



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

3. Laboratorios que realizan pruebas moleculares para el diagnóstico de SARS CoV-2 (COVID-19) [Internet]. Available from: <https://web.ins.gob.pe/es/prensa/noticia/laboratorios-que-realizan-pruebas-moleculares-para-el-diagnostico-de-sars-cov-2> [cited 10.11.20].
4. Salud Con Lupa. Así trabaja el equipo que corrige el registro de fallecidos por COVID-19 en Perú [Internet]. Available from: <https://saludconlupa.com/noticias/asi-trabaja-el-equipo-que-corrige-el-registro-de-fallecidos-por-covid-19-en-peru/> [cited 10.11.20].
5. Ministerio de Salud. Fallecidos por COVID-19 [Internet]. Plataforma Nacional de Datos Abiertos. Peru; Available from: <https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/fallecidos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa>.
6. Pacheco-Barrios K, Cardenas-Rojas A, Giannoni-Luza S, Fregni F. COVID-19 pandemic and Farr's law: a global comparison and prediction of outbreak acceleration and deceleration rates. PLOS ONE. 2020;15:e1750239, 17.

7. Idrovo AJ. Three criteria for ecological fallacy. Environ Health Perspect. 2011;119:A332.

Jesus Perez-Castilla

School of Medicine, Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco, Cusco, Peru

E-mail address: jesuskevinperez@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.01.021>

0300-2896/ © 2021 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Menor frecuencia y letalidad en mujeres y en la altura por COVID-19: dos caras de una misma moneda



Lower frequency and lethality in women and in altitude due to COVID-19: Two sides of the same coin

Estimado Director:

Durante el 2020 el Perú ha reportado 1.019.395 casos COVID-19 y 37.714 fallecidos por esta enfermedad, con una tasa de 3.125 casos y 116 decesos por cada 100.000 habitantes¹. Las mujeres tienen una frecuencia de COVID-19 menor a los varones (tasa de 300,34 frente a 324,74 por cada 10.000 habitantes en los varones; $p < 0,0001$), junto a una letalidad del 54,6% menor (tasa de 7,24 frente a 15,94 por cada 10.000 habitantes en los varones; $p < 0,0001$). Tanto la tasa de casos como la de fallecidos por regiones disminuye conforme aumenta la altura (figs. 1A y C), siendo la pendiente más pronunciada en los decesos. No hay diferencia en las curvas de casos por altura de la región de residencia entre varones y mujeres (fig. 1B), pero sí en la de fallecidos donde es significativamente menor en mujeres (fig. 1D). La diferencia de las tasas entre las regiones a nivel del mar con las más elevadas es mayor del 57,64%, en Callao la tasa es de 385,95 por cada 10.000 habitantes, mientras que en Pasco es de 244,83, siendo la diferencia mayor cuando comparamos la letalidad (Callao 17,52, mientras que en Pasco es 5,08 por cada 10.000 habitantes).

Estas diferencias encontradas para el 2020 en la frecuencia y en la letalidad de COVID-19 según la altura de la región en que residen los peruanos confirma lo que ya habíamos reportado con los casos reportados hasta el 30 de mayo del mismo año². La hipoxia hipobárica a la que está sometida el 32% de nuestra población es probablemente la razón por la que estudios previos observaron una tendencia a presentar menos infecciones de influenza por encima de los 2.869 m sobre el nivel del mar³. Con respecto a COVID-19, otros estudios han mostrado que en Bolivia, Ecuador y Nepal la tasa de COVID-19 y de letalidad⁴, y en Colombia la de letalidad⁵, fueron menores en la altura, y que en Brasil las poblaciones a menor altura tengan un *odds ratio* (OR) de 6,16 (IC 95%: 2,28-17,97) para infecciones COVID-19 y un 8,17 (IC 95%: 2,75-27,96) para muerte, considerando la variable de densidad poblacional⁶. Es que la biodisponibilidad del receptor ECA2 es menor en condiciones de hipoxia y, también es la menor expresión de ECA2 en las mujeres, lo que explica en el Perú que, aunque en el 2020 los casos de COVID-19 son el 7,5% menos en ellas, la diferencia en mortalidad es mucho mayor del 54,6%, que se mantiene en todos los niveles de altura de residencia (fig. 1D). El dimorfismo sexual en COVID-19 es hormonal, pues las mujeres tienen mayores niveles de estrógenos, lo que

hace tengan una más potente respuesta innata, celular y humoral, mayor número de células T reguladoras e inmunoglobulinas⁷, y que sus células inmunitarias exhiban una expresión 10 veces mayor de *toll-like-receptors* (TLR)⁸. La presencia de dos cromosomas X les da una respuesta inmune innata y adaptativa más fuerte a las infecciones virales⁹. El gen de la serina proteasa TMPRSS2, necesaria para el ingreso del virus¹⁰, aumenta tras la exposición a andrógenos¹¹, y como los varones expresan más ECA2 tienen una mayor susceptibilidad al SARS-CoV-2¹², lo que explicaría el que en el Perú las curvas de letalidad por regiones de residencia muestren una disminución conforme aumenta la altura pero que corriendo paralelas sea menor la de las mujeres (fig. 1D). Estamos ante dos caras de una misma moneda, pues es la menor disponibilidad de ECA2 en la altura y en las mujeres lo que causa una menor frecuencia y mortalidad entre pobladores de esas zonas y menor mortalidad entre las personas de sexo femenino (figs. A, C y D).

En una carta al editor de Pérez-Castilla¹³ se ha afirmado que no hemos considerado algunos puntos clave en nuestro artículo previo² en el que hallamos que en el Perú la altura de residencia está relacionada con una disminución de la tasa de infección y mortalidad por COVID-19. El primero es afirmar que, aunque no lo han mostrado, existe un menor número de pruebas diagnósticas de COVID-19 en la altura. Otro argumento que presentan es que en el Perú existe una brecha significativa entre el número real de casos y el número reportado por fuentes oficiales. Este escenario es una constante a nivel global¹⁴, con una brecha entre los casos y el reporte de los mismos. El siguiente es que la pandemia de COVID-19 en el Perú no tuvo el mismo comportamiento en todas las ciudades, lo cual es cierto, pero con el actual análisis que hemos hecho tomando todos los casos del 2020, cuando la pandemia en el Perú está en franca disminución desde noviembre, y se ha mantenido así en diciembre, esta diferencia en el momento de inicio y final en cada ciudad queda eliminada. Han argumentado que realizar un análisis con la ley de Farr proporciona suficiente información para refutar esta hipótesis, lo que los autores de la carta en contra de nuestros resultados no hacen, pues sólo presentan que las diferentes regiones estaban en diversos momentos de aceleración o desaceleración del COVID-19. La ley de Farr describe la dinámica de una epidemia basándose en la relación de 2 ratios¹⁵; y se desarrolló observando el incremento y decremento estacional de los casos de viruela en 1838-1839 aplicándola luego a la peste bovina de 1866. Se asume que el número de transmisiones por caso disminuye de forma constante en el tiempo y no incluye otros factores como la susceptibilidad poblacional, mecanismos de transmisión, políticas de salud pública y la complejidad del comportamiento humano que pueden modificar el número de reproducción en el curso de una epidemia¹⁶.

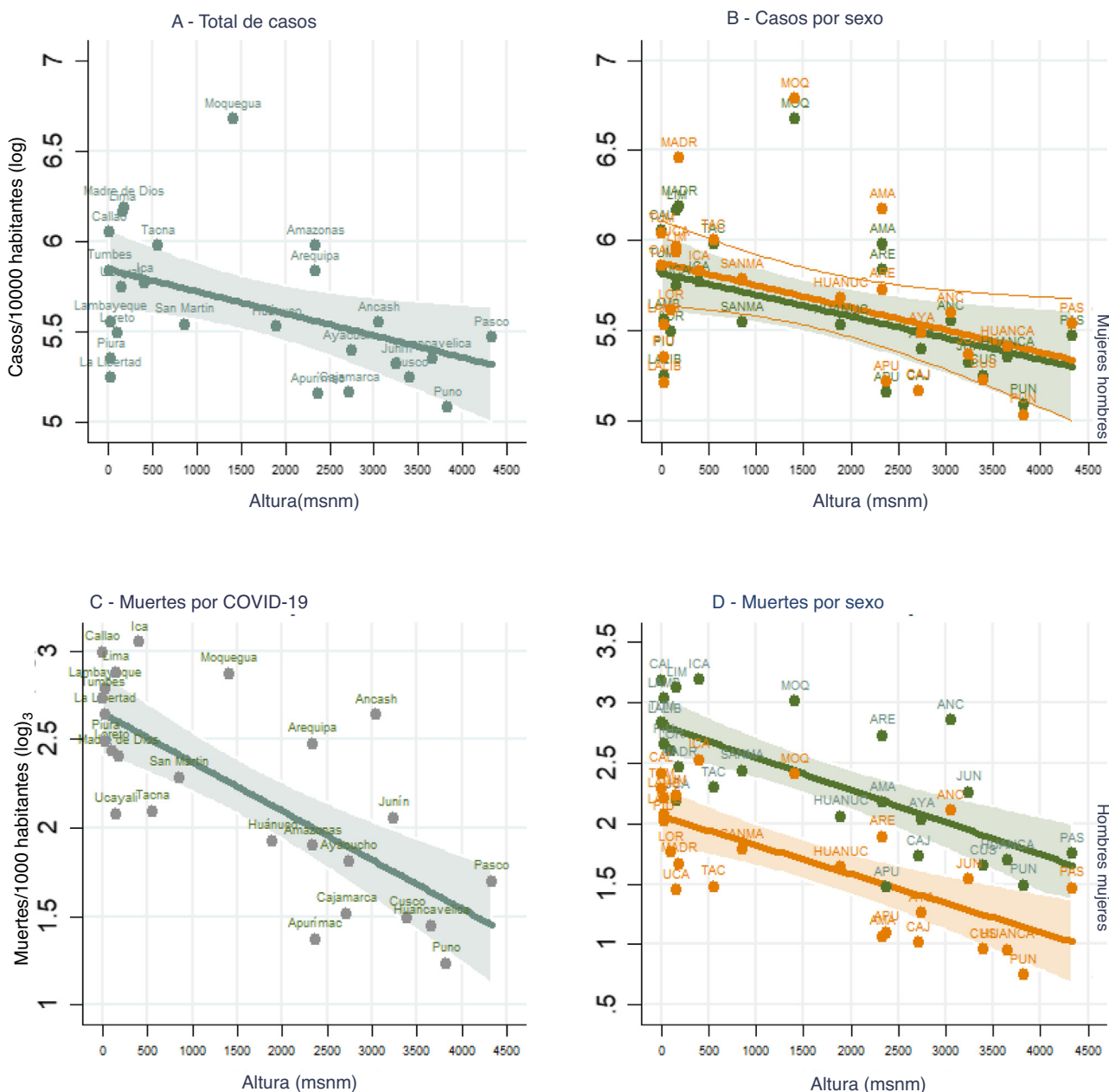


Figura 1. Casos COVID-19 del año 2020 por 10.000 habitantes: A) Según la altura de la región de residencia. B) Por sexo y altura de la región de residencia. Muertes por COVID-19: C) Según la altura de la región de residencia. D) Por sexo y altura de la región de residencia. Las tendencias de mortalidad según sexos y altura de residencia presentan diferencias significativas ($p < 0,05$).

El análisis en el Perú del COVID-19 durante el 2020 corrobora que en los residentes de altura su frecuencia y letalidad es menor. Que se deba al planteamiento de Arias-Reyes et al.⁴ de menor expresión de receptores ECA2 se apoya además en la menor letalidad en las mujeres para todas las alturas de residencia. Deben hacerse estudios en profundidad para confirmar lo planteado.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido financiación de ninguna entidad privada o estatal.

Bibliografía

1. Ministerio de Salud. Datos Abiertos Minsa y Gestión del Conocimiento en Covid-19 2020 [consultado 1 Feb 2020] Disponible en: <https://www.minsa.gob.pe/datosabiertos/>.

2. Accinelli RA, Leon-Abarca JA. At High Altitude COVID-19 Is Less Frequent: The Experience of Peru. Arch Bronconeumol. 2020;56:760–1.
3. Budge PJ, Griffin MR, Edwards KM, Williams JV, Verastegui H, Hartinger SM, et al. Impact of home environment interventions on the risk of influenza-associated ARI in Andean children: Observations from a prospective household-based cohort study. PLoS One. 2014;9:e91247.
4. Arias-Reyes C, Zubieta-DeUrioste N, Poma-Machicao L, Aliaga-Raduan F, Carvajal-Rodríguez F, Dutschmann M, et al. Does the pathogenesis of SARS-CoV-2 virus decrease at high-altitude? Respir Physiol Neurobiol. 2020;277:103443.
5. 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;103:2347–9.
6. Lin EM, Goren A, Wambier C. Letter to the Editor: Environmental Effects on Reported Infections and Death Rates of COVID-19 Across 91 Major Brazilian Cities. High Alt Med Biol. 2020;21:431–3.
7. Chanana N, Palma T, Sharma K, Kumar R, Graham BB, Pasha Q. Sex-derived attributes contributing to SARS-CoV-2 mortality. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2020;319:E562–7.

8. Scotland RS, Stables MJ, Madalli S, Watson P, Gilroy DW. Sex differences in resident immune cell phenotype underlie more efficient acute inflammatory responses in female mice. *Blood*. 2011;118:5918–27.
9. Ghosh S, Klein RS. Sex drives dimorphic immune responses to viral infections. *J Immunol*. 2017;198:1782–90.
10. Gkogkou E, Barnasas G, Vougas K, Trougakos IP. Expression profiling meta-analysis of ACE2 and TMPRSS2, the putative anti-inflammatory receptor and priming protease of SARS-CoV-2 in human cells, and identification of putative modulators. *Redox Biol*. 2020;36:101615.
11. Lin B, Ferguson C, White JT, Wang S, Vessella R, True LD, et al. Prostate-localized and androgen-regulated expression of the membrane-bound serine protease TMPRSS2. *Cancer Res*. 1999;59:4180–4.
12. Wei X, Xiao YT, Wang J, Chen R, Zhang W, Yang Y, et al. Sex differences in severity and mortality among patients with COVID-19: Evidence from pooled literature analysis and insights from integrated bioinformatic analysis. *arXiv preprint arXiv:2003.13547*. 2020.
13. Pérez Castilla J. High Altitude and COVID-19: A relationship difficult to assess. *Arch Bronconeumol*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2021.01.021>.
14. Krantz SG, Rao AS. Level of underreporting including underdiagnosis before the first peak of COVID-19 in various countries: Preliminary retrospective results based on wavelets and deterministic modelin. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41:857–9.
15. Pacheco-Barrios K, Cardenas-Rojas A, Giannoni-Luza S, Fregni F. COVID-19 pandemic and Farr's law: A global comparison and prediction of outbreak acceleration and deceleration rates. *PLoS One*. 2020;15:e0239175.
16. Santillana M, Tuite A, Nasserie T, Fine P, Champredon D, Chindelevitch L, et al. Relatedness of the incidence decay with exponential adjustment (IDEA) model «Farr's law» and SIR compartmental difference equation models. *Infect Dis Model*. 2018;3:1–2.

Roberto Alfonso Accinelli ^{a,b,c,*} y Juan Alonso Leon-Abarca ^a

^a *Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú*

^b *Hospital Cayetano Heredia, Lima, Perú*

^c *Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: roberto.accinelli@upch.pe (R.A. Accinelli).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.02.010>

0300-2896/ © 2021 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.