



ALTITUD Y LETALIDAD POR
COVID-19 DURANTE LA PANDEMIA
EN EL PERÚ, 2020-2022

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS EN
INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

RODRIGO MARTIN ROBLES MARIÑOS

LIMA - PERÚ

2025

ASESOR

DR. GERMAN FELIPE ALVARADO CUTIPA FLORES

CO ASESOR

DR. GUSTAVO FRANCISCO GONZALES RENGIFO

JURADO DE TESIS

MG. GABRIEL CARRASCO ESCOBAR

PRESIDENTE

DR. RODRIGO MARTIN CARRILLO LARCO

VOCAL

DR. CESAR PAUL EUGENIO CARCAMO CAVAGNARO

SECRETARIO

DEDICATORIA.

A toda mi familia y amigos que siempre estuvieron animándome a luchar por
mis metas.

AGRADECIMIENTOS.

En la realización y ejecución de este proyecto agradezco al equipo de GeoHealth Hub por todo el apoyo brindado, en especial al maestro Diego Fano, a la maestra Vilma Tapia y la doctora Diana Alcantara. Asimismo, un especial agradecimiento a mis asesores por creer en mí y ayudarme a sacar adelante este trabajo, tanto al doctor Germán Alvarado, como al doctor Gustavo Gonzales.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

La presente investigación ha sido financiada por el *Fogarty International Center, National Institute On Aging (NIA), National Institute Of Environmental Health Sciences (NIEHS)* bajo el programa *Global Environmental and Occupational Health* con el número de financiamiento 5U2RTW010114, así como por el *Fogarty International Center* de los *National Institutes of Health (NIH)* bajo el número de financiamiento U2RTW010114. El contenido es responsabilidad exclusiva de los autores y no representa necesariamente la opinión oficial de los institutos antes mencionados.

DECLARACIÓN DE AUTOR			
FECHA	13	MARZO	2025
APELLIDOS Y NOMBRES DEL EGRESADO	ROBLES MARIÑOS, RODRIGO MARTIN		
PROGRAMA DE POSGRADO	MAESTRÍA EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA		
AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS	2023		
TITULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO	Altitud y letalidad por COVID-19 durante la pandemia en el Perú, 2020-2022		
MODALIDAD DE TRABAJO DE GRADO	Tesis		
Declaración del Autor			
<p>El presente Trabajo de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.</p>			
Teléfono de contacto (fijo / móvil)	+34 630140846		
E-mail	rodrigo.robles.m96@gmail.com		



Firma del Egresado
DNI 72190579

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN	10
II.	OBJETIVOS	14
III.	HIPÓTESIS	15
IV.	MARCO TEÓRICO	16
V.	METODOLOGÍA	Error! Marcador no definido.
VI.	RESULTADOS	38
VII.	DISCUSIONES	42
VIII.	CONCLUSIONES	49
IX.	RECOMENDACIONES	50
X.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
XI.	ANEXOS	

RESUMEN

Introducción: La relación entre la muerte por COVID-19 y la altitud ha mostrado resultados controversiales. En Perú, país con gran variación altitudinal, es importante explorar cómo la altitud puede estar asociada con la letalidad por COVID-19, con el fin de desarrollar estrategias para la prevención y control de este tipo de enfermedades. **Objetivo:** Determinar si en Perú la letalidad por COVID-19 fue menor a altitudes de residencia más altas en comparación con altitudes más bajas, en el periodo 2020-2022. **Metodología:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo a partir de las bases del MINSA de casos y muertes por COVID-19 en Perú. La data se trabajó a nivel de individuo. La altitud distrital de residencia se dividió en 4 categorías (0 a 500 msnm; 501 a 2000 msnm; 2001 a 3500 msnm; y 3501 msnm a más), y el desenlace de muerte se consideró según el registro en la base de defunciones por COVID-19. Se realizó una regresión ajustada para estimar el riesgo relativo con IC95%. El análisis se repitió según las 5 olas epidémicas ocurridas hasta el 2022. **Resultados:** Se encontró una posible asociación en forma de “U” entre la altitud de residencia y el desenlace de muerte ($p < 0.001$), de forma que los casos que residían entre 2001 a 3500 msnm presentaron un menor riesgo de muerte, lo también observado al reevaluarse por olas epidémicas. **Conclusiones:** En Perú, para el periodo 2020-2022, los datos no apoyan la hipótesis de que la letalidad por COVID-19 fue menor a altitudes de residencia más altas en comparación con altitudes más bajas; sin embargo, el riesgo de muerte de los casos de COVID-19 fue menor en la categoría de 2001 a 3500 msnm en todos los análisis realizados.

Palabras clave: COVID-19, Letalidad, Mortalidad, Altitud, Perú

ABSTRACT

Introduction: The relationship between COVID-19 mortality and altitude has yielded controversial results. In Peru, a country with significant altitudinal variation, it is essential to explore how altitude may be associated with COVID-19 case fatality to develop effective prevention and control strategies for such diseases. **Objective:** To determine whether COVID-19 case fatality in Peru was lower at higher residential altitudes compared to lower altitudes during the 2020-2022 period. **Methodology:** A retrospective cohort study was conducted using the MINSA databases of COVID-19 cases and deaths in Peru. Data were analyzed at the individual level. The residential altitude at the district level was categorized into four groups (0–500 meters above sea level [masl], 501–2000 masl, 2001–3500 masl, and ≥ 3501 masl). Death was considered based on records in the COVID-19 mortality database. Adjusted regression models were used to estimate the relative risk with 95% CI. The analysis was also stratified by the five epidemic waves up to 2022. **Results:** A possible U-shaped association was found between residential altitude and mortality ($p < 0.001$), indicating that cases residing between 2001 and 3500 masl had a lower risk of death. This trend was consistent across analyses stratified by epidemic waves. **Conclusions:** In Peru, during the 2020-2022 period, the data do not support the hypothesis that COVID-19 case fatality was lower at higher residential altitudes compared to lower altitudes. However, COVID-19 cases residing at 2001–3500 masl had a lower risk of death across all analyses conducted.

Key words: COVID-19, Case Fatality, Mortality, Altitude, Peru

I. INTRODUCCIÓN

Tras el brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) producida por el virus SARS-CoV-2 iniciado en Wuhan, China en diciembre de 2019, muchos países se vieron afectados debido a su rápida propagación en el mundo siendo declarado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como pandemia en marzo de 2020 (1). Perú reportó sus primeros casos en marzo de 2020, y en las semanas siguientes un rápido aumento del número de casos y muertes en muchas regiones. Inicialmente, el criterio para definir una muerte por COVID-19 se basó en la existencia de una prueba positiva previo al fallecimiento (2,3). No obstante, en Perú se establecieron 7 criterios clínicos y epidemiológicos que buscaron una mayor sensibilidad posteriormente, lo cual elevó considerablemente el número de fallecidos por dicha enfermedad (4,5).

Se sabe que la mortalidad y letalidad por COVID-19 son afectadas por factores como la edad y el sexo, siendo más alta en los adultos mayores y en los varones (6–8), así como se ha visto que esta se incrementa en pacientes con comorbilidades, como lo son la enfermedad coronaria, la hipertensión, la obesidad, la diabetes, las enfermedades respiratorias, las enfermedades renales y el cáncer (9–11). Asimismo, en el caso de la COVID-19, la mortalidad también es afectada por las medidas de bioseguridad tomadas frente a la pandemia y la capacidad de los sistemas de atención médica (12–14). La introducción de las vacunas como medida de prevención de las formas severas de la enfermedad ha sido uno de los factores más importantes, evidenciándose su efectividad para la reducción de la mortalidad y letalidad (15). No obstante, existen otros factores

relacionados sobre los que aún existe discrepancia, como lo es su relación con la altitud residencial (16).

Un estudio que incluía datos de Bolivia y Ecuador al inicio de la pandemia sugería un efecto protector de la altitud tanto para el contagio como para la muerte por COVID-19 (17). Otros estudios encontraron diferencias entre la mayor altitud residencial y la mortalidad, observando una mortalidad menor a mayor altitud, concordando con el primer estudio (18,19), y alegando que este efecto protector se podría deber a una disminución de la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) y a mayores niveles de eritropoyetina (EPO) como respuesta adaptativa a la hipoxia hipobárica crónica producida a mayor altitud (16,17,20). Un estudio del grupo boliviano que apoya el efecto protector de la altura encontró que los casos fatales de COVID-19 se asociaban a bajos niveles de EPO sérica (21), por lo que sugerían el uso de EPO en los casos de COVID-19. Sin embargo, un estudio multicéntrico que trató de demostrar la bondad del uso de EPO recombinante en pacientes críticos con COVID-19 no logró mostrar estos beneficios. Más bien, el uso de EPO recombinante en pacientes críticos con COVID-19 se asoció con estancias hospitalarias y en la UCI más largas, sin beneficios de supervivencia, aumentando el número de días de uso de ventilador (22).

Se debe hacer notar que la tendencia a mostrar el efecto protector de la altura sobre todo fue observada en los estudios iniciales, ya que los estudios posteriores en su mayoría no encontraron dicha asociación (23–26), habiendo los que incluso

hallaron una relación contraria, en la cual la mayor altitud se asoció a un mayor riesgo de muerte (27). Esta variabilidad se ha reportado condicionada por factores personales y medioambientales, como comorbilidades preexistentes y factores ambientales externos (24,28). Aun así, estudios internacionales posteriores reportaron que la tasa de letalidad de la COVID-19 sí disminuyó a una mayor altitud aun cuando se controló por comorbilidades preexistentes y ciertas variables sociodemográficas (29). Otros, más bien, mostraron que el efecto protector es un artefacto matemático por el número alto de tamaño muestral en situaciones donde el coeficiente beta es cercano a cero, lo que hace plausiblemente improbable que dicha asociación estadística sea biológicamente correcta (30). No obstante, frente a esta discrepancia surge la teoría de que la asociación entre la altitud y la mortalidad podría no ser lineal, adoptando una posible forma de “U”, donde las altitudes más bajas y más altas serían las que presentarían un mayor riesgo de muerte (31). Este mayor riesgo a grandes altitudes se fundamenta en una mala adaptación fisiológica, lo que se relacionaría a su vez con una mayor incidencia de mal de montaña crónico (32,33), contrastando el efecto protector esperado a mayores altitudes. Debido a esta falta de claridad, todos estos estudios previos coinciden en que aún la evidencia no es clara (16,34), por lo que se deben tomar con precaución los resultados obtenidos hasta el momento.

La asociación entre la muerte por COVID-19 y la altitud ha sido un tema de interés en la investigación sobre la pandemia. En el caso del Perú, un país con una gran variación altitudinal que va desde las zonas costeras hasta los Andes, es importante continuar explorando cómo la altitud puede influir en el desenlace de muerte por

dicha enfermedad. Existen estudios que han evaluado la altitud generalizándola a nivel provincial de residencia (habiendo distritos con más de 4000 metros de diferencia en una misma provincia) y los que han aplicado únicamente un diseño ecológico para evaluar la asociación, por lo que se hace relevante el estudio de la altitud a nivel distrital (permitiendo una mejor clasificación de la altitud, ya que las diferencias en un mismo distrito difícilmente pasan de los 1000 metros) y la evaluación de la asociación a nivel de individuo. En este contexto, se justifica la necesidad de investigar la asociación entre la altitud y el riesgo de muerte por COVID-19 en Perú, tomando en cuenta las limitaciones de los estudios previos, para plantear un estudio más completo, lo que permitirá comprender mejor las implicaciones de la altitud en la salud pública y desarrollar estrategias para la prevención y el control de la enfermedad en el país. Además, esta investigación puede proporcionar información valiosa para otros países con regiones geográficas similares, y podría ser de utilidad para epidemias futuras de naturaleza similar a la COVID-19.

II. OBJETIVOS

General:

- Evaluar si en Perú, la letalidad por COVID-19 fue menor a altitudes de residencia más altas en comparación con altitudes más bajas, en el periodo 2020-2022.

Específicos:

- Analizar la letalidad por COVID-19 en Perú en el periodo 2020-2022.
- Analizar la relación de la letalidad y la altitud distrital de residencia de los casos de COVID-19 en Perú en el periodo 2020-2022.

Secundarios:

Evaluar si en Perú, la letalidad por COVID-19 fue menor a altitudes de residencia más altas en comparación con altitudes más bajas, según las 5 olas epidémicas, en el periodo 2020-2022.

III. HIPÓTESIS

En Perú, la letalidad por COVID19 fue menor a altitudes de residencia más altas en comparación con altitudes más bajas, en el periodo 2020-2022.

IV. MARCO TEÓRICO

COVID-19

Según la OMS, la COVID-19 es una enfermedad respiratoria causada por el virus SARS-CoV-2 (35) o nueva corona virus, virus que pertenece a la familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronaviridae* y orden *Nidovirales*. El SARS-CoV-1, que apareció en 2003, produce el síndrome respiratorio agudo severo. El resfriado común es también producido por un virus de la familia *Coronaviridae*.

El virus SARS-CoV-2 está compuesto por un ARN de cadena simple y polaridad positiva, el cual se encuentra ligado a una nucleoproteína (Proteína N), y cuenta con una zona periférica en la que se encuentra la glicoproteína S (spike), así como dímeros de proteínas hemaglutinina – esterasa (HE). En la envoltura viral, por su parte, se destacan las proteínas M y E (36,37). El receptor humano para este virus es la ECA-2, ubicada predominantemente en pulmones, riñones y corazón (38,39).

Los mecanismos de transmisión de esta infección son directos e indirectos (39). Los directos se producen de persona a persona mediante secreciones respiratorias. Esto incluye a la transmisión por gotas, las cuales tienen un tamaño $> 5-10 \mu\text{m}$ y son generadas al hablar, toser y estornudar, teniendo la capacidad de trasladarse entre 1 y 4 m de distancia. También incluye a la transmisión por aerosoles, la cual hace referencia al contagio debido a partículas $< 5 \mu\text{m}$ que se mantienen suspendidas en el aire y mantienen capacidad infectiva por al menos 3 horas, con una capacidad de infección más alta en etapas iniciales de la enfermedad y durante la ejecución de procedimientos que generan aerosoles, tales como la intubación,

broncoscopia y resucitación cardiopulmonar, pudiendo desplazarse entre 8 a 10 m de distancia (39). El mecanismo de transmisión indirecto, por su parte, incluye a la transmisión por contacto con algún fómite contaminado, seguido del contacto con una mucosa, como la oral, nasal o conjuntival (39).

Respecto al tiempo de incubación de este virus, se considera que fluctúa entre 4 a 5 días, tiempo similar al del SARS-CoV (SARS-CoV-1) y MERS-CoV (40). Según la presentación clínica y gravedad de esta enfermedad, se pueden establecer 5 categorías: 1) asintomática, cuando no se presenta manifestaciones clínicas ni alteraciones imagenológicas; 2) leve, cuando se presentan manifestaciones confinados al tracto respiratorio superior, pero sin alteraciones imagenológicas; 3) moderada, cuando se presenta clínica de neumonía y alteraciones imagenológicas; 4) severa, cuando la frecuencia respiratoria es ≥ 30 por minuto, con disnea, saturación de oxígeno $\leq 93\%$ en reposo o $\text{PaFi} \leq 300$, con alteraciones imagenológicas que progresan $> 50\%$ en 24 a 48 horas; y 5) crítica, cuando se presentan fallo respiratorio, ventilación mecánica, estado de choque o falla multiorgánica (40). Las categorías de mayor severidad y peor pronóstico se han visto relacionadas con estados de hiperinflamación e hipercoagulación, en relación con un fenómeno conocido como tormenta de citocinas, estado para el cual se plantearon como predictores de mayor mortalidad a los valores altos de ferritina, interleucina-6 y la razón de neutrófilos/linfocitos, así como un PaFiO_2 baja (41).

Inicialmente, la muerte por COVID-19 fue definida como el deceso ocurrido debido a una patología compatible clínicamente en un caso confirmado por

pruebas moleculares, de antígeno o serológicas IgM/IgG de dicha enfermedad (2,3). Luego, la definición cambió al deceso compatible con la historia o evolución natural de la enfermedad, en ausencia de un período de recuperación. Finalmente, el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) en conjunto con un comité de expertos determinaron que la muerte por esta enfermedad se establezca en presencia de cualquiera de los 7 criterios siguientes (4,5):

- i) criterio virológico: presencia de una prueba virológica positiva en los 60 días previos,
- ii) criterio serológico: una prueba serológica positiva IgM o IgM/IgG en los 60 días previos,
- iii) criterio radiológico: muerte de un caso probable con evidencia radiológica, tomográfica o resonancia magnética nuclear compatible con una neumonía por la COVID-19,
- iv) criterio nexo epidemiológico: muerte de un caso probable que presenta nexo epidemiológico con un caso confirmado de COVID-19,
- v) criterio investigación epidemiológica: muerte de un caso sospechoso que es verificado por una investigación epidemiológica,
- vi) criterio clínico: muerte de un caso sospechoso que presenta cuadro clínico compatible con COVID-19; y
- vii) criterio SINADEF: evidencia del certificado de defunción en el que se presenta el diagnóstico de COVID-19 como causa de muerte.

Para el estudio de las muertes por causas específicas, como la COVID-19, hay 2 medidas de mortalidad bastante empleadas en las investigaciones, la mortalidad

específica y la letalidad. El primero es la mortalidad específica, siendo ese concepto definido como el número de muertes producto de una enfermedad específica dentro de un grupo específico de personas y en un mismo periodo de tiempo (42). El segundo es la letalidad, medida de gravedad de una enfermedad, la cual es definida como el número de muertes producto de una enfermedad determinada entre el total de los casos que presentan la misma enfermedad (42).

Factores asociados a la muerte por COVID-19

Se sabe que la mortalidad y la letalidad por COVID-19 son afectadas por factores personales como la edad y el sexo, reportándose un mayor riesgo de muerte en los adultos mayores y en los varones (6–8). También se ha descrito que hay un mayor riesgo de muerte en los pacientes que presentan comorbilidades, como lo son la obesidad, la diabetes, la enfermedad coronaria, la hipertensión arterial, las enfermedades respiratorias, las enfermedades renales y el cáncer (9–11). Asimismo, la mortalidad también se ha visto afectada por las medidas de bioseguridad tomadas frente a la pandemia y la capacidad de los sistemas de atención médica de responder y poder brindar la atención y soporte necesario a los usuarios del sistema de salud (12–14). Posteriormente, con la introducción de las vacunas como medida de prevención de formas severas, se ha evidenciado una gran efectividad en la reducción de la mortalidad y la letalidad por COVID-19 (15).

Altitud de residencia y muerte por COVID-19

Para entender la asociación entre la altitud de residencia y la muerte por COVID-19, existen teorías fisiológicas de como la altitud puede interferir en el contagio de la infección, al igual que en la severidad y consecuente mortalidad producto de la enfermedad. Por un lado, se cree que la altitud podría disminuir la susceptibilidad de la persona a contraer la infección, debido a un cambio en la expresión de los tipos de enzima convertidora de angiotensina, ya que como respuesta frente a la hipoxia crónica se produciría una menor expresión de la ECA-2 y una mayor expresión de la ECA-1, restringiendo así el ingreso del SARS-CoV-2 (43). Por otro lado, el efecto protector de la mayor altitud frente a los desenlaces fatales se podría deber a los mayores niveles de EPO como respuesta adaptativa a la hipoxia hipobárica crónica producida a mayor altitud (16,17,20). Esto estaría mediado por la vía del factor 1α inducible por hipoxia (HIF- 1α) (44), factor que produciría una inhibición de la expresión de ECA-2 (43) y se uniría con un potenciador del gen EPO, activando su transcripción (45,46). Sin embargo, pese al aparente efecto protector que tendría la hipoxia hipobárica crónica producto de la altitud, en diferentes investigaciones esto no necesariamente ha sido compatible con lo observado.

Esto, por un lado, también tendría una base fisiológica, ya que hay estudios que plantean que una disminución leve o incluso moderada de la ECA-2 difícilmente confiere una protección significativa frente a la invasión viral, dada la alta afinidad intrínseca del SARS-CoV-2 por los receptores ECA-2 (47,48) y, por el contrario, se produciría una desregulación hormonal que facilitaría la progresión de los

procesos inflamatorios y de hipercoagulación (49), lo cual también sería producto de una concomitante regulación negativa de la ECA-2 inducida por el mismo coronavirus. Debido a ello, la menor expresión de ECA-2 podría ser más bien un factor condicionante de mayor severidad de la infección. Por su parte, frente al planteamiento de que la EPO podría ser beneficiosa en la prevención de las formas severas de la infección por COVID-19, un estudio multicéntrico que trataba de demostrar la bondad del uso de la administración de EPO recombinante en pacientes críticos con COVID-19 no lograron mostrar estos beneficios. Más bien, el uso de EPO recombinante en pacientes críticos con esta enfermedad se asoció con estancias hospitalarias y en la UCI más largas, sin beneficios de supervivencia, aumentando el número de días de uso de ventilador (22).

Un aspecto fundamental para entender las posibles discrepancias observadas en los estudios es el comprender que la respuesta fisiológica a la hipoxia hipobárica producida por la altitud varía de persona a persona. Está claro que la exposición aguda no confiere beneficios frente a la COVID-19 (16), pudiendo desencadenar mal de montaña agudo y edema pulmonar por ascensión a la altura, relacionado a disfunción endotelial (50). En el caso de la exposición subaguda, tras aumentar la altitud de residencia por semanas a meses, tampoco se esperaría un efecto benéfico, sino sólo una adaptación que evite la presentación del mal de montaña subagudo, caracterizado por una excesiva vaso-reactividad a la hipoxia e hipertensión pulmonar severa que podría llegar a ser fatal, condición que se ha visto resuelta al disminuir la altitud (50,51). Es en la exposición crónica a la hipoxia en donde se podrían contemplar los posibles beneficios descritos

inicialmente frente a la COVID-19. No obstante, aquí es importante diferenciar a las poblaciones adaptadas y no adaptadas a estas condiciones de residencia. En el caso de presentarse una mal adaptación, se podría producir un mal de montaña crónico, caracterizado por un incremento de eritropoyetina, policitemia exagerada, marcada hipertensión pulmonar e hipertrofia ventricular derecha, llegándose a producir insuficiencia cardiaca congestiva (50). En el caso de las poblaciones adaptadas y nativos de gran altitud, esta situación no provoca dichas consecuencias tan deletéreas, pues se ve una progresiva disminución de la resistencia vascular pulmonar después del nacimiento y, en los adultos, una adecuada vasodilatación en situaciones de mayor demanda de oxígeno (50,52). Otra aproximación a una adecuada adaptación es mediante la evaluación del peso al nacimiento de los neonatos, ya que se ha observado que la hipoxia hipobárica disminuye el crecimiento fetal, así como se relaciona con la insuficiencia placentaria (53,54), situación que mejora con la adaptación a la altitud (55). En este punto vale la pena aclarar que existen poblaciones que se consideran genéticamente adaptadas, como lo son los nativos del Tíbet, quienes tienen una adaptación fisiológica bastante superior a la de otras poblaciones de gran altitud (56).

También es importante mencionar que, además de los cambios fisiológicos descritos, la altitud de residencia en muchos casos representa cambios sociodemográficos, con implicancias ambientales y culturales (26). Se considera que la susceptibilidad a la infección por el SARS-CoV-2 es atribuible a una variedad de factores, como la densidad de población, el hacinamiento, la mayor

urbanización, una mayor dependencia del transporte público, una mayor interacción social, el acceso limitado a los servicios de salud o una mayor prevalencia de comorbilidades (57–59). Por ejemplo, un estudio realizado en Perú encuentra seroprevalencias altas, consideradas muy probablemente debidas a factores estructurales presentes antes de la pandemia, tal y como lo son la informalidad, las diferentes prácticas culturales y la desinformación producida por los medios de comunicación, facilitándose así la propagación de la COVID-19 (60). A esto habría que sumarle que se han reportado diferencias sustanciales en la seroprevalencia e incidencia notificadas entre provincias, lo que también ha sugerido un sesgo regional en los datos de vigilancia de esta enfermedad (61). Potencialmente, el acceso limitado a la atención médica debido a factores ambientales, económicos y culturales podría provocar infecciones no detectadas en las poblaciones rurales, generando subregistros en estas poblaciones (61,62).

Dadas todas estas implicancias, y aunque se torna muy complicado entender completamente el rol de la altitud frente a la muerte por la COVID-19, se ha intentado dilucidar dicha relación. Dado que los supuestos beneficios por la altitud en las poblaciones de mayor altitud suele estar condicionado por una adecuada adaptación, y esta podría ser más limitada a grandes altitudes, existe la teoría de que la asociación podría tener una forma de “U”, donde las altitudes más bajas y más altas serían las que presentarían un mayor riesgo de muerte (31), teoría que se fundamenta en que la capacidad adaptativa fisiológica de las personas a grandes altitudes podría no alcanzarse (32,50,52), desapareciendo el supuesto efecto protector de la altitud.

V. METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de tipo cohorte retrospectivo a partir de la base de datos de casos de COVID-19 en Perú del MINSA, a la cual se le superpuso la base de muertes por COVID-19, también del MINSA, para obtener la variable de desenlace del estudio. El periodo de evaluación fue de marzo del 2020 a diciembre del 2022, momento en que se cerró la cohorte (el periodo fue el mismo para los casos y las muertes).

Población y participantes

La población del estudio estuvo compuesta por los casos de COVID-19 registrados en las bases de datos de casos de COVID-19 del MINSA durante la pandemia, para el periodo comprendido desde marzo de 2020 hasta diciembre de 2022. Los casos fallecidos que fueron incorporados durante el sinceramiento de datos por criterios externos a las pruebas positivas (explicados en la sección 5.3.1) y que no fueron considerados como casos previamente, fueron incluidos como parte de un subanálisis. Se excluyeron a los registros incompletos o inconsistentes que no permitieron enlazar los datos más importantes de este estudio: desenlace de muerte y altitud (según distrito de residencia).

Operacionalización de variables

Variable desenlace y potenciales predictores de interés

Variable desenlace: Muerte por COVID-19

Se definió como la muerte atribuida a la enfermedad COVID-19 según el registro en la base de datos de muertes por COVID-19 del MINSA para el periodo de marzo del 2020 hasta diciembre del 2022, la cual consigna las muertes según cualquiera de los 7 criterios actualizados en el 2021 por el MINSA: 1) criterio virológico, 2) criterio serológico, 3) criterio radiológico, 4) criterio nexa epidemiológico; 5) criterio investigación epidemiológica, 6) criterio clínico, y 7) criterio SINADEF. Todos estos criterios se encuentran definidos en la sección 2.1 del Marco Teórico. Para el análisis principal del estudio se emplearon únicamente a los registros que también se encontraban contemplados como casos y como parte de un subanálisis posterior se consideraron además a las muertes que no se encontraban registradas como casos previamente. Esta variable fue dicotómica: muerte y no muerte.

Potencial predictor principal

Variable de exposición principal: Altitud de residencia

Tomando en cuenta la altitud en metros sobre el nivel del mar del distrito de residencia que se obtuvo de las bases de datos de casos y muertes por COVID-19, se procedió a categorizar la variable según las variaciones fisiológicas reportadas previamente en la literatura, optando por la generación de 4 categorías para el estudio de esta variable: 0 a 500 msnm (altitud baja), 501 a 2000 msnm (altitud intermedia), 2001 a 3500msnm (altitud moderadamente alta) y 3501 msnm a más (altitud muy alta). Esta clasificación se basó en el primer piso altitudinal, el cual se relacionó con el nivel del mar (de 0 a 500 msnm) (63), luego se estableció como segundo

punto de corte a los 2000 msnm, ya que este punto se ha utilizado previamente para establecer una altitud moderada/alta, la cual se relaciona con los cambios fisiológicos en las personas (64,65) los cuales se encontrarían directamente relacionados con el efecto protector de la altitud frente al desenlace de muerte por COVID-19, de forma que se generó la categoría de 501 a 2000 msnm. Finalmente, se estableció el punto de corte a los 3500 msnm, ya que a partir de esta altitud se considera una altitud muy alta, la cual se ha visto más relacionada con una mala adaptación que conlleva a cambios patológicos incluso en las personas aparentemente sanas (32). De esta forma se generaron las categorías de 2001 a 3500 msnm y la de 3501 msnm a más. Esta variable fue considerada como ordinal.

Otras variables relevantes

Operacionalización de otras variables relevantes

Variables	Definición		Valores posibles	Criterios de medición	Tipo de variable	Rol en el estudio
	Conceptual	Operacional				
Sexo	Sexo biológico del individuo	Reporte del sexo en base de datos de casos de COVID-19	0: Femenino 1: Masculino	Sexo del caso reportado a nivel individual	Dicotómica	Covariable exógena que afecta al desenlace
Grupo de edad	Número de años cumplidos desde el momento del nacimiento	Grupo de edad (66) según el reporte en base de datos de casos de COVID-19	0: 0-49 años 1: 50-74 años 2: 75 años a más	Grupo de edad según los años cumplidos de cada caso a nivel individual	Ordinal	Covariable exógena que afecta al desenlace
Vacunación	Inmunización frente a la enfermedad COVID-19	Registro de al menos 1 dosis a la fecha del reporte como caso de COVID-19 según el MINSA	0: No 1: Sí	0: no presenta ninguna dosis en la base de inmunización contra la COVID-19 a la fecha de reporte como caso 1: presenta al menos 1 dosis en la base de inmunización contra la COVID-19 a la fecha de reporte como caso	Dicotómica	Covariable exógena que afecta al desenlace
Hospitalización	Estado de hospitalización durante una enfermedad	Reporte de hospitalizado o no durante el episodio de COVID-19 según base de datos del MINSA	0: No 1: Sí	0: no presente en base de hospitalizaciones por COVID-19 1: presente en base de hospitalizaciones por COVID-19	Dicotómica	Covariable exógena que afecta al desenlace
Índice de Desarrollo Humano	Medida que combina la preparación laboral y la posición económica y social de la persona	Categoría del índice de desarrollo humano (72) distrital según el reporte del Instituto Peruano de Economía (dato a nivel distrital)	0: IDH bajo (<55.0%) 1: IDH medio (55.0-69.9%) 2: IDH alto (70.0-79.9%) 3: IDH muy alto (>80.0%)	Categoría del índice de desarrollo humano del distrito de residencia según categorías de las Naciones Unidas	Ordinal	Covariable confusora

Densidad poblacional	Número de personas que habitan un área entre superficie total de dicha área	Categoría de la densidad poblacional (67) según la proyección de habitantes por distrito para el 2020 entre la superficie total del distrito según el INEI (dato a nivel distrital)	0: Densidad baja (≤ 100 hab/km ²) 1: Densidad media (>100 y ≤ 500 hab/km ²) 2: Densidad alta (>500 hab/km ²)	Categoría de densidad poblacional según el número de personas que habitan el distrito de residencia / superficie distrital (km ²)	Ordinal	Covariable confusora
Camas de hospitalización disponibles	Número de camas de hospitalización disponibles para pacientes con COVID-19	Número de camas de hospitalización disponibles para pacientes con COVID-19 según distrito	0, 1, 2, 3, ...	Número de camas de hospitalización disponibles para pacientes con COVID-19 según distrito para la fecha de reporte como caso	Discreta	Covariable confusora
Camas en unidad de cuidados intensivos disponibles	Número de camas en unidad de cuidados intensivos (UCI) disponibles para pacientes con COVID-19	Número de camas en UCI disponibles para pacientes con COVID-19 según distrito	0, 1, 2, 3, ...	Número de camas en UCI disponibles para pacientes con COVID-19 según distrito para la fecha de reporte como caso	Discreta	Covariable confusora
Camas de unidad de cuidados intermedios disponibles	Número de camas en unidad de cuidados intermedios (UCIN) disponibles para pacientes con COVID-19	Número de camas en UCIN disponibles para pacientes con COVID-19 según distrito	0, 1, 2, 3, ...	Número de camas en UCIN disponibles para pacientes con COVID-19 según distrito para la fecha de reporte como caso	Discreta	Covariable confusora
Camillas de emergencia disponibles	Número de camillas de emergencia disponibles para pacientes con COVID-19	Número de camillas de emergencia disponibles para pacientes con COVID-19 según distrito	0, 1, 2, 3, ...	Número de camillas de emergencia disponibles para pacientes con COVID-19 según distrito para la fecha de reporte como caso	Discreta	Covariable confusora
Ola epidémica	Periodo en el que se presenta un número creciente de personas enfermas, un pico definido y luego una disminución de los casos.	Periodo definido desde el inicio de una ola de COVID-19 en el Perú hasta el inicio de la siguiente ola, según lo definido por el MINSA	0: Primera ola 1: Segunda ola 2: Tercera ola 3: Cuarta ola 4: Quinta ola	Ola epidémica según la fecha en la que se ha reportado como caso de COVID-19	Ordinal	Variable estratificadora

Cálculo de tamaño de muestra

Se realizó el cálculo de potencia estadística en Epidat 4.2 para Windows debido a que este se consideró pertinente al tratarse de un análisis secundario. Se tomó como número de personas al total de casos de COVID-19 reportados en la base del MINSA desde marzo del 2020 hasta diciembre del 2022, obteniendo un total de 4 120 769 registros, y adicionalmente se consideró una penalización del 50% de los datos por el ajuste en el modelo multivariable (2 060 384 registros). Se tomó como coeficiente de correlación al -0.021 encontrado como estadísticamente significativo en un trabajo previo que asoció mortalidad y altitud en el Perú (68). Se consideró un nivel de confianza al 95% y se obtuvo una potencia de $\approx 100\%$, tanto para el total de la población, como para el estimado con la penalización del 50% (figura 1).

Asimismo, para reevaluar la potencia estadística se realizó un segundo cálculo para una diferencia de medias. Para este escenario se tomó como referencia al valor de la tasa de mortalidad por COVID-19 por 100 000 habitantes (número total de muertes acumulado por cada 100 000 habitantes) reportada para la altitud de 0 a 250 msnm vs la altitud de más de 3500 msnm, la cual fue reportada como -117 muertes por 100 000 habitantes, medida de asociación reportada en un estudio realizado en Perú que extendió su análisis al reporte de muertes acumulado hasta diciembre del 2020 y que fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (34). Se estimó una desviación estándar común de 22,653 obtenida a partir del error estándar. Se consideró a los mismos 4 120 769 registros (presentes en la base de este estudio) y se repitió el cálculo tomando en cuenta la penalización del 50% de

los datos por el ajuste en el modelo multivariable (2 060 384 registros). A un nivel de confianza al 95%, se obtuvo en ambos casos una potencia de $\approx 100\%$ (figura 2).

Procedimientos y técnicas

Tamizaje y enrolamiento

No aplica. Debido a que para este estudio se emplearon bases de datos públicas en la web, no hubo actividades de tamizaje ni enrolamiento (no hubo contacto con ningún individuo).

Descripción de la dinámica de trabajo

Las bases de datos fueron preparadas para ser unidas y procesadas utilizando el programa STATA 17.0 para Windows (Stata Corp., College Station, TX).

Recolección de datos

Los datos de las bases a utilizar tuvieron como período de tiempo de marzo del 2020 hasta diciembre del 2022, y se obtuvieron de los siguientes lugares tomando las siguientes consideraciones:

1) Casos de COVID-19: se tomó en cuenta el periodo de ± 90 días para considerar como un nuevo episodio de COVID-19 al reporte de una misma persona en esta base de datos, unificando los registros que se encontraban comprendidos en este mismo periodo de tiempo (considerando únicamente al primer reporte como el indicador de fecha en la que se consideró como caso a la persona).

<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/casos-positivos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa>

2) Muertes por COVID-19: esta base de datos se superpuso a la base de casos de COVID-19 según el identificador único. En los casos de las defunciones que no estaban reportadas como casos previamente, estas fueron incorporadas como casos de COVID-19 incluyendo a la fecha de defunción como la fecha en la que se consideró como caso a la persona (esto ocurrió, por ejemplo, para defunciones por criterios de investigación y nexo epidemiológico, donde no se contó con pruebas positivas que determinaran el inicio de la enfermedad, pero se determinó a la defunción como producto de dicha enfermedad).

<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/fallecidos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa>

3) Altitud distrital: se tomó en cuenta la altitud distrital de residencia según el distrito reportado en la base de casos, en primer lugar, pasando a ser complementado por el distrito de residencia de la base de defunciones, en caso el dato no se hubiera obtenido en la primera base mencionada. El distrito de residencia era reportado según el Registro Nacional de Identificación y Estado Civil (RENIEC), el cual fue vinculado a la altitud del distrito reportada en la base del MINSA, que obtenía la información del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI).

<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/codigos-equivalentes-de-ubigeo-del-peru>

4) Vacunación contra la COVID-19: se tomó en cuenta si la persona tenía registrada al menos 1 dosis en la base de datos de vacunación contra la COVID-19 a la fecha en la que se consideró como caso a la persona.

<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/vacunacion>

5) Hospitalizaciones por COVID-19: se tomó un periodo de tiempo de ± 90 días de la fecha de reporte como caso para considerar la hospitalización por COVID-19 como parte del episodio reportado. Este dato fue utilizado como un proxy de la severidad de la infección, debido a que se carecía de dicho dato en las bases de datos disponibles.

<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/hospitalizados-vacunados-y-fallecidos-por-covid-19>

6) Densidad poblacional: en base al distrito de procedencia, se estimó la densidad poblacional a partir de la población total estimada por distrito por el INEI para el año 2020, dato que se dividió entre superficie distrital (en km^2) para obtener el valor final incluido en la base de datos.

https://www.minsa.gob.pe/reunis/data/poblacion_estimada.asp

El dato de la superficie distrital se obtuvo de la misma base de datos que contenía las altitudes distritales, la cual fue mencionada anteriormente, siendo estos datos obtenidos de los reportes del INEI.

<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/codigos-equivalentes-de-ubigeo-del-peru>

Luego se realizó la categorización de la densidad poblacional en 3 categorías, según las categorías propuestas en un estudio que evaluó la eficiencia del sistema de salud en prevención y tratamiento frente a la COVID-19 (67): densidad baja (≤ 100 hab/km²), densidad media (> 100 y ≤ 500 hab/km²) y densidad alta (> 500 hab/km²).

7) Índice de Desarrollo Humano: este dato fue atribuido tomando en cuenta el reporte del Instituto Peruano de Economía 2019 para cada distrito.

<https://www.ipe.org.pe/portal/indice-de-desarrollo-humano-idh/>

Luego, tomando en cuenta las categorías propuestas por las Naciones Unidas (69), se generó la siguiente clasificación según el valor atribuido para el distrito: IDH bajo ($< 55.0\%$), IDH medio ($55.0-69.9\%$), IDH alto ($70.0-79.9\%$) e IDH muy alto ($> 80.0\%$).

8) Camas de hospitalización, de UCI, de UCIN y camillas de emergencia disponibles: estos datos fueron obtenidos tomando en cuenta el registro de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD) del Perú, quienes brindaron un registro de las camas de hospitalización, de UCI, de UCIN y de las camillas de emergencia disponibles por cada establecimiento de salud, indicando el distrito al que pertenecía cada establecimiento. De esta forma se pudo llevar un registro de recursos de salud disponibles para recibir pacientes por distrito. Este registro se realizó diariamente, pero lamentablemente no se cuenta con un registro completo para todo el periodo de tiempo de estudio.

<http://datos.susalud.gob.pe/dataset/data-hist%C3%B3rica-del-registro-de-camas-diarias-disponibles-y-ocupadas-del-formato-f5002-v2-2#{}>

9) Ola epidémica: para realizar el análisis secundario por medio de la estratificación según ola epidémica, se tomó en cuenta la fecha en la que se consideró como caso a la persona, considerando como punto de corte el inicio de cada una de las 5 olas contempladas hasta diciembre de 2022, según las fechas declaradas como inicio de las diferentes olas por el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC-Perú) y el MINSA, publicadas en salas situacionales de la COVID-19 y en el diario oficial del Perú, El Peruano (figura 3).

Consideraciones éticas

El presente estudio utilizó bases de datos secundarias de acceso abierto del Ministerio de Salud del Perú. Adicionalmente, la variable de identificación provino de un código encriptado, por lo que no existió la posibilidad de que el equipo investigador o cualquier otro usuario pueda identificar a la persona incluida en los registros, por lo que no habrá ningún tipo de riesgo para ninguna persona, incluso luego de publicado el manuscrito.

Este protocolo fue registrado en el Sistema Descentralizado de Información y Seguimiento a la Investigación (SIDISI) - Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología (DUICT), bajo el código 213552, y fue evaluado por el Comité de Ética de la UPCH (CIE-UPCH) previo a su ejecución,

siendo aprobado bajo el código CIEI-109-10-24. Durante el desarrollo del estudio se respetaron los principios éticos delineados en la Declaración de Helsinki, y se siguieron estrictamente las recomendaciones brindadas por el CIE-UPCH.

Análisis estadístico

- 1) Primero se descargaron las bases de datos de los enlaces anteriormente descritos, en el formato disponible: xls,xlsx o csv.
- 2) Luego se procedió a limpiar las bases de datos en el programa STATA 17.0 para Windows (Stata Corp., College Station, TX).
- 3) Una vez terminada la preparación individual de las bases, se procedió a unir la base de muertes por COVID-19 (MINSA) sobre la base de casos de COVID-19 (MINSA). En este paso se procedió a categorizar la edad según los grupos de mayor riesgo de muerte por COVID-19 en base a los reportes del CDC (66), de forma que se establecieron las siguientes 3 categorías: 0-49 años, 50-74 años y 75 años a más.
- 4) Luego, según el distrito de residencia de cada individuo reportado en la base de casos y/o muertes, se asignó la altitud distrital, añadiendo el dato por medio de la base de altitudes por distrito del MINSA.
- 5) Posterior a ello, se agregó el dato del estado de vacunación según la fecha de caso, y tanto el índice de desarrollo humano como la densidad poblacional según distrito, prosiguiendo a asignar las categorías correspondientes para dichas variables.
- 6) Tras ello, se procedió a realizar el análisis general, para todo el periodo de tiempo completo, así como el estratificado por olas epidémicas. Para estos análisis

se emplearon a los casos y a las muertes de los casos confirmados previamente. Se consideró al valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo para todos los análisis.

Análisis descriptivo (univariado): Todas las variables, dada su naturaleza categórica, se reportaron mediante frecuencias y porcentajes. Esto se realizó de manera global y según ola epidémica, así como por categoría de altitud de residencia.

Análisis inferencial (bivariado): Para evaluar el outcome de muerte por COVID-19 con las exposiciones de altitud de residencia, sexo, grupo de edad, vacunación, hospitalización, densidad poblacional e índice de desarrollo humano, se empleó la prueba de Chi² de Pearson. Estos análisis se repitieron tanto a nivel global como según ola epidémica, tomando en cuenta todas las variables, exceptuando la vacunación en la primera ola epidémica, dado que para dicho periodo de tiempo aún no se había iniciado la vacunación a nivel nacional.

Análisis de regresión (multivariable): Tomando en cuenta el desenlace de muerte por COVID-19 se empleó una Regresión de Poisson (cruda y ajustada) con varianza robusta para estimar el riesgo relativo (RR) y sus intervalos de confianza al 95% (IC95%). Las variables para ajustar el modelo fueron elegidas por criterio epidemiológico: sexo, grupo de edad, vacunación, hospitalización, índice de desarrollo humano y densidad poblacional. Para el análisis general, se ajustó además por ola epidémica. En el caso del análisis estratificado, para la primera ola

epidémica no se empleó en el ajuste a la vacunación debido a que para entonces aún no se había iniciado la vacunación a nivel nacional. Se evaluaron los supuestos correspondientes y la multicolinealidad de los modelos.

Análisis de sensibilidad: Dado que hubo una gran cantidad de datos ausentes para el registro de camas de hospitalización, de UCI, de UCIN y camillas de emergencia disponibles para gran parte del periodo del estudio, se optó por no considerarlo como parte de los análisis principales. No obstante, dado que igual se quiso saber si realizando el análisis con estos datos los resultados se mantendrían siendo similares o no, se realizó un análisis de sensibilidad, aplicando los modelos de regresión de Poisson con varianza robusta, incluyendo a estas variables de disponibilidad de recursos de salud, tanto a nivel global como a nivel de olas epidémicas. Asimismo, se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar si los resultados obtenidos en el estudio diferían de lo encontrado al incluir además a las muertes que no se encontraban registradas como casos previamente. De esta forma, se procedió a realizar los análisis de regresión de Poisson con varianza robusta, tanto a nivel global, como por olas epidémicas, tomando en cuenta al total de la base de datos obtenida.

VI. RESULTADOS

Entre el 1 de marzo de 2020 y el 31 de diciembre de 2022, se registraron en las bases de datos del Ministerio de Salud (MINSA) un total de 4 331 784 casos de COVID-19 en Perú. De estos registros, 211 015 fueron excluidos debido a que no contaron con un identificador único (2.0%) y/o distrito de residencia (2.9%). Así, se obtuvo un total de 4 120 769 casos analizables para el estudio, de los cuales 106 885 (2.6%) correspondían a casos de personas fallecidas que previamente no habían sido consideradas como casos hasta antes de atribuir su muerte a la COVID-19 (figura 4).

Del total de casos analizables, el 52.0% fueron mujeres y el 70.4% tenía menos de 50 años. Además, el 51,9% de los casos no contaban con ninguna dosis de inmunización contra la COVID-19 a la fecha en la que fueron reportados como casos y en el 98,3% no se reportó una hospitalización durante el episodio infeccioso. La mayor proporción de casos (45.1%) residía en un distrito clasificado con un IDH medio, y se evidenció que la mayoría (66.6%) residía en distritos con una alta densidad poblacional. Con respecto a la altitud distrital de residencia, el 69.7% residía entre 0 y 500 msnm, el 8.6% entre 501 y 2000 msnm, el 18.2% entre 2001 y 3500 msnm, y el 3.5% por encima de 3500 msnm. Del total de casos confirmados se registraron 108 498 muertes (2.7%). Esta información, al igual que la estratificada por olas epidémicas, se encuentra presente en la Tabla 1. Asimismo, se presenta el detalle de las características antes descritas para cada categoría de altitud en la Tabla 2.

En el análisis bivariado, en los casos de COVID-19 de Perú entre 2020 y 2022, la altitud distrital de residencia se encontró asociada con el desenlace de muerte de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$), evidenciando que las personas que residían entre 0 y 500 msnm, así como las personas que residían de 3501 msnm a más, fueron las que más muertes por COVID-19 reportaron (2.9% en ambos casos). También se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con las variables de sexo, grupo de edad, vacunación y hospitalización, de forma que se encontró que la incidencia de muerte fue mayor en los varones (3.6%), en los mayores de 75 años (20.3%), en los no vacunados (4.7%) y en los hospitalizados (33.8%). Además, se evidenció una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con el índice de desarrollo humano y la densidad poblacional, reportándose que la menor proporción de muertes se produjo en los residentes de distritos con un IDH muy alto (1.7%) y de mayor densidad poblacional (2.6%). Estos resultados se presentan en la Tabla 3a. Es importante mencionar que todas las asociaciones presentadas a nivel global también fueron evaluadas al estratificar por olas epidémicas, lo que se puede ver en detalle en la Tabla 3b.

En el análisis multivariable realizado para evaluar relación de la altitud distrital de residencia y la muerte por COVID-19 en Perú entre 2020 y 2022 (ajustado por sexo, grupos de edad, vacunación, hospitalización, IDH, densidad poblacional y ola epidémica), se evidenció una asociación estadísticamente significativa. Comparado con la altitud de 0 a 500 msnm, los residentes de 501 a 2000 msnm tenían 25% (IC95%: 24% a 27%) menor riesgo de muerte y los

residentes de 2001 a 3500 msnm tenían 28% (IC95%: 27% a 29%) menor riesgo de muerte, mientras que los residentes de 3501 msnm a más tenían 4% (IC95%: 1% a 8%) mayor riesgo de muerte en comparación con el nivel del mar. Estos resultados pueden evidenciarse en la Tabla 4a. Adicionalmente, en la Tabla 4b se puede observar el análisis realizado por olas epidémicas, en donde se puede evidenciar una tendencia similar en los modelos ajustados multivariable, obteniendo consistentemente un menor riesgo de muerte en la categoría de 2001 a 3500 msnm en comparación con el nivel del mar (0 a 500 msnm) en todas las olas epidémicas.

Además, se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con las variables de sexo, grupos de edad, vacunación y hospitalización. De esta forma, se encontró que los varones tenían 60% más riesgo de muerte que las mujeres; los casos de 50 a 74 años tenían 8.60 veces el riesgo de muerte de los menores de 50 años y los mayores de 75 años tenían 28.45 veces el riesgo de muerte de los menores de 50 años; los vacunados tenían 65% menos riesgo de muerte que los no vacunados; y los hospitalizados tenían 5.07 veces el riesgo de muerte de los no hospitalizados. Además, se evidenció una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con las variables distritales de índice de desarrollo humano y densidad poblacional. Así, se reportó que, en comparación con residir en un distrito con un IDH bajo, el residir en uno con un IDH medio aumentó el riesgo en 3%, mientras que el riesgo disminuyó en 11% si se residía en un distrito con un IDH alto y en 26% si se residía en uno con un IDH muy alto. Asimismo, se reportó que, en comparación con residir en un distrito con

una densidad poblacional baja, el residir en un distrito con densidad poblacional alta aumentó el riesgo en 21%, mientras que el residir en uno con densidad poblacional media no modificó el riesgo ($p=0.057$). Por último, también se reportó una diferencia estadísticamente significativa entre olas epidémicas ($p<0.05$), de forma que, en comparación con la 1ra ola, el riesgo de muerte fue 1% mayor en la 2da ola, fue 51% menor en la 3ra ola, fue 76% menor en la 4ta ola y fue 86% menor en la 5ta ola. Todo lo previamente mencionado se encontró ajustado por las covariables incluidas en el modelo, y se puede evidenciar en la Tabla 4a. Asimismo, estos resultados se reportan de forma estratificada por ola epidémica en la Tabla 4b.

Finalmente, respecto a los análisis de sensibilidad realizados, tanto para los resultados de disponibilidad de recursos de salud para la base global (Tabla S1) como por olas epidémicas (Tabla S2), no se evidenció diferencias sustanciales en comparación con lo hallado en los análisis principales realizados. De igual forma, al evaluar los datos incluyendo al total de las muertes atribuidas a la COVID-19, tanto a nivel global como por olas epidémicas (Tabla S3), no se evidenció cambios en relación a la asociación principal reportada. Tras realizar todos estos análisis, se evidenció que la diferencia fue significativa en todo momento al comparar el riesgo de muerte entre la altitud de 2001 a 3500 msnm en comparación con la altitud de 0 a 500 msnm, siendo la categoría de 2001 a 3500 msnm la que consistentemente presentó un menor riesgo de muerte en todos los análisis de sensibilidad llevados a cabo. Toda esta información puede ser evidenciada en las Tablas S1, S2 y S3.

VII. DISCUSIONES

Hallazgos principales

Se encontró un menor riesgo de muerte por COVID-19 en las categorías de altitud distrital de residencia intermedia y moderadamente alta, al comparar contra la categoría de 0 a 500 msnm, aunque en la evaluación por olas epidémicas sólo se mantuvo asociada consistentemente la categoría de altitud moderadamente alta (de 2001 a 3500 msnm), no evidenciándose un menor riesgo de muerte por encima de 3500 msnm. Además, las mujeres, los menores de 50 años, los vacunados, los no hospitalizados (como reflejo de menor severidad), y los residentes de un distrito con un índice de desarrollo humano alto, así como los de una densidad poblacional baja, tuvieron un menor riesgo de muerte.

Comparación con otros estudios

Respecto a la relación de la altitud de residencia y la muerte por COVID-19, poco después del inicio de la pandemia de COVID-19 se presentaron las primeras investigaciones, algunas de las cuales se llevaron a cabo en Latinoamérica en donde, con el pasar del tiempo y conforme se obtenía mayor evidencia, se produjeron resultados inconsistentes. Los primeros artículos informaron sobre un posible papel protector de la residencia a gran altura (16), los cuales fueron apoyados por diferentes estudios a nivel mundial (17–20,23,70) y basaban sus hallazgos en el rol protector de la hipoxia hipobárica crónica (71–73). No obstante, estos estudios iniciales no tomaban en cuenta el ajuste por confundidores, así como la rápida propagación del virus a ciertas determinadas altitudes, demorando en expandirse al resto del país.

Estudios posteriores realizados en Perú, revaluaron esta asociación, pero tomando en cuenta lo aprendido sobre la pandemia años posteriores. Uno de estos estudios, por ejemplo, que reevaluó el periodo del 2020 no encontró una tendencia protectora monótona en sus análisis al evaluar el menor riesgo de muerte por COVID-19 para quienes vivían en altitudes más altas, después de ajustar por una serie de características sociodemográficas a nivel provincial (34), aunque este estudio dejó el mensaje de la necesidad de comprobar sus hallazgos debido a fuertes limitaciones como el trabajar con altitudes provinciales y con datos completamente ecológicos. Otro estudio en Perú, también de naturaleza ecológica, abarcó su periodo de estudio desde marzo de 2020 hasta agosto de 2022 y tampoco encontró asociación significativa entre la letalidad por COVID-19 y la altitud, dejando el mensaje de que esto probablemente estaría explicado por diferencias en la densidad poblacional, lo que impactaría en el número de contagios y ello en la capacidad de respuesta y consecuente número de fallecidos (26).

Sin embargo, estudios internacionales continuaron discrepando de lo encontrado y, de esta forma, un estudio realizado en Estados Unidos reportó que la tasa de letalidad de COVID-19 sí disminuyó con una mayor altitud aun cuando se controló por comorbilidades preexistentes y ciertas variables sociodemográficas, evaluando altitudes que iban desde los 60 msnm hasta los 3473 msnm (29). Aunque, en México, se encontró algo completamente contrario, ya que después de controlar una serie de variables sociodemográficas relacionadas con la salud a nivel de municipio los hombres que vivían por

encima de los 2000 msnm y las mujeres que vivían por encima de los 2500 msnm tenían un mayor riesgo de muerte que los habitantes que vivían por debajo de los 500 msnm, siendo este riesgo mayor en un 8,9% y un 23,8%, respectivamente (27). Estos resultados, debido a la gran variabilidad y diferentes limitaciones que presentan, no logran alcanzar el completo entendimiento del rol que posiblemente juega la altitud como factor protector frente a la muerte por COVID-19, aunque son de mucha utilidad para evidenciar ciertos patrones.

Existe evidencia de que la altitud de residencia, sobre todo al ser excesivamente alta, puede condicionar cambios que generan problemas en la salud de las personas, aunque estas estén clínicamente asintomáticas o aparentemente sanas (74,75). Este podría ser uno de los mecanismos explicativos de las diferencias sustanciales entre estudios, ya que la relación podría no ser lineal, tal y como se ha descrito en un estudio previo, que propuso que la relación de la altitud y la muerte por COVID-19 podría tener una forma de “U” (31). Esto se relacionaría con los resultados diversos de estudios previos, ya que algunos estudios, como el presente, encontramos una relación significativa y protectora a mayor altitud, aunque este efecto protector no se cumple en altitudes de residencia extremadamente altas, siendo esta relación no monotónica. Esto, por una parte, podría tener relación con que en altitudes muy altas se produciría con mayor probabilidad una mala adaptación a la altura y con ello, el mal de montaña crónico, lo cual se relacionaría con cambios patológicos en las personas incluso aparentemente sanas (32), lo que se refleja en casos de hipertensión pulmonar en habitantes de altitudes extremadamente altas (74). No obstante, esto no se

podría afirmar sin saber la condición basal individual de cada caso, quedando sólo como una teoría.

Queda claro que la administración de EPO que busca mejorar los niveles de la hemoglobina de forma aguda no ha sido útil en los pacientes con COVID-19 (22). No obstante, esto podría relacionarse a la situación aguda y no adaptativa ni fisiológica de la situación. Frente al no poder tener la certeza del mecanismo que explique el papel protector de la altitud, si se toma en cuenta el posible efecto beneficioso de la hipoxia hipobárica crónica, y dada la imposibilidad de transportar las personas a residir a mayores altitudes en búsqueda de estos posibles beneficios, surge la posibilidad de simular y superar el efecto “protector” de la hipoxia ambiental. Las prácticas deportivas, de manera fisiológica y adecuadamente conducidas por profesionales, reproducirían las ventajas de residir a mayor altitud mediante el mecanismo de hipoxia inducida por deporte (76), la cual incluso alcanzaría beneficios superiores, siendo aplicable para residentes de todas las altitudes. Esta adaptación podría traducirse en mejoras en la capacidad cardiovascular, el transporte de oxígeno y la eficiencia del sistema respiratorio (76). Esto sugiere que intervenciones basadas en la fisiología del ejercicio tendrían un potencial para impactar positivamente en la salud de individuos en diversas ubicaciones geográficas. No obstante, se debe tener precaución y asegurar que estas prácticas deportivas sean implementadas de manera adecuada y bajo supervisión profesional para garantizar la seguridad y maximizar los beneficios potenciales para la salud.

Es importante mencionar que el buscar comprender el rol de la altitud y sus posibles beneficios, no tiene el fin de confundir a las personas, ni dar a entender que este efecto protector puede justificar descuidar las medidas de bioseguridad, las cuales en muchos casos no se respetan por manejo inadecuado de la información de la que se dispone (o incluso por falta de la misma). Pese a que las vacunas han sido reconocidas como uno de los factores protectores más importantes en la prevención de formas severas de infección por COVID-19 (20), el evitar el contagio y seguir las medidas de bioseguridad son y serán la mejor forma de garantizar la propia integridad (14). Además, no se puede descartar que estas diferencias estén explicadas en otras características no captadas en los estudios realizados, ya que no se puede ignorar el rol de otras diferencias sociodemográficas que escapan al control de la densidad poblacional o el índice de desarrollo humano (controlados en el presente estudio), tales como diferencias marcadas en cuanto a recursos de salud en localidades más alejadas de la capital, o condiciones de vida con menor acceso a los servicios básicos de luz, agua y desagüe (77).

Limitaciones y fortalezas

El estudio presenta algunas limitaciones. Primero, la información provino de bases de datos secundarias, lo que podría acarrear un posible sesgo de información por mala clasificación o registro inadecuado de datos, especialmente en áreas con menor acceso a tecnología y personal capacitado. No obstante, es por ello que se emplearon las bases de los organismos oficiales y especializados a las que se tuvo acceso, siendo las bases de datos del MINSA las bases centrales del estudio. En segundo lugar, debido a que existe un número

de asintomáticos indeterminado, esto no permite determinar a ciencia cierta el riesgo de muerte sobre el total de casos, dificultad que presentan todos los estudios de esta naturaleza. También, el hecho de incluir datos de defunciones sin un periodo claro de duración de enfermedad hasta el desenlace de muerte para todos los casos, hizo que no sea posible realizar un análisis de tiempo-evento.

Además, se especula la existencia de algunos otros factores de riesgo que afecten el desenlace de mortalidad por COVID-19 y que sería importante tomar en cuenta, como la contaminación del aire ambiental, no obstante, esto no se consideró en este estudio debido a la falta de dichos datos. Asimismo, pese a inicialmente a ver pensado en incluir la variable de camas disponibles de hospitalización, de UCI, de UCIN y camillas de emergencia para casos COVID-19 por distrito, estos registros contaban con muchas inconsistencias y periodos de tiempo muy extensos sin reporte alguno de parte muchos establecimientos de salud, generando que sólo el 42.77% de los registros presente dicho dato, por lo que se decidió no tomarlo en cuenta para el análisis principal finalmente, aunque de igual forma se presenta esta información como parte de un análisis de sensibilidad en el material suplementario. De igual forma, la existencia de otras comorbilidades no fue tomada en cuenta, debido a la naturaleza del estudio que necesitaba del dato a individual de cada caso para poder controlar dicho factor. Esto podría condicionar confusión residual, de forma que, una mayor contaminación, falta de recursos sanitarios y/o comorbilidades podrían estar distorsionando la asociación real entre la altitud de residencia y la muerte por COVID-19. Sin embargo, se resalta que se tomó en cuenta toda la información

relevante para el estudio de esta asociación a partir de otras bases de datos públicas y que de esta forma se buscó controlar la mayor cantidad de variables confusoras en el modelo, aunque algunas de estas variables ingresadas en el estudio también presentaron una naturaleza ecológica, como el índice de desarrollo humano y la densidad poblacional, tomadas a nivel distrital.

Dentro de las fortalezas se puede resaltar que es el estudio el cual abarca el mayor periodo de tiempo para el análisis en Perú, desde marzo de 2020 hasta diciembre de 2022. Respecto al estudio de la altitud, esta se ha tomado a nivel distrital, que aunque no es perfecto y en algunos casos puede presentar variaciones significativas (difícilmente se superan los 1000 metros de altitud de diferencia en un mismo distrito), es un dato más específico, comparado con estudios previos quienes reconocieron como gran limitación el tomar a la altitud provincial, pues existen distritos que llegan a presentar más de 4000 metros de altitud de diferencia en una misma provincia (lo cual impide clasificar adecuadamente el nivel de altitud de residencia de los casos). También es importante mencionar que se toma la altitud de residencia y no la altitud del lugar de fallecimiento, dado que el efecto protector el cual se atribuye por la hipoxia hipobárica crónica, sólo ocurre ante el efecto sostenido y de larga data, por lo que movilización de ciertos pacientes a distintas altitudes fuera de su lugar de residencia no producirían este efecto, e incluso, la movilización a mayor altitud representaría un factor de riesgo en lugar de uno protector.

VII. CONCLUSIONES

En Perú, durante el periodo 2020-2022, los datos no apoyan la hipótesis de que la letalidad por COVID-19 fue menor a altitudes de residencia más altas en comparación con altitudes más bajas; sin embargo, el riesgo de muerte de los casos de COVID-19 fue menor en la categoría de 2001 a 3500 msnm en todos los análisis realizados. Estos hallazgos subrayan la importancia de adoptar un enfoque integral que combine la comprensión de factores geográficos con la implementación rigurosa de medidas preventivas para abordar de manera efectiva epidemias de esta naturaleza.

IX. RECOMENDACIONES

Se recomienda continuar explorando la relación no lineal que podría existir entre la altitud de residencia y la letalidad por COVID-19, así como buscar y cuantificar marcadores inflamatorios y otras proteínas que permitan esclarecer, confirmar y demostrar la vía causal por la cual se produciría el efecto protector bajo las diferentes condiciones geográficas. Finalmente, se propone explorar los beneficios que la actividad deportiva adecuadamente guiada podría producir generando condiciones de hipoxia inducida por deporte, los cuales podrían ser de sumo beneficio para los residentes de todas las altitudes.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(4):e00028-20. doi: 10.1128/CMR.00028-20.
2. Ramos W, Arrasco J, De La Cruz-Vargas JA, Ordóñez L, Vargas M, Seclén-Ubillús Y, et al. Epidemiological Characteristics of Deaths from COVID-19 in Peru during the Initial Pandemic Response. *Healthcare.* 2022;10(12):2404. doi: 10.3390/healthcare10122404.
3. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Alerta Epidemiológica N°15. MINSA; 2020. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/alertas/2020/AE015.pdf>
4. Valdez Huarcaya W, Miranda Monzón JA, Napanga Saldaña EO, Driver CR. Impacto de la COVID-19 en la mortalidad en Perú mediante la triangulación de múltiples fuentes de datos. *Rev Panam Salud Pública.* 2022;46:e53. doi: 10.26633/RPSP.2022.53.
5. Fallecidos por COVID-19 - [Ministerio de Salud - MINSA] | Plataforma Nacional de Datos Abiertos [Internet]. [citado 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/fallecidos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa>
6. Kowsar R, Rahimi AM, Sroka M, Mansouri A, Sadeghi K, Bonakdar E, et al. Risk of mortality in COVID-19 patients: a meta- and network analysis. *Sci Rep.* 2023;13(1):2138. doi: 10.1038/s41598-023-29364-8.

7. Palacio Mejía LS, Wheatley Fernández JL, Ordoñez Hernández I, López Ridaura R, Lopez-Gatell Ramirez H, Hernandez Avila M, et al. Estimación del exceso de mortalidad por todas las causas durante la pandemia del Covid-19 en México. *Salud Publica Mex.* 2021;63(2):211–24. doi: 10.21149/12225
8. Esmaeili ED, Azizi H, Sarbazi E, Khodamoradi F. The global case fatality rate due to COVID-19 in hospitalized elderly patients by sex, year, gross domestic product, and continent: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *New Microbes New Infect.* 2023;51:101079. doi: 10.1016/j.nmni.2022.101079.
9. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584(7821):430–6. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
10. Deng G, Yin M, Chen X, Zeng F. Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19. *Crit Care.* 2020;24(1):179. doi: 10.1186/s13054-020-02902-w.
11. Espinosa OA, Zanetti A dos S, Antunes EF, Longhi FG, de Matos TA, Battaglini PF. Prevalence of comorbidities in patients and mortality cases affected by SARS-CoV2: a systematic review and meta-analysis. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2020;62:e43. doi: 10.1590/S1678-9946202062043
12. Legido-Quigley H, Asgari N, Teo YY, Leung GM, Oshitani H, Fukuda K, et al. Are high-performing health systems resilient against the COVID-19

- epidemic? *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10227):848–50. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30551-1.
13. Islam N, Sharp SJ, Chowell G, Shabnam S, Kawachi I, Lacey B, et al. Physical distancing interventions and incidence of coronavirus disease 2019: natural experiment in 149 countries. *The BMJ.* 2020;370:m2743. doi: 10.1136/bmj.m2743.
14. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10242):1973–87. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9.
15. Firouzabadi N, Ghasemiyeh P, Moradishooli F, Mohammadi-Samani S. Update on the effectiveness of COVID-19 vaccines on different variants of SARS-CoV-2. *Int Immunopharmacol.* 2023;117:109968. doi: 10.1016/j.intimp.2023.109968.
16. Millet GP, Debevec T, Brocherie F, Burtscher M, Burtscher J. Altitude and COVID-19: Friend or foe? A narrative review. *Physiol Rep.* 2021;8(24):e14615. doi: 10.14814/phy2.14615.
17. Arias-Reyes C, Zubieta-DeUrioste N, Poma-Machicao L, Aliaga-Raduan F, Carvajal-Rodriguez F, Dutschmann M, et al. Does the pathogenesis of SARS-CoV-2 virus decrease at high-altitude? *Respir Physiol Neurobiol.* 2020;277:103443. doi: 10.1016/j.resp.2020.103443.

18. Arias-Reyes C, Carvajal-Rodriguez F, Poma-Machicao L, Aliaga-Raduán F, Marques DA, Zubieta-DeUrioste N, et al. Decreased incidence, virus transmission capacity, and severity of COVID-19 at altitude on the American continent. *PLoS ONE*. 2021;16(3):e0237294. doi: 10.1371/journal.pone.0237294.
19. Accinelli RA, Leon-Abarca JA. At High Altitude COVID-19 Is Less Frequent: The Experience of Peru. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(11):760–1. doi: 10.1016/j.arbres.2020.06.015.
20. Thomson TM, Casas F, Guerrero HA, Figueroa-Mujica R, Villafuerte FC, Machicado C. Potential Protective Effect from COVID-19 Conferred by Altitude: A Longitudinal Analysis in Peru During Full Lockdown. *High Alt Med Biol*. 2021;22(2):209–24. doi: 10.1089/ham.2020.0202.
21. Viruez-Soto A, López-Dávalos MM, Rada-Barrera G, Merino-Luna A, Molano-Franco D, Tinoco-Solorozano A, et al. Low serum erythropoietin levels are associated with fatal COVID-19 cases at 4,150 meters above sea level. *Respir Physiol Neurobiol*. 2021;292:103709. doi: 10.1016/j.resp.2021.103709.
22. Al Sulaiman K, Aljuhani O, Korayem GB, Altebainawi AF, Vishwakarma R, AlFaifi M, et al. The Impact of Recombinant Human Erythropoietin Administration in Critically ill COVID-19 Patients: A Multicenter Cohort Study. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2023;29:10760296231218216. doi: 10.1177/10760296231218216.

23. Segovia-Juarez J, Castagnetto JM, Gonzales GF. High altitude reduces infection rate of COVID-19 but not case-fatality rate. *Respir Physiol Neurobiol.* 2020;281:103494. doi: 10.1016/j.resp.2020.103494.
24. 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;9(11):e14922. doi: 10.14814/phy2.14922.
25. 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.* 2021;104(2):783–5. doi: 10.4269/ajtmh.20-1465.
26. Vizcardo DA, R Aranibar J, Munayco Escate CV. High altitudes, population density, and poverty: Unraveling the complexities of COVID-19 in Peru during the years 2020-2022. *Prev Med Rep.* 2023;36:102423. doi: 10.1016/j.pmedr.2023.102423.
27. Martínez-Briseño D, Pérez-Padilla R, Fernández-Plata R, Castillejos-López M, Higuera-Iglesias AL. The Impact of Altitude on Mortality Rates From COVID-19 in Mexico. *Arch Bronconeumol.* 2022;58(12):830–3. doi: 10.1016/j.arbres.2022.03.022.
28. Abbasi BA, Chanana N, Palmo T, Pasha Q. Disparities in COVID-19 incidence and fatality rates at high-altitude. *PeerJ.* 2023;11:e14473. doi: 10.7717/peerj.14473.

29. Bridgman C, Gerken J, Vincent J, Brooks AE, Zapata I. Revisiting the COVID-19 fatality rate and altitude association through a comprehensive analysis. *Sci Rep*. 2022;12(1):18048. doi: 10.1038/s41598-022-21787-z.
30. 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 Dec;21(4):428–30.
31. Baquerizo-Sedano L, Goni L, Sayón-Orea C, González-Muniesa P. A U-shaped protection of altitude against mortality and infection of COVID-19 in Peru: an ecological study. *BMC Public Health*. 2023;23(1):1054. doi: 10.1186/s12889-023-15537-7.
32. Santos-Martínez LE, Gómez-Tejada RA, Murillo-Jauregui CX, Hoyos-Paladines RA, Poyares-Jardim CV, Orozco-Levi M. Exposición crónica a la altura. Características clínicas y diagnóstico. *Arch Cardiol México*. 2021;91(4):500–7. doi: 10.24875/ACM.20000447.
33. Swenson ER. Chronic Mountain Sickness Evolving Over Time: New Data From on High. *CHEST*. 2022;161(5):1136–7. doi: 10.1016/j.chest.2022.01.024.
34. Nicolaou L, Steinberg A, Carrillo-Larco RM, Hartinger S, Lescano AG, Checkley W. Living at High Altitude and COVID-19 Mortality in Peru. *High Alt Med Biol*. 2022;23(2):146–58. doi: 10.1089/ham.2021.0149.
35. Organización Mundial de la Salud. Información básica sobre la COVID-19 [Internet]. [citado 1 de octubre de 2023]. Disponible en:

<https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19>

36. Maguiña Vargas C, Gastelo Acosta R, Tequen Bernilla A, Maguiña Vargas C, Gastelo Acosta R, Tequen Bernilla A. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. *Rev Medica Hered.* 2020;31(2):125–31. doi: 10.20453/rmh.v31i2.3776.
37. Alejandro García A, Pavón Romero GF, Carreto Binaghi LE, Bandera Anzaldo J, Alvarado Amador I. Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. *Rev Latinoam Infectol Pediátrica.* 2020;33(s1):5–9. doi: 10.35366/96667.
38. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Med Lab.* 2020;24(3):183–205. doi: 10.36384/01232576.268.
39. Aguilar Gómez NE, Hernández Soto AA, Ibanes Gutiérrez C. Características del SARS-CoV-2 y sus mecanismos de transmisión. *Rev Latinoam Infectol Pediátrica.* 2020;33(3):143–8. doi: 10.35366/95651.
40. Valverde AJS, Temoche CEM, Caicedo CRC, Hernández NBA, Padilla TMT. Covid-19: fisiopatología, historia natural y diagnóstico. *Rev Eugenio Espejo.* 2021;15(2):98–114. doi: 10.37135/ee.04.11.13.
41. Vélez-Páez JL, Baldeón-Rojas L, Cañadas Herrera C, Montalvo MP, Jara FE, Aguayo-Moscoso S, Tercero-Martínez W, Saltos L, Jiménez-Alulima G, Guerrero V, Pérez-Galarza J. Receiver operating characteristic (ROC) to determine cut-off points of clinical and biomolecular markers to discriminate

- mortality in severe COVID-19 living at high altitude. *BMC Pulm Med.* 2023;23(1):393. doi: 10.1186/s12890-023-02691-2.
42. Moreno-Altamirano A, López-Moreno S, Corcho-Berdugo A. Principales medidas en epidemiología. *Salud Pública México.* 2000;42(4):337–48.
43. Zhang R, Wu Y, Zhao M, Liu C, Zhou L, Shen S, et al. Role of HIF-1 α in the regulation ACE and ACE2 expression in hypoxic human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol.* 2009;297(4):L631–40. doi: 10.1152/ajplung.90415.2008.
44. Wenger RH. Mammalian Oxygen Sensing, Signalling and Gene Regulation. *J Exp Biol.* 2000;203(8):1253–63. doi: 10.1242/jeb.203.8.1253.
45. Wang GL, Semenza GL. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(9):4304–8. doi: 10.1073/pnas.90.9.4304.
46. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(12):5510–4. doi: 10.1073/pnas.92.12.5510.
47. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281-292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
48. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is

- Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
49. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*. 2020;76:14–20. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037.
50. Penaloza D. Efectos de la exposición a grandes alturas en la circulación pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(12):1075–8. doi: 10.1016/j.recesp.2012.06.027.
51. Sui GJ, Liu YH, Cheng XS, Anand IS, Harris E, Harris P, et al. Subacute infantile mountain sickness. *J Pathol*. 1988;155(2):161–70. doi: 10.1002/path.1711550213.
52. Reeves JT, Grover RF. Insights by Peruvian scientists into the pathogenesis of human chronic hypoxic pulmonary hypertension. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2005;98(1):384–9. doi: 10.1152/jappphysiol.00677.2004.
53. Villamonte-Calanche W, Jerí-Palomino ME. Valores normales de peso al nacer a 3 400 m de altura. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2011;57(3):139–43.
54. Yang L, Helbich-Poschacher V, Cao C, Klebermass-Schrehof K, Waldhoer T. Maternal altitude and risk of low birthweight: A systematic review and meta-analyses. *Placenta*. 2020;101:124–31. doi: 10.1016/j.placenta.2020.09.010.
55. Klebermass-Schrehof K, Waldhoer T, Yang L. The Effect of Altitude on Birthweight/Length Ratio: A Population-Based Study Over 36 Years in an

- Altitude Range from Sea Level to 1,700 m. *High Alt Med Biol.* 2022;23(1):90–5. doi: 10.1089/ham.2021.0153.
56. Groves BM, Droma T, Sutton JR, McCullough RG, McCullough RE, Zhuang J, et al. Minimal hypoxic pulmonary hypertension in normal Tibetans at 3,658 m. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1993;74(1):312–8. doi: 10.1152/jappl.1993.74.1.312.
57. Patel JA, Nielsen FBH, Badiani AA, Assi S, Unadkat VA, Patel B, et al. Poverty, inequality and COVID-19: the forgotten vulnerable. *Public Health.* 2020;183:110–1. doi: 10.1016/j.puhe.2020.05.006.
58. Krumer-Nevo M, Refaeli T. COVID-19: A poverty-aware perspective. *Am J Orthopsychiatry.* 2021;91(3):423–31. doi: 10.1037/ort0000566.
59. Rostami A, Sepidarkish M, Leeftang MMG, Riahi SM, Nourollahpour Shiadeh M, Esfandiyari S, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(3):331–40. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.020.
60. Charles H, Fátima CV, Lucio V, María KA, Johar C, Kevin P, Luz BV, Guido GA, Eduarda BC, Sebastian MN, Heber QJ, Matilde QY, Karla ZV, Liesbeth HF, Javier RE, Juan SR, Antonio BO. Differences in SARS-COV-2 seroprevalence in the population of Cusco, Peru. *Glob Epidemiol.* 2023;7:100131. doi: 10.1016/j.gloepi.2023.100131.
61. Moreira-Soto A, Pachamora Diaz JM, González-Auza L, Merino Merino XJ, Schwalb A, Drosten C, Gotuzzo E, Talledo M, Arévalo Ramirez H, Peralta

- Delgado R, Bocanegra Vargas S, Drexler JF. High SARS-CoV-2 Seroprevalence in Rural Peru, 2021: a Cross-Sectional Population-Based Study. *mSphere*. 2021;6(6):e0068521. doi: 10.1128/mSphere.00685-21.
62. Araque-Rodriguez SA, Solarte I, Rojas-Roa N, Rodriguez-Villamizar LA. Altitude and COVID-19 in Colombia: An updated analysis accounting for potential confounders. *Respir Physiol Neurobiol*. 2023;316:104136. doi: 10.1016/j.resp.2023.104136.
63. Burtscher J, Millet GP, Leitner B, Burtscher M. Health Benefits of Residence at Moderate Altitude Do Not Reduce COVID-19 Mortality. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(23):16074. doi: 10.3390/ijerph192316074.
64. Gore CJ, McSharry PE, Hewitt AJ, Saunders PU. Preparation for football competition at moderate to high altitude. *Scand J Med Sci Sports*. 2008;18 Suppl 1:85–95. doi: 10.1111/j.1600-0838.2008.00836.x.
65. Zubieta-Calleja GR, Zubieta-DeUrioste N, de Jesús Montelongo F, Sanchez MGR, Campoverdi AF, Rocco PRM, et al. Morphological and functional findings in COVID-19 lung disease as compared to Pneumonia, ARDS, and High-Altitude Pulmonary Edema. *Respir Physiol Neurobiol*. 2023;309:104000. doi: 10.1016/j.resp.2022.104000.
66. Centers for Disease Control and Prevention. Demographic Trends of COVID-19 Deaths in the US Reported to NVSS [Internet]. COVID Data Tracker. [citado 11 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographics>

67. Md Hamzah N, Yu MM, See KF. Assessing the efficiency of Malaysia health system in COVID-19 prevention and treatment response. *Health Care Manag Sci.* 2021;24(2):273–85. doi: 10.1007/s10729-020-09539-9.
68. Castillo Uribe VA, Cucho Vasquez BM, Contreras Leon ZL. Efecto de la altitud en la mortalidad por COVID-19 en Perú. Altitude effect on COVID-19 mortality in Peru [Internet]. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 2022 [citado 7 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/11820>
69. United Nations Development Programme. Human Development Index (HDI) [Internet]. Human Development Reports. [citado 11 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://hdr.undp.org/data-center/human-development-index>
70. 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;103(6):2347–9. doi: 10.4269/ajtmh.20-1027.
71. Pham K, Parikh K, Heinrich EC. Hypoxia and Inflammation: Insights From High-Altitude Physiology. *Front Physiol.* 2021;12:676782. doi: 10.3389/fphys.2021.676782
72. Tashi T, Feng T, Koul P, Amaru R, Hussey D, Lorenzo FR, et al. High altitude genetic adaptation in Tibetans: No role of increased hemoglobin–oxygen affinity. *Blood Cells Mol Dis.* 2014;53(1):27–9. doi: 10.1016/j.bcmd.2014.02.003.

73. Soliz J, Schneider-Gasser EM, Arias-Reyes C, Aliaga-Raduan F, Poma-Machicao L, Zubieta-Calleja G, et al. Coping with hypoxemia: Could erythropoietin (EPO) be an adjuvant treatment of COVID-19? *Respir Physiol Neurobiol.* 2020;279:103476. doi: 10.1016/j.resp.2020.103476.
74. Huang H, Yang L. Research Progress of Inflammatory Factors in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Pulmonary Hypertension at High Altitude. *Altern Ther Health Med.* 2023;29(8):689-693.
75. Cymerman A. The Physiology of High-Altitude Exposure - Nutritional Needs In Cold And In High-Altitude Environments - NCBI Bookshelf [Internet]. [citado 1 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK232874/>
76. Giovanelli L, Malacarne M, Pagani M, Biolo G, Mekjavic IB, Bernardelli G, et al. Moderate Aerobic Exercise Reduces the Detrimental Effects of Hypoxia on Cardiac Autonomic Control in Healthy Volunteers. *J Pers Med.* 2023;13(4):585. doi: 10.3390/jpm13040585.
77. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Acceso a los servicios básicos en el Perú 2021 [Internet]. [citado 11 de marzo de 2024]. Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1863/libro.pdf

XI. ANEXOS

[1] Tamaños de muestra. Coeficiente de correlación:

Datos:

Coeficiente de correlación a detectar: -0,021
 Nivel de confianza: 95,0%

Resultados:

Tamaño de la muestra	Potencia	
	Unilateral (%)	Bilateral (%)
2.060.384	100,0	100,0
4.120.769	100,0	100,0

Figura 1. Primera salida del cálculo de potencia estadística de Epidat

[2] Tamaños de muestra. Comparación de medias independientes:

Datos:

Varianzas: Iguales
 Opción: Opción 1
 Diferencia de medias a detectar: -117,000
 Desviación estándar común: 22,653
 Razón entre tamaños muestrales: 1,00
 Nivel de confianza: 95,0%

Resultados:

Tamaño de la muestra	Potencia (%)
2.060.384	100,0
4.120.769	100,0

Figura 2. Segunda salida del cálculo de potencia estadística de Epidat

1ra ola epidémica	2da ola epidémica	3ra ola epidémica	4ta ola epidémica	5ta ola epidémica
06/03/2020	30/11/2020	04/01/2022	27/06/2022	02/12/2022

Figura 3. Fechas empleadas para establecer el inicio de las olas epidémicas de COVID-19 en Perú, 2020-2022

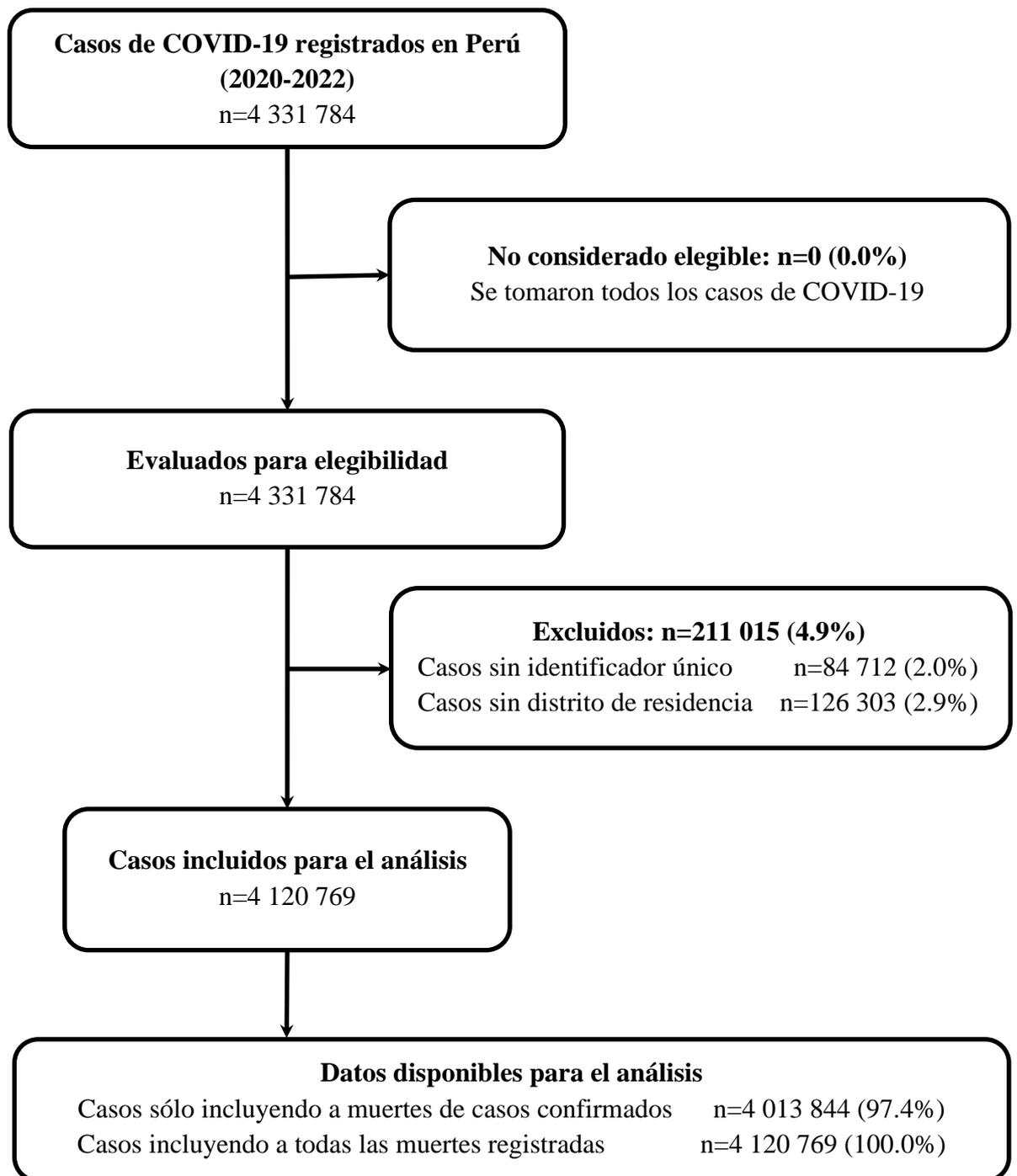


Figura 4. Diagrama de flujo del proceso de selección de casos de COVID-19 registrados, 2020-2022

Tabla 1. Características de los casos de COVID-19 global y según ola epidémica, Perú 2020-2022

Características	Total (n=4 013 844)	Ola epidémica				
		1ra ola (n=905 237)	2da ola (n=1 225 039)	3ra ola (n=1 168 807)	4ta ola (n=566 503)	5ta ola (n=148 258)
Sexo						
Femenino	2 086 018 (52.0)	441 658 (48.8)	612 240 (50.0)	626 522 (53.6)	321 246 (56.7)	84 352 (56.9)
Masculino	1 927 826 (48.0)	463 579 (51.2)	612 799 (50.0)	542 285 (46.4)	245 257 (43.3)	63 906 (43.1)
Grupo de edad*						
0 a 49 años	2 824 709 (70.4)	603 727 (66.7)	844 471 (68.9)	898 278 (76.9)	387 278 (68.4)	90 955 (61.4)
50 a 74 años	1 021 668 (25.5)	258 465 (28.6)	326 314 (26.6)	234 173 (20.0)	154 642 (27.3)	48 074 (32.4)
75 años a más	167 317 (4.2)	43 023 (4.8)	54 129 (4.4)	36 354 (3.1)	24 582 (4.3)	9 229 (6.2)
Vacunación						
No	2 083 527 (51.9)	905 235 (~100.0)	1 058 739 (86.4)	99 079 (8.5)	17 474 (3.1)	3 000 (2.0)
Si	1 930 317 (48.1)	2 (~0.0)	166 300 (13.6)	1 069 728 (91.5)	549 029 (96.9)	145 258 (98.0)
Hospitalización						
No	3 945 424 (98.3)	881 276 (97.4)	1 186 769 (96.9)	1 164 129 (99.6)	565 280 (99.8)	147 970 (99.8)
Si	68 420 (1.7)	23 961 (2.7)	38 270 (3.1)	4 678 (0.4)	1 223 (0.2)	288 (0.2)
Índice de desarrollo humano						
Bajo	582 930 (14.5)	153 041 (16.9)	217 141 (17.7)	143 356 (12.3)	55 642 (9.8)	13 750 (9.3)
Medio	1 808 084 (45.1)	447 152 (49.4)	543 817 (44.4)	523 556 (44.8)	226 319 (40.0)	67 240 (45.4)
Alto	1 115 997 (27.8)	239 422 (26.5)	329 021 (26.9)	332 799 (28.5)	171 844 (30.3)	42 911 (28.9)
Muy alto	506 833 (12.6)	65 622 (7.3)	135 060 (11.0)	169 096 (14.5)	112 698 (19.9)	24 357 (16.4)
Densidad poblacional						
Baja	698 891 (17.4)	185 219 (20.5)	239 407 (19.5)	180 942 (15.5)	72 995 (12.9)	20 328 (13.7)
Media	640 696 (16.0)	156 129 (17.3)	203 384 (16.6)	184 139 (15.8)	74 450 (13.1)	22 594 (15.2)
Alta	2 674 257 (66.6)	563 889 (62.3)	782 248 (63.9)	803 726 (68.8)	419 058 (74.0)	105 336 (71.1)
Altitud distrital de residencia						
0 a 500 msnm	2 795 599 (69.7)	655 278 (72.4)	817 527 (66.7)	816 525 (69.9)	400 768 (70.7)	105 501 (71.2)
501 a 2000 msnm	344 712 (8.6)	86 452 (9.6)	114 802 (9.4)	92 122 (7.9)	39 999 (7.1)	11 337 (7.7)
2001 a 3500 msnm	731 933 (18.2)	131 051 (14.5)	244 998 (20.0)	218 923 (18.7)	110 027 (19.4)	26 934 (18.2)
3501 msnm a más	141 600 (3.5)	32 456 (3.6)	47 712 (3.9)	41 237 (3.5)	15 709 (2.8)	4 486 (3.0)
Muerte por COVID-19						
No	3 905 346 (97.3)	859 572 (95.0)	1 171 565 (95.6)	1 161 665 (99.4)	564 630 (99.7)	147 914 (99.8)
Si	108 498 (2.7)	45 665 (5.0)	53 474 (4.4)	7 142 (0.6)	1 873 (0.3)	344 (0.2)

* Para esta variable el 100% puede ser menor que el global por falta de registros (se contó con 150 registros ausentes).

Tabla 2. Características de los casos de COVID-19 según altitud de residencia, Perú 2020-2022 (n=4 013 844)

Características	Altitud de residencia			
	0 a 500 msnm (n=2 795 599)	501 a 2000 msnm (n=344 712)	2001 a 3500 msnm (n=731 933)	3500 msnm a más (n=141 600)
Sexo				
Femenino	1 452 944 (52.0)	177 785 (51.6)	382 463 (52.3)	72 826 (51.4)
Masculino	1 342 655 (48.0)	166 927 (48.4)	349 470 (47.8)	68 774 (48.6)
Grupos de edad*				
0 a 49 años	1 956 615 (70.0)	246 955 (71.6)	520 379 (71.1)	100 760 (71.2)
50 a 74 años	722 763 (25.9)	84 167 (24.4)	179 598 (24.5)	35 140 (24.8)
75 años a más	116 090 (4.2)	13 577 (3.9)	31 953 (4.4)	5 697 (4.0)
Vacunación				
No	1 433 837 (51.3)	199 693 (57.9)	369 185 (50.4)	80 812 (57.1)
Si	1 361 762 (48.7)	145 019 (42.1)	362 748 (49.6)	60 788 (42.9)
Hospitalización				
No	2 756 820 (98.6)	335 055 (97.2)	714 359 (97.6)	139 190 (98.3)
Si	38 779 (1.4)	9 657 (2.8)	17 574 (2.4)	2 410 (1.7)
Índice de desarrollo humano				
Bajo	194 741 (7.0)	116 043 (33.7)	207 625 (28.4)	64 521 (45.6)
Medio	1 136 896 (40.7)	182 169 (52.9)	412 821 (56.4)	76 198 (53.8)
Alto	957 129 (34.2)	46 500 (13.5)	111 487 (15.2)	881 (0.6)
Muy alto	506 833 (18.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Densidad poblacional				
Baja	258 397 (9.2)	217 437 (63.1)	142 595 (19.5)	80 462 (56.8)
Media	394 906 (14.1)	49 062 (14.2)	140 101 (19.1)	56 627 (40.0)
Alta	2 142 296 (76.6)	78 213 (22.7)	449 237 (61.4)	4 511 (3.2)
Muerte por COVID-19				
No	2 715 947 (97.2)	336 325 (97.6)	715 580 (97.8)	137 494 (97.1)
Si	79 652 (2.9)	8 387 (2.4)	16 353 (2.2)	4 106 (2.9)

* Para esta variable el 100% puede ser menor que el global por falta de registros (se contó con 150 registros ausentes).

Tabla 3a. Características asociadas a la muerte por COVID-19, Perú 2020-2022, análisis bivariado global (n=4 013 844)

Características	Muerte por COVID-19		p
	No (n=3 905 346) n (%)	Sí (n=108 498) n (%)	
Altitud distrital de residencia			<0.001
0 a 500 msnm	2 715 947 (97.2)	79 652 (2.9)	
501 a 2000 msnm	336 325 (97.6)	8 387 (2.4)	
2001 a 3500 msnm	715 580 (97.8)	16 353 (2.2)	
3501 msnm a más	137 494 (97.1)	4 106 (2.9)	
Sexo			<0.001
Femenino	2 047 024 (98.1)	38 994 (1.9)	
Masculino	1 858 322 (96.4)	69 504 (3.6)	
Grupos de edad*			<0.001
0 a 49 años	2 809 108 (99.5)	15 601 (0.6)	
50 a 74 años	962 769 (94.2)	58 899 (5.8)	
75 años a más	133 319 (79.7)	33 998 (20.3)	
Vacunación			<0.001
No	1 985 976 (95.3)	97 551 (4.7)	
Sí	1 919 370 (99.4)	10 947 (0.6)	
Hospitalización			<0.001
No	3 860 065 (97.8)	85 359 (2.2)	
Sí	45 281 (66.2)	23 139 (33.8)	
Índice de desarrollo humano			<0.001
Bajo	565 693 (97.0)	17 237 (3.0)	
Medio	1 755 012 (97.1)	53 072 (2.9)	
Alto	1 086 538 (97.4)	29 459 (2.6)	
Muy alto	498 103 (98.3)	8 730 (1.7)	
Densidad poblacional			<0.001
Baja	679 439 (97.2)	19 452 (2.8)	
Media	621 740 (97.0)	18 956 (3.0)	
Alta	2 604 167 (97.4)	70 090 (2.6)	

* Para esta variable el 100% puede ser menor que el global por falta de registros (se contó con 150 registros ausentes).

Tabla 3b. Características asociadas a la muerte por COVID-19, Perú 2020-2022, análisis bivariado estratificado por ola epidémica (n=4 013 844)

Características	Muerte por COVID-19 (1ra ola)			Muerte por COVID-19 (2da ola)			Muerte por COVID-19 (3ra ola)			Muerte por COVID-19 (4ta ola)			Muerte por COVID-19 (5ta ola)		
	No (n=859 572) n (%)	Si (n=45 665) n (%)	p	No (n=1 171 565) n (%)	Si (n=53 474) n (%)	p	No (n=1 161 665) n (%)	Si (n=7 142) n (%)	p	No (n=564 630) n (%)	Si (n=1 873) n (%)	p	No (n=147 914) n (%)	Si (n=344) n (%)	p
Altitud distrital de residencia			<0.001			<0.001			<0.001			<0.001			0.013
0 a 500 msnm	619 279 (94.5)	35 999 (5.5)		780 333 (95.5)	37 194 (4.6)		811 529 (99.4)	4 996 (0.6)		399 574 (99.7)	1 194 (0.3)		105 232 (99.8)	269 (0.3)	
501 a 2000 msnm	83 308 (96.4)	3 144 (3.6)		110 302 (96.1)	4 500 (3.9)		91 568 (99.4)	554 (0.6)		39 836 (99.6)	163 (0.4)		11 311 (99.8)	26 (0.2)	
2001 a 3500 msnm	125 632 (95.9)	5 419 (4.1)		235 666 (96.2)	9 332 (3.8)		217 770 (99.5)	1 153 (0.5)		109 618 (99.6)	409 (0.4)		26 894 (99.9)	40 (0.2)	
3501 msnm a más	31 353 (96.6)	1 103 (3.4)		45 264 (94.9)	2 448 (5.1)		40 798 (98.9)	439 (1.1)		15 602 (99.3)	107 (0.7)		4 477 (99.8)	9 (0.2)	
Sexo			<0.001			<0.001			<0.001			<0.001			<0.001
Femenino	427 038 (96.7)	14 620 (3.3)		592 023 (96.7)	20 217 (3.3)		623 348 (99.5)	3 174 (0.5)		320 412 (99.7)	834 (0.3)		84 203 (99.8)	149 (0.2)	
Masculino	432 534 (93.3)	31 045 (6.7)		579 542 (94.6)	33 257 (5.4)		538 317 (99.3)	3 968 (0.7)		244 218 (99.6)	1 039 (0.4)		63 711 (99.7)	195 (0.3)	
Grupo de edad*			<0.001			<0.001			<0.001			<0.001			<0.001
0 a 49 años	597 800 (99.0)	5 927 (1.0)		836 561 (99.1)	7 910 (0.9)		896 770 (99.8)	1 508 (0.2)		387 054 (99.9)	224 (0.1)		90 923 (~100.0)	32 (~0.0)	
50 a 74 años	232 369 (89.9)	26 096 (10.1)		296 428 (90.8)	29 886 (9.2)		231 897 (99.0)	2 276 (1.0)		154 096 (99.7)	546 (0.4)		47 979 (99.8)	95 (0.2)	
75 años a más	29 381 (68.3)	13 642 (31.7)		38 451 (71.0)	15 678 (29.0)		32 996 (90.8)	3 358 (9.2)		23 479 (95.5)	1 103 (4.5)		9 012 (97.7)	217 (2.4)	
Vacunación			-			<0.001			<0.001			<0.001			<0.001
No	-	-		1 009 400 (95.3)	49 339 (4.7)		96 769 (97.7)	2 310 (2.3)		17 263 (98.8)	211 (1.2)		2 974 (99.1)	26 (0.9)	
Si	-	-		162 165 (97.5)	4 135 (2.5)		1 064 896 (99.6)	4 832 (0.5)		547 367 (99.7)	1 662 (0.3)		144 940 (99.8)	318 (0.2)	
Hospitalización			<0.001			<0.001			<0.001			<0.001			<0.001
No	843 861 (95.8)	37 415 (4.3)		1 146 907 (96.6)	39 862 (3.4)		1 158 066 (99.5)	6 063 (0.5)		563 593 (99.7)	1 687 (0.3)		147 638 (99.8)	332 (0.2)	
Si	15 711 (65.6)	8 250 (34.4)		24 658 (64.4)	13 612 (35.6)		3 599 (76.9)	1 079 (23.1)		1 037 (84.8)	186 (15.2)		276 (95.8)	12 (4.2)	
Índice de desarrollo humano			<0.001			<0.001			<0.001			<0.001			0.468
Bajo	147 654 (96.5)	5 387 (3.5)		207 078 (95.4)	10 063 (4.6)		141 935 (99.0)	1 421 (1.0)		55 313 (99.4)	329 (0.6)		13 713 (99.7)	37 (0.3)	
Medio	423 498 (94.7)	23 654 (5.3)		518 586 (95.4)	25 231 (4.6)		520 405 (99.4)	3 151 (0.6)		225 446 (99.6)	873 (0.4)		67 077 (99.8)	163 (0.2)	
Alto	225 991 (94.4)	13 431 (5.6)		315 275 (95.8)	13 746 (4.2)		331 031 (99.5)	1 768 (0.5)		171 426 (99.8)	418 (0.2)		42 815 (99.8)	96 (0.2)	
Muy alto	62 429 (95.1)	3 193 (4.9)		130 626 (96.7)	4 434 (3.3)		168 294 (99.5)	802 (0.5)		112 445 (99.8)	253 (0.2)		24 309 (99.8)	48 (0.2)	
Densidad poblacional			<0.001			<0.001			<0.001			<0.001			0.015
Baja	178 715 (96.5)	6 504 (3.5)		228 496 (95.4)	10 911 (4.6)		179 339 (99.1)	1 603 (0.9)		72 610 (99.5)	385 (0.5)		20 279 (99.8)	49 (0.2)	
Media	148 489 (95.1)	7 640 (4.9)		193 746 (95.3)	9 638 (4.7)		182 887 (99.3)	1 252 (0.7)		74 095 (99.5)	355 (0.5)		22 523 (99.7)	71 (0.3)	
Alta	532 368 (94.4)	31 521 (5.6)		749 323 (95.8)	32 925 (4.2)		799 439 (99.5)	4 287 (0.5)		417 925 (99.7)	1 133 (0.3)		105 112 (99.8)	224 (0.2)	

* Para esta variable el 100% puede ser menor que el global por falta de registros (se contó con 150 registros ausentes).

Tabla 4a. Asociación entre altitud distrital de residencia y la muerte por COVID-19, Perú 2020-2022, enfoque epidemiológico a nivel global (n=4 013 844)

Características	Análisis bivariado			Regresión múltiple*†		
	RR	(IC 95%)	p	RR	(IC 95%)	p
Altitud distrital de residencia						
0 a 500 msnm		Ref.	-		Ref.	-
501 a 2000 msnm	0.85	(0.84-0.87)	<0.001	0.75	(0.73-0.76)	<0.001
2001 a 3500 msnm	0.78	(0.77-0.80)	<0.001	0.72	(0.71-0.73)	<0.001
3501 msnm a más	1.02	(0.99-1.05)	0.265	1.04	(1.01-1.08)	0.006
Sexo						
Femenino		Ref.	-		Ref.	-
Masculino	1.93	(1.91-1.95)	<0.001	1.60	(1.58-1.62)	<0.001
Grupo de edad†						
0 a 49 años		Ref.	-		Ref.	-
50 a 74 años	10.44	(10.26-10.62)	<0.001	8.60	(8.45-8.75)	<0.001
75 años a más	36.79	(36.12-37.47)	<0.001	28.45	(27.91-28.99)	<0.001
Vacunación						
No		Ref.	-		Ref.	-
Sí	0.12	(0.12-0.12)	<0.001	0.35	(0.34-0.36)	<0.001
Hospitalización						
No		Ref.	-		Ref.	-
Sí	15.63	(15.44-15.83)	<0.001	5.07	(5.00-5.14)	<0.001
Índice de desarrollo humano						
Bajo		Ref.	-		Ref.	-
Medio	0.99	(0.98-1.01)	0.394	1.03	(1.01-1.05)	0.010
Alto	0.89	(0.88-0.91)	<0.001	0.89	(0.87-0.92)	<0.001
Muy alto	0.58	(0.57-0.60)	<0.001	0.74	(0.72-0.76)	<0.001
Densidad poblacional						
Baja		Ref.	-		Ref.	-
Media	1.06	(1.04-1.08)	<0.001	1.02	(1.00-1.04)	0.057
Alta	0.94	(0.93-0.96)	<0.001	1.21	(1.18-1.23)	<0.001
Ola epidémica						
1ra ola		Ref.	-		Ref.	-
2da ola	0.87	(0.85-0.88)	<0.001	1.01	(1.00-1.03)	0.019
3ra ola	0.12	(0.12-0.12)	<0.001	0.49	(0.47-0.51)	<0.001
4ta ola	0.07	(0.06-0.07)	<0.001	0.24	(0.23-0.25)	<0.001
5ta ola	0.05	(0.04-0.05)	<0.001	0.14	(0.12-0.16)	<0.001

* Modelo de regresión de Poisson con varianza robusta ajustado por sexo, grupo de edad, vacunación, hospitalización, índice de desarrollo humano, densidad poblacional y ola epidémica.

† Para esta variable y modelo se contó con 4 013 694 registros.

RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

Tabla 4b. Asociación entre altitud distrital de residencia y la muerte por COVID-19, Perú 2020-2022, enfoque epidemiológico según ola epidémica (n=4 013 844)

Características	1ra ola (n=905 237)						2da ola (n=1 225 039)						3ra ola (n=1 168 807)						4ta ola (n=566 503)						5ta ola (n=148 258)					
	Análisis bivariado			Regresión múltiple*†			Análisis bivariado			Regresión múltiple**††			Análisis bivariado			Regresión múltiple***†††			Análisis bivariado			Regresión múltiple****††††			Análisis bivariado			Regresión múltiple**		
	RR	(IC 95%)	P	RR	(IC 95%)	P	RR	(IC 95%)	P	RR	(IC 95%)	P	RR	(IC 95%)	P	RR	(IC 95%)	P	RR	(IC 95%)	P	RR	(IC 95%)	P	RR	(IC 95%)	P			
Altitud distrital de residencia																														
0 a 500 msnm	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-			
501 a 2000 msnm	0.66	(0.64-0.69)	<0.001	0.74	(0.71-0.77)	<0.001	0.86	(0.84-0.89)	<0.001	0.75	(0.72-0.77)	<0.001	0.98	(0.90-1.07)	0.699	0.66	(0.60-0.72)	<0.001	1.37	(1.16-1.61)	<0.001	0.92	(0.76-1.10)	0.337	0.90	(0.60-1.34)	0.605	0.77	(0.48-1.23)	0.278
2001 a 3500 msnm	0.75	(0.73-0.77)	<0.001	0.73	(0.71-0.75)	<0.001	0.84	(0.82-0.86)	<0.001	0.70	(0.69-0.72)	<0.001	0.86	(0.81-0.92)	<0.001	0.68	(0.64-0.73)	<0.001	1.25	(1.12-1.40)	<0.001	0.75	(0.67-0.85)	<0.001	0.58	(0.42-0.81)	0.001	0.44	(0.31-0.63)	<0.001
3501 msnm a más	0.62	(0.58-0.66)	<0.001	0.90	(0.85-0.95)	<0.001	1.13	(1.08-1.17)	<0.001	1.05	(1.01-1.09)	0.021	1.74	(1.58-1.92)	<0.001	1.10	(0.99-1.23)	0.082	2.29	(1.88-2.78)	<0.001	1.21	(0.97-1.51)	0.083	0.79	(0.41-1.53)	0.479	0.63	(0.31-1.26)	0.190
Sexo																														
Femenino	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-			
Masculino	2.02	(1.98-2.06)	<0.001	1.76	(1.72-1.79)	<0.001	1.64	(1.62-1.67)	<0.001	1.52	(1.49-1.54)	<0.001	1.44	(1.38-1.51)	<0.001	1.38	(1.32-1.45)	<0.001	1.63	(1.49-1.79)	<0.001	1.50	(1.37-1.65)	<0.001	1.73	(1.40-2.14)	<0.001	1.58	(1.28-1.96)	<0.001
Grupo de edad																														
0 a 49 años	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-			
50 a 74 años	10.28	(10.00-10.57)	<0.001	9.08	(8.83-9.34)	<0.001	9.78	(9.54-10.02)	<0.001	8.43	(8.22-8.64)	<0.001	5.79	(5.43-6.18)	<0.001	6.39	(5.99-6.81)	<0.001	6.10	(5.23-7.13)	<0.001	6.59	(5.64-7.69)	<0.001	5.62	(3.76-8.38)	<0.001	5.94	(3.99-8.84)	<0.001
75 años a más	32.30	(31.38-33.24)	<0.001	26.95	(26.16-27.76)	<0.001	30.92	(30.14-31.72)	<0.001	25.36	(24.68-26.05)	<0.001	55.02	(51.83-58.42)	<0.001	46.46	(43.61-49.50)	<0.001	77.58	(67.24-89.51)	<0.001	70.61	(60.94-81.81)	<0.001	66.83	(46.14-96.81)	<0.001	66.47	(45.78-96.50)	<0.001
Vacunación																														
No	-	-	-	-	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-			
Sí	-	-	-	-	-	-	0.53	(0.52-0.55)	<0.001	0.49	(0.47-0.50)	<0.001	0.19	(0.18-0.20)	<0.001	0.19	(0.18-0.20)	<0.001	0.25	(0.22-0.29)	<0.001	0.27	(0.23-0.31)	<0.001	0.25	(0.17-0.38)	<0.001	0.29	(0.19-0.43)	<0.001
Hospitalización																														
No	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-			
Sí	8.11	(7.95-8.27)	<0.001	4.46	(4.37-4.56)	<0.001	10.59	(10.42-10.77)	<0.001	5.30	(5.20-5.39)	<0.001	44.29	(41.79-46.93)	<0.001	7.47	(6.91-8.08)	<0.001	50.96	(44.27-58.66)	<0.001	9.00	(7.61-10.64)	<0.001	18.57	(10.56-32.65)	<0.001	5.08	(2.75-9.40)	<0.001
Índice de desarrollo humano																														
Bajo	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-			
Medio	1.50	(1.46-1.55)	<0.001	1.10	(1.06-1.13)	<0.001	1.00	(0.98-1.02)	0.921	1.04	(1.01-1.06)	0.012	0.61	(0.57-0.65)	<0.001	0.85	(0.78-0.92)	<0.001	0.65	(0.57-0.74)	<0.001	0.85	(0.73-0.99)	0.038	0.90	(0.63-1.29)	0.566	0.76	(0.50-1.14)	0.180
Alto	1.59	(1.55-1.64)	<0.001	0.98	(0.95-1.02)	0.302	0.90	(0.88-0.92)	<0.001	0.90	(0.87-0.93)	<0.001	0.54	(0.50-0.57)	<0.001	0.74	(0.67-0.82)	<0.001	0.41	(0.36-0.48)	<0.001	0.59	(0.48-0.72)	<0.001	0.83	(0.57-1.21)	0.339	0.63	(0.39-1.00)	0.052
Muy alto	1.38	(1.32-1.44)	<0.001	0.83	(0.79-0.87)	<0.001	0.71	(0.68-0.73)	<0.001	0.76	(0.73-0.79)	<0.001	0.48	(0.44-0.52)	<0.001	0.57	(0.51-0.64)	<0.001	0.38	(0.32-0.45)	<0.001	0.47	(0.38-0.59)	<0.001	0.73	(0.48-1.12)	0.154	0.43	(0.26-0.74)	0.002
Densidad poblacional																														
Baja	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-			
Media	1.39	(1.35-1.44)	<0.001	1.12	(1.09-1.16)	<0.001	1.04	(1.01-1.07)	0.004	0.98	(0.95-1.00)	0.091	0.77	(0.71-0.83)	<0.001	0.90	(0.82-0.98)	0.014	0.90	(0.78-1.04)	0.169	1.05	(0.90-1.24)	0.515	1.30	(0.91-1.88)	0.153	1.33	(0.87-2.03)	0.184
Alta	1.59	(1.55-1.63)	<0.001	1.38	(1.34-1.42)	<0.001	0.92	(0.90-0.94)	<0.001	1.13	(1.10-1.16)	<0.001	0.60	(0.57-0.64)	<0.001	0.95	(0.87-1.04)	0.274	0.51	(0.46-0.58)	<0.001	0.86	(0.73-1.02)	0.076	0.88	(0.65-1.20)	0.426	1.07	(0.70-1.64)	0.763

*Modelo de regresión de Poisson con varianza robusta ajustado por sexo, grupo de edad, hospitalización, índice de desarrollo humano y densidad poblacional.

**Modelo de regresión de Poisson con varianza robusta ajustado por sexo, grupo de edad, vacunación, hospitalización, índice de desarrollo humano y densidad poblacional.

† Para este modelo se contó con 905 215 registros.

†† Para este modelo se contó con 1 224 914 registros.

††† Para este modelos se contó con 1 168 805 registros.

†††† Para este modelo se contó con 566 502 registros.

RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

Tabla S1. Asociación entre altitud distrital de residencia y la muerte por COVID-19, Perú 2020-2022, análisis de sensibilidad con recursos de salud disponibles.

Características	Regresión final*		p	Análisis con camas de hospitalización**		p	Análisis con camas de cuidados intensivos***		p	Análisis con camas de cuidados intermedios****		p	Análisis con camillas de emergencia*****		p	Análisis con todos los recursos de salud*****		p
	RR	(IC 95%)		RR	(IC 95%)		RR	(IC 95%)		RR	(IC 95%)		RR	(IC 95%)		RR	(IC 95%)	
Altitud distrital de residencia																		
0 a 500 msnm	Ref.		-	Ref.		-	Ref.		-	Ref.		-	Ref.		-	Ref.		-
501 a 2000 msnm	0.75	(0.73-0.76)	<0.001	0.76	(0.72-0.81)	<0.001	0.76	(0.72-0.80)	<0.001	0.76	(0.72-0.81)	<0.001	0.76	(0.72-0.81)	<0.001	0.76	(0.72-0.80)	<0.001
2001 a 3500 msnm	0.72	(0.71-0.73)	<0.001	0.63	(0.61-0.65)	<0.001	0.64	(0.61-0.66)	<0.001	0.63	(0.61-0.66)	<0.001	0.64	(0.61-0.66)	<0.001	0.64	(0.61-0.66)	<0.001
3501 msnm a más	1.04	(1.01-1.08)	0.006	1.16	(1.08-1.24)	<0.001	1.16	(1.08-1.24)	<0.001	1.17	(1.09-1.25)	<0.001	1.18	(1.10-1.26)	<0.001	1.16	(1.08-1.24)	<0.001

*Modelo de regresión de Poisson con varianza robusta ajustado por sexo, grupo de edad, vacunación, hospitalización, índice de desarrollo humano, densidad poblacional y ola epidémica. Para este modelo se contó con 4 013 694 registros.

**Modelo de regresión de Poisson con varianza robusta ajustado por sexo, grupo de edad, vacunación, hospitalización, índice de desarrollo humano, densidad poblacional, ola epidémica y camas de hospitalización disponibles. Para este modelo se contó con 1 739 139 registros.

***Modelo de regresión de Poisson con varianza robusta ajustado por sexo, grupo de edad, vacunación, hospitalización, índice de desarrollo humano, densidad poblacional, ola epidémica y camas de cuidados intensivos disponibles. Para este modelo se contó con 1 739 139 registros.

****Modelo de regresión de Poisson con varianza robusta ajustado por sexo, grupo de edad, vacunación, hospitalización, índice de desarrollo humano, densidad poblacional, ola epidémica y camas de cuidados intermedios disponibles. Para este modelo se contó con 1 739 139 registros.

*****Modelo de regresión de Poisson con varianza robusta ajustado por sexo, grupo de edad, vacunación, hospitalización, índice de desarrollo humano, densidad poblacional, ola epidémica y camillas de emergencia disponibles. Para este modelo se contó con 1 739 139 registros.

*****Modelo de regresión de Poisson con varianza robusta ajustado por sexo, grupo de edad, vacunación, hospitalización, índice de desarrollo humano, densidad poblacional, ola epidémica y camas de hospitalización, cuidados intensivos, cuidados intermedios y camillas de emergencia disponibles. Para este modelo se contó con 1 739 139 registros.

RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

Tabla S2. Asociación entre altitud distrital de residencia y la muerte por COVID-19, Perú 2020-2022, análisis de sensibilidad con recursos de salud disponibles por olas epidémicas.

Características	Regresión final para la 2da ola*		p	Análisis con todos los recursos de salud para la 2da ola**		p	Regresión final para la 3ra ola***		p	Análisis con todos los recursos de salud para la 3ra ola****		p	Regresión final para la 4ta ola*****		p	Análisis con todos los recursos de salud para la 4ta ola*****		p
	RR	(IC 95%)		RR	(IC 95%)		RR	(IC 95%)		RR	(IC 95%)		RR	(IC 95%)		RR	(IC 95%)	
Altitud distrital de residencia																		
0 a 500 msnm	Ref.		-	Ref.		-	Ref.		-	Ref.		-	Ref.		-	Ref.		-
501 a 2000 msnm	0.75	(0.72-0.77)	<0.001	0.74	(0.70-0.79)	<0.001	0.66	(0.60-0.72)	<0.001	0.75	(0.65-0.87)	<0.001	0.92	(0.76-1.10)	0.337	0.95	(0.75-1.22)	0.715
2001 a 3500 msnm	0.70	(0.69-0.72)	<0.001	0.65	(0.62-0.68)	<0.001	0.68	(0.64-0.73)	<0.001	0.59	(0.54-0.66)	<0.001	0.75	(0.67-0.85)	<0.001	0.66	(0.56-0.78)	<0.001
3501 msnm a más	1.05	(1.01-1.09)	0.021	1.15	(1.06-1.24)	0.001	1.10	(0.99-1.23)	0.082	1.10	(0.93-1.30)	0.261	1.21	(0.97-1.51)	0.083	1.37	(1.00-1.88)	0.052

*Modelo de regresión de Poisson con varianza robusta para la 2da ola, ajustado por sexo, grupo de edad, vacunación, hospitalización, índice de desarrollo humano y densidad poblacional. Para este modelo se contó con 1 224 914 registros.

**Modelo de regresión de Poisson con varianza robusta ajustado por sexo, grupo de edad, vacunación, hospitalización, índice de desarrollo humano, densidad poblacional y camas de hospitalización, cuidados intensivos, cuidados intermedios y camillas de emergencia disponibles. Para este modelo se contó con 497 986 registros.

***Modelo de regresión de Poisson con varianza robusta para la 3ra ola, ajustado por sexo, grupo de edad, vacunación, hospitalización, índice de desarrollo humano y densidad poblacional. Para este modelo se contó con 1 168 805 registros.

****Modelo de regresión de Poisson con varianza robusta ajustado por sexo, grupo de edad, vacunación, hospitalización, índice de desarrollo humano, densidad poblacional y camas de hospitalización, cuidados intensivos, cuidados intermedios y camillas de emergencia disponibles. Para este modelo se contó con 889 500 registros.

*****Modelo de regresión de Poisson con varianza robusta para la 4ta ola, ajustado por sexo, grupo de edad, vacunación, hospitalización, índice de desarrollo humano y densidad poblacional. Para este modelo se contó con 566 502 registros.

*****Modelo de regresión de Poisson con varianza robusta ajustado por sexo, grupo de edad, vacunación, hospitalización, índice de desarrollo humano, densidad poblacional y camas de hospitalización, cuidados intensivos, cuidados intermedios y camillas de emergencia disponibles. Para este modelo se contó con 351 653 registros.

RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

Tabla S3. Asociación entre altitud distrital de residencia y la muerte por COVID-19, Perú 2020-2022, análisis de sensibilidad con el total de las muertes atribuidas a la COVID-19: total y según ola epidémica

Características	Total (n=4 120 619)			1ra ola (n=952 789)			2da ola (n=1 280 656)			3ra ola (n=1 171 483)			4ta ola (n=567 317)			5ta ola (n=148 374)		
	Regresión múltiple*		P	Regresión múltiple**		P	Regresión múltiple***		P									
	RR	(IC 95%)		RR	(IC 95%)		RR	(IC 95%)		RR	(IC 95%)		RR	(IC 95%)		RR	(IC 95%)	
Altitud distrital de residencia																		
0 a 500 msnm	Ref.		-	Ref.		-	Ref.		-	Ref.		-	Ref.		-	Ref.		-
501 a 2000 msnm	0.68	(0.66-0.69)	<0.001	0.65	(0.63-0.67)	<0.001	0.68	(0.67-0.70)	<0.001	0.64	(0.59-0.70)	<0.001	0.90	(0.78-1.04)	0.146	0.76	(0.52-1.12)	0.165
2001 a 3500 msnm	0.69	(0.68-0.70)	<0.001	0.72	(0.70-0.73)	<0.001	0.67	(0.66-0.68)	<0.001	0.67	(0.63-0.70)	<0.001	0.68	(0.61-0.75)	<0.001	0.44	(0.33-0.59)	<0.001
3501 msnm a más	0.99	(0.97-1.01)	0.498	0.87	(0.84-0.91)	<0.001	1.01	(0.98-1.04)	0.497	1.14	(1.05-1.25)	0.003	1.16	(0.97-1.38)	0.100	0.52	(0.28-0.99)	0.045

*Modelo de regresión de Poisson con varianza robusta ajustado por sexo, grupo de edad, vacunación, hospitalización, índice de desarrollo humano, densidad poblacional y ola epidémica.

**Modelo de regresión de Poisson con varianza robusta ajustado por sexo, grupo de edad, hospitalización, índice de desarrollo humano y densidad poblacional.

***Modelo de regresión de Poisson con varianza robusta ajustado por sexo, grupo de edad, vacunación, hospitalización, índice de desarrollo humano y densidad poblacional.

RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%