{-3}	0.326	2.18×10^{-3}	0.226	7.28×10^{-5}	0.845

de 5 a 4705 metros, y desagregadas en 3 diferentes rangos de altitud

De la misma manera en la comparación de regresiones lineales de muertes en altitud continua (5-4750 metros) y en rangos altitudinales, muestra una significancia con relación negativa para edades de 40 a 59 años y de 60 a 120 años. Al igual que en los casos positivos significativos, a mayor altitud, menor muertes registradas en edades mayores a 40 años. (**Tabla 41**).

Tabla 41. regresión lineal multivariada de muertes por COVID-19 según edad y sexo en forma continua de 5 a 4,705 metros, y desagregadas en 3 diferentes rangos de altitud.

Altitudes	Entre 5-4705 m		Menor a 1000 metros		1000 2500 metros		Mayor 2500 metros	
	Coefficiente	P	Coefficiente	P	Coefficiente	P	Coefficiente	P
0-19 años	7.40e-07	0.662	-3.06e-7	0.985	-1.45x10-5	0.282	9.62e-6	0.119
20-39 años	-.0000117	0.056	-6.09x10-5	0.272	3.74e-6	0.807	1.47e-6	0.809
40-59 años	-.0000795	0.004	-5.21x10-4	0.064	1.11e-06	0.987	2.11x10-5	0.435
60 -120 años	-.0002987	<0.001	-1.92x10-3	<0.001	3.15x10-4	0.051	-1.5x10-4	0.002

Tabla 42. Regresión lineal multivariada de tasa de letalidad de COVID-19 según edad y sexo en forma continua de 5 a 4705 metros, y desagregadas en 3 diferentes rangos de altitud.

Altitudes	Entre 5-4705 m		Menos a 1000 metros *		Entre 1000 a 2500 metros		Mayor a 2500 metros	
	Coefficiente	P	Coefficiente	P	Coefficiente	P	Coefficiente	P
0-19 años	-1.26e-07	<0.001	-1.24e-6	<0.001	-8.93e-9	0.194	1.75e-9	0.346
20-39 años	-6.47e-07	<0.001	-7.85e-6	<0.001	-7.67e-9	0.344	-2.24e-9	0.250
40-59 años	-5.23e-06	<0.001	-5.96x10-5	<0.001	-9.45e8	0.007	-1.41e-8	0.098
60 -120 años	-.0000139	<0.001	-1.45x10-4	<0.001	-1.16e-7	0.128	-1.14e-7	<0.001

La última comparación entre altitudes continuas y desagregadas para la tasa de letalidad muestra una significancia en altitudes continuas de 5-4,705 metros para todos los rangos etarios. (**Tabla 42**)

Haciendo un análisis solo de altitud continua de 5 a 4705 metros según sexos y edad se observa una significancia negativa en la altitud y una significancia en todos los grupos etarios y de sexo. Asimismo, la población y la superficie son significativas. (**Tabla 43**)

Tabla 43. Regresión lineal multivariada de casos positivos de SARS-CoV-2 según edad y sexo en forma continua de 5 a 4705 metros.

Variabes	Coficiente	P
Altitud	-0.00139	<0.001
Sexo F	Referencial	
Sexo M	1.775467	0.008
0 a 19 años	Referencial	
20 a 39 años	37.13811	<0.001
40 a 59 años	34.44721	<0.001
60 a 120 años	11.70488	<0.001
Población	0.0009407	<0.001
Superficie	0.0003725	0.010

Tabla 44. Regresión lineal multivariada de casos positivos de SARS-CoV-2 sobre 100 000 habitantes según edad y sexo en forma continua de 5 a 4705 metros.

Casos/habitantes	Coficiente	P
Altitud	30.44688	<0.001
Sexo	2055.44	<0.001
0 a 19 años	Referencial	
20 a 39 años	16261.84	<0.001
40 a 59 años	14853.75	<0.001
60 a 120 años	10525	<0.001
Superficie	-.7510771	<0.001

En un análisis más detallado analizando casos positivos sobre 100,000 habitantes y en altitudes continuas de 0-4,705 metros, la altitud es significativa con relación positiva, es

decir a mayor altitud, mayores casos, y al controlarlo por grupos etarios y por superficie (relación negativa), estas también son significativas (**Tabla 44**).

La misma dinámica en un análisis de Poisson muestra la misma significancia de casos sobre habitantes en relación con el sexo y grupo etario controlado por la superficie, esta última tiene también una relación negativa (**Tabla 45**).

Tabla 45. Análisis de Poisson de casos positivos de SARS-CoV-2 sobre 100,000 habitantes según edad y sexo en forma continua de 5 a 4705 metros.

Casos/habitantes	Coefficiente	P
Altitud	0.00074	<0.001
Sexo	0.03902	<0.001
0 a 19 años	Referencial	
20 a 39 años	0.42922	<0.001
40 a 59 años	0.40461	<0.001
60 a 120 años	0.32401	<0.001
Superficie	-0.7510771	<0.001

La regresión lineal de muertes por COVID-19 sobre 100,000 habitantes en altitudes continuas de 5 a 4705 metros no es significativa, mientras se muestra que el sexo y edades mayores de 40 años si son significativas (**Tabla 46**).

Tabla 46. Regresión lineal de muertes por COVID-19 sobre 100,000 habitantes según edad y sexo en forma continua de 5 a 4,705 metros.

Muertes/habitantes	Coefficiente	P
Altitud	-0.000029	0.585
Sexo	1.909228	<0.001
0 a 19 años	Referencial	
20 a 39 años	.2198532	0.342
40 a 59 años	2.631749	<0.001
60 a 120 años	8.014452	<0.001

A diferencia de la regresión lineal, el análisis de Poisson muestra una significancia para las muertes por COVID-19 sobre 100 000 habitantes y la altitud continua así mismo para el sexo y todos los grupos etarios (**Tabla 45**).

Tabla 45. Análisis de Poisson de casos positivos de SARS-CoV-2 sobre 100,000 habitantes según edad y sexo en forma continua de 5 a 4,705 metros.

Muertes/habitantes	Coefficiente	P
Altitud	-0.0000415	<0.001
Sexo	0.6463	<0.001
0 a 19 años	Referencial	
20 a 39 años	1.2900	<0.001
40 a 59 años	3.2700	<0.001
60 a 120 años	4.3366	<0.001

Al graficar la regresión lineal de las muertes sobre habitantes en relación con la altitud continua, se observa que la dispersión de los datos forma tres pendientes diferentes, la primera va de 0 a 1,000 metros y es una pendiente negativa, de 1,000 a 2,500 metros es una pendiente positiva y de 2,500 metros a más es nuevamente una pendiente negativa y la significancia de 5 a 4,075 metros es no significativa ($P > 0.05$) (**Figura 9**).

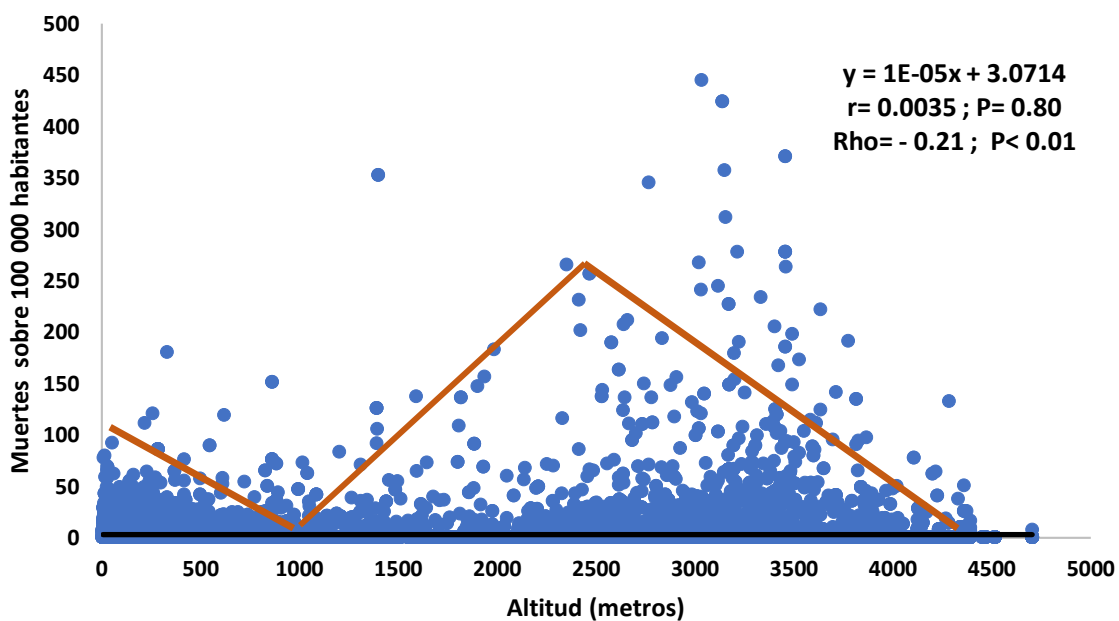


Figura 9: Regresión de muertes por COVID-19 sobre 100,000 habitantes con relación a la altitud continua entre 0 a 4,705 metros.

Para determinar la relación de las pendientes de la Figura 9, se analizaron las muertes sobre habitantes por un análisis de Spearman, de 0 a 1000 metros hay una relación negativa significativa, de 1000 a 2500 metros hay una relación positiva significativa y de 2500 metros a más tiene nuevamente una relación negativa significativa (**Tabla 46**).

Tabla 46: Análisis de Spearman de muertes por COVID-19 sobre 100 000 habitantes con relación a grupos altitud.

Spearman	Rho	P
0-1000 (m)	-0.1333	<0.001
1000-2500 (m)	0.0835	<0.001
2500-4705 (m)	-0.0517	<0.001

Tabla 47: Regresión lineal de la tasa de letalidad de COVID-19 y la altitud continua de 0 a 4705 metros según la edad y sexo, controlado por superficie y población.

Tasa de letalidad	Coefficiente	P
Altitud	-0.0006058	<0.001
Sexo	3.507899	<0.001
0 a 19 años	Referencial	
20 a 39 años	.27287	0.471
40 a 59 años	3.966219	<0.001
60 a 120 años	20.84156	<0.001
Superficie	-0.0004254	<0.001
Población	-3.98e-06	0.017

El último análisis corresponde a una regresión lineal entre la tasa de letalidad en altitud continua donde se observa una relación negativa y significativa, el sexo es significativo, la edad es significativa de 40 a 120 años, la superficie es significativa, pero mantiene una relación negativa (**Tabla 47**)

Por último, la regresión de Poisson de la tasa de letalidad de COVID-19 según la altitud por edad y sexo es significativa, mientras que el área de superficie territorial tiene una relación negativa y significativa (**Tabla 48**).

Tabla 48: Regresión de Poisson de la tasa de letalidad de COVID-19 y la altitud continua de 0 a 4705 metros según la edad y sexo, controlado por superficie y población.

Tasa de letalidad	Coefficiente	P
Altitud	-.000708	<0.001
Sexo	0.5015	<0.001
0 a 19 años	Referencial	
20 a 39 años	0.3857	<0.001
40 a 59 años	2.2670	<0.001
60 a 120 años	3.8282	<0.001
Superficie	-.0000815	<0.001

DIFERENCIAS SEGÚN SEXO EN CASOS DE COVID-19

Las siguientes gráficas de barras, representan la relación de casos positivos de COVID-19 entre el sexo femenino y el masculino según los rangos etarios en los cuales se observa que el sexo masculino es claramente el de mayor reporte a partir de los 40 años a más; en edades de 0 a 19 años, hay mayor caso de COVID-19 en el sexo femenino (**Figura 10**).

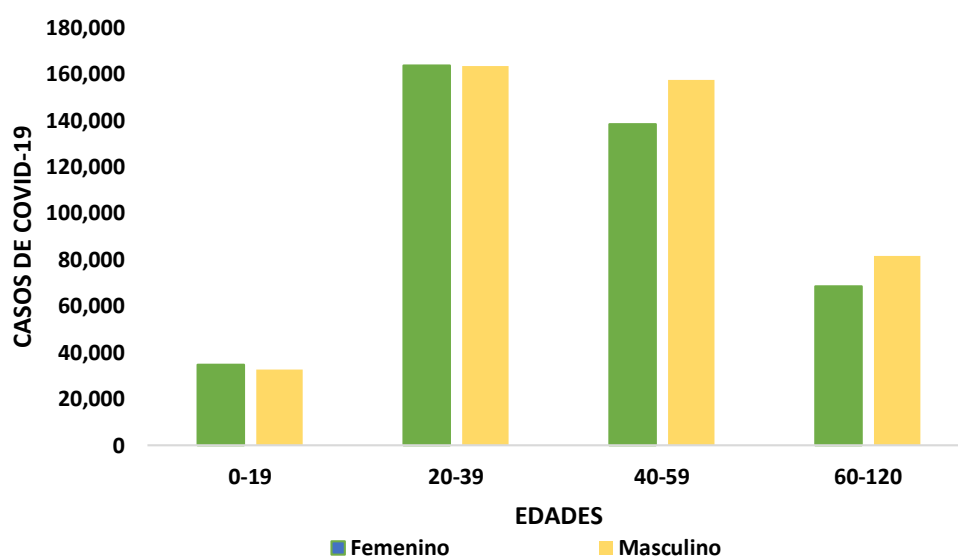


Figura 10: Gráfica de barras entre sexo masculino y femenino en casos positivos de COVID-19.

DIFERENCIAS SEGÚN SEXO EN MUERTES POR COVID-19

La gráfica de barras de muertes por COVID-19 entre el sexo masculino y femenino según rango de edades, muestra que el sexo masculino tiene un mayor registro de fallecidos, y estas son en mayor cantidad a partir de los 20 años. (**Figura 11**).

A medida que aumenta la edad la diferencia se va haciendo mayor.

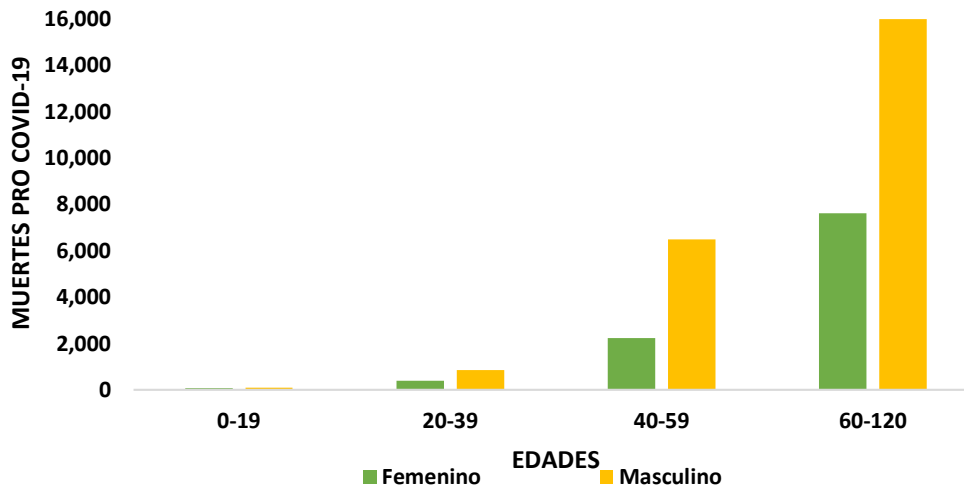


Figura 11: Gráfica de barras entre sexo masculino y femenino en muertes por COVID-19.

DIFERENCIAS SEGÚN SEXO EN TASA DE LETALIDAD POR COVID-19

Por último, la barra de graficas entre el sexo masculino y el femenino según la tasa de letalidad de COVID-19, muestra que al igual que la gráfica de muertes, hay una mayor tasa en pacientes de sexo masculino en comparación del femenino, siendo evidente a partir de los 20 años y esta tasa aumenta mucho más a partir de los 60 años (**Figura 12**).

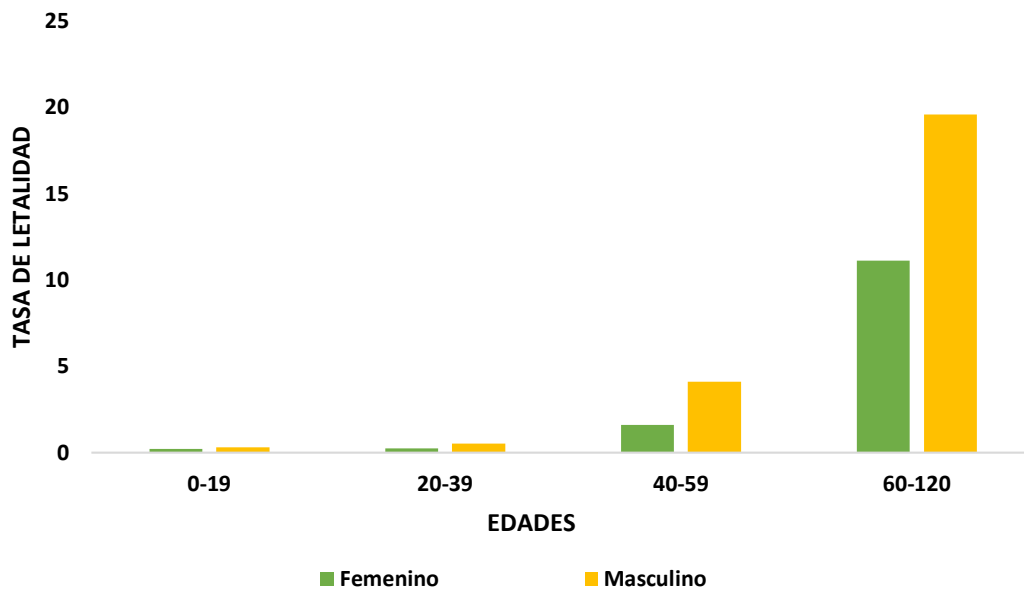


Figura 12: Gráfica de barras entre sexo masculino y femenino en la tasa de letalidad de COVID-19.

DINÁMICA DE LOS CONTAGIOS EN CUATRO DEPARTAMENTOS DEL PERÚ

La siguiente gráfica muestra la dinámica de los casos de COVID-19 ajustado por habitantes en relación las semanas epidemiológicas a nivel de departamentos con diferentes altitudes medias. Tras el primer caso reportado en Lima (162 metros) el 6 marzo del 2020 (Semana 0), se ve un incremento de casos hasta la semana 13 aproximadamente y luego empieza a descender. El mismo comportamiento se observa en Lambayeque (28 metros). A diferencia de Cusco (3439 metros) y Arequipa (2429 metros) donde se ve un reporte de casos lento hasta la semana 20 aproximadamente y luego tienen un ascenso hasta la semana 29.

El mayor número de casos en determinada semana epidemiológica va a depender del inicio del epicentro. En la semana 25 podemos observar que Arequipa muestra el mayor número de casos sobre 100,000 habitantes que en Lima, Lambayeque o Cusco.

En la semana epidemiológica 26 podemos observar que Cusco tiene mayor número de casos sobre 100,000 habitantes que en Lambayeque ubicado a menor altitud. (**Figura 13**).

Las muertes sobre habitantes tienen un ascenso o descenso muy variable, a la semana 8 aproximadamente, Lambayeque (29 metros) tiene un mayor registro de muertes a diferencia de los otros departamentos. En la semana 11 decaen las muertes mientras que Arequipa y Lima suben y Cusco se mantiene con un reporte de muertes constantes. Las

siguientes semana, Lambayeque y Lima tienen un registro con inestable mientras que Arequipa y Cusco registran muertes con ascensos o descensos menos bruscos (Figura 14).

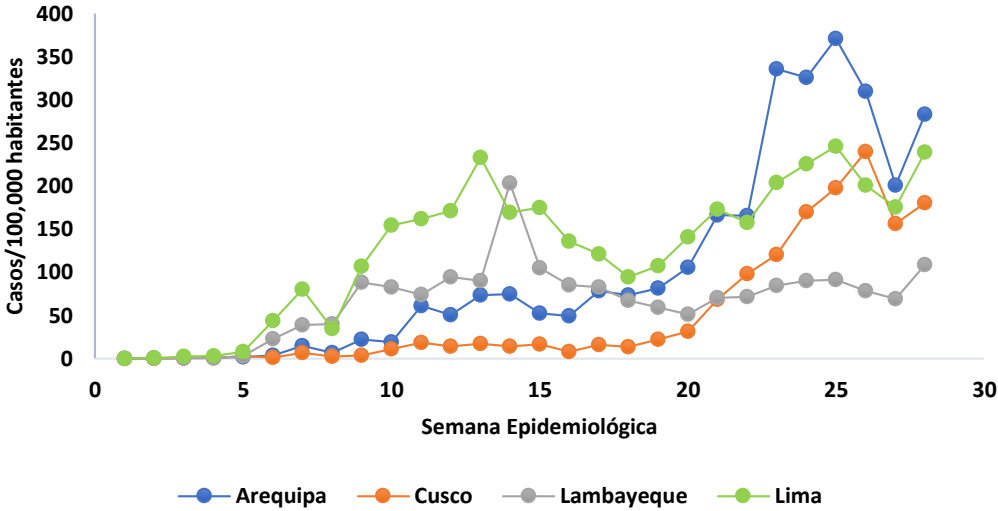


Figura 13) Dinámica de Casos positivos de COVID-19 sobre 100 000 habitantes por semana epidemiológica a nivel departamental en Arequipa (2429 metros), Cusco (3439 metros), Lambayeque (28 metros) y Lima (162 metros).

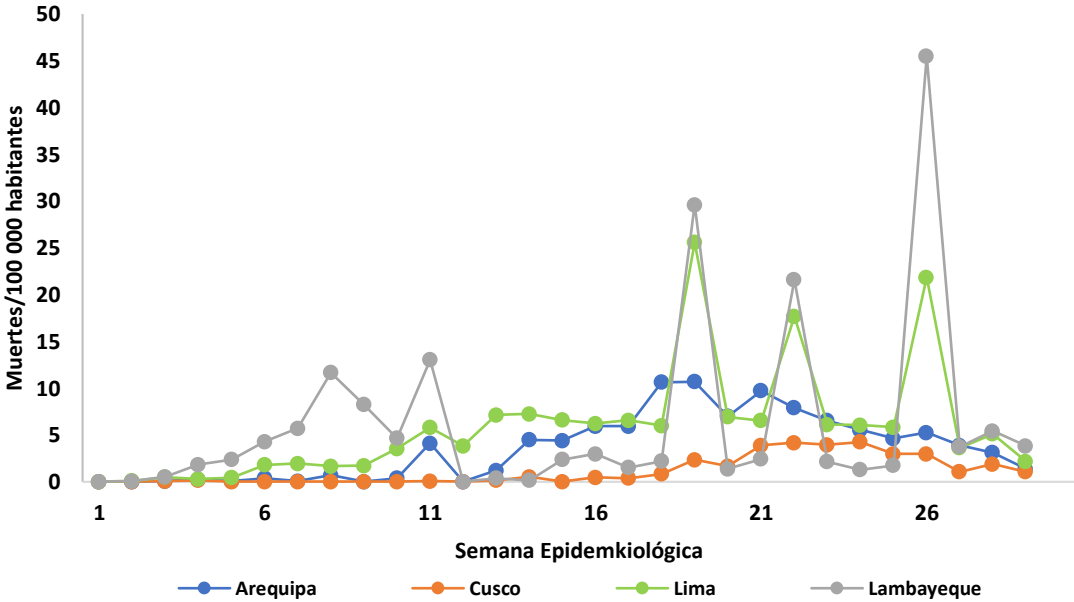


Figura 14) Dinámica de Muertes por COVID-19 sobre 100 000 habitantes por semana epidemiológica a nivel departamental en Arequipa (2429 metros), Cusco (3439 metros), Lambayeque (28 metros) y Lima (162 metros).

8. DISCUSION

La rápida propagación del virus del SARS-CoV-2 ha permitido que el COVID-19 se expanda a todos los países del orbe, afectando a hombres y mujeres de todas las edades.

Algunos informes al inicio de la pandemia sugieren que ciertos factores demográficos como el vivir en las grandes altitudes sería un factor protector contra el COVID-19; así mismo, factores biológicos como el sexo y la edad podría influir en el desarrollo y severidad de esta enfermedad.

Para probar dichas hipótesis, se analizaron datos recopilados por el ministerio de Salud de casos y muertes por COVID-19 al 12 de octubre del 2020 y así poder determinar también la tasa de letalidad en los 1,800 distritos del Perú con altitudes que varían de 5 a 4705 metros.

La sugerencia de una protección de la altitud contra la infección y muerte por COVID-19 esta atribuida a la adaptación fisiológica de organismos residentes a grandes altitudes donde, la hipoxia barométrica ayudaría a disminuir la severidad de la infección.

Se han sugerido a una menor expresión de ACE2 y a un mayor nivel de eritropoyetina sérica en los pobladores de la altura como los responsables de esta protección a la infección por el SARS CoV-2 a través de la estabilización del factor inducible por hipoxia (HIF1- α) (Arias-Reyes, y col 2020 ; Poloznikov y col 2021). Se ha sugerido que bajos niveles de eritropoyetina sérica se asocia con casos fatales de COVID-19 (Viruez-Soto y col 2021).

Factores ambientales característicos de las altitudes también se suman a la sugerencia de protección en altura, donde las temperaturas extremadamente frías, vientos secos y fríos, la baja densidad de aire por la baja presión barométrica y las radiaciones ultravioletas que son muy fuertes a grandes altitudes (más de 3000 metros) pueden cortar la vida media del virus y contener una mayor propagación. (Srivastava y col 2020)

Diversos autores en varias publicaciones han mostrado datos al inicio de la pandemia sugiriendo que los pobladores que residen en lugares de altitud registraban un menor número de contagios y menor mortalidad por COVID-19 (Segovia y col, 2020; Accinelli y Leon-Abarca, 2020; Canales-Gutierrez y col, 2020). En España, un estudio basado en datos de la primera ola en altitudes entre 5 y 1131 m muestra que cada 100 m de aumento de altitud y

100 habitantes/km² de aumento de la densidad de población, la seroprevalencia aumentó 0.84 y 0.63 puntos porcentuales, respectivamente ([Castilla y col, 2021](#)).

Esto se contrasta con hallazgos en Estados Unidos y México, donde se reportó que la mortalidad por COVID-19 fue mayor en grandes altitudes de residencia en comparación a ciudades cercanas al nivel del mar ([Woolcott y Bergman, 2020](#)). En Arabia Saudita comparando casos en Jeddah (12 m) y Taif (1879 m) se observa una menor mortalidad entre los casos en la altura que a nivel del mar ([Abdelsalam y col, 2021](#)).

La dinámica de la enfermedad a nivel departamental que se diseñó en este estudio, muestra que las diferencias en los casos positivos por COVID-19 reportados el inicio de la pandemia en Lima (162 metros) el cual fue epicentro de la enfermedad para el país, y que posteriormente fue propagándose a departamentos con menor y mayor altitud (Lambayeque, 28 metros, Cusco 3439 metros y Arequipa 2429 metros) donde a medida que avanza las semanas epidemiológicas, estas últimas tienen más reportes de casos y siendo lugares de grandes altitudes.

Para las muertes sobre 100,000 habitantes a nivel departamental se muestra las diferencias de muertes por COVID-19 reportados el inicio de la pandemia donde Lambayeque (28 metros) tiene mayores muertes sobre habitantes a diferencia de Lima (162 metros), mientras que Cusco (3,439 metros) y Arequipa (2,429 metros) mantienen niveles no tan elevados de muertes sobre habitantes. Para este caso, la población es un factor que influye en la dinámica de mortalidad.

Se ha propuesto que este comportamiento entre departamentos, puede ser consecuencia directa de la dinámica del propio proceso de propagación. ([Blasius, 2020](#)) y directamente relacionada con el momento de la llegada de la enfermedad ([Distante y col 2020](#); [Rostami y col 2020](#)). Por lo tanto, el estudio ha revelado que las poblaciones que residen en grandes altitudes tienen un menor registro de contagios en las primeras semanas de pandemia, siguiendo la dinámica de propagación que posteriormente se observa un mayor número de casos en zonas de grandes altitudes. Incluso en dichas semanas epidemiológicas, los casos pueden ser mayores que en zonas de baja altitud. En lugares donde las capitales están ubicadas a mayor altitud como es el caso de Bogotá en Colombia, se observa desde el inicio de la pandemia es mayor en la altura que a baja altitud ([Valverde-Bruffau y col, 2020](#)).

Los análisis de regresión lineal mostrados por grupo etario fueron inversamente proporcional y significativos con las altitudes continuas de 5 a 4705 metros para casos positivos, muertes y tasa de letalidad por COVID-19.

Mientras que un análisis más detallado por grupos de altitudes se observa que hay significancia para casos de COVID-19 en altitudes mayores a 2500 metros para edades de 20 a 39 años y de 40 a 59 años, y estas mantienen una relación positiva, es decir, a mayor altitud, más casos de COVID-19 para estos rangos etarios. Esto evidentemente se opone a la hipótesis de otros autores de que la altura es protectora para los contagios y muertes por COVID-19.

La mortalidad por COVID-19 tiene una relación negativa y significativa entre los 60 a 120 años en altitudes menores de 1000 metros y mayores a 2500 metros mientras la tasa de letalidad tiene una relación negativa y significativa en altitudes menores a 1000 metros de todas las edades. En altitudes entre los 1000 a 2500, la muerte tiene una relación negativa y significativa en edades de 40 a 59 años y en altitudes mayores a 2500 metros, solo en edades de 60 a 120 años.

En Perú, al 13 de junio de 2020, la altitud basada en un estudio a nivel de provincias se asoció con una baja tasa de contagios y una menor mortalidad, pero el CFR no cambió a medida que aumentaba la altitud ([Segovia-Juarez y col, 2020](#)). Sin embargo, con datos al 15 de agosto de 2020, cuando se agruparon los datos según las altitudes de 0 a menos de 1000 metros y de 1000 a 4705 metros y estudiando los casos a nivel distrital ([Castagnetto y col, 2020](#)), se observó que los contagios eran menores a medida que aumentaba la altitud de 0 a 1000 metros, pero de 1000 a 4705 metros, no se observó ninguna asociación entre el número de casos con CoV-2 del SARS y el aumento de la altitud. Esto quiere decir que al usar una regresión lineal de 0 a 4705 metros se observa una asociación significativa que es debido a un artefacto más que a un efecto real dependiente de la altura.

Según la presente tesis, la tasa de letalidad analizada hasta el 12 de octubre de 2020 muestra una relación negativa y significativa para todas las edades en altitudes menores a 1000 metros, para altitudes de 1000 a 2500 metros, solo hay significancia con relación inversamente proporcional con la altura en edades de 40 a 59 años y finalmente para altitudes superiores a 2500 metros, hay una relación negativa y significativa para edades de 60 a 120 años.

Estudios recientes, muestra que estos factores asociados con la altitud mayor a 1000 metros no brindan protección contra la infección y muerte por SARS-CoV-2. Las tasas de infección podrían estar asociadas con factores como alta densidad de población, grandes poblaciones y quizá exposición a una mayor contaminación de aire (PM2.5) ([Castagnetto y col 2020](#); [Vásquez-Apéstegui y col, 2021](#)).

Nuestro estudio revela que el tamaño de la población es un factor importante a tener en cuenta dado que muestra una asociación significativa con los casos, muertes y tasa de letalidad por COVID-19. Es por ello fundamental que la presentación de datos de casos y muertes deben hacerse en función de 100,000 o por millón de habitantes.

Un estudio reciente con datos de Perú y Colombia muestran que la altura especialmente sobre los 1500 metros no es protector para los contagios con SARS CoV-2, mortalidad o letalidad por COVID-19 ([Cárdenas y col, 2021](#)). Dicho estudio se basó con los casos observados en el total de municipios de Colombia.

Asimismo, un último estudio al sur de Perú, en La Rinconada, Puno (5100 – 5300 metros), no muestra un efecto protector en grandes altitudes contra la propagación de COVID-19 pero si una mayor mortalidad, la cual se le atribuye a la mayor vulnerabilidad y a las malas condiciones sanitarias de la zona ([Champingnuelle y col, 2021](#)). El estudio realizado confirma el estudio anterior al evaluar casos y muertes por COVID-19 donde no se evidencia tal protección en la altitud.

En resumen, los diversos trabajos que sugieren un efecto protector de la altura se deben a que hacen el análisis de toda la población a diferentes altitudes y donde se muestra una débil pero significativa relación inversa entre altura, con casos, muertes y tasa de letalidad por COVID-19. Si se aprecian las pendientes de las ecuaciones de regresión, éstas son muy cercanas a cero y son significativas por el tamaño grande de la muestra.

Esto mismo hemos mostrado en la presente tesis; sin embargo, cuando se desagregan los datos en diferentes grupos altitudinales se puede ver que esta asociación inversa entre altura y casos, muertes y tasa de letalidad por COVID-19 ocurre solo en el grupo entre 0 a <1000 metros, y es más debido al tamaño poblacional que es mayor en grandes ciudades a menor altitud. Una alta densidad poblacional es un factor de aumento de contagios para COVID-19 ([Pascual-García y col, 2021](#)).

La experiencia mundial que se tiene a la fecha respecto a la pandemia del COVID-19 sostiene que el uso de mascarillas, el distanciamiento social, la higiene, y el evitar áreas concurridas y cerradas, el rastreo de contactos, las pruebas moleculares rápidas y precisas, el aumento de la calidad del aire interior, la vacunación y las medidas de confinamiento constituyen las principales medidas preventivas (Güner y col, 2021).

Los datos muestran por primera vez que, para el caso de Perú, la edad de las personas juega un rol importante en la progresión de la enfermedad, más no en la vulnerabilidad de contagiarse iniciada la infección, pues depende de factores socioeconómicos y presencia de ciertas comorbilidades que aumenta el riesgo de morir en personas de edad avanzada y por lo tanto también aumenta la tasa de letalidad. Así como lo demuestran diversos estudios, la presencia de enfermedades cardiovasculares y metabólicas son altas en pacientes diagnosticados con SARS-CoV-2. La obesidad, diabetes, hipertensión, enfermedades de las arterias coronarias, cáncer, insuficiencia renal crónica e insuficiencia cardiaca aumenta el riesgo de muerte por COVID-19 (Brojakowska A y col, 2021; Seclen y col, 2020), que incluso puede ser mayor con la altitud de residencia (Leon-Abarca y col, 2021).

Según estadísticas del INEI y ENDES, en el Perú existen factores de riesgo como comorbilidades asociadas a las complicaciones por COVID-19 en las personas contagiadas con SARS CoV-2. El 37.2% de personas mayores a 15 años, presentan comorbilidades mientras que el 9.3% de la población peruana son mayores de 65 años de las cuales, un 67.6% presentan comorbilidades.

Por otro lado, se consideran factores demográficos asociados a un mayor riesgo de complicaciones a COVID-19 en personas mayores de 65 años, como el vivir en lugares de hacinamiento (3 o más personas por dormitorio), riesgo intergeneracional, riesgo de vivir solo o con personas ajenas (que no son familiares). Siendo así que un 8.1% de personas mayores a 65 años viven en hogares con hacinamiento, un 62.6% tienen riesgo intergeneracional medio o alto, es decir viven con personas de 20 a 59 años donde de 20 a 30 años es considerado un riesgo alto y de 30 a 59 años de riesgo medio. Y finalmente un 12% de adultos mayores viven solos y están desprotegidos. (INEI 2020).

Un estudio en México revela que la edad avanzada y las comorbilidades están asociados con el desarrollo de formas graves de COVID-19. En cuanto a la obesidad en pacientes jóvenes se reduce la capacidad de complicaciones por COVID-19 ya que la exposición a la obesidad a edades tempranas (incluso desde la infancia) comprende

alteraciones corporales que ayudarían a enfrentar mejor la enfermedad. ([Pérez-Sastré y col 2020](#))

El comportamiento de las enfermedades infecciosas como el COVID-19 y sus diferencias significativas por sexo en los signos y síntomas, justifican que para realizar recomendaciones específicas por sexo se analicen si hay diferencias entre casos asintomáticos. Es posible que las mujeres sean más asintomáticas que los varones y por ello cuando se estudian las estadísticas de casos sintomáticos estas sean mayores en varones. Sin embargo, los estudios de casos asintomáticos han demostrado que no hay diferencias entre sexos ([Ruiz Cantero 2021](#)). Más bien es claro de acuerdo a nuestros resultados y de otros que el varón es más susceptible a la gravedad y mortalidad por COVID-19

El sexo biológico es considerado un factor de riesgo tras los primeros reportes en diversos países que mostraban una mayor frecuencia de casos en hombres, posteriormente las cifras ya no eran tan significativas en comparación con mujeres; así se están infectando sujetos de ambos sexos indistintamente, más la severidad y mortalidad de la enfermedad se mantiene aún alta en varones ([Ruiz Cantero 2021](#)). Así también un estudio sistemático revela que el sexo femenino es menos susceptible a infecciones virales sintomáticas ([Li y col 2020](#)). Ello podría deberse a la protección del cromosoma X y las hormonas sexuales quienes tienen un rol esencial en la inmunidad innata y adaptativa.

El gen de la proteína ACE2 se encuentra en el cromosoma X, al ser las mujeres portadoras de dos cromosomas X, se esperaría tener un redoble en la expresión de este gen, más por el proceso denominado inactivación de cromosoma X el impacto no sería este. ([Salvati y col 2021](#)).

Existen otros factores hormonales como efecto protector asociados al sexo, por ejemplo, los estrógenos en las mujeres activan mejor la respuesta inmune, regula la producción de citoquinas (Mujeres en etapa de menopausia tienen mayor riesgo de severidad de la enfermedad) ([Salvati y col 2021](#)). Asimismo, el estradiol o la progesterona endógenos pueden prevenir un resultado severo en la infección por SARS-CoV-2 regulando la expresión o la actividad de los receptores del huésped como enemigos ([Azevedo y col 2021](#)).

En el caso de los hombres, la testosterona regula la expresión de TMRSS2, proteína que al igual que el ACE2 son receptores para el SARS-CoV-2 ([Baratchian y col 2021](#)).

Se ha encontrado un estudio de asintomáticos con discreto predominio del sexo femenino (55,6 %) más este no es significativo. Por otro lado, se menciona que la infección tiene igual número de hombres y mujeres. No obstante, existen diferencias en la mortalidad y vulnerabilidad que parecen depender de factores inmunológicos relacionados con el cromosoma X (Ruiz Nápoles y Ruiz Nápoles, 2021). Un estudio de seroprevalencia en Rusia muestra 93% de seropositividad a SARS-CoV 2 en asintomático sin diferencia entre sexos (Popova y col 2021).

En otro estudio, el anticuerpo neutralizante del HCoV-NL63 (Coronavirus Humano) fue detectable en aproximadamente el 71% de la población adulta sana de Australia, por lo que el HCoV-NL63 puede ser útil para tolerar infecciones por otros coronavirus más patógenos (Lynch y col 2021).

Basado en nuestros hallazgos, en relación con casos positivos de COVID-19, hay significancia en pacientes de 40 a 59 años y de 60 a 120 años de sexo masculino en relación con el femenino en altitudes menores a 1000 metros.

Para la mortalidad de COVID-19 en pacientes de sexo masculino, esta es significativa en altitudes menores a 1000 metros en edades de 20 a 39 años; de 40 a 59 años y de 60 a 120 años en altitudes de 1000 a 2500 metros, la significancia es igualmente en edades de 20 hasta los 120 años, de la misma manera para altitudes mayores a 2500 metros, el sexo masculino es significativo desde los 20 a 120 años, esto quiere decir que el sexo masculino tiene mayor riesgo de mortalidad por COVID-19 a diferencia del sexo femenino y está ligado también a una mayor edad, confirmando estudios anteriormente mencionados.

Por último, la tasa de letalidad mantiene la misma dinámica que la mortalidad, para los tres rangos altitudinales, esta es significativa en edades de 20 hasta los 120 años en pacientes de sexo masculino en comparación con el femenino.

A todo esto, se adiciona el tamaño poblacional como un factor relevante para la propagación de COVID-19 evidenciando la transmisibilidad del SARS-CoV-2 en áreas más densamente pobladas (Ives AR y col 2021) así también se muestra una mayor tasa de mutaciones para el SAR-CoV-2 asociadas a tasas más altas de propagación (Ives y Bozzuto 2021). Este estudio confirma que un mayor tamaño de la población es significativo para casos, muertes y tasa de letalidad por COVID-19 en todos los rangos altitudinales.

Finalmente, el acceso a servicios de Salud y las respuestas del Estado frente al estado de emergencia, tiene una extrema debilidad de la Salud pública, lo cual sumado a la deficiente alimentación de la población, la informalidad laboral, la desigualdad, las viviendas y transportes precarios, el hacinamiento en el hogar, los altos costos de un sistema privado de Salud, falta de personal en Hospitales públicos, falta de competencias, mala distribución de especialistas en el país, falta de medicamentos e insumos, malas condiciones de los establecimientos, equipos malogrados, falta de protocolos médicos y corrupción son causas de las pésimas condiciones y agravamiento de la salud.

Según las encuestas de INEI del Censo 2017, el 24,5% de la población no cuenta con un acceso a ningún seguro de Salud mientras que un 44.4% de la población cuenta con el deficiente Seguro Integral de Salud (SIS) limitando así el acceso a una adecuada atención médica. En la mayoría de las zonas rurales las clínicas y los hospitales pueden estar muy lejos y son precisamente estos sectores los de tasas más altas de pobreza (Huicho y col 2012).

En Perú, las tasas de morbilidad y mortalidad entre los pueblos indígenas por COVID-19 demuestran las inequidades que existen respecto al acceso a la atención a la salud. La pandemia de COVID-19 ha puesto de relieve la violencia estructural histórica contra los pueblos indígenas que actualmente tiene un costo desproporcionado en la Amazonía peruana. Esto se aplica igualmente a los pueblos indígenas andinos y afroperuanos. Los pueblos indígenas en aislamiento voluntario y los que están en contacto inicial están en mayor riesgo de salud por causa de esta pandemia, ya que no tienen inmunidad previa contra las enfermedades infecciosas comunes y carecen de acceso a los servicios públicos de salud. El gobierno peruano introdujo un estado de emergencia desde el principio, pero no funcionó como teóricamente se esperaba debido a las desigualdades profundamente arraigadas en Perú (Montag y col, 2021).

En resumen, la altitud, especialmente por encima de los 2500 m, no es un factor protector para la virulencia o letalidad del SARS-CoV-2. El comprender la epidemiología de COVID-19 es cada vez más importante para guiar con certeza y evidencia científica las medidas de control más apropiadas. Un estudio que combina todos los distritos de Perú y Colombia muestra como resultado que la altura por encima de 1500 metros no modifica la tasa de contagios con COVID-19 (Cárdenas y col, 2021).

El error en la mayoría de estudios sobre COVID-19 y altura es que consideran un efecto dosis-respuesta, la mayoría de ellos lineal. Sin embargo, no toman en cuenta que la significancia ocurre con un coeficiente beta (pendiente) muy cercano a cero que probablemente es significativo por el gran tamaño muestral, pero que no tendría valor biológico. Al dividir por rengos de altura, podemos apreciar el comportamiento en forma de U que tienen los casos de contagios y las muertes. Esto es importante tomarlo en cuenta para futuros estudios.

Igualmente es mejor usar las altitudes a nivel distrital pues tienen menor varianza que a nivel provincial o departamental. Estudios a nivel distrital son los de Castagnetto y col (2020), Valverde-Bruffau y col (2020) y Cárdenas y col (2021). Estudios con muestras seleccionadas son los de Cano-Pérez y col (2020).

En general, este estudio debe ser seguido por otros más grandes y mejor diseñados, que incluyan las diferentes olas y la incorporación del uso de la vacuna para aumentar nuestra comprensión del impacto de la altitud en diferentes situaciones de comorbilidades como obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial y mal de montaña crónico.

9. CONCLUSIONES

- La altitud no es un factor protector para Casos por SARS-CoV-2, muertes y Tasa de letalidad.
- El sexo masculino y femenino tienen el mismo riesgo de infección por SARS-COV-2 independientemente de la altitud y edad.
- El sexo masculino tiene mayor riesgo de mortalidad por COVID-19 entre los 20 y 120 años independientemente de la altitud.
- El sexo masculino tiene mayor tasa de letalidad por COVID-19 entre los 20 a 120 años independientemente de la altitud.

10. LIMITACIONES

- Pérdida de datos que no contenían información completa.
- No se evaluó las posibles comorbilidades de los infectados/fallecidos.
- No se consideró los periodos de cuarentena y restricciones sociales.

- No se evaluó factores ambientales como temperatura, humedad, contaminación por PM2.5.
- Es importante destacar que nuestro estudio presenta observaciones retrospectivas y basadas en bases de datos. Esto es solo asociación, como todas las demás publicaciones relacionadas. No podemos establecer una asociación causal, aunque otras literaturas han tratado de alguna manera establecer una causalidad.

11. FORTALEZAS DEL ESTUDIO

- Este estudio eleva la contribución científica a través de análisis estadísticos sobre la relación de esta reciente enfermedad con respecto a la altitud, edad y sexo con el fin de evitar una falsa seguridad en las personas.
- El haberse realizado a nivel distrital que permite tener un rango de altura con menor varianza que el de nivel provincial o departamental.
- Analiza por primera vez en forma combinada la altitud, el sexo y la edad.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abdelsalam M, Althaqafi RMM, Assiri SA, Althagafi TM, Althagafi SM, Fouda AY, Ramadan A, Rabah M, Ahmed RM, Ibrahim ZS, Nemenqani DM, Alghamdi AN, Al About D, Abdel-Moneim AS, Alsulaimani AA. Clinical and Laboratory Findings of COVID-19 in High-Altitude Inhabitants of Saudi Arabia. *Front Med (Lausanne)*. 2021 May 12;8:670195. doi: 10.3389/fmed.2021.670195. PMID: 34055842; PMCID: PMC8149591.
2. Accinelli RA, Leon-Abarca JA. A gran altitud COVID-19 es menos frecuente: la experiencia del Perú. *Arch Bronconeumol*. 16 de julio de 2020: S0300-2896 (20) 30218-0. Inglés Español. doi: 10.1016 / j. arbres.2020.06.015. Publicación electrónica antes de la impresión. PMID: 32782091; PMCID: PMC7365056.
3. Arias-Reyes C, Carvajal-Rodríguez F, Poma-Machicao L, Aliaga-Raduán F, Marques DA, Zubieta-DeUrioste N, Accinelli RA, Schneider-Gasser EM, Zubieta-Calleja G, Dutschmann M, Soliz J. Decreased incidence, virus transmission capacity, and severity of COVID-19 at altitude on the American continent. *PLoS One*. 2021 Mar 29;16(3):e0237294. doi: 10.1371/journal.pone.0237294. PMID: 33780470; PMCID: PMC8006995.
4. Arias-Reyes C, Zubieta-DeUrioste N, Poma-Machicao L, Aliaga-Raduan F, Carvajal-Rodríguez F, Dutschmann M, Schneider-Gasser EM, Zubieta-Calleja G,

- Soliz J. Does the pathogenesis of SARS-CoV-2 virus decrease at high-altitude? *Respir Physiol Neurobiol.* 2020 Jun; 277:103443. doi: 10.1016/j.resp.2020.103443. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32333993; PMCID: PMC7175867.
5. Acheampong DO, Barffour IK, Boye A, Aninagyei E, Ocansey S, Morna MT. Male predisposition to severe COVID-19: Review of evidence and potential therapeutic prospects. *Biomed Pharmacother.* 2020 Nov; 131:110748. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110748. Epub 2020 Sep 9. PMID: 33152916; PMCID: PMC7480230.
 6. Al-Tawfiq JA. Asymptomatic coronavirus infection: MERS-CoV and SARS-CoV-2 (COVID-19). *Travel Med Infect Dis.* 2020 May-Jun; 35:101608. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101608. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32114075; PMCID: PMC7102602.
 7. Azevedo PRG, Freitas NL, Brandão F. Testosterone and COVID-19 - a stone in the way. *An Acad Bras Cienc.* 2021 Aug 9;93(3):e20210510. doi: 10.1590/0001-3765202120200510. PMID: 34378642.
 8. Baratchian, M., McManus, JM, Berk, MP y *col.* Regulación de andrógenos de AR pulmonar, TMPRSS2 y ACE2 con implicaciones para los resultados de COVID-19 discordantes con el sexo. *Sci Rep* **11**, 11130 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90491-1>
 9. Blasius B. Power-law distribution in the number of confirmed COVID-19 cases. *Chaos.* 2020; 30(9):093123. DOI: 10.1063/5.0013031
 10. Brojakowska A, Eskandari A, Bisserier M, Bander J, Garikipati VNS, Hadri L, Goukassian DA, Fish KM. Comorbidities, sequelae, blood biomarkers and their associated clinical outcomes in the Mount Sinai Health System COVID-19 patients. *PLoS One.* 2021 Jul 6;16(7): e0253660. doi: 10.1371/journal.pone.0253660. PMID: 34228746.
 11. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2020 Apr 21;50(SI-1):563-570. doi: 10.3906/sag-2004-172. PMID: 32299206; PMCID: PMC7195982.
 12. Cano-Pérez E, Torres-Pacheco J, Fragozo-Ramos MC, García-Díaz G, Montalvo-Varela E, Pozo-Palacios JC. Negative Correlation between Altitude and COVID-19 Pandemic in Colombia: A Preliminary Report. *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Oct 26. doi: 10.4269/ajtmh.20-1027. Epub ahead of print. PMID: 33124543.
 13. Canales-Gutiérrez A, Canales-Manchuria GP, Canales Manchuria F. Adaptation to hypobaric hypoxia of residents at high altitude, to counteract COVID-19 disease.

- Enferm Clin. 2020 Oct 31: S1130-8621(20)30509-X. English, Spanish. doi: 10.1016/j.enfcli.2020.10.012. Epub ahead of print. PMID: 33293230; PMCID: PMC7604223.
14. Cardenas L, Valverde-Bruffau V, Gonzales GF. Altitude does not protect against SARS-CoV-2 infections and mortality due to COVID-19. *Physiol Rep*. 2021 Jun;9(11):e14922. doi: 10.14814/phy2.14922. PMID: 34110706; PMCID: PMC8191172.
 15. Castagnetto JM, Segovia-Juarez J, Gonzales GF. Letter to the Editor: COVID-19 Infections Do Not Change with Increasing Altitudes from 1,000 to 4,700 m. *High Alt Med Biol*. 2020 Oct 13. doi: 10.1089/ham.2020.0173. Epub ahead of print. PMID: 33054403.
 16. Castilla J, Fresán U, Trobajo-Sanmartín C, Guevara M. Altitude and SARS-CoV-2 Infection in the First Pandemic Wave in Spain. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar 4;18(5):2578. doi: 10.3390/ijerph18052578. PMID: 33806642; PMCID: PMC7967395.
 17. Champigneulle B, Hanco I, Renan R, Doutreleau S, Stauffer E, Pichon A, Brugniaux JV, Péré H, Bouzat P, Veyer D, Verges S. High-Altitude Environment and COVID-19: SARS-CoV-2 Seropositivity in the Highest City in the World. *High Alt Med Biol*. 2021 Jul 1. doi: 10.1089/ham.2021.0020. Epub ahead of print. PMID: 34197184.
 18. Concytec. Informe sobre las causas del Elevado número de muertes por la pandemia del COVID-19 en el Perú. 2021. <https://www.gob.pe/institucion/concytec/informes-publicaciones/2028205-informe-sobre-las-causas-del-elevado-numero-de-muertes-por-la-pandemia-del-covid-19-en-el-peru>
 19. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Mar;17(3):181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9. PMID: 30531947; PMCID: PMC7097006.
 20. Distante C, Piscitelli P, Miani A. Covid-19 Outbreak Progression in Italian Regions: Approaching the Peak by the End of March in Northern Italy and First Week of April in Southern Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Apr 27;17(9):3025. doi: 10.3390/ijerph17093025. PMID: 32349259; PMCID: PMC7246918.

21. De Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host Factors in Coronavirus Replication. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2018; 419:1-42. doi: 10.1007/82_2017_25. PMID: 28643204; PMCID: PMC7119980.
22. Dong Y Mo X Hu Y Qi X Jiang F Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020; 145:0702–0702.
23. Duan L, Zheng Q, Zhang H, Niu Y, Lou Y, Wang H. The SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein Biosynthesis, Structure, Function, and Antigenicity: Implications for the Design of Spike-Based Vaccine Immunogens. *Front Immunol.* 2020 Oct 7; 11:576622. doi: 10.3389/fimmu.2020.576622. PMID: 33117378; PMCID: PMC7575906.
24. Forni D, Cagliani R, Clerici M, Sironi M. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. *Trends Microbiol.* 2017 Jan;25(1):35-48. doi: 10.1016/j.tim.2016.09.001. Epub 2016 Oct 19. PMID: 27743750; PMCID: PMC7111218.
25. Goldstein E, Lipsitch M, Cevik M. On the effect of age on the transmission of SARS-CoV-2 in households, schools and the community. *J Infect Dis.* 2020 Oct 29: jiaa691. doi: 10.1093/infdis/jiaa691. Epub ahead of print. PMID: 33119738.
26. Güner HR, Hasanoğlu I, Aktaş F. Evaluating the efficiency of public policy measures against COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2021 Aug 15. doi: 10.3906/sag-2106-301. Epub ahead of print. PMID: 34391324.
27. Hampl V, Herget J, Bíbová J, Baňasová A, Husková Z, Vaňourková Z, Jíchová Š, Kujal P, Vernerová Z, Sadowski J, Červenka L. 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;64(1):25-38. doi: 10.33549/physiolres.932861. Epub 2014 Sep 5. PMID: 25194138.
28. Huicho L, Canseco FD, Lema C, Miranda JJ, Lescano AG. Incentivos para atraer y retener personal de salud de zonas rurales del Perú: un estudio cualitativo [Incentives to attract and retain the health workforce in rural areas of Peru: a qualitative study]. *Cad Saude Publica.* 2012 Apr;28(4):729-39. Spanish. doi: 10.1590/s0102-311x2012000400012. PMID: 22488318; PMCID: PMC4074081.
29. INEI Factores de riesgo asociados a complicaciones por COVID-19: ENDES 2018-2019. Junio 2020

https://proyectos.inei.gob.pe/endes/2019/FACTORES/Factores_de_riesgo_2019.pdf

30. 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 Aug 14. doi: 10.1089/ham.2020.0133. Epub ahead of print. PMID: 32803989
31. Ives AR, Bozzuto C. Estimating and explaining the spread of COVID-19 at the county level in the USA. *Commun Biol.* 2021 Jan 5;4(1):60. doi: 10.1038/s42003-020-01609-6. Erratum in: *Commun Biol.* 2021 Jan 20;4(1):115. PMID: 33402722; PMCID: PMC7785728.
32. Ives AR, Bozzuto C. Publisher Correction: Estimating and explaining the spread of COVID-19 at the county level in the USA. *Commun Biol.* 2021 Jan 20;4(1):115. doi: 10.1038/s42003-021-01679-0. Erratum for: *Commun Biol.* 2021 Jan 5;4(1):60. PMID: 33473209; PMCID: PMC7816062.
33. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ.* 2020;368:m1198.
34. Khalaf K, Papp N, Chou JT, Hana D, Mackiewicz A, Kaczmarek M. SARS-CoV-2: Pathogenesis, and Advancements in Diagnostics and Treatment. *Front Immunol.* 2020 Oct 6; 11:570927. doi: 10.3389/fimmu.2020.570927. PMID: 33123144; PMCID: PMC7573101
35. Leffler CT, Ing E, Lykins JD, Hogan MC, McKeown CA, Grzybowski A. Association of Country-wide Coronavirus Mortality with Demographics, Testing, Lockdowns, and Public Wearing of Masks. *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Oct 26. doi: 10.4269/ajtmh.20-1015. Epub ahead of print. PMID: 33124541.
36. Leon-Abarca JA, Portmann-Baracco A, Bryce-Alberti M, Ruiz-Sánchez C, Accinelli RA, Soliz J, Gonzales GF. Diabetes increases the risk of COVID-19 in an altitude dependent manner: An analysis of 1,280,806 Mexican patients. *PLoS One.* 2021 Aug 3;16(8):e0255144. doi: 10.1371/journal.pone.0255144. PMID: 34343179; PMCID: PMC8330906.
37. Li H, Zhou Y, Zhang M, Wang H, Zhao Q, Liu J. Updated Approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 May 21;64(6): e00483-20. doi: 10.1128/AAC.00483-20. PMID: 32205349; PMCID: PMC7269512.
38. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, Zhang HY, Sun W, Wang Y. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality

- rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Jun;92(6):577-583. doi: 10.1002/jmv.25757. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32162702; PMCID: PMC7228329.
39. Luks AM, Swenson ER. Pulse Oximetry for Monitoring Patients with COVID-19 at Home. Potential Pitfalls and Practical Guidance. *Ann Am Thorac Soc.* 2020 Sep;17(9):1040-1046. doi: 10.1513/AnnalsATS.202005-418FR. PMID: 32521167; PMCID: PMC7462317.
40. Lynch SA, Subbarao K, Mahanty S, Barber BE, Roulis EV, van der Hoek L, McCarthy JS, Spann KM. Prevalence of Neutralising Antibodies to HCoV-NL63 in Healthy Adults in Australia. *Viruses.* 2021 Aug 16;13(8):1618. doi: 10.3390/v13081618. PMID: 34452482; PMCID: PMC8402802.
41. Martins MM, Prata-Barbosa A, Magalhães-Barbosa MC, Cunha AJLAD. CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF SARS-COV-2 INFECTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. *Rev Paul Pediatr.* 2020 Nov 16;39:e2020231. English, Portuguese. doi: 10.1590/1984-0462/2021/39/2020231. PMID: 33206842.
42. Millet GP, Debevec T, Brocherie F, Burtcher M, Burtcher J. Altitude and COVID-19: Friend or foe? A narrative review. *Physiol Rep.* 2021 Jan;8(24):e14615. doi: 10.14814/phy2.14615. PMID: 33340275; PMCID: PMC7749581.
43. Montag D, Barboza M, Cauper L, Brehaut I, Alva I, Bennett A, Sanchez-Choy J, Sarmiento Barletti JP, Valenzuela P, Manuyama J, García Murayari I, Guimaraes Vásquez M, Aguirre Panduro C, Giattino A, Palomino Cadenas EJ, Lazo R, Delgado CA, Nino A, Flores EC, Pesantes MA, Murillo JP, Belaunde LE, Recuenco S, Chuquimbalqui R, Zavaleta-Cortijo C. Healthcare of Indigenous Amazonian Peoples in response to COVID-19: marginality, discrimination and revaluation of ancestral knowledge in Ucayali, Peru. *BMJ Glob Health.* 2021 Jan;6(1):e004479. doi: 10.1136/bmjgh-2020-004479. PMID: 33414155; PMCID: PMC7797239.
44. Pascual-García A, Klein JD, Villers J, Campillo-Funollet E, Sarkis C. Empowering the crowd: feasible strategies for epidemic management in high-density informal settlements. The case of COVID-19 in Northwest Syria. *BMJ Glob Health.* 2021 Aug;6(8):e004656. doi: 10.1136/bmjgh-2020-004656. PMID: 34446431; PMCID: PMC8392737.

45. Pérez-Sastré MA, Valdés J, Ortiz-Hernández L. Clinical characteristics and severity of COVID-19 among Mexican adults. *Gac Med Mex.* 2020;156(5):373-381. English. doi: 10.24875/GMM.M20000424. PMID: 33372930.
46. Poloznikov AA, Nersisyan SA, Hushpulian DM, Kazakov EH, Tonevitsky AG, Kazakov SV, Vechorko VI, Nikulin SV, Makarova JA, Gazaryan IG. HIF Prolyl Hydroxylase Inhibitors for COVID-19 Treatment: Pros and Cons. *Front Pharmacol.* 2021 Jan 29; 11:621054. doi: 10.3389/fphar.2020.621054. PMID: 33584306; PMCID: PMC7878396
47. Popova AY, Smirnov VS, Andreeva EE, Babura EA, Balakhonov SV, Bashketova NS, Bugorkova SA, Bulanov MV, Valeullina NN, Vetrov VV, Goryaev DV, Detkovskaya TN, Ezhlova EB, Zaitseva NN, Istorik OA, Kovalchuk IV, Kozlovskikh DN, Kombarova SY, Kurganova OP, Lomovtsev AE, Lukicheva LA, Lyalina LV, Melnikova AA, Mikailova OM, Noskov AK, Noskova LN, Oglezneva EE, Osmolovskaya TP, Patyashina MA, Penkovskaya NA, SamoiloVA LV, Stepanova TF, Trotsenko OE, Totolian AA. SARS-CoV-2 Seroprevalence Structure of the Russian Population during the COVID-19 Pandemic. *Viruses.* 2021 Aug 19;13(8):1648. doi: 10.3390/v13081648. PMID: 34452512; PMCID: PMC8402751.
48. Pun M, Turner R, Strapazzon G, Brugger H, Swenson ER, 2020. Lower incidence of COVID-19 at high altitude: facts and confounders. *High Alt Med Biol* 21: 217–222
49. Quevedo-Ramirez A, Al-Kassab-Córdova A, Mendez-Guerra C, Cornejo-Venegas G, Alva-Chavez KP. Altitude and excess mortality during COVID-19 pandemic in Peru. *Respir Physiol Neurobiol.* 2020 Oct; 281:103512. doi: 10.1016/j.resp.2020.103512. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32739459; PMCID: PMC7392881
50. Rostami A, Sepidarkish M, Leeflang MMG, Riahi SM, Nourollahpour Shiadeh M, Esfandyari S, Mokdad AH, Hotez PJ, Gasser RB. SARS-CoV-2 seroprevalence worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Oct 24:S1198-743X(20)30651-0. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.020. Epub ahead of print. PMID: 33228974; PMCID: PMC7584920.
51. Ruiz Cantero MT. Las estadísticas sanitarias y la invisibilidad por sexo y de género durante la epidemia de COVID-19 [Health statistics and invisibility by sex and gender during the COVID-19 epidemic]. *Gac Sanit.* 2021 Jan-Feb;35(1):95-98.

- Spanish. doi: 10.1016/j.gaceta.2020.04.008. Epub 2020 May 4. PMID: 32446594; PMCID: PMC7198168.
52. Ruiz Nápoles, J., & Ruiz Nápoles, K. (2021). Pacientes asintomáticos positivos a la COVID-19. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 50(1), e0210893.
53. Salvati, L., Biagioni, B., Vivarelli, E. *et al.* Una lupa de género en COVID-19. *Clin Mol Allergy* **18**, 14 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12948-020-00129-2>
54. 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 Sep 22; 169:108463. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108463. Epub ahead of print. PMID: 32971150; PMCID: PMC7505740.
55. Segovia-Juarez J, Castagnetto JM, Gonzales GF. High altitude reduces infection rate of COVID-19 but not case-fatality rate. *Respir Physiol Neurobiol.* 2020 Oct; 281:103494. doi: 10.1016/j.resp.2020.103494. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32679369; PMCID: PMC7361094
56. Serebrovska ZO, Chong EY, Serebrovska TV, Tumanovska LV, Xi L. Hypoxia, HIF-1 α , and COVID-19: from pathogenic factors to potential therapeutic targets. *Acta Pharmacol Sin.* 2020 Oct 27. doi: 10.1038/s41401-020-00554-8. Epub ahead of print. PMID: 33110240.
57. Srivastava S, Garg I, Bansal A, Kumar B. SARS-CoV-2 infection: physiological and environmental gift factors at high altitude. *Virusdisease.* 2020 Sep 11;31(4):1-3. doi: 10.1007/s13337-020-00626-7. Epub ahead of print. PMID: 32953947; PMCID: PMC7485422.
58. Valverde-Bruffau VJ, Cárdenas L, Gonzales GF. The Pathogenicity of COVID-19 Is Independent of Increasing Altitude: The Case of Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Dec 28;104(2):783–5. doi: 10.4269/ajtmh.20-1465. Epub ahead of print. PMID: 33372652; PMCID: PMC7866317.
59. Vasquez-Apestequi BV, Parras-Garrido E, Tapia V, Paz-Aparicio VM, Rojas JP, Sanchez-Ccoyllo OR, Gonzales GF. Association between air pollution in Lima and the high incidence of COVID-19: findings from a post hoc analysis. *BMC Public Health.* 2021 Jun 16;21(1):1161. doi: 10.1186/s12889-021-11232-7. PMID: 34134699; PMCID: PMC8208068.

60. Viruez-Soto A, López-Dávalos MM, Rada-Barrera G, Merino-Luna A, Molano-Franco D, Tinoco-Solorozano A, Zubieta-DeUrioste N, Zubieta-Calleja G, Arias-Reyes C, Soliz J. Low serum erythropoietin levels are associated with fatal COVID-19 cases at 4,150 meters above sea level. *Respir Physiol Neurobiol*. 2021 Oct;292:103709. doi: 10.1016/j.resp.2021.103709. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34087493; PMCID: PMC8169280.
61. Woolcott OO, Bergman RN. Mortality Attributed to COVID-19 in High-Altitude Populations. *High Alt Med Biol*. 2020 Aug 17. doi: 10.1089/ham.2020.0098. Epub ahead of print. PMID: 32815745.
62. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 May;55(5):105955. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105955. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32234468; PMCID: PMC7138178.
63. Zhang J, Tecson KM, McCullough PA. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. *Rev Cardiovasc Med*. 2020 Sep 30;21(3):315-319. doi: 10.31083/j.rcm.2020.03.126. PMID: 33070537.