

ARTICULO ORIGINAL

Asociación entre la patogenia del virus SARS-CoV-2 y la altitud sobre el nivel del mar en Colombia

Association between the pathogenesis of the SARS-CoV-2 virus and the height above sea level in Colombia

Nathalie Güiza Villamizar (1), Lina Angélica Buitrago Reyes (2).

1 Enfermera, aspirante al título de Maestría en Epidemiología, Departamento de Epidemiología, Universidad de la Sabana, Chía, Colombia, nathalieguvi@unisabana.edu.co.

2 Universidad Nacional de Colombia. Estadística, MSc. en Epidemiología Clínica, PhD(c) en Ciencias-Estadística. Universidad Nacional de Colombia. Departamento de Estadística. Bogotá-Colombia. labuitragor@unal.edu.co. ORCID:0000-0002-6129-4095.

Resumen

Introducción:

Se ha documentado que las poblaciones que habitan en altas altitudes (entre 2,500 a 3,000msnm) (1) viven bajo condiciones de hipoxia crónica, favoreciendo una regulación disminuida en la producción de la ACE2 como mecanismo fisiológico, lo que podría afectar la patogénesis del SARS-CoV-2 y el desarrollo de complicaciones graves de la COVID-19(2).

Objetivo:

Determinar la asociación que existe entre la patogenia del virus SARS-CoV-2 y la altitud sobre el nivel del mar en Colombia.

Métodos:

Estudio ecológico, analítico. La unidad de medida son los municipios en donde se confirmaron casos positivos de COVID-19 entre el 06 de marzo 2020 al 06 de marzo de 2021. Los datos fueron obtenidos de fuentes administrativas públicas en Colombia como el INS, DANE, SISPRO e IDEAM. Como factores de confusión se incluyeron las prevalencias de comorbilidades por municipio: HTA, diabetes mellitus, EPOC, ERC y sobrepeso-obesidad y la distribución etaria de cada municipio.

Resultados:

Se incluyeron 1,111 municipios de Colombia, el 35,87% se encuentran por encima de los 2,500msnm. Se encontró una letalidad de 2.77% (n= 63,037), y el 3.46% (n= 78,678) presentó

algún tipo de complicación (muerte, hospitalización o UCI). Se encontró asociación cruda entre la altitud y la mortalidad (RR=0.76, IC: 0.75-0.77), y entre la altitud y las complicaciones (RR=0.78, IC: 0.77-0.79). Sin embargo, al ajustar por factores de confusión no se logra determinar la asociación entre la altitud (RR 1.00 IC: 0.85-1.17) y la letalidad o las complicaciones (RR 0.97 IC: 0.84-1.12) de la COVID-19 en Colombia.

Abstract

Introduction:

It has been documented that populations living at high altitudes (between 2,500 and 3,000MASL (1) live under conditions of chronic hypoxia, favoring a decreased regulation of ACE2 production as a physiological mechanism, which could affect the pathogenesis of SARS -CoV-2 and the development of serious complications of COVID-19(2).

Objective:

To determine the association that exists between the pathogenesis of the SARS-CoV-2 virus and the altitude above sea level in Colombia.

Methods:

Ecological, analytical study. The unit of measurement is the cities where positive cases of COVID-19 were confirmed between March 6, 2020, and March 6, 2021. The data was obtained from public administrative sources in Colombia such as the INS, DANE, SISPRO and IDEAM. Confounding factors included the prevalence of comorbidities by municipality: hypertension, diabetes mellitus, COPD, CKD, and overweight-obesity, and the age distribution of each city.

Results:

1,111 cities of Colombia were included, 35.87% are above 2,500MASL. A lethality of 2.77% (n= 63,037) was found, and 3.46% (n= 78,678) presented some type of complication (death, hospitalization or ICU admission). A crude association was found between altitude and mortality (RR=0.76, CI: 0.75-0.77), and between altitude and complications (RR=0.78, CI: 0.77-0.79). However, when adjusting for confounding factors, it is not possible to determine the association between altitude (RR 1.00 CI: 0.85-1.17) and lethality or complications (RR 0.97 CI: 0.84-1.12) of COVID-19 in Colombia).

Introducción

A principios de diciembre de 2019, se identificaron los primeros casos de una neumonía de origen desconocido en Wuhan, la capital de la provincia de Hubei, en China (3,4), posteriormente, mediante la secuenciación de muestras del tracto respiratorio de esos casos se identificó que el patógeno era un nuevo betacoronavirus de ARN con envoltura el cual se ha denominado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo o SARS -CoV-2, causante de la enfermedad

respiratoria por coronavirus 2019 o COVID-19, una afección con múltiples características clínicas, que puede evolucionar rápidamente hacia el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y otras complicaciones graves incluyendo la muerte (4–7).

Diferentes estudios han demostrado que este nuevo virus comparte aproximadamente el 80-90% de identidad de secuencia con el SARS-CoV y alrededor del 50% con el MERS-CoV (5,8,9) y actualmente, la tasa de letalidad global por SARS-CoV-2 se encuentra alrededor de 1.2%, que hasta el momento ha sido inferior a la de la infección por SARS-CoV (9.6%, 774/8,096) y por MERS-CoV (35.5%, 791/2,229) (8,10).

El comportamiento infeccioso del SARS-CoV-2 pareciera estar explicado por la afinidad que tiene el virus a unirse a las células humanas mediante la enzima convertidora de angiotensina humana 2 (ACE2) que actúa como receptor del virus (8–10). Adicionalmente, estudios anteriores encontraron que la ACE2 está relacionada con la gravedad del síndrome respiratorio agudo inducido por la infección de este patógeno, así como la producción de citocinas y la cascada inflamatoria que promueven los estadios más graves de la enfermedad (5,9,10). Estos hallazgos indican que la ACE2 podría ser crucial para entender la infección humana por SARS-CoV-2, además, comprender la expresión y la actividad de la ACE2 bajo diferentes condiciones fisiológicas, patológicas y ambientales puede ayudar a predecir la susceptibilidad del SARS-CoV-2 en diferentes cohortes de personas o poblaciones, y entender la progresión y el pronóstico de la COVID-19(10).

Recientes estudios, concluyeron que las poblaciones que residen en altas altitudes son menos susceptibles de desarrollar complicaciones graves derivadas de la infección por el SARS-CoV-2, debido al fenómeno de aclimatación o adaptación fisiológica que contrarresta el ambiente hipóxico que se produce a altas altitudes, y que bajo estas condiciones se presenta una regulación disminuida en la producción de la ACE2, afectando así la patogénesis del SARS-CoV-2(2,11–13).

El término “alta altitud”, es utilizado para definir aquellas regiones que están a una altitud entre los 2,500 a 3,000 msnm, y particularmente porque es donde los niveles de saturación de O₂ en la sangre arterial comienzan a caer en la mayoría de las personas (1). Alrededor de 140 millones de residentes en todo el mundo viven por encima de los 2,500 msnm durante todo el año(14); Colombia tiene una población total estimada de 48,258,494 de habitantes (15), de la cual, aproximadamente el 25% vive en zonas de alta altitud (alrededor de 11,900,000 personas)(16), ubicadas en los departamentos de Antioquia, Boyacá, Caldas, Cauca, Cundinamarca, Huila, Nariño, Norte de Santander, Quindío, Risaralda, Santander, Tolima y Valle del Cauca. Las poblaciones que residen en áreas de gran altitud pueden presentar ciertas características clínicas, fisiológicas, cambios anatómicos y bioquímicos especialmente en la función cardiopulmonar (17,18) aspectos que han sido estudiados por décadas. Las principales tensiones ambientales de vivir en regiones elevadas son la disminución de la temperatura y la humedad, el aumento de la radiación electromagnética solar y la hipoxia hipobárica (esta última, definida como la disminución de la ingesta de oxígeno para procesos metabólicos debido a la presión barométrica reducida) (17).

Hasta el momento, Colombia presenta una tasa de letalidad por COVID-19 del 2.3%, siendo Amazonas, Bogotá D.C, Norte de Santander, Quindío, Tolima las regiones más afectadas (19).

Las particularidades demográficas de Colombia despertaron nuestro interés como investigadores pues el propósito del proyecto se centra en entender el comportamiento epidemiológico y patogénico del virus en nuestro país dadas unas condiciones ambientales particulares como las altas altitudes (>2.500 msnm), de tal forma que el objetivo es determinar si existe asociación entre la patogenicidad del virus SARS-CoV-2 y la altitud sobre el nivel del mar de los municipios en Colombia.

Materiales y métodos

Tipo de estudio y fuentes de información:

Esta investigación se planteó como un estudio ecológico, analítico.

Las fuentes de información primarias del proyecto provienen de: El Instituto Nacional de Salud con el reporte diario de los casos de COVID-19 en nuestro país, el Departamento Administrativo Nacional de Estadística DANE con la información de las proyecciones del Censo Nacional de Población y Vivienda 2019, el Sistema Integrado de Información de la Protección Social - SISPRO que contiene información relacionada a las variables de confusión (comorbilidades) que serán estudiadas en esta investigación y el Instituto de Hidrología, Meteorología y Estudios Ambientales (IDEAM) donde se obtuvieron los datos de altitud de los municipios de Colombia.

Población o unidad de medida:

Las unidades de observación elegidas para esta investigación son los diferentes municipios según la División Político-Administrativa de Colombia (DIVIPOLA) que presentaron casos confirmados de COVID-19 durante el período comprendido entre el 06 de marzo de 2020 al 06 de marzo de 2021.

Variables del estudio:

Variable respuesta: Total de fallecidos (evento 1) por municipio y total de fallecidos o llevados a hospitalización o UCI (evento final) por municipio. En este estudio, las complicaciones se definieron como el estado de la enfermedad definitivo para cada individuo durante el seguimiento: hospital, hospital-UCI y fallecido. Para cada individuo se determinó el último estado clasificado en el seguimiento, es decir, si el individuo en algún momento requirió UCI y posteriormente falleció, este último fue su estado final.

Variables independientes por municipio:

- Altitud en metros sobre el nivel del mar (datos IDEAM).
- Prevalencias de comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, sobrepeso y obesidad y enfermedad pulmonar obstructiva crónica) estimada para cada municipio (datos obtenidos de SISPRO).

- Número de casos confirmados por COVID-19 por grupo etario por municipio: para los grupos de edades de 60-69 años, de 70 a 79 años y de 80 y más años.

Para el análisis de los datos de cada evento, se tuvieron en cuenta los municipios que presentaron más de 30 casos, ya que superior a ese número, las tasas son menos inestables. Para el evento 1 (fallecidos) la base de datos cuenta con 185 registros y 36 variables y para el evento final (fallecidos o hospital o hospital-uci) 215 registros y 36 variables.

Plan de análisis:

Para el análisis de los datos obtenidos se utilizó el programa estadístico R versión 3.5.3(20):

Se realizó un análisis descriptivo mediante tablas de frecuencia para variables categóricas (sexo, grupo etario, la altitud categorizada) y medidas de tendencia central-variabilidad y localización para las variables cuantitativas (edad como variable continua, la altitud como variable continua, las prevalencias de las comorbilidades). Para cada uno de los eventos se calcularon tasas de incidencia crudas y específicas por sexo, edad y municipio, así como las proporciones con respecto al total de casos por edad y municipio.

Como medidas de asociación crudas se calcularon riesgos relativos por cada evento, tomando como exposición sexo y la altitud categorizada, así mismo, se utilizó la prueba de Chi cuadrado. Se calculó el coeficiente de correlación de Spearman para cuantificar la relación entre los conteos de los eventos definidos para el estudio, las prevalencias de las comorbilidades y la altitud. Para determinar la asociación ajustada por los posibles factores de confusión, se ajustaron modelos regresión de Poisson con las variables descritas anteriormente, en caso de observar problemas de sub o sobre dispersión, se ajustaron modelos con respuesta binomial negativa, se tomó como offset el número de casos confirmados para cada municipio. El nivel de significancia se definió en 5%.

La calidad del ajuste de los modelos por medio de gráficas y pruebas estadísticas, como la prueba Chi-cuadrado de bondad de ajuste.

Resultados:

Características sociodemográficas.

Entre el 06 de marzo del 2020 al 06 de marzo del 2021 en Colombia se habían confirmado 2,273,245 casos de COVID-19 en 1,111 municipios, la mediana de edad de los casos fue de 38 años (IQR 26 años) y la mediana de la altitud de los municipios donde se presentaron los casos fue de 1,805 msnm (IQR 750 msnm), el 35.8% de los municipios se encuentran por encima de los 2,500 msnm. El 44.31% de los casos son del sexo femenino y el 55.7% son del sexo masculino. De acuerdo con la distribución de las complicaciones, para el evento 1 (fallecidos) se presentaron 63,037 casos (2.77%) y para el evento final (fallecido o requirió hospitalización o UCI) 78,678 casos (3.46%). El 80% de los casos se encuentran entre las edades de 25 a 74 años. La mediana de las prevalencias de las comorbilidades estudiadas por municipio fue: hipertensión arterial (HTA)

de 11.11% (IQR = 6.20%), diabetes mellitus (DM) 3.23% (IQR = 2.36%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 4.13% (IQR = 3.36%), enfermedad renal crónica (ERC) 2.0% (IQR = 2.11%) y sobrepeso-obesidad 7.0% (IQR = 4.87%), ver tabla 1.

Tabla 1. Prevalencias de las comorbilidades y altitud por municipio (mediana, primer y tercer cuartil).

Variables	Mediana	Q1	Q3
Prevalencia HTA	11.11	8.09	14.29
Prevalencia DM	3.23	2.08	4.44
Prevalencia EPOC	4.13	2.55	5.92
Prevalencia ERC	1.59	0.68	2.78
Prevalencia Sobrepeso-obesidad	6.69	4.44	9.31
Altitud	1805.00	1100.00	1850.00
Abreviaturas: Hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).			

Características epidemiológicas.

La tasa de incidencia de casos confirmados por 100mil habitantes fue de 4,602, la tasa de mortalidad fue de 90.8 fallecimientos por 100mil habitantes y para el evento final (complicaciones por fallecimiento o requerimiento de hospitalización o UCI) fue de 118,9 por 100mil habitantes. Se evidenció que los cinco departamentos más afectados en cuanto a las tasas de mortalidad fueron los departamentos de Amazonas (267.51 por 100mil habitantes), Bogotá DC (193.83 por 100mil habitantes), Norte de Santander (181.62 por 100mil habitantes), Quindío (179.24 por 100mil habitantes) y Huila (161.71 por 100 mil habitantes). Por otro lado, los 5 departamentos con mayor tasas de complicaciones fueron: Amazonas (315.1 por 100mil habitantes), Bogotá DC (241.9 por 100mil habitantes), Quindío (222.3 por 100mil habitantes), Santander (207.6 por 100mil habitantes) y Tolima (206.4 por 100mil habitantes) (figura 1).

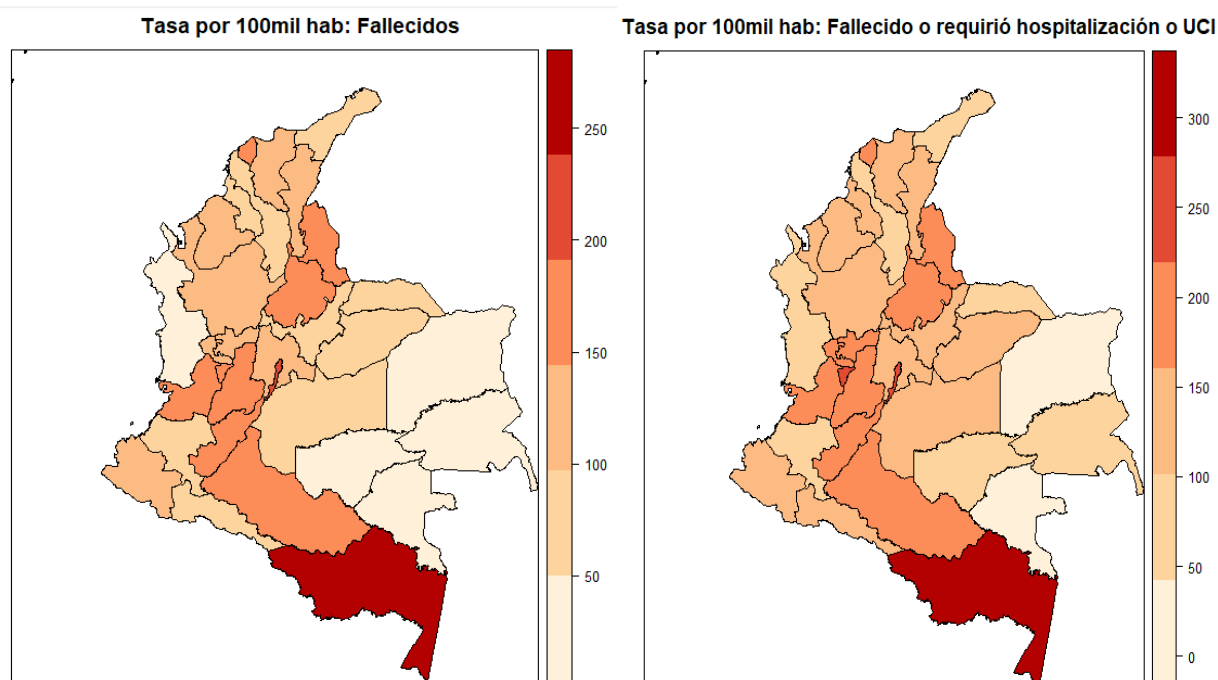


Figura 1. Distribución geográfica en Colombia de las tasas de incidencia según la complicación por 100mil habitantes.

De igual forma, las tasas específicas fueron las siguientes: según el sexo, para el evento 1 la tasa fue de 166.18 hombres fallecidos por 100 mil habitantes, comparado con 90.8 mujeres fallecidas por 100 mil habitantes. Para el evento final, la tasa de incidencia de complicaciones en hombres fue de 201.5 por 100 mil habitantes mientras que la tasa de incidencia en mujeres fue 118.9 mujeres con complicaciones por 100 mil habitantes. Estas tasas muestran que las complicaciones se presentaron predominantemente en el sexo masculino.

Ahora bien, se observó que las tasas específicas por grupos etarios aumentan quinquenio a quinquenio. En los fallecidos, se observa que a partir de los grupos etarios entre 20 a 24 años hasta el grupo de 80 años y más, las diferencias de tasas entre los quinquenios oscilan desde 41.94% incluso hasta 174.23%, mientras que para las tasas de complicaciones en los grupos etarios de 20 a 24 años hasta 80 años y más, se observan diferencias de tasas entre el 32.62% hasta 99.47% por quinquenios. Para resaltar, en el evento 1, se observaron tasas de mortalidad de 1787.4 y 1085.1 por 100mil habitantes en los grupos etarios de 80 y más años y de 75 a 79 años respectivamente, mostrando que son los grupos con mayor mortalidad en el país. Para el evento final, las tasas de fallecimiento u hospitalización u hospitalización-UCI mostraron un comportamiento similar, siendo las tasas para los grupos etarios de 75 a 79 años y 80 años y más, los que presentaron las mayores tasas, 1,221.26 y 1,941.17 por 100 mil habitantes, respectivamente (tabla 2).

Por otro lado, el 80% de los fallecimientos ocurrió en los pacientes de más de 55 años, y así mismo, un poco menos del 80% de las complicaciones ocurrieron en pacientes de 55 años o más. Con respecto a la letalidad, se observó que ésta aumenta con la edad de los pacientes, los mayores de 55 años tuvieron letalidades superiores a la letalidad nacional, empezando por una letalidad del 3.22% para quienes tenían entre 55 a 59 años y llegando a una del 27.82% para las personas de 80 o más años. Algo similar ocurre con las complicaciones (evento final), en donde, entre quienes tuvieron COVID-19, el 4.27% de las personas entre 55 y 59 años presentaron una de las complicaciones, incrementando hasta el 30.22% para las personas de 80 años o más (tabla 2).

Tabla 2: Tasas específicas y proporción de casos de cada evento por grupo etario.

Grupo etario	Evento 1				Evento final			
	n	Tasa x100mil hab	Proporción (%)	Diferencia (%) de tasas	n	Tasa x100mil hab	Proporción (%)	Diferencia (%) de tasas
0 a 4	74	1.91	0.25	-	556	14.32	1.91	-
5 a 9	79	2.03	0.19	6.46	343	8.81	0.82	-38.48
10 a 14	46	1.16	0.08	-42.82	246	6.21	0.45	-29.57
15 a 19	85	2.05	0.09	76.60	337	8.13	0.36	30.92
20 a 24	241	5.62	0.11	174.23	695	16.21	0.33	99.47
25 a 29	433	10.53	0.15	87.43	1,092	26.57	0.39	63.91
30 a 34	644	17.14	0.24	62.74	1,391	37.03	0.51	39.38
35 a 39	1,048	29.78	0.42	73.73	1,895	53.85	0.77	45.44
40 a 44	1,549	49.78	0.76	67.15	2,508	80.60	1.23	49.67
45 a 49	2,034	70.66	1.22	41.94	3,077	106.89	1.85	32.62
50 a 54	3,236	115.25	1.98	63.12	4,555	162.23	2.79	51.77
55 a 59	4,794	189.66	3.22	64.56	6,350	251.21	4.27	54.85
60 a 64	6,619	321.52	5.86	69.53	8,222	399.38	7.27	58.98
65 a 69	7,906	502.09	9.65	56.16	9,357	594.24	11.42	48.79
70 a 74	8,597	753.20	14.23	50.01	9,870	864.73	16.34	45.52
75 a 79	8,278	1085.19	19.28	44.08	9,316	1221.26	21.69	41.23
80 y más	17,374	1787.46	27.82	64.71	18,868	1941.17	30.22	58.95

En cuanto a la distribución de las proporciones, para el evento 1, los 5 departamentos con mayor proporción de fallecidos (letalidad) fueron: Norte de Santander 5.57% (n = 2,843), Córdoba 5% (n = 1,897), Putumayo 4.09% (n = 325), La Guajira 4.03% (n = 658) y Magdalena 3.90% (n = 1,378). Para el evento final, los 5 departamentos con mayor proporción de complicaciones de COVID-19 fueron: Norte de Santander 6.16% (n = 3,145), Córdoba 5.80% (n = 2,225), Putumayo 5.44% (n = 432), Santander 5.06% (n = 4,646) y La Guajira 4.03% (n = 658) (figura 2).

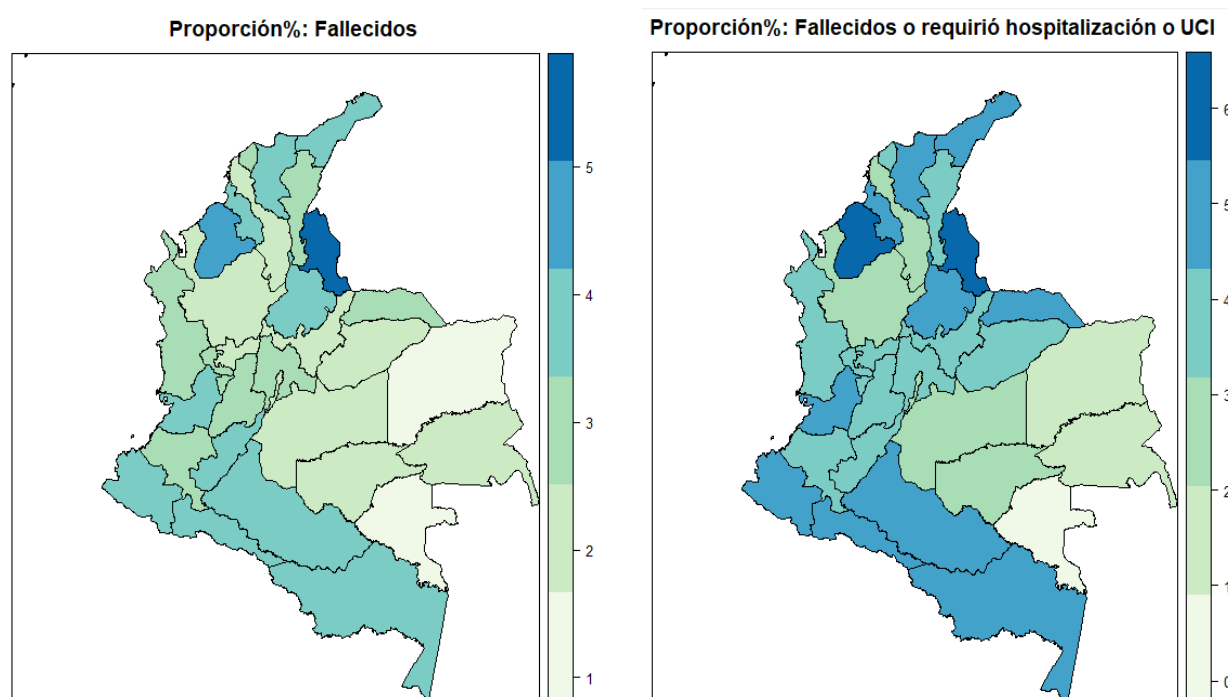


Figura 2. Distribución geográfica en Colombia de las proporciones (%) de casos por evento.

Asociación cruda.

Para el evento 1 el riesgo de fallecer por COVID-19 en los hombres fue 85% superior ($RR=1.85$, IC 95% 1.82-1.88, $p < 0.01$) que el de las mujeres y para el evento final, el riesgo de complicación por cualquiera de los eventos definidos en hombres fue 71% superior ($RR=1.71$, IC 95% 1.68-1.73, $p < 0.01$) respecto al riesgo de complicación por cualquiera de los eventos definidos en mujeres.

Con relación a la altitud categorizada, para el evento1 el riesgo de fallecer por COVID-19 en altitudes por encima de los 2,500 msnm fue 24% inferior ($RR=0.76$, IC 95% 0.75-0.77, $p < 0.01$) al riesgo de fallecer por COVID-19 en alturas menores a los 2,500 msnm y para el evento final, el riesgo de tener complicaciones en altitudes superiores a los 2,500msnm fue 22% inferior ($RR=0.78$, IC 95% 0.77-0.79, $p=0. < 0.01$) al riesgo de complicaciones por COVID-19 en altitudes inferiores a los 2,500 msnm.

Por otro lado, las correlaciones de Spearman demostraron para el evento 1 que la fuerza de asociación es positiva media (valores de +0.11 a + 0.50) entre las tasas de incidencia y las prevalencias de DM, EPOC, ERC y sobrepeso-obesidad, y estadísticamente significativa ($p < 0.01$). En el evento final, la fuerza de relación entre las variables de tasas de incidencia y prevalencias de comorbilidades es baja pero significativa. En cuanto a las correlaciones entre las proporciones de casos por evento, para la prevalencia de sobrepeso-obesidad y la altitud la fuerza de relación entre ellas es negativa, lo que se traduciría que a mayor prevalencia de sobrepeso-obesidad o mayor altitud, menor letalidad y menor proporción de complicaciones (tabla 3).

Tabla 3. Correlación de Spearman entre las tasas de incidencia por evento y las prevalencias de las comorbilidades

Variables	Evento 1 - Tasas	Evento 1 - Proporciones	Evento final - Tasas	Evento final - Proporciones
Prevalencia HTA	0.07 (p=0.33)	0.12 (p= 0.08)	0.015 (p=0.82)	0.08 (p=0.19)
Prevalencia DM	0.24 (p=<0.01)	0.24 ((p=<0.01)	0.11 (p=0.09)	0.16 (p=<0.01)
Prevalencia EPOC	0.24 (p=<0.01)	0.008 (p= 0.91)	0.29 (p=<0.01)	0.08 (p= 0.23)
Prevalencia ERC	0.21 (p=<0.01)	0.16 (p= 0.02)	0.18 (p=<0.01)	0.16 (p=<0.01)
Prevalencia Sobrepeso- Obesidad	0.29 (p=<0.01)	-0.43 (p=<0.01)	0.25(p=<0.01)	-0.44 (p=<0.01)
Altitud	0.11 (p=0.12)	-0.41 (p=<0.01)	0.19 (p=<0.01)	-0.30 (p=<0.01)
Abreviaturas: Hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad renal crónica (ERC)				

Tabla 4. Resultados del modelo de regresión binomial negativa para el evento 1 (letalidad).

		RR (IC 95%)	p valor
Sexo	%Masculino	7.75 (2.62-23.1)	<0.01
Grupo etario	% 60-69 años	63.38 (1.87-216.30)	0.02
	% 70-79 años	968,033 (25,154-389,323)	<0.01
Altitud	>2500msnm	1.00 (0.85 - 1.17)	0.96
Comorbilidades	Prevalencia HTA	0.93 (0.91-0.95)	<0.01
	Prevalencia EPOC	0.92 (0.89-0.95)	<0.01
	Prevalencia Sobrepeso-obesidad	0.97 (0.95-0.98)	<0.01
	Prevalencia DM	1.16 (1.09-1.23)	<0.01
	Prevalencia ERC	1.08 (1.03-1.12)	<0.01

El modelo del evento 1 se ajustó a un conjunto de 185 municipios, se eliminaron los aquellos con menos de 30 casos. La variable de exposición u offset fue el conteo total de los casos, el índice de Akaike fue 1,804 (el mejor modelo). Aunque el modelo no mostró un ajuste perfecto, las estimaciones que produce del número de complicaciones son muy cercanas a los valores observados. Los resultados obtenidos para este modelo indicaron, para la letalidad, que la altitud no fue significativa, por lo que no se logró determinar asociación ajustada por los factores de confusión entre la letalidad por COVID-19 y la altitud. Sin embargo, variables como porcentaje de fallecidos entre los 60 a 69 años y de 70 a 79 resultaron ser significativas con RR altos, adicionalmente, la letalidad incrementa ligeramente a medida que las prevalencias de DM y ERC aumentan (p<0.01). Entre tanto, resultó significativa la proporción de hombres, de tal forma que,

por cada punto porcentual adicional de esta, se estima que la letalidad incrementa 6.75 veces (tabla 4).

Tabla 5. Resultados del modelo de regresión binomial negativa para el evento final (complicaciones).

		RR (IC 95%)	p valor
Sexo	%Masculino	4.27 (1.66-11.09)	<0.02
Grupo etario	% 60-69 años	323.20 (12.08-870.48)	<0.01
	% 70-79 años	10,153.12 (139.60-75,910.00)	<0.01
	% 80 años y más	402.62 (9.39-17,971.12)	<0.01
Altitud	>2500msnm	0.97 (0.84-1.12)	0.71
Comorbilidades	Prevalencia HTA	0.92 (0.90-0.94)	<0.01
	Prevalencia EPOC	0.95 (0.92-0.98)	0.05
	Prevalencia Sobrepeso obesidad	0.97 (0.96-0.95)	<0.02
	Prevalencia DM	1.15 (1.08-1.22)	<0.01
	Prevalencia ERC	1.08 (1.03-1.12)	<0.01

El modelo del evento final se ajustó a un conjunto de 215 municipios, de igual forma, se eliminaron los municipios con menos de 30 casos. La variable de exposición u offset fue el conteo total de los casos, se seleccionó el modelo con el menor índice de Akaike, que fue de 2,136. Aunque el modelo no mostró un ajuste perfecto, las estimaciones que produce del número de complicaciones son muy cercanas a los valores observados. Para este modelo, la altitud por encima de los 2,500msnm no resultó significativa (RR0.97 IC 95% 0.84-1.12, $p=0.71$), es decir no se logró determinar asociación ajustada entre la altitud y la tasa de complicaciones. Las variables que resultaron ser significativas ($p<0.05$) para el modelo, y que mostraron incrementar la tasa de complicaciones por COVID-19 en los municipios, fueron principalmente el porcentaje de sexo masculino (RR 4.27 IC 95% 1.66-11.09, $p<0.02$) y el porcentaje de los grupos etarios de 60 a 69 años, de 70 a 79 años y 80 años y más, con RR superiores a 300. Las prevalencias de HTA, EPOC y sobrepeso-obesidad los RR resultaron significativas ($p<0.05$) y un poco menores a uno, lo que indica que por cada punto porcentual adicional de dichas prevalencias se disminuye ligeramente la tasa de complicaciones por COVID-19 en los municipios de Colombia. Por el contrario, las prevalencias de DM y ERC mostraron asociación positiva, es decir que, por cada punto porcentual adicional de estas prevalencias, se incrementa ligeramente la tasa de complicaciones por COVID-19.

Discusión

Este estudio mostró que en la medida que el porcentaje de pacientes en edad avanzada (grupos etarios entre 60 y más años) y la proporción de sexo masculino por municipio aumentan, se presentan mayores tasas de letalidad y de complicación por COVID-19 (tanto fallecidos, como requerimiento de hospitalización o UCI). Numerosos estudios encuentran la edad como un factor de riesgo de mortalidad en los pacientes con COVID-19(21–25). Así mismo, se estimó que, a mayores prevalencias de HTA, EPOC, sobrepeso-obesidad se disminuye ligeramente la tasa de letalidad por COVID-19 en los municipios de Colombia, contrario a lo que se estimó para las prevalencias de DM y ERC que mostraron que por cada punto porcentual adicional, se incrementa ligeramente la tasa de complicaciones por COVID-19 (tabla 5). Estos resultados no son coincidentes con reportes de otros estudios a nivel mundial como los de Awortwe C, Cascorbi I, Zheng Z et al., Arévalo-Lorido JC y Pizuorno A, Fierro NA que informan que la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes están fuertemente asociadas con una mayor mortalidad y cursos graves de COVID-19 y que, la enfermedad renal crónica y la obesidad se asociaron con un aumento del riesgo de mortalidad, mientras que la EPOC aumenta la gravedad de la COVID-19 en los pacientes afectados (26–29). Consideramos que las diferencias con nuestros resultados se debieron posiblemente a problemas de en la calidad de los registros de las comorbilidades, la falta de inclusión de otras variables de confusión y el hecho de que este es un estudio a nivel municipal y no individual.

Uno de los hallazgos importantes del estudio fue el comportamiento de las tasas de incidencia de los eventos por quinquenios (tabla 2), lo cual daría indicios de que el riesgo de fallecer o de presentar complicaciones por COVID-19 incrementa de manera importante por cada quinquenio, incluso desde los grupos más jóvenes. Si vemos, la mayoría de los estudios de las complicaciones de COVID-19 en el mundo establecen como punto de corte de las edades desde 50 o 60 años y más (22,24,30,31), lo que hace sugerir que todos los casos menores de esas edades tienen un riesgo similar y menor. Esto sugiere la importancia de profundizar en este tipo de hallazgos, teniendo en cuenta factores de confusión para determinar si, efectivamente, el riesgo de complicaciones sigue incrementando con cada quinquenio, en especial para los adultos mayores.

Por otro lado, los resultados de los análisis de asociación cruda muestran evidencia de que la residencia en altitudes por encima de los 2,500msnm disminuye el riesgo de complicaciones de la infección por SARS CoV-2. Los coeficientes de correlación de Spearman entre las tasas de los eventos 1 y final vs las prevalencias de las comorbilidades y la altitud, mostraron una fuerza de relación baja pero significativa, ocurrió lo contrario al calcular la correlación de Spearman entre la altitud y la letalidad, la cual resultó negativa ($-0.41, p \leq 0.01$) sin embargo, al ajustar por factores de confusión, el riesgo de fallecer entre los enfermos por COVID-19 (letalidad) ($p=0.96$) o el de complicaciones (requerimiento de hospitalización o UCI) es similar en altas altitudes versus bajas altitudes ($p=0.71$) (tablas 4 y 5). Este hallazgo se diferencia a los encontrados en otros estudios, que reportan asociaciones fuertes entre la altitud y la patogenia del SARS-CoV-2 en países como Bolivia, Perú, Estados Unidos, y China (2,6,11–13). Por otro lado, en Colombia se ha encontrado

la particularidad de una menor transmisión de la enfermedad en las tierras bajas en comparación con las tierras altas (32). Adicionalmente, Cano-Pérez E et al. presentó preliminarmente en su investigación una correlación negativa entre la altitud de las ciudades en Colombia y la tasa de letalidad de casos de COVID-19 reportando un coeficiente de correlación de -0.451 con $p = < 0.01$ (32), lo cual coincide con la asociación cruda encontrada en este, aunque los autores incorporaron en su análisis la densidad de población de las ciudades.

Con respecto a la densidad poblacional, los estudios de Arias-Reyes C et al.(12), Song P et al.(11) y Stephens KE et al.(13), normalizaron el número de casos confirmados por COVID-19 por localidad con la densidad de la población (habitantes por kilómetro cuadrado), y demostraron una correlación positiva entre la densidad poblacional y el número de casos de COVID-19. Este hallazgo indica que a futuro se podría incluir la densidad poblacional para mejorar el ajuste de los modelos y, por lo tanto, la explicación de los dos eventos contemplados.

Para finalizar, este estudio tiene diferentes limitaciones, las cuáles deben ser tenidas en cuenta a la hora de interpretar sus resultados. En primer lugar, los estudios ecológicos son particularmente susceptibles del sesgo de información, puede resultar difícil controlar las variables de confusión (33–35). En este caso, la calidad de los registros de las fuentes de información puede tener problemas, especialmente la relacionada con los casos que requirieron hospitalización y el registro de las comorbilidades para cada persona. Así mismo, es importante tener en cuenta que los estudios ecológicos no nos permiten hacer inferencias sobre las causas de riesgo a nivel individual, pero sí aportan información relevante al comportamiento de la enfermedad en poblaciones.

Es factible mejorar el ajuste de los modelos propuestos o pensar en otro tipo de modelos como los modelos multinivel, incluyendo tanto efectos a nivel individual como poblacional. De igual forma, es importante aclarar, que las razones de tasas (RR) para los grupos etarios en los análisis multivariados son muy grandes tanto para el evento 1 como para el evento final, por lo que es necesario evaluar nuevamente estos resultados.

De acuerdo con estos hallazgos, para determinar la asociación, a nivel individual, entre la altitud y las complicaciones por COVID-19, se requieren futuras investigaciones con estudios de cohorte que permitan concluir si dicha asociación existe.

Conclusión:

En conclusión, al ajustar por factores de confusión, no se logra demostrar asociación entre las complicaciones por COVID-19 y la altitud, sin embargo, es necesario proponer nuevas investigaciones que determinen si la conclusión se mantiene al explorar el riesgo individual.

Uno de los hallazgos más importantes de este estudio fue el encontrar diferencias importantes de las tasas de mortalidad y complicación entre los quinquenios, incluso en los más jóvenes, por lo que es importante que futuras investigaciones exploren estas diferencias, para profundizar en este fenómeno, ajustando por factores de confusión.

Referencias

1. Julian CG, Moore LG. Human Genetic Adaptation to High Altitude: Evidence from the Andes. *Genes (Basel)* [Internet]. 15 de febrero de 2019 [citado 20 de mayo de 2020];10(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6410003/>
2. Arias-Reyes C, Zubieta-DeUrioste N, Poma-Machicao L, Aliaga-Raudan F, Carvajal-Rodriguez F, Dutschmann M, et al. Does the pathogenesis of SAR-CoV-2 virus decrease at high-altitude? *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 22 de abril de 2020 [citado 12 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7175867/>
3. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 26 de marzo de 2020 [citado 21 de mayo de 2020];382(13):1199-207. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
4. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 28 de febrero de 2020 [citado 22 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>
5. Li G, He X, Zhang L, Ran Q, Wang J, Xiong A, et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *J Autoimmun* [Internet]. 13 de abril de 2020 [citado 12 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7152872/>
6. Pun M, Turner R, Strapazzon G, Brugger H, Swenson ER. Lower Incidence of COVID-19 at High Altitude: Facts and Confounders. *High Altitude Medicine & Biology* [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 27 de abril de 2022];21(3):217-22. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ham.2020.0114>
7. Divani AA, Andalib S, Di Napoli M, Lattanzi S, Hussain MS, Biller J, et al. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* [Internet]. 12 de mayo de 2020 [citado 17 de mayo de 2020];104941. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1052305720303475>
8. Xie M, Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus — an updated intrim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *Int J Infect Dis* [Internet]. 1 de abril de 2020 [citado 20 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118633/>
9. Geng YJ, Wei ZY, Qian HY, Huang J, Lodato R, Castriotta RJ. Pathophysiological characteristics and therapeutic approaches for pulmonary injury and cardiovascular complications of coronavirus disease 2019. *Cardiovascular Pathology* [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 21 de mayo de 2020];47:107228. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1054880720300326>

10. Li Y, Zhou W, Yang L, You R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacological Research* [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 18 de mayo de 2020];157:104833. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661820311415>
11. Song P, Huawen, Han, Hanzhong, Feng, Yung, Hui, Tuoyu, Zhou, Wembo, Meng, et al. High altitude Relieves transmission risks of COVID-19 through meteorological and environmental factors: Evidence from China. *Environmental Research*. 2022;8.
12. Arias-Reyes C, Carvajal-Rodriguez F, Poma-Machicao L, Aliaga-Raduán F, Marques DA, Zubietta-DeUrioste N, et al. Decreased incidence, virus transmission capacity, and severity of COVID-19 at altitude on the American continent. Verdonck K, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 29 de marzo de 2021 [citado 27 de abril de 2022];16(3):e0237294. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0237294>
13. Stephens KE, Chernyavskiy P, Bruns DR. Impact of altitude on COVID-19 infection and death in the United States: A modeling and observational study. Shaman J, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 14 de enero de 2021 [citado 27 de abril de 2022];16(1):e0245055. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0245055>
14. Azad P, Stobdan T, Zhou D, Hartley I, Akbari A, Bafna V, et al. High-altitude adaptation in humans: from genomics to integrative physiology. *J Mol Med*. diciembre de 2017;95(12):1269-82.
15. Departamento Administrativo Nacional de estadística DANE. Censo Nacional de Población y Vivienda 2018 Colombia [Internet]. 2019 [citado 24 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://sitios.dane.gov.co/cnpv/#/>
16. IDEAM - Instituto de Hidrología, Meteorología y Estudios Ambientales. Anexo 2. Mapa de Clasificación del Clima en Colombia según la Temperatura y la Humedad Relativa y listado de municipios.
17. Valverde G, Zhou H, Lippold S, de Filippo C, Tang K, López Herráez D, et al. A Novel Candidate Region for Genetic Adaptation to High Altitude in Andean Populations. *PLoS One* [Internet]. 11 de mayo de 2015 [citado 13 de mayo de 2020];10(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4427407/>
18. Zeng J, Peng S, Lei Y, Huang J, Guo Y, Zhang X, et al. Clinical and Imaging features of COVID-19 Patients: Analysis of Data from High-Altitude Areas. *Journal of Infection* [Internet]. 7 de abril de 2020 [citado 12 de mayo de 2020];0(0). Disponible en: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30155-9/abstract](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30155-9/abstract)
19. Coronavirus Colombia [Internet]. [citado 18 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>
20. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2021. Disponible en: <https://www.R-project.org/>

21. Sun H, Ning R, Tao Y, Yu C, Deng X, Zhao C, et al. Risk Factors for Mortality in 244 Older Adults With COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Study. *Journal of the American Geriatrics Society* [Internet]. 2020 [citado 29 de abril de 2022];68(6):E19-23. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.16533>
22. Fernández Ibáñez JM, Morales Ballesteros M del C, Galindo Andúgar MÁ, Fernández Anguita MJ, Arias Arias Á, Barberá-Farré JR. Factores de riesgo de mortalidad en pacientes mayores de 65 años hospitalizados por COVID-19. *Revista Española de Geriatria y Gerontología* [Internet]. enero de 2022 [citado 27 de abril de 2022];57(1):6-12. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211139X21001761>
23. Poblador-Plou B, Carmona-Pérez J, Ioakeim-Skoufa I, Poncel-Falcó A, Bliet-Bueno K, Cano-del Pozo M, et al. Baseline Chronic Comorbidity and Mortality in Laboratory-Confirmed COVID-19 Cases: Results from the PRECOVID Study in Spain. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. enero de 2020 [citado 29 de abril de 2022];17(14):5171. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/14/5171>
24. Al FKH et. Is older age associated with COVID-19 mortality in the absence of other risk factors? General population cohort study of 470,034 participants. *PLoS ONE* [Internet]. 2020 [citado 3 de mayo de 2022];15(11). Disponible en: <https://click.endnote.com/viewer?doi=10.1371%2Fjournal.pone.0241824&token=WzE5MDc1ODQsIjEwLjEzNzEvam91cm5hbC5wb25lLjAyNDE4MjQiXQ.bc3P0If85Sa8j2x6PPIJO U7FYK4>
25. Simbaña-Rivera K, Jaramillo PRM, Silva JVV, Gómez-Barreno L, Campoverde ABV, Cevallos JFN, et al. High-altitude is associated with better short-term survival in critically ill COVID-19 patients admitted to the ICU. *PLOS ONE* [Internet]. 31 de marzo de 2022 [citado 29 de abril de 2022];17(3):e0262423. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0262423>
26. Awortwe C, Cascorbi I. Meta-analysis on outcome-worsening comorbidities of COVID-19 and related potential drug-drug interactions. *Pharmacol Res.* noviembre de 2020;161:105250.
27. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* agosto de 2020;81(2):e16-25.
28. Arévalo-Lorido JC, Carretero-Gómez J, Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Melero-Bermejo JA, López-Carmona MD, et al. The importance of association of comorbidities on COVID-19 outcomes: a machine learning approach. *Current Medical Research and Opinion* [Internet]. 3 de abril de 2022 [citado 5 de mayo de 2022];38(4):501-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2029382>
29. Pizuorno A, Fierro NA. Latin America and chronic diseases: A perfect storm during the COVID-19 pandemic. *Ann Hepatol* [Internet]. 2021 [citado 5 de mayo de 2022];22:100332. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7899031/>

30. Aranaz-Andrés JM, Limón R, Mira JJ, Aibar C, Gea MT, Agra Y, et al. What makes hospitalized patients more vulnerable and increases their risk of experiencing an adverse event? *Int J Qual Health Care*. diciembre de 2011;23(6):705-12.
31. Do DP (Phoenix), Frank R. Using race- and age-specific COVID-19 case data to investigate the determinants of the excess COVID-19 mortality burden among Hispanic Americans. *Demographic Research* [Internet]. 1 de abril de 2021 [citado 30 de abril de 2022];44(29):699-718. Disponible en: <https://www.demographic-research.org/volumes/vol44/29/>
32. 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. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* [Internet]. 2 de diciembre de 2020 [citado 27 de abril de 2022];103(6):2347-9. Disponible en: <https://ajtmh.org/doi/10.4269/ajtmh.20-1027>
33. Hernández-Avila M, Garrido F, Salazar-Martínez E. Sesgos en estudios epidemiológicos. *Salud pública Méx* [Internet]. septiembre de 2000 [citado 4 de mayo de 2022];42(5). Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342000000500010&lng=es&nrm=iso&tlng=es
34. Quispe AM, Alvarez-Valdivia MG, Loli-Guevara S. Metodologías Cuantitativas 2: Sesgo de confusión y cómo controlar un confusor. *Rev Cuerpo Med HNAAA* [Internet]. 15 de agosto de 2020 [citado 4 de mayo de 2022];13(2):205-12. Disponible en: <http://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa/article/view/675>
35. Miguel Ángel Royo Bordonada, Javier Damián Moreno. Método epidemiológico. En España: Escuela Nacional de Sanidad (ENS), Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Ciencia e Innovación; 2009. p. 219. Disponible en: http://aeemt.net/contenidos_socios/Recursos/Documentos_interes/Manual_sobre_Metodo_Epidemiologico_20100123.pdf#page=44