

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA**



**TESIS:**

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MORTALIDAD DE PACIENTES COVID-19 EN ÁREAS GEOGRÁFICAS DE GRAN ALTITUD Y MUY GRAN ALTITUD DE 2020 A 2022: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA”

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:**  
**MÉDICO CIRUJANO**

**AUTORA**

JIMENA DANIELA LOZANO NÚÑEZ

**ASESOR**

MC. NIELS VÍCTOR PACHECO BARRIOS

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5586-8251>

**CAJAMARCA - PERÚ**

**2023**

## **DEDICATORIA**

A Dios, por otorgarme el regalo de la vida y guiar mi camino.

A mis padres y mi hermana, con todo mi amor y cariño, por haberme forjado como la persona que soy, y por su apoyo incondicional a lo largo de toda mi vida.

## **AGRADECIMIENTO**

A mi asesor, por enseñarme con paciencia el verdadero significado de la ciencia.

A todas las personas, que de una u otra manera, hicieron que este estudio sea posible.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	5
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....	6
1.1. Definición y delimitación del problema .....	6
1.2. Formulación del problema .....	8
1.3. Objetivos .....	8
1.3.1. Objetivo general.....	8
1.3.2. Objetivos específicos.....	8
1.4. Justificación.....	8
1.5. Limitaciones.....	9
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....	10
2.1. Antecedentes.....	10
2.2. Bases teóricas.....	16
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.....	18
3.1. Protocolo y registro.....	18
3.2. Criterio de Elegibilidad .....	18
3.3. Fuentes de Información.....	19
3.4. Estrategia de Búsqueda .....	19
3.5. Selección de fuentes de evidencia.....	19
3.6. Proceso de extracción de datos e Ítems de los datos .....	19
3.7. Valoración crítica de las fuentes individuales de evidencia .....	20
3.8. Síntesis de resultados .....	20
CAPÍTULO IV: RESULTADOS .....	20
4.1. Asociación entre Altura y COVID-19: Mortalidad e Incidencia.....	21
4.2. Características Clínicas de los pacientes con COVID-19 en Altura.....	36
4.3. Características Laboratoriales de los pacientes con COVID-19 en Altura ...	36
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN.....	47
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES .....	49
FINANCIAMIENTO.....	50
CONFLICTO DE INTERÉS .....	50
CAPÍTULO VII: RECOMENDACIONES.....	51
CAPÍTULO VIII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	52
CAPÍTULO IX: ANEXOS.....	62

## ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

1	Figura 1. Flujograma PRISMA para la selección de artículos.....	23
2	Figura 2. Mapa de la distribución de publicación de artículos.....	24
3	Figura 3. Tipos de estudio incluidos en la revisión.....	25
4	Figura 4. Frecuencia del riesgo de sesgo en las publicaciones seleccionadas.....	26
5	Tabla 1. Características de los estudios incluidos.....	27
6	Tabla 2. Estudios que reportan la relación entre altura y COVID-19.....	32
7	Tabla 3. Estudios que reportan incidencia y mortalidad en altura.....	33
8	Figura 5. Meta-análisis de la incidencia de COVID-19 en altura.....	34
9	Figura 6. Meta-análisis de la tasa de mortalidad por COVID-19 en altura.....	36
10	Tabla 4. Estudios que reportan características clínicas en altura.....	37
11	Figura 7. Mapa de calor de los porcentajes de síntomas clínicos de COVID-19 en altura.....	38
12	Figura 8. Forest plot de la frecuencia de fatiga en altura.....	39
13	Figura 9. Forest plot de la frecuencia de fiebre en altura.....	40
14	Figura 10. Forest plot de la frecuencia de disnea en altura.....	41
15	Figura 11. Forest plot de la frecuencia de tos en altura.....	42
16	Figura 12. Forest plot de la frecuencia de dolor de garganta en altura.....	43
17	Figura 13. Forest plot de la frecuencia de congestión nasal en altura.....	44
18	Tabla 5. Estudios que reportan características laboratoriales de COVID-19 en altura.....	45



## **RESUMEN**

**Introducción:** La relación entre las adaptaciones fisiológicas a la altura y la infección por SARS-CoV-2 aún no está clara. En el esfuerzo de poder responder a esta pregunta, múltiples autores han realizado diferentes estudios y análisis para encontrar una respuesta satisfactoria con resultados ambiguos y contrastados. Por esta razón realizamos una revisión sistemática con metaanálisis sobre el efecto de la altura en la mortalidad, incidencia y características clínicas y laboratoriales del COVID-19 para evaluar la evidencia disponible.

**Metodología:** Bases de datos electrónicas (PubMed/Medline, Scopus, Scielo, Lilacs, Embase) fueron revisadas usando los términos: ‘COVID-19’, ‘SARS-CoV-2’, ‘Coronavirus-19’ ‘High altitude’, ‘morbidity’, ‘mortality’, ‘clinical characteristics’. El procedimiento de la revisión se adhirió a las prácticas sugeridas por la guía PRISMA, iniciando la selección a título y resumen, luego a texto completo; ambos procedimientos realizados usando la aplicación web Rayyan, de forma duplicada e independiente. La extracción se realizó usando Microsoft Excel 365, y el análisis estadístico se realizó usando el Software STATA 17. Los metaanálisis se realizaron usando los modelos de efectos aleatorios y la valoración del riesgo de sesgo se realizó usando el score Newcastle Ottawa para estudios observacionales (transversales y estudios de cohorte/casos controles).

**Resultados:** La estrategia de búsqueda obtuvo 314 artículos, de los cuales fueron seleccionados 54 artículos. Los 54 estudios fueron 7 cartas al editor, 2 series de caso, 3 cohortes prospectivas, 8 cohortes retrospectivas, 1 estudios ecológicos y 32 estudios transversales. La mayoría de los artículos (34 artículos) tuvieron un alto riesgo de sesgo y de estos, 18 fueron publicados en Perú. La incidencia combinada de COVID-19 en altura fue de 36.2% y la tasa de mortalidad combinada en altura fue de 16.9%. Un total de 15 artículos reportaron una correlación significativa entre mortalidad y COVID-19. Las características clínicas del COVID-19 en altura más reportadas fueron la fiebre (44.7%) y la tos (48.7%).

Respecto a las características laboratoriales del COVID-19 en altura, no se encontró correlación significativa entre la carga viral en altura y no altura.

**Discusión:** La mayoría de los estudios encontrados sugieren un rol protector de la altura con respecto a la mortalidad por COVID-19, después de controlar para factores como sexo, densidad poblacional, y migración. Sin embargo, es necesario tomar con precaución la afirmación anterior debido al alto riesgo de sesgo de los estudios incluidos. La mayor diferencia de las características clínicas en zonas de altura es la mayor frecuencia de fiebre. Las características laboratoriales no presentaron diferencias entre zonas de altura y no altura.

**Conclusión:** La altura se perfila como un factor protector para la mortalidad por COVID-19, sin embargo, es necesario tomar con precaución esta afirmación debido al alto riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

**Palabras clave:** “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “Altura”, “Gran altitud”



## **ABSTRACT**

**Introduction:** The relationship between physiological adaptations to altitude and SARS-CoV-2 infection is still unclear. In an effort to answer this question, multiple authors have conducted different studies and analyses to find a satisfactory answer with ambiguous and contrasting results. For this reason, we conducted a systematic review with meta-analysis on the effect of altitude on mortality, incidence, clinical and laboratory characteristics of COVID-19 to evaluate the available evidence.

**Methodology:** Electronic databases (PubMed/Medline, Scopus, Scielo, Lilacs, Embase) were reviewed using the terms: 'COVID-19', 'SARS-CoV-2', 'Coronavirus-19', 'High altitude', 'morbidity', 'mortality', 'clinical characteristics'. The review process adhered to the practices suggested by the PRISMA guideline, starting with title and abstract selection, then full-text selection; both procedures were performed using the Rayyan web application, in duplicate and independently. Extraction was performed using Microsoft Excel 365, and statistical analysis was performed using STATA 17 software. Meta-analyses were performed using random-effects models and risk of bias assessment was performed using the Newcastle Ottawa scale for observational studies (cross-sectional and cohort/case-control studies).

**Results:** The search strategy obtained 314 articles, of which 54 were selected. The 54 studies included 7 editorials, 2 case series, 3 prospective cohorts, 8 retrospective cohorts, 1 ecological study, and 32 cross-sectional studies. Most articles (34 articles) had a high risk of bias, and of these, 18 were published in Peru. The combined incidence of COVID-19 at high altitude was 36.2% and the combined mortality rate at high altitude was 16.9%. A total of 15 articles reported a significant correlation between mortality and COVID-19. The most reported clinical characteristics of COVID-19 at high altitude were fever (44.7%) and cough (48.7%). Regarding the laboratory characteristics of COVID-19 at high altitude, no significant correlation was found between viral load at high altitude and non-high altitude.

**Discussion:** Most of the studies found suggest a protective role of altitude with respect to mortality from COVID-19, after controlling for factors such as sex, population density, and migration. However, caution must be taken with the above statement due to the high risk of bias of the included studies. The biggest difference in clinical characteristics in high altitude areas is the higher frequency of fever. Laboratory characteristics did not show differences between high and non-high-altitude areas.

**Conclusion:** Altitude is emerging as a protective factor for mortality from COVID-19, however, caution must be taken with this statement due to the high risk of bias of the included studies.

**Keywords:** “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “Altitude”, “High altitude”

## INTRODUCCIÓN

Desde el 2020, la COVID-19 se ha diseminado rápidamente por varios países y se ha convertido en una emergencia de salud pública (1). Latinoamérica fue una de las regiones más afectadas (2), pues representó un total de 15% de los casos y 28% de las muertes a nivel mundial. A ese gran número de afectados en Latinoamérica, también se sumaron las problemáticas sociales y la gran variabilidad ambiental (2). En consecuencia, se han realizado diversos estudios internacionales y nacionales para determinar la relación entre la altitud y la mortalidad por COVID-19. Por ejemplo, Rodríguez Lima y colaboradores (3) realizaron un estudio de cohortes realizado en Colombia, donde encontró que la edad avanzada, el bajo cociente S/F y la LDH alta al ingreso fueron predictores de mortalidad. En Arabia Saudita, Abdelsalam y colaboradores (4) identificaron que la edad y una alta puntuación de comorbilidad de Charlson se asociaron con un mayor número de admisiones y mortalidad en la UCI entre los pacientes con COVID-19. Otro estudio retrospectivo (5), que analizó los datos a nivel de población sobre muertes por COVID-19 en los EE. UU. y México mostró que la altitud se asocia con la mortalidad por COVID-19 en hombres menores de 65 años. En Perú, se realizaron estudios que presentaron resultados contradictorios sobre la relación entre la altitud y la mortalidad por COVID-19. Mientras que un estudio analítico ecológico (6) encontró que la altura tuvo un efecto protector en los casos y la tasa de mortalidad, otro estudio transversal (7) no encontró una asociación consistente entre vivir en mayores altitudes y la tasa de mortalidad total. Debido a esto, es necesario una revisión sistemática de la literatura que pueda esclarecer el efecto de la altura en la incidencia y mortalidad del COVID-19.

# **CAPÍTULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

## **1.1. Definición y delimitación del problema**

La COVID-19 se ha diseminado rápidamente por varios países y se ha convertido en una emergencia de salud pública. El 11 de marzo del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró una pandemia. De acuerdo con el repositorio de datos del COVID-19 de la universidad de John Hopkins (1), hasta noviembre del 2022, el COVID-19 ha dejado un aproximado de seis millones sesenta y dos mil muertos y seiscientos treinta y ocho millones de casos confirmados, afectando alrededor de más del doce por ciento de la población mundial.

En Latinoamérica, el COVID-19 tuvo un impacto sanitario y socioeconómico mayor en comparación con los países de altos ingresos, obteniendo un aproximado de dos millones ochocientos sesenta y dos mil muertos y un total de ciento ochenta y tres millones de personas infectadas (1). De acuerdo con Schwalb (2), Latinoamérica “enfrentó un número inigualable de casos y muertes”, pues representó un total de 15% de los casos y 28% de las muertes a nivel mundial. A pesar de la llegada tardía del SARS-CoV-2 al continente americano, la enfermedad constituyó una crisis humanitaria para la región. Se han propuesto múltiples factores que empeoraron la crisis sanitaria, incluyendo el bajo financiamiento de parte de los gobiernos al sector salud, la fragilidad de los sistemas de salud, la poca preparación de respuesta ante pandemias y las inequidades sociales.

En el Perú, para noviembre del 2022, se han reportado un aproximado de cuatro millones de casos, siendo de estos un estimado de doscientos diecisiete mil de pacientes fallecidos. De acuerdo con Schwalb y Seas (8), a pesar de las medidas

tempranas realizadas por el gobierno peruano, las consecuencias fueron importantes a nivel sanitario y socioeconómico. Un punto importante a considerar en el análisis del impacto del COVID-19 en Perú es su diversidad geográfica (9), pues algunos autores consideran que el clima y las adaptaciones climáticas del ser humano pueden estar asociadas a diferentes efectos en la morbilidad y mortalidad.

Las primeras investigaciones sobre SARS-CoV-2 intentaron caracterizar la historia natural de la enfermedad, y han ido evolucionando de acuerdo a las variantes presentes del virus. Según Fu y colaboradores (10), el período de incubación promedio es de 6,4 días y los síntomas de presentación suelen incluir fiebre, tos, disnea, mialgia o fatiga. Mientras que la mayoría de los pacientes tienden a tener una enfermedad leve, una minoría de los pacientes desarrollan hipoxia severa que requiere hospitalización y ventilación mecánica.

La proteína S del SARS-CoV-2 utiliza la ECA2 para el ingreso celular. En el músculo liso de la arteria pulmonar, la expresión de la proteína ECA y ECA2 se ve aumentada por múltiples factores, siendo una de ellas la sobreexpresión del factor 1 de transcripción inducible por hipoxia (HIF1) (11). En condiciones de hipoxia, la producción de HIF1 es incrementada. Este incremento tiene por efecto el aumento de la ECA y la estimulación de la expresión de angiotensina II (AT2), la que regula a los receptores AT1. Estos efectos conjuntos se traducen en una menor expresión de ECA2. Menos receptores ECA2 explicarían la disminución de la incidencia de COVID-19 en poblaciones de altura, así como el decremento de mortalidad, debido a una menor carga viral consecuencia de la disminución del ECA2. Además, la hipoxia hipobárica incrementa la eritropoyetina (EPO), hormona que puede

disminuir la inflamación por shock séptico y mejora la lesión microvascular endotoxémica. Estos mecanismos podrían explicar por qué los pacientes con COVID-19 fallecen menos en la altura (12).

## **1.2. Formulación del problema**

¿Cuáles son las características clínicas y la mortalidad de los pacientes COVID-19 en áreas geográficas gran altitud y muy gran altitud de 2020 a 2022?

## **1.3. Objetivos**

### **1.3.1. Objetivo general**

Determinar las características clínicas y la mortalidad de pacientes COVID-19 en áreas geográficas de gran altitud y muy gran altitud de 2020 a 2022

### **1.3.2. Objetivos específicos**

- Determinar cuáles son las características clínicas de los pacientes COVID-19 en áreas geográficas de gran altitud y muy gran altitud de 2020 a 2022 a través de una revisión sistemática
- Determinar la mortalidad de pacientes COVID-19 en áreas geográficas de gran altitud y muy gran altitud de 2020 a 2022 a través de una revisión sistemática

## **1.4. Justificación**

La evidencia actual respecto a la asociación entre COVID-19 y altura, presenta resultados mixtos y no nos permite determinar con claridad si la hipoxemia hipobárica puede prevenir, tratar o agravar la infección por COVID-19. El presente estudio nos permite conocer más, y evaluar el comportamiento de las características

clínicas y mortalidad de pacientes covid-19 en áreas geográficas de gran altitud y muy gran altitud a nivel mundial, información valiosa para futuras intervenciones políticas y sanitarias en diversas regiones de altura, como Cajamarca.

Con esta revisión sistemática podremos clarificar el panorama de la evidencia actual respecto al efecto de la altura en la COVID-19, información que será de gran utilidad tanto en el entendimiento de la enfermedad, así como la realización de futuras investigaciones que evalúen el tratamiento y rehabilitación de los pacientes con COVID-19 en regiones de gran y muy gran altitud. Además, es posible que los mecanismos de adaptabilidad a la altura estén asociados con los mecanismos reparadores en el periodo de convalecencia. Por esta razón, es imperativo tener definido el efecto de la altura en la enfermedad aguda del COVID-19.

Debido a la incertidumbre en relación al efecto de la altura sobre la COVID 19, se plantea una revisión sistemática, estudio con el más alto nivel de evidencia, que nos facilitará sintetizar la información obtenida de una búsqueda extensa, evaluando la validez o el riesgo de sesgo de cada artículo seleccionado. Además, nos permitirá replicar estudios en poblaciones de interés y verificar la validez de la información, a través de la metodología utilizada.

### **1.5. Limitaciones**

El presente estudio busca describir las características clínicas y la mortalidad del COVID-19 en altura mediante una revisión sistemática de la literatura. Las posibles limitaciones incluyen el sesgo de publicación, pues es posible que muchos estudios de interés estén presentes en la literatura gris (p.e. tesis, informes y boletines no indexados en bases de datos) y por lo tanto no sean accesibles. Otra posible limitación

relacionada es la heterogeneidad de los datos encontrados, que puede dificultar la síntesis de los resultados así como la combinación de estos mediante métodos meta-analíticos. Finalmente, otra posible limitación es el idioma. En este estudio abordaremos artículos publicados en inglés y español, excluyendo cualquier otro idioma (p.e. chino), lo cual puede limitar en cierto grado la cantidad de estudios encontrados.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1. Antecedentes**

#### **Internacionales**

Rodríguez Lima y colaboradores (3) realizaron un estudio de cohorte que tuvo como objetivo describir las características clínicas y la mortalidad de los pacientes con COVID-19 atendidos en un hospital de alta complejidad en Bogotá, Colombia, a 2640 msnm. Incluyó a 5161 pacientes con infección confirmada por COVID-19 del 19 de marzo de 2020 al 30 de abril de 2021. La mediana de edad de la cohorte fue de 66 años (rango intercuartil (RIC) 53-77), con 1305 pacientes que fallecieron (25 %) y 3856 sobrevivieron (75 %). La unidad de cuidados intensivos (UCI) recibió 1223 pacientes (24%). De 898 pacientes que recibieron IMV, 613 (68%) fallecieron. La relación entre la presión arterial de oxígeno parcial ( $PaO_2$ ) y la fracción inspirada de oxígeno ( $FiO_2$ ), o la relación P/F, al ingreso en la UCI fue de 105 (IQR 77-146) y 137 (IQR 91-199) en los fallecidos y sobrevivientes, respectivamente. El modelo CART mostró que la necesidad de VMI, edad mayor a 79 años, relación de saturación de oxígeno ( $SaO_2$ ) a  $FiO_2$ , o relación S/F, menor a 259, y lactato deshidrogenasa (LDH) mayor a 617 U/ L al ingreso se asociaron con una mayor probabilidad de muerte. Concluyendo así,



que la mortalidad al alta hospitalaria fue del 25%. La edad avanzada, el cociente S/F bajo y la LDH alta al ingreso fueron predictores de mortalidad.

Abdelsalam y colaboradores (4) hicieron un estudio retrospectivo observacional sobre un total de 760 casos de COVID-19 confirmados por laboratorio entre abril y septiembre de 2020 en Taif, Arabia Saudita. Todos los pacientes tenían al menos 18 años y habían confirmado resultados positivos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para COVID-19. La edad y una puntuación alta de comorbilidad de Charlson se asociaron con un mayor número de admisiones y mortalidad en la unidad de cuidados intensivos (UCI) entre los pacientes con COVID-19. Estos ingresos en UCI y muertes se encontraron principalmente en pacientes con comorbilidades. Las tasas de leucocitosis, neutrofilia, dímero D alto, ferritina y proteína C reactiva (PCR) altamente sensible fueron significativamente más altas en los pacientes de la UCI. La PCR fue el más independiente de los biomarcadores de laboratorio que se encontró que son predictores potenciales de muerte. Los pacientes con COVID-19 que viven a mayor altitud desarrollaron una forma menos grave de la enfermedad y tuvieron una tasa de mortalidad más baja, en comparación con los sujetos equivalentes que viven al nivel del mar.

Orison O. Woolcott y Richard N. Bergman (5) desarrollaron un análisis retrospectivo de datos a nivel de población sobre muertes por COVID-19 en los Estados Unidos (1016 condados) y México (567 municipios). Se realizó un análisis de regresión de Poisson de modelo mixto de la asociación entre la altitud y la mortalidad por COVID-19 utilizando datos a nivel individual de 40 168

sujetos mexicanos con COVID-19, ajustando por múltiples covariables. Se obtuvo como resultados que, entre el 20 de enero y el 13 de abril de 2020, las tasas de mortalidad fueron más altas en los condados de EE. UU. ubicados a una altura de  $\geq 2000$  m frente a los ubicados a  $< 1500$  m (12,3 frente a 3,2 por 100 000;  $p < 0,001$ ). En México, entre el 13 de marzo y el 13 de mayo de 2020, las tasas de mortalidad fueron más altas en los municipios ubicados a  $\geq 2000$  m versus los ubicados a  $< 1500$  m (5.3 vs 3.9 por 100 000;  $p < 0.001$ ). Entre los sujetos mexicanos menores de 65 años, el riesgo de muerte fue un 36 % mayor en los que vivían a  $\geq 2000$  m frente a los que vivían a  $< 1500$  m (tasa de incidencia ajustada [TIR]: 1,36; intervalo de confianza [IC del 95 %], 1,05 –1,78;  $p = 0,022$ ). Entre los hombres mexicanos, el riesgo de muerte fue 31 % mayor a  $\geq 2000$  m versus a  $< 1500$  m (IRR ajustada: 1,31; IC 95 %, 1,03–1,66;  $p = 0,025$ ). No se encontró asociación entre la altitud y la mortalidad por COVID-19 entre mujeres mexicanas o entre sujetos mexicanos de 65 años o más. Por ende, el estudio demuestra que la altitud se asocia con la mortalidad por COVID-19 en hombres menores de 65 años.

Hanxiao Chen y colaboradores (13) hicieron un estudio de cohorte retrospectivo sobre las características de los casos de COVID-19 confirmados por laboratorio en la prefectura autónoma tibetana y qiang de Ngawa de Sichuan del 1 de febrero de 2020 al 2 de marzo de 2020. Se observó que Cuatro (6,0%) pacientes fueron categorizados como casos graves; 39 (58,2%) fueron casos no graves y 24 (35,8%) fueron casos asintomáticos. Un total de 46 (68,7 %) pacientes se asociaron con eventos de infección grupal en este estudio. Los síntomas más comunes fueron tos, producción de esputo, disnea, fatiga o mialgia, y dolor de

cabeza Siete (10,4%) pacientes presentaron leucopenia y 20 (29,9%) pacientes presentaron linfopenia. Los recuentos de linfocitos y las proporciones de neutrófilos a linfocitos (NPR) fueron diferentes entre los tres grupos. En total, 14 (20,9%) pacientes tenían trombocitopenia y los tiempos de protrombina (PT) y los niveles de fibrinógeno diferían entre los grupos. También encontramos diferencias significativas en los niveles de sodio, cloruro y calcio entre los tres grupos. La terapia antiviral no condujo a eventos adversos obvios ni acortó la duración de las pruebas de ácido nucleico positivas iniciales a las posteriores negativas. La edad avanzada, la hipertensión, el recuento elevado de neutrófilos, la proporción de neutrófilos a linfocitos, los niveles de fibrinógeno y lactato deshidrogenasa se identificaron como factores de riesgo independientes para los casos sintomáticos de COVID-19. En conclusión, los síntomas de los pacientes en zonas de gran altitud fueron leves, y alrededor de un tercio eran asintomáticos.

### **Nacionales**

Laura Nicolaou y colaboradores (14) utilizaron datos administrativos de 196 provincias ubicadas a diferentes altitudes (desde el nivel del mar hasta 4373 m), realizando un análisis en dos etapas de las muertes por COVID-19 entre el 19 de marzo y el 31 de diciembre de 2020, la primera ola de Perú. Se registraron 93 528 muertes por COVID-19 (edad promedio 66,5 años, 64,5 % hombres) para una mortalidad acumulada de 272,5 por 100 000 habitantes entre el 19 de marzo y el 31 de diciembre de 2020. No se encontró una tendencia monótona consistente entre vivir en mayores altitudes y tasa de mortalidad total estimada para provincias a 500 – 1000 m (-12,1 muertes por 100 000 habitantes por 100 m, intervalo de confianza familiar del 95 % -27,7 a 3,5) o > 1000 m (-0,3, -2,7 a

2,0). Tampoco se encontró tendencias monótonas consistentes para el inicio, el pico y la duración de la primera ola más allá de los primeros 500 m. Los hallazgos sugieren que vivir a gran altura puede no conferir un menor riesgo de muerte por COVID-19.

Valeria Castillo y colaboradores (6) realizaron un estudio analítico ecológico que utilizó data abierta poblacional y relacionada al COVID-19. Se utilizaron estadísticas de correlación y modelo de regresión lineal para explorar la relación entre las diferentes altitudes a nivel distrital con respecto a casos, mortalidad y letalidad por COVID-19 utilizando variables poblacionales relevantes para reducir el sesgo de confusión en el estudio. Tuvo como objetivo evaluar la relación que existe entre la altitud y la mortalidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2 desde el 6 de marzo del 2020 hasta el 28 de febrero del 2022. Se encontró que por cada 500 msnm más de altura, la mortalidad disminuyó en 5.82 % y los casos confirmados en 4.16 %. Por cada grado de cercanía al ecuador, la mortalidad disminuyó en 1.54 % y 0.63 % en la segunda y tercera ola; y los casos, en 2.03 % en la tercera ola. Por cada mil habitantes/km<sup>2</sup>, la mortalidad aumentó en 1.074 %. El aumento del porcentaje de pobreza extrema a nivel distrital estuvo relacionado a una disminución de la mortalidad de 1.056 %. Por lo tanto, la altura tuvo un efecto protector en los casos y la tasa de mortalidad por COVID-19 en el Perú.

Aníbal Díaz-Lazo y colaboradores (15) desarrollaron un estudio de diseño observacional, transversal y analítico realizado en el Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo, Perú, ubicado a 3250 m s. n. m. La población estaba

conformada por 2248 personas. La población con diagnóstico de COVID-19 fue de 760 pacientes (100,00 %). De ellos, los hombres fueron los más afectados con el 62,36 % (474 personas). El promedio de edad fue de 49 años (rango: 15 a 95) y el mayor número de casos se encontró en el grupo etario de 40 a 59 años (38,82 %), sobre todo entre las amas de casa (21,44 %) y los comerciantes (19,21 %). Los síntomas más comunes de la COVID-19 fueron tos (70,26 %), malestar general (57,63 %), dificultad respiratoria (48,81 %), fiebre (48,15 %) y dolor de garganta (44,21 %). Entre las comorbilidades más frecuentes encontramos obesidad (4,47 %), diabetes mellitus (2,76 %) e hipertensión arterial (1,31 %). El 51,71 % de los pacientes requirió hospitalización y la frecuencia de letalidad fue de 14,21 %. Los factores asociados a un riesgo de mortalidad fueron la edad de 60 años a más (OR = 4,74; IC 95%: 2,94-7,65; p = 0,000), la dificultad respiratoria (OR = 2,38; IC 95%: 1,42-3,99; p = 0,001) y el uso de ventilación mecánica (OR = 8,75; IC95%: 4,45-17,22; p = 0,000). Se concluyó que, la COVID-19 afecta con mayor frecuencia a la población adulta. La tos y el malestar general fueron los síntomas más comunes, mientras que la edad avanzada, la disnea y el uso de ventilación mecánica se asociaron a mayor riesgo de letalidad.

Timothy Thomson y colaboradores (7) hicieron un análisis de conjuntos de datos disponibles públicamente, estratificados por altitud y localización geográfica. Además, pruebas de correlación de las tasas de casos y muertes por COVID-19 con la prevalencia de comorbilidades en la población. Se observó un fuerte efecto protector de la altitud frente a la mortalidad por COVID-19 en poblaciones ubicadas por encima de los 2.500 m. Se brindó evidencia de que la migración interna a través de una ruta terrestre específica es un factor importante que anula

progresivamente la protección contra COVID-19 que brinda la gran altitud. Esta protección es independiente de los índices de pobreza y está inversamente correlacionada con la prevalencia de hipertensión e hipercolesterolemia. La adaptación a largo plazo a la residencia a gran altura puede ser el tercer factor protector general de la gravedad y muerte por COVID-19, después de la edad joven y el sexo femenino. Los rasgos adaptativos multisistémicos o los procesos de aclimatación en respuesta a la hipoxia hipobárica crónica pueden explicar el aparente efecto protector de la gran altura frente a la muerte por COVID-19.

## **2.2. Bases teóricas**

### **COVID-19**

El virus SARS-CoV-2, produce la enfermedad COVID-19. Identificado por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019 y en marzo de 2020 fue declarado pandemia. Estructuralmente, el SARS-CoV-2 contiene cuatro proteínas estructurales, incluida la espiga (S), la envoltura (E), la membrana (M) y la nucleocápside (N). Además, estas proteínas comparten una gran similitud de secuencia con las del SARS-CoV y el MERS-CoV (16). El virus SARS-CoV-2 se transmite de persona a persona, a través de gotitas respiratorias que se producen cuando el paciente tose, estornuda o habla. Se ha visto que estas gotitas no viajan más de dos metros. También puede haber contagio al tocar superficies contaminadas y pasarse las manos por la boca, nariz u ojos. Existen informes de contagio por virus que se mantienen en el aire en suspensión, por minutos u horas, en espacios mal ventilados (17).

### **Características clínicas**

La mayoría de los pacientes experimentaron una enfermedad respiratoria de leve a moderada y se recuperarán sin requerir un tratamiento especial. Sin embargo, algunos enfermaron gravemente y requerirán atención médica. Los adultos mayores y los que padecen comorbilidades, como enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades respiratorias crónicas o cáncer, tienen más probabilidades de desarrollar una enfermedad grave. Se ha evidenciado que los síntomas clínicos ocurren con mayor frecuencia entre los días 4 y 5 desde la exposición; sin embargo, los estudios han demostrado que el período de incubación puede durar hasta 14 días. La tos, las mialgias y el dolor de cabeza son los síntomas más comunes. Otras características, como diarrea, dolor de garganta y anomalías en el olfato o el gusto, también se han descrito. Los síntomas leves de las vías respiratorias superiores (p. ej., congestión nasal, estornudos) parecen ser más frecuentes con las variantes Delta y Omicron. La neumonía es la manifestación grave más frecuente de la infección y se caracteriza principalmente por fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales en las imágenes de tórax (18). La disnea parece ser el síntoma mejor relacionado con la gravedad de la enfermedad. También se han reportado complicaciones cardíacas como arritmias y lesiones cardíacas, complicaciones tromboembólicas, trastornos de coagulación, y síntomas neurológicos con menos frecuencia.

### **Mortalidad**

El Instituto Nacional de Cáncer define mortalidad como la cualidad o el estado de mortal (destinado a morir). En el campo de la medicina, este término también se usa para la tasa de muertes, tasa de mortalidad o el número de defunciones en

cierto grupo de personas en determinado período. Es posible notificar la mortalidad de personas con cierta enfermedad, que viven en un área del país o que son de determinado sexo, edad o grupo étnico.

### **Altura**

Según la Sociedad Internacional de Medicina de Montaña, la altitud se clasifica en: regiones de gran altitud (1500 a 3500 msnm), muy gran altitud (3500 a 5500 msnm) y extrema altitud (55000 msnm a más) (19).

## **CAPÍTULO III: METODOLOGÍA**

### **3.1. Protocolo y registro**

La presente revisión usará la guía de PRISMA para reportar la información. El protocolo está registrado en PROSPERO con el código de registro CRD42018096553, el cual puede ser revisado a través de su plataforma.

### **3.2. Criterio de Elegibilidad**

Los criterios de inclusión incluyen artículos observacionales, series de casos y casos clínicos que describan y analicen características clínicas y mortalidad de pacientes COVID-19 en áreas geográficas de gran altitud y muy gran altitud. Los artículos incluidos serán desde el 2020 a la actualidad, en inglés y español, publicados en revistas indexadas o en estado de pre-impresión. Los criterios de exclusión serán estudios de revisión o ensayo clínicos y cualquier estudio en pacientes de gran altitud que no incluya la información de interés.



### **3.3. Fuentes de Información**

La búsqueda será realizada en PubMed/Medline, Scopus, Embase, Scielo, Lilacs. La estrategia de búsqueda será adaptada para cada base de datos. También se revisarán las referencias de los artículos seleccionados.

### **3.4. Estrategia de Búsqueda**

La estrategia de búsqueda incluirá los siguientes términos: ‘COVID-19’, ‘SARS-CoV-2’, ‘Coronavirus-19’ ‘High altitude’, ‘morbidity’, ‘mortality’, ‘clinical characteristics’. La versión extensa de la búsqueda está descrita en la sección de anexos.

### **3.5. Selección de fuentes de evidencia**

Los artículos extraídos de las bases de datos serán colocados en una aplicación Web llamada Rayyan. Primero realizaremos una selección a título y resumen de la extracción, por dos revisores independientemente. Cualquier incongruencia será resuelta primero por un acuerdo entre los dos revisores, de no llegar a consenso, la incongruencia será resuelta por un tercer revisor. Posteriormente, los artículos seleccionados a título y resumen serán revisados a texto completo por duplicado, siguiendo el mismo proceso mencionado anteriormente para resolver incongruencias. Finalmente, los artículos seleccionados serán los elegibles para la extracción de datos. Este proceso será resumido con el Flujograma PRISMA.

### **3.6. Proceso de extracción de datos e Ítems de los datos**

Los datos serán extraídos usando una tabla de extracción creada en Microsoft Excel calibrada previamente en una extracción de prueba. Los datos serán divididos dependiendo de los datos generales (p.e. fecha de publicación, autores, nombre del

artículo), metodología (e.g tipo de estudio, fechas de recolección de datos), características de la población estudiada (p.e. edad, sexo, ocupación, nivel de educación) y resultados de interés (p.e. características clínicas, mortalidad).

### **3.7. Valoración crítica de las fuentes individuales de evidencia**

Para evaluar el riesgo de sesgo usaremos la herramienta New-Castle Ottawa para estudios observacionales. La herramienta New-Castle Ottawa consta de 3 secciones divididas en 3 ítems cada una, por lo tanto, son 9 ítems a evaluar. Se asignará un puntaje de acuerdo a esta herramienta para determinar si son de bajo, mediano o alto riesgo. Para el caso de reportes de caso y series de caso, no evaluaremos el riesgo de sesgo.

### **3.8. Síntesis de resultados**

Las variables extraídas serán categorizadas y sintetizadas de acuerdo a un análisis cualitativo. Reportaremos las frecuencias y porcentajes de cada variable categórica, y usaremos medidas de tendencia central para resumir las variables cuantitativas. El análisis cualitativo será basado en nuestros resultados principales (morbilidad, mortalidad y características clínicas). Usaremos tablas para resumir las características de los estudios incluidos.

## **CAPÍTULO IV: RESULTADOS**

La estrategia de búsqueda obtuvo un total de 314 artículos. Luego de eliminar los artículos duplicados, obtuvimos un total de 182 artículos, los cuales fueron evaluados a título y resumen por duplicado. De los 182 artículos, 85 fueron seleccionados para evaluar a texto completo por duplicado y de forma independiente. Finalmente, el número final de artículos

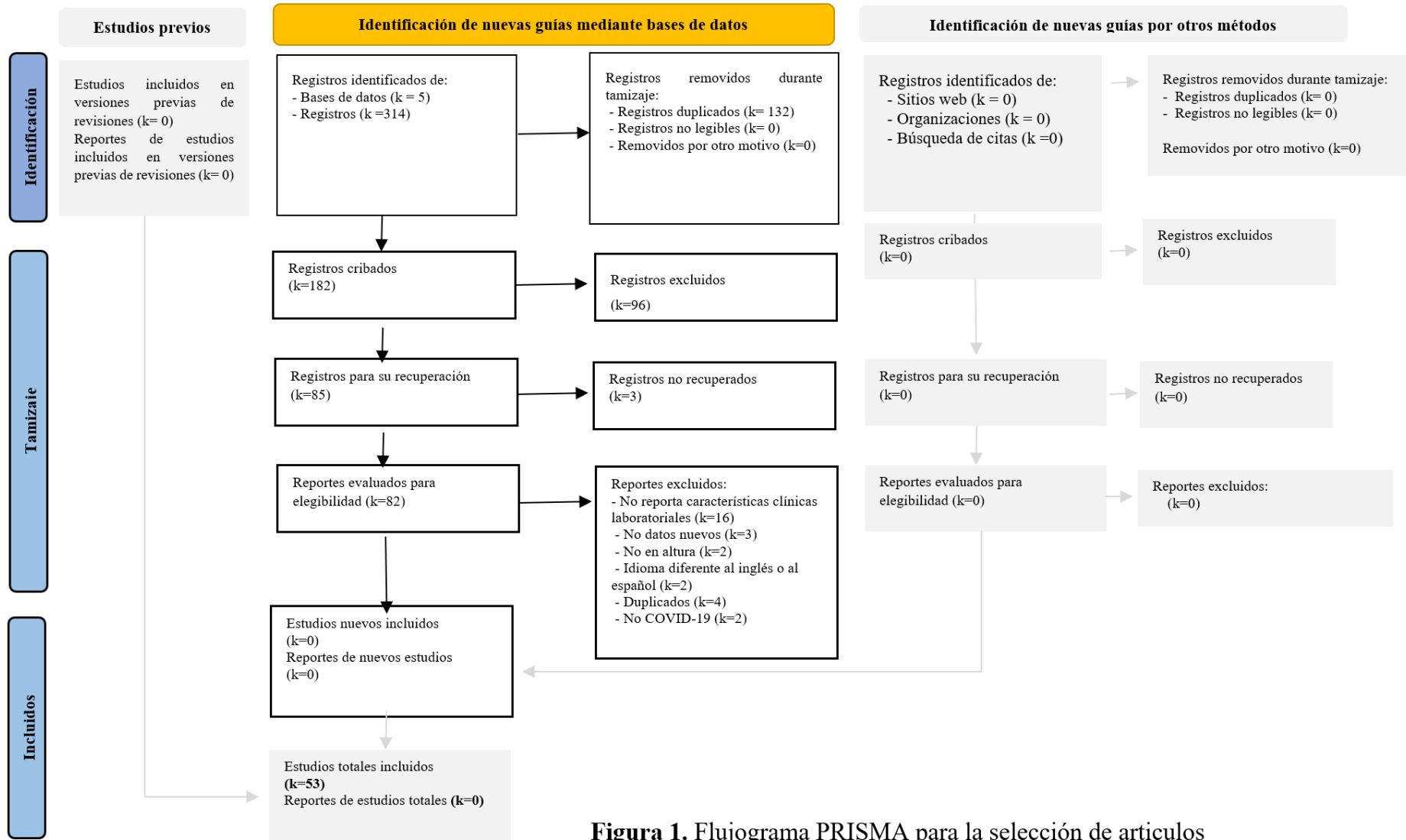
incluidos fue de 54 artículos. El proceso de selección anteriormente mencionado es descrito gráficamente en el flujograma PRISMA (Figura 1). De los 54 artículos incluidos, 7 fueron cartas al editor, 2 series de caso, 3 estudios de cohorte prospectivas, 8 estudios de cohorte retrospectivas, 1 estudios ecológicos y 32 estudios transversales. La mayoría de artículos fueron publicados en Perú (18 artículos), seguido de China (8 artículos), Ecuador (6 artículos), Colombia (5 artículos), Bolivia (4 artículos), Estados Unidos (4 artículos), México (3 artículos), Brasil (2 artículos), Chile (1 artículo) e Italia (1 artículo) (Figura 2). La gran mayoría de artículos fueron estudios observacionales transversales (32 artículos), seguido de cohortes retrospectivas (8 estudios), cartas al editor (7 estudios), cohorte prospectiva (3 artículos), series de casos (2 estudios), y un estudio ecológico (Figura 3). Con respecto al riesgo de sesgo, la mayor cantidad de estudios presentó a un alto riesgo de sesgo (34 artículos), seguido de bajo riesgo de sesgo (6 artículos), moderado riesgo de sesgo (4 artículos) y 10 artículos no fue posible evaluar el riesgo de sesgo debido al tipo o de estudio o la información presentada (Figura 4). Las características de los artículos de los estudios están descritas en la tabla 1.

#### **4.1. Asociación entre Altura y COVID-19: Mortalidad e Incidencia**

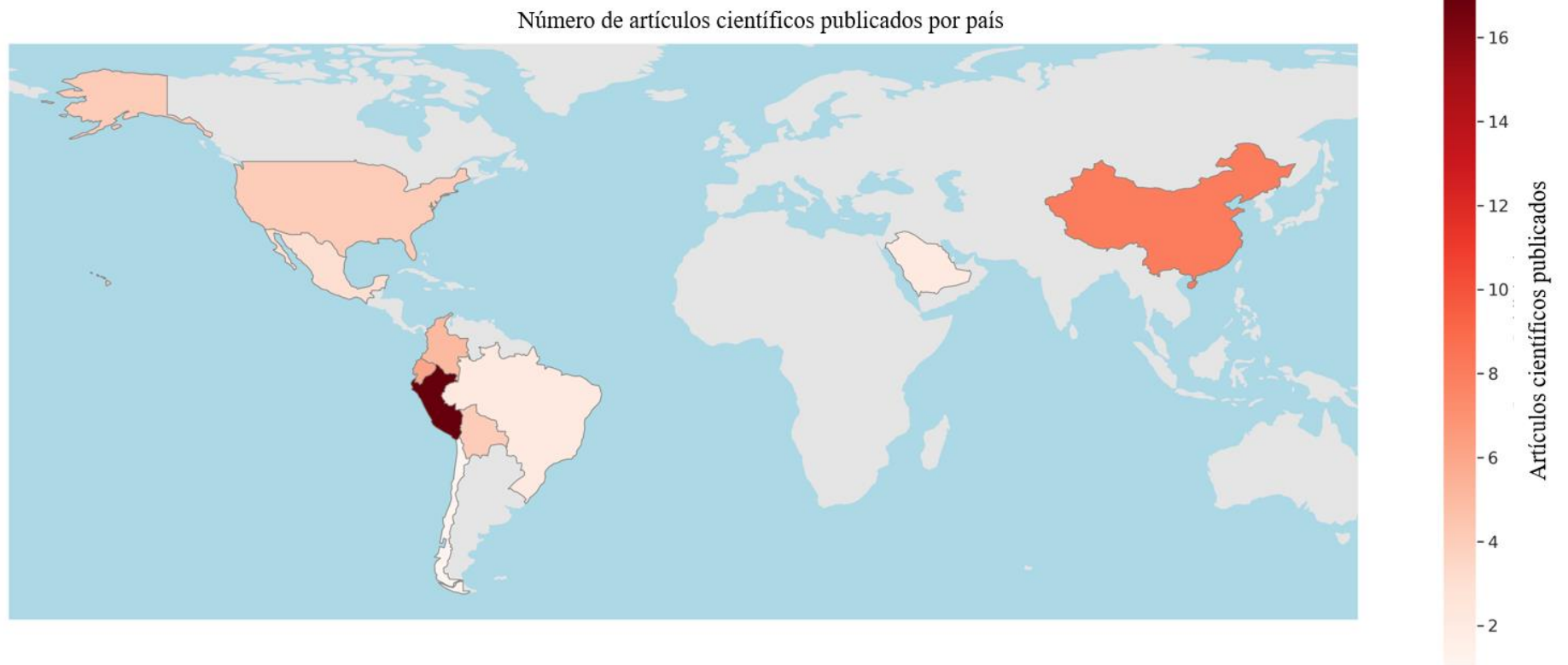
Un total de 23 estudios abordan el tema de la posible asociación entre la altura COVID-19. De estos 23 estudios, 8 estudios encuentran una asociación no significativa entre la altura y la mortalidad del COVID-19 (12, 14, 20, 23, 30, 35, 41, 58). Los estudios restantes, 15 artículos, encuentran una asociación significativa entre la altura y mortalidad e incidencia de COVID-19 (ver tabla 2). Los valores de mortalidad e incidencia que fueron reportados en los estudios encontrados están descritos en la tabla 3. La incidencia combinada fue de 36.2% (Figura 5) y la tasa de mortalidad combinada fue de 16.9% (Figura 6). En total 20 artículos reportaron la tasa de mortalidad del COVID-19 en regiones de altura, con solo un artículo

(41) reportando una tasa de mortalidad comparativa en una zona de baja altitud. Sólo 8 artículos reportaron incidencia en lugares de gran altitud, ninguno reportó una tasa comparativa en lugares de baja altitud.

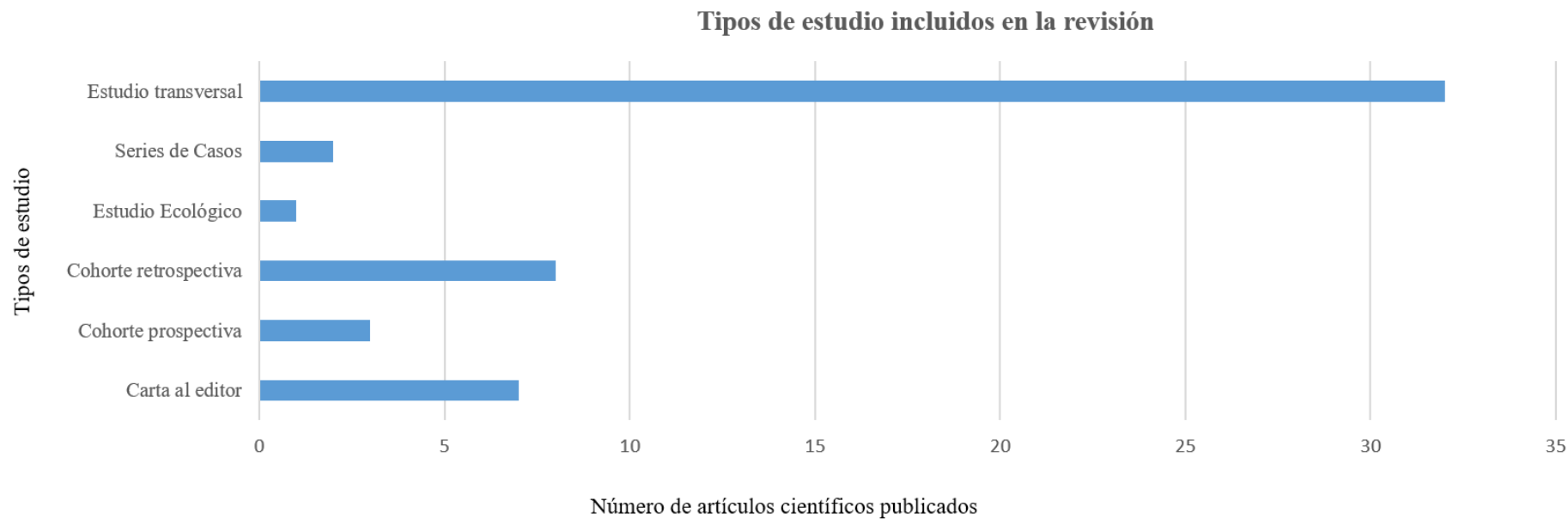
## Flujograma PRISMA



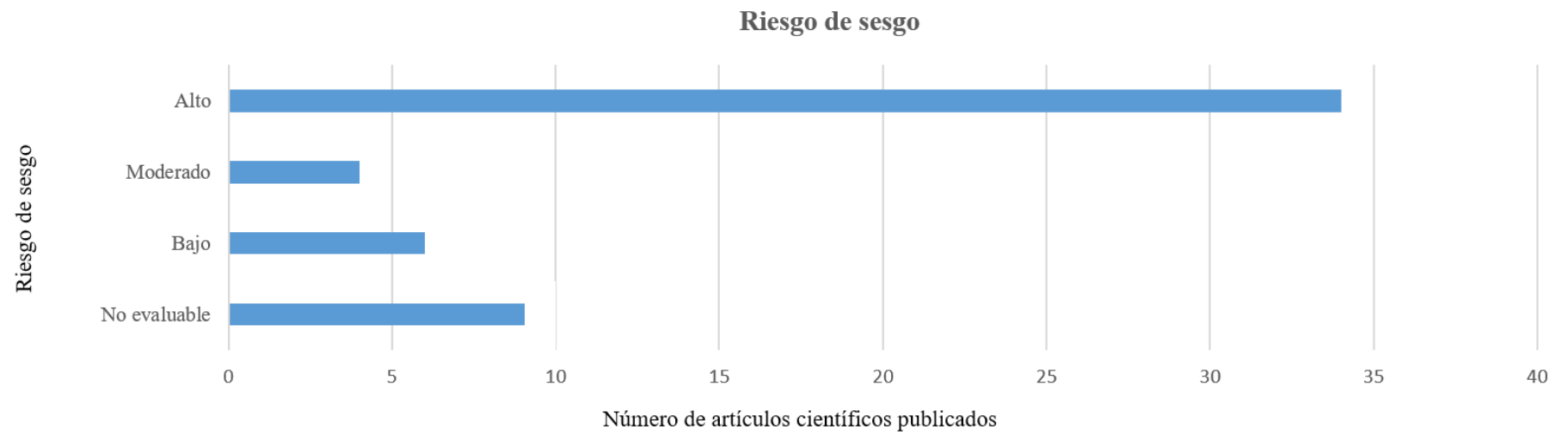
**Figura 1.** Flujograma PRISMA para la selección de artículos



**Figura 2.** Mapa de la distribución de la publicación de artículos



**Figura 3.** Tipos de estudio incluidos en la revisión



**Figura 4.** Frecuencia del riesgo de sesgo en las publicaciones seleccionadas



Estudio incluido	Diseño de estudio	País	Ciudad/Ciudades	Altitud	Número de participantes	Financiamiento	Tiempo de seguimiento	Riesgo de Sesgo
Ortiz-Prado 2022 (20)	Transversal	Ecuador	62 jurisdicciones de Ecuador	>1500 msnm	4929	Universidad de Las Américas y Fundación CRISFE	-	Moderado
Canales 2021 (23)	Carta al editor	Perú	7 provincias del Perú	2750 - 4107 msnm	5000	Ninguno	-	-
Gunder 2021 (26)	Transversal	Bolivia	La Paz	3640 msnm	295	Ninguno	-	Alto
Cunha-Fernandes 2021 (30)	Transversal	Brasil	154 ciudades de Brasil	5-1135 msnm	200 000	Universidad Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri	-	Moderado
Cardenas 2021 (34)	Carta al editor	Perú	-	2 a <1500 m, 1500 a <2500 m, and 2500 m a 4700 m	1 745 498	Ninguno	-	-
Noyola 2021 (38)	Ecológico	México	2,457 municipios de México	>500	-	Ninguno	-	Moderado
Tekin 2022 (41)	Transversal	Estados Unidos	-	>1500 msnm	22 108	Ninguno	-	Bajo
Acinelli 2020 (12)	Carta al editor	Perú	24 regiones del Perú	7 a 4338 msnm	170 039	Ninguno	-	-
Li 2021 (47)	Serie de Casos	China	Xining - Qinhai	2295 msnm	18	Ninguno	-	-
Gallindo 2021 (51)	Transversal	Colombia	Bogotá	2640 msnm	377	Ninguno	-	Moderado
Abdelsalam 2021 (4)	Transversal	Arabia Saudita	Taif y Jeddah	Taif (1879 msnm) y Jeddah (12 msnm)	968	Taif University Researchers Supporting Program (TURSP-2020/233)	-	Moderado

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos

Estudio incluido	Diseño de estudio	País	Ciudad/Ciudades	Altitud	Número de participantes	de	Financiamiento	Tiempo de seguimiento	de	Riesgo de Sesgo
Chen 2021 (13)	Cohorte retrospectiva	China	Sichuan	2979 msnm	67		Departamento de Ciencia y Tecnología de la provincia de Sichuan y Chengdu	1 de febrero de 2020 hasta el 2 de marzo de 2020		Moderado
Rodríguez 2022 (3)	Cohorte prospectiva	Colombia	Bogotá	2640 msnm	5161		Hospital Universitario Mayor Mederi	19 de marzo de 2020 al 30 de abril de 2021.		Bajo
Guo 2020 (27)	Cohorte retrospectiva	China	Sichuan	2979 msnm	537		Ninguno	12 de enero al 12 de marzo de 2020		Moderado
Castagnetto 2020 (31)	Carta editor al	Perú	1.636 distritos de Perú	5 y 4705 msnm	535 946		Ninguno	-		-
Lin 2020 (35)	Carta editor al	Brasil	91 ciudades	-	-		Ninguno	-		-
Intimayta-Escalante (39)	Carta editor al	Perú	-	-	-		Ninguno	-		-
Nicoulau 2022 (14)	Transversal	Perú	25 departamentos	5 y 4705 msnm	-		Ninguno	-		Bajo
Viruez-Soto 2021 (44)	Transversal	Bolivia	El Alto	4150 msnm	16		Ninguno	-		Moderado
Quispe-Pari 2022 (48)	Transversal	Perú	Huancayo	3200 msnm	64		EsSalud	-		Moderado
Woolcott 2020 (5)	Transversal	EEUU y México	-	-	348 424 063		Ninguno	-		Moderado
Cano-Pérez 2020 (54)	Transversal	Colombia	70 ciudades	1 y 3180 msnm	306 181		UNIMOL y Universidad de Cartagena	-		Alto
Valverde Bruffau 2021 (58)	Carta editor al	Colombia	1120 municipios	2 a 3.259 msnm	-		Ninguno	-		-
Thomson 2021 (7)	Transversal	Perú	Todas las regiones del Perú	0 a 5100 msnm	-		Ninguno	-		Moderado

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos (continuación)

Estudio incluido	Diseño de estudio	País	Ciudad/Ciudades	Altitud	Número de participantes	de	Financiamiento	Tiempo de seguimiento	Riesgo de Sesgo
Bridgman 2022 (21)	Transversal	EEUU	Regiones montañosas EEUU	-	-		Ninguno	-	Moderado
Huamaní 2021 (24)	Transversal	Perú	Cusco, Santiago, San Jerónimo, San Sebastián y Wanchaq y Quillabamba	1050 a 3300 msnm	1924		FONDECYT	-	Moderado
Ortiz Prado 2022 (28)	Transversal	Ecuador	Limoncocha y Oyacachi	230 y 3800 msnm	268		Universidad de Las Américas y por la Fundación CRISFE	-	Moderado
Marmanillo-Mendoza 2021 (32)	Transversal	Perú	Arequipa	2335 msnm	213		Ninguno	-	Moderado
Perone 2020 (36)	Transversal	Italia	20 regiones italianas	-	-		Ninguno	-	Moderado
Díaz-Lazo 2021 (15)	Transversal	Perú	Huancayo	3250 msnm	760		Ninguno	-	Moderado
Zeng 2020 (42)	Cohorte prospectiva	China	Sichuan	2979 msnm	68		Instituto Nacional de Salud	Del 08 de febrero al 01 de marzo del 2020	Moderado
Yue 2020 (45)	Cohorte retrospectiva	China	Gansu	>1000 msnm	86		Proyecto principal de ciencia y tecnología COVID-19 de la provincia de Gansu	Del 21 de enero al 11 de febrero 2020	Moderado
Collante 2020 (49)	Serie de casos	Perú	Cajamarca	2750 msnm	13		Ninguno	-	-
Ahmad 2021 (52)	Transversal	Arabia Saudita	Taif	1879 msnm	53		Deanship of Scientific Research at Taif University through the project	-	Moderado
Ballaz 2021 (55)	Cohorte retrospectiva	Ecuador	Quito	2850 msnm	4009		No declarado	Del 13 de marzo al 17 de junio 2020	Bajo
Kong 2020 (59)	Transversal	China	Sichuan	2979 msnm	511		Ninguno	-	Moderado

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos (continuación)

Estudio incluido	Diseño de estudio	País	Ciudad/Ciudades	Altitud	Número de participantes	Financiamiento	Tiempo de seguimiento	Riesgo de Sesgo
Valle 2022 (22)	Transversal	Perú	Huaraz	3052	35	Dirección de Investigación, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, beca N° UPC-A-070-2021	-	Moderado
Viruez 2021 (25)	Transversal	Bolivia	La Paz	4150 msnm	373	No declarado	-	Moderado
Arias 2021 (29)	Transversal	Latino América	23 países de América	-	-	Ninguno	-	Moderado
León-Abarca 2021 (33)	Transversal	México	México	>1500 msnm	166 167	Ninguno	-	Moderado
Arias 2020 (37)	Transversal	Bolivia	La Paz, Santa Cruz	>2400 msnm	-	Fonds de recherche du Quebec-Santé	-	Alto
Campos 2021 (40)	Transversal	Ecuador	23 provincias de Ecuador	21 - 2408.18 msnm	-	Ninguno	-	Moderado
Jibaja 2022 (43)	Cohorte retrospectiva	Ecuador	Todo el país	3 - 2850 msnm	670	Ninguno	Marzo a noviembre del 2020	Bajo
Correa 2021 (46)	Transversal	Chile	Todo el país	8 - 3962 msnm	-	Fondecyt	-	Moderado
Xi 2020 (50)	Cohorte retrospectiva	China	Qinghai	2261 msnm	18	QingHai Department of Science and Technology	Del 21 de enero al 6 de abril del 2020	Moderado
Niza-Alva 2022 (53)	Cohorte retrospectiva	Perú	Puno	3827 msnm	348	Ninguno	De abril a diciembre de 2020	Bajo
Pérez-Castilla 2021 (56)	Transversal	Perú	24 departamentos del Perú	0 - 3827 msnm	-	Ninguno	-	-
Segovia-Juarez 2020 (60)	Transversal	Perú	186 provincias del Perú	3 - 4342 msnm	-	Ninguno	-	Moderado
Song 2022 (62)	Transversal	China	Gansu	0-1500 msnm	-	Subvención de la Fundación Nacional de Ciencias Naturales	-	Alto
Simbaña-Rivera 2022 (64)	Cohorte prospectiva	Ecuador	Quito	0 - 2850 msnm	230	Ninguno	Del 15 marzo al 15 de julio del 2020	Moderado

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos (continuación)

Estudio incluido	Diseño de estudio	País	Ciudad/Ciudades	Altitud	Número de participantes	de	Financiamiento	Tiempo de seguimiento	Riesgo de Sesgo
Stephens 2021 (57)	Transversal	EEUU	58 condados	914 - 2133 msnm	-		Apoyado por Wyoming WWAMI y NIH/NIA K01 AG058810 (DRB)	-	Moderado
Seclén 2020 (61)	Cohorte retrospectiva	Perú	25 regiones del Perú	0 - 3744 msnm	32 625 948		Unidad de Diabetes, Hipertensión y Lípidos (UDHYL) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia	Del 06 de marzo al 31 de julio del 2020	Moderado
Patiño-Aldana 2022 (63)	Transversal	Colombia	Bogotá	>2500 msnm	550		No declarado	-	Moderado

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos (continuación)

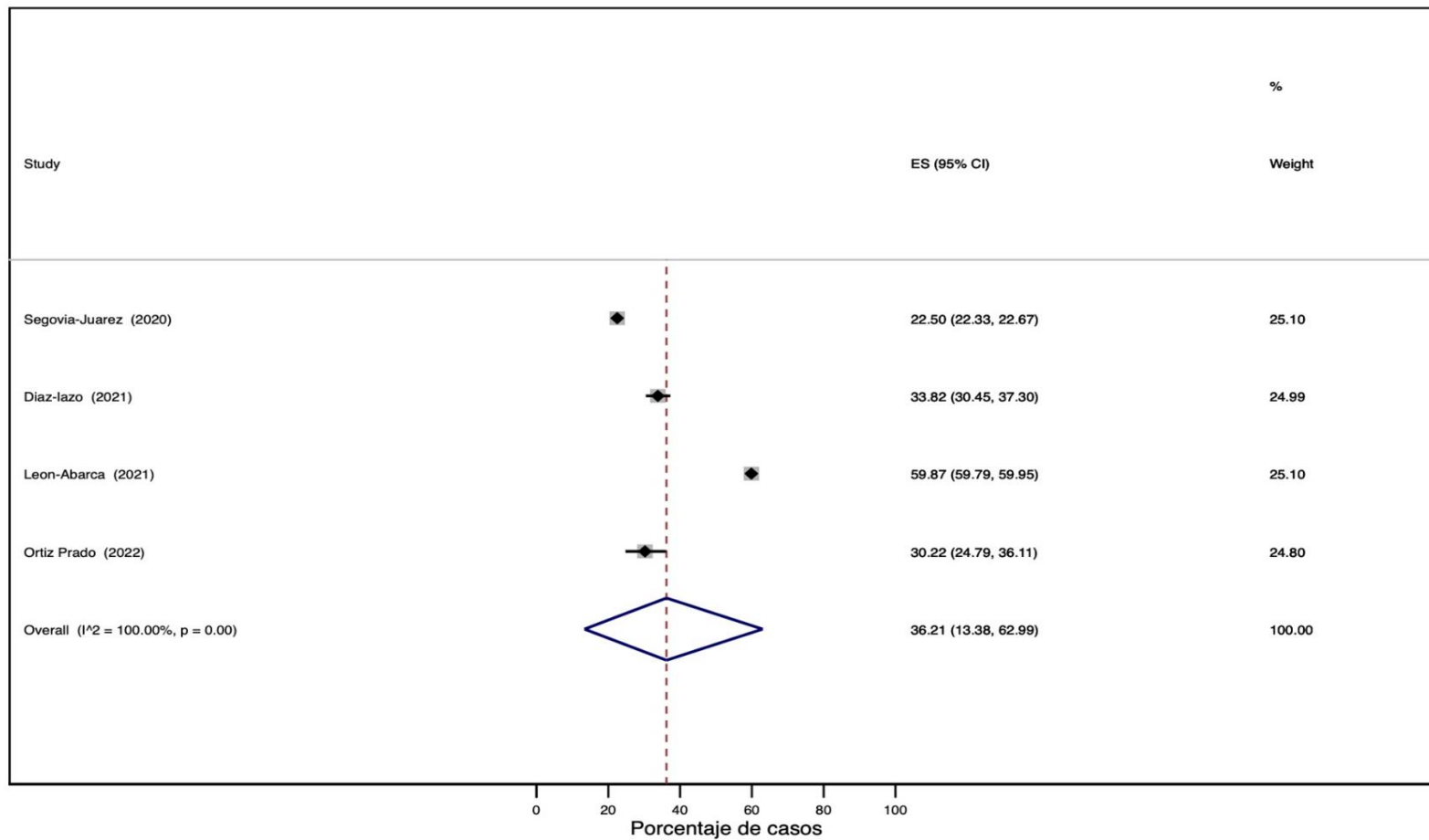
Estudio incluido	Postura	Comentarios adicionales
Ortiz-Prado 2022 (20)	Altura no es un factor protector	No encuentra diferencia ( $p$ significativo) para los valores de carga viral entre altura y no altura en todas las provincias de Ecuador
Canales 2021	Altura es factor protector	Sugiere que la altura es protectora para COVID-19, pero no realiza ninguna asociación estadística
Cunha-Fernandes 2021	Altura es factor protector	Sugiere una correlación negativa entre la altura y la incidencia COVID-19. Para incidencia no es significativa, pero si observan una menor tasa de mortalidad.
Cárdenas 2021	Altura no es un factor protector	Realiza un análisis de subgrupos por altura para determinar si la altura es un factor protector o no
Tekin 2022	Altura no es un factor protector	Encuentra una asociación no lineal entre altura y mortalidad a 28 días, sin embargo, sin significancia estadística.
Acinelli 2020	Altura es un factor protector	Análisis nacional de las tasas de mortalidad e incidencia. No realiza una asociación estadística.
Castagnetto 2020	Altura no es un factor protector	Mediante una regresión lineal, observa que alturas menores de <1000 msnm son protectoras de forma significativa. La significancia no se mantiene para alturas mayores de 1000 msnm.
Lin 2020	Altura es un factor protector	Analiza diferentes características ambientales y de altura. No realiza asociación estadística.
Intimayta-Escalante 2020	Altura es un factor protector	Realiza una regresión lineal con las tasas de mortalidad en todas las provincias del Perú
Nicolau 2022	Altura no es un factor protector	Realiza un análisis de regresión con las tasas de mortalidad, sin resultado significativo
Woolcott 2020	Altura es un factor de riesgo	Realiza un análisis de asociación observando que hay más riesgo de muerte en varones a mayor 2000 msnm.
Cano-Pérez 2020	Altura es un factor protector	Mediante análisis de regresión lineal, encuentra que la altura reduce la tasa de mortalidad de COVID-19. Algunos factores confusores posibles es la densidad de poblacional
Valverde-Bruffau 2021	Altura no es un factor protector	Análisis asociativo no muestra significancia estadística
Thomson 2021	Altura es un factor protector	Análisis asociativo muestra significancia para demostrar la protección de la altura, especialmente en aquellos residentes en quienes se espera la adaptación a la altura
Bridgman 2022	Altura es un factor protector	Análisis de regresión de las regiones montañosas de los Estados Unidos muestran que la altura es un factor protector, a pesar de controlar por otros factores.
Ortiz-Prado 2022 (28)	Altura no es un factor protector	No encuentra diferencia ( $p$ significativo) para los valores de carga viral entre altura y no altura en dos provincias de Ecuador
Perone 2020	Altura no es un factor protector	Un análisis asociativo de la altura con la tasa de mortalidad en Italia no mostro significancia estadística.
Arias-Reyes 2021	Altura es un factor protector	Análisis asociativo en 23 países de América muestra una asociación negativa entre altitud y tasa de mortalidad.
Campos 2021	Altura es un factor protector	Análisis asociativo y de regresión muestran que la altitud está asociado a menor mortalidad
Pérez-Castilla 2021	Altura no es un factor protector	Análisis de aceleración y desaceleración de las tasas de mortalidad, sin mostrar asociación significativa.
Segovia-Juárez 2020	Altura es un factor protector	Análisis de asociación muestra significancia estadística para la protección de la altura
Song 2022	Altura es un factor protector	Un análisis de regresión muestra significancia estadística para la correlación negativa entre altura y tasa de infección
Stephens 2021	Altura es un factor protector	Un análisis de regresión y modelamiento matemático muestra a la altura como factor protector para tasa de muerte e infección

**Tabla 2.** Estudios que reportan la relación entre la altura y COVID-19

Estudio incluido	Tasa de incidencia de COVID-19 en Altura	Tasa de Mortalidad de COVID-19 en Altura	Tasa de Mortalidad de COVID-19 en Zonas bajas
Canales 2021	-	Ayacucho 0.94% (6/639), Cajamarca 0.45% (3/669), Cusco 0.88% (5/604), Huancavelica 0.26% (1/383), Junín 0.96% (16/1675), Pasco 1.88% (8/426) y Puno 1.97% (6/304)	-
Tekin 2022	-	25% (5527/22108)	18% (3979/22108)
Gallindo 2021	-	22,6% (85/377)	-
Abdelsalam 2021	-	1,7% (13/760)	-
Rodríguez 2022	-	25% (1290/5161)	-
Viruez-Soto 2021	-	50% (8/16)	-
Woolcott 2020	-	20% EEUU, 4.5 % México	-
Valverde Bruffau 2021	-	2,3%	-
Ortiz Prado 2022 (20)	30,3% (81/268)	-	-
Diaz-lazo 2021	33,81% (257/760)	14.21% (108/760)	-
Yue 2020	-	2.3% (2/86)	-
Kong 2020	-	0.7% (4/511)	-
Viruez 2021	-	48% (179/373)	-
León-Abarca 2021	59,87%	26,09%	-
Campos 2021	62,8%	30,96%	-
Jibaja 2022	-	59,6% (399/670)	-
Niza-Alva 2022	-	29,9% (104/348)	-
Segovia-Juarez 2020	22,5%	6,49%	-
Stephens 2021	61,5%	1,78%	-
Seclén 2020	20,4%	23%	-
Patino-Aldana 2022	20,4% (112/550)	15,1% (83/550)	-

**Tabla 3.** Estudios que reportan incidencia y mortalidad en altura

### Incidencia de COVID-19 en altura



**Figura 5.** Meta-análisis de la incidencia de COVID-19 en Altura



Tasa de mortalidad por COVID-19 en altura

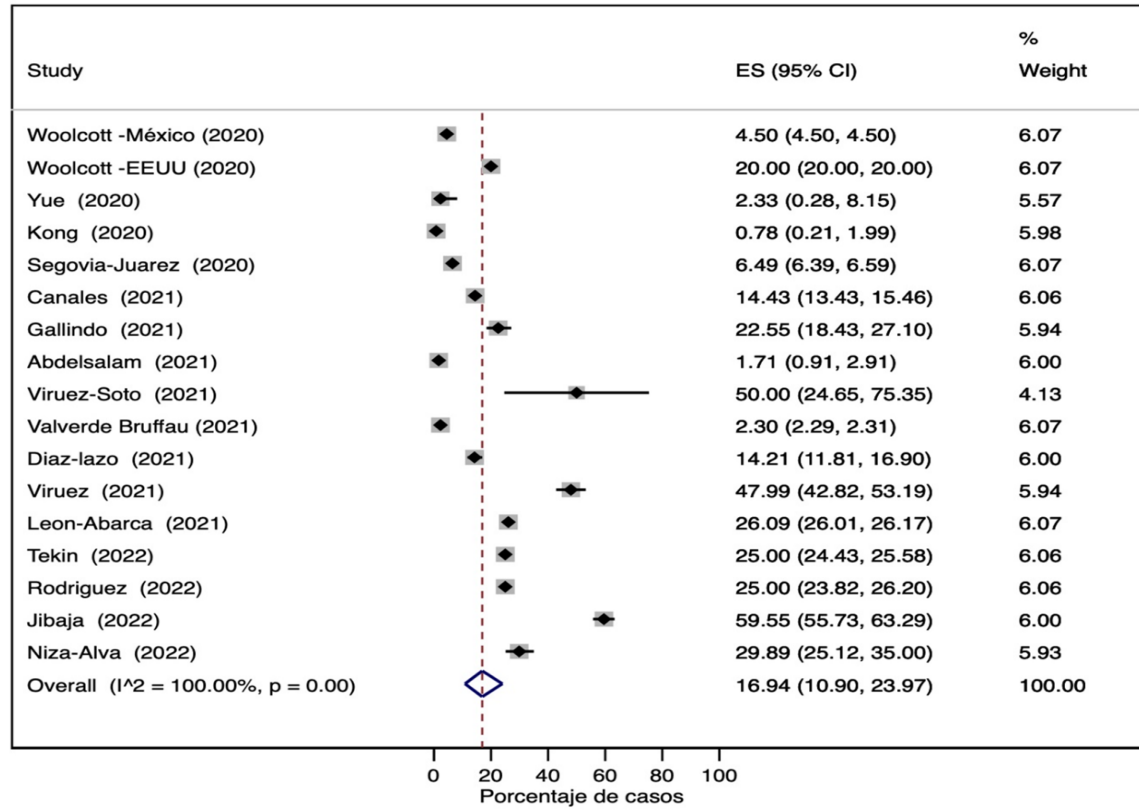


Figura 6. Meta-análisis de la Tasa de mortalidad por COVID-19 en Altura

#### **4.2. Características Clínicas de los pacientes con COVID-19 en Altura**

De los 55 estudios incluidos, sólo 11 artículos reportaron características clínicas de los pacientes que sufrieron COVID-19 en altura (Tabla 4). La fiebre y la tos fueron los síntomas más comunes reportados entre los 11 estudios (figura 7). Realizamos un metaanálisis de los síntomas, encontrando una frecuencia de 17.3% para Fatiga (figura 8), 44.7% para fiebre (figura 9), 27.1% para disnea (figura 10), 48.7% para tos (figura 11), 17.2% para dolor de garganta (figura 12) y 20% para congestión nasal (figura 13).

#### **4.3. Características Laboratoriales de los pacientes con COVID-19 en Altura**

De los 55 estudios incluidos, un total de 17 estudios reportan las características laboratoriales de los pacientes en altura (tabla 5). Entre los hallazgos más importantes encontramos que no hubo ninguna correlación significativa entre la carga viral en altura y en no altura. Todos los estudios fueron descriptivos, a excepción de dos artículos (20,28) que realizaron una correlación entre los resultados encontrados en altura y no altura.

Estudio incluido	Fatiga	Fiebre	Disnea	Tos	Dolor de garganta	Congestión nasal	Otros síntomas
Li 2021	-	55,56% (10/18)	16,67% (3/18)	94,4% (17/18)	-	-	-
Abdelsalam 2021	-	84,7% (644/760)	45,3% (344/760)	58,2% (442/760)	10,8% (82/760)	-	Síntomas gastrointestinales 25,4% (93/760), Anosmia 20,9% (159/760), Disgeusia 15,7% (119/760)
Chen 2021	7,5% (5/67)	3% (2/67)	9 % (6/67)	19,4% (13/67)	-	-	Cefalea 7,5% (5/67)
Quispe-Pari 2022	-	71% (45/64)	67% (43/64)	-	-	-	Dolor torácico 73% (47/64)
Huamaní 2021	25,6% (163/1924)	21,7% (138/1924)	10,2% (65/1924)	27,9% (178/1924)	26,2% (167/1924)	16% (102/1924)	Disgeusia/Disosmia 29,6% (118/1924), Dolor muscular 23,4% (149/1924), Dolor de espalda 28,6% (182/1924), Diarrea 12,9% (82/1924), Dolor de cabeza 42,2% (275/1924)
Diaz-Lazo 2021	57,63% (438/760)	48,15% (366/760)	48,81% (371/760)	70,26% (534/760)	44,21% (336/760)	17,10% (130/760)	Cefalea 26,44% (201/760), mialgias 23,68% (180/760), náuseas y vómitos 9,21% (70/760).
Yue 2020	16,3% (/86)	47,70% (/86)	7% (/86)	44,2% (/86)	18,6% (/86)	-	Cefalea general 12,8% (/86), Diarrea 1,2% (/86)
Ahmad 2021	35,9% (19/53)	72,8% (39/53)	43,4% (23/53)	51,5% (27/53)	14,6% (8/53)	12,6% (7/53)	Cefalea 45,6% (24/53), Diarrea 19,4% (10/53), náuseas y vómitos 1,9% (1/53)
Kong 2020	0,7% (4/511)	23,8% (122/511)	-	24,8% (127/511)	-	4,1% (21/511)	Cefalea 7,8% (40/511), Diarrea 3,2% (16/511), Dolor de pecho 2,4% (12/511)
Jibaja 2022	-	78% (522/670)	-	73% (489/670)	-	78% (523/670)	Cefalea 33% (221/670), mialgias 42% (281/670), diarrea 12% (80/670), náuseas y vómitos 12% (80/670), dolor de pecho 9%. (60/670), anosmia y disgeusia 23% (154/670)
Xi 2020	17% (3/18)	17% (3/18)	-	50% (9/18)	11% (2/18)	-	Diarrea 6% (1/18), Dolor de pecho 33% (6/18)

**Tabla 4.** Estudios que reportan características clínicas en altura

Mapa de calor de síntomas COVID-19

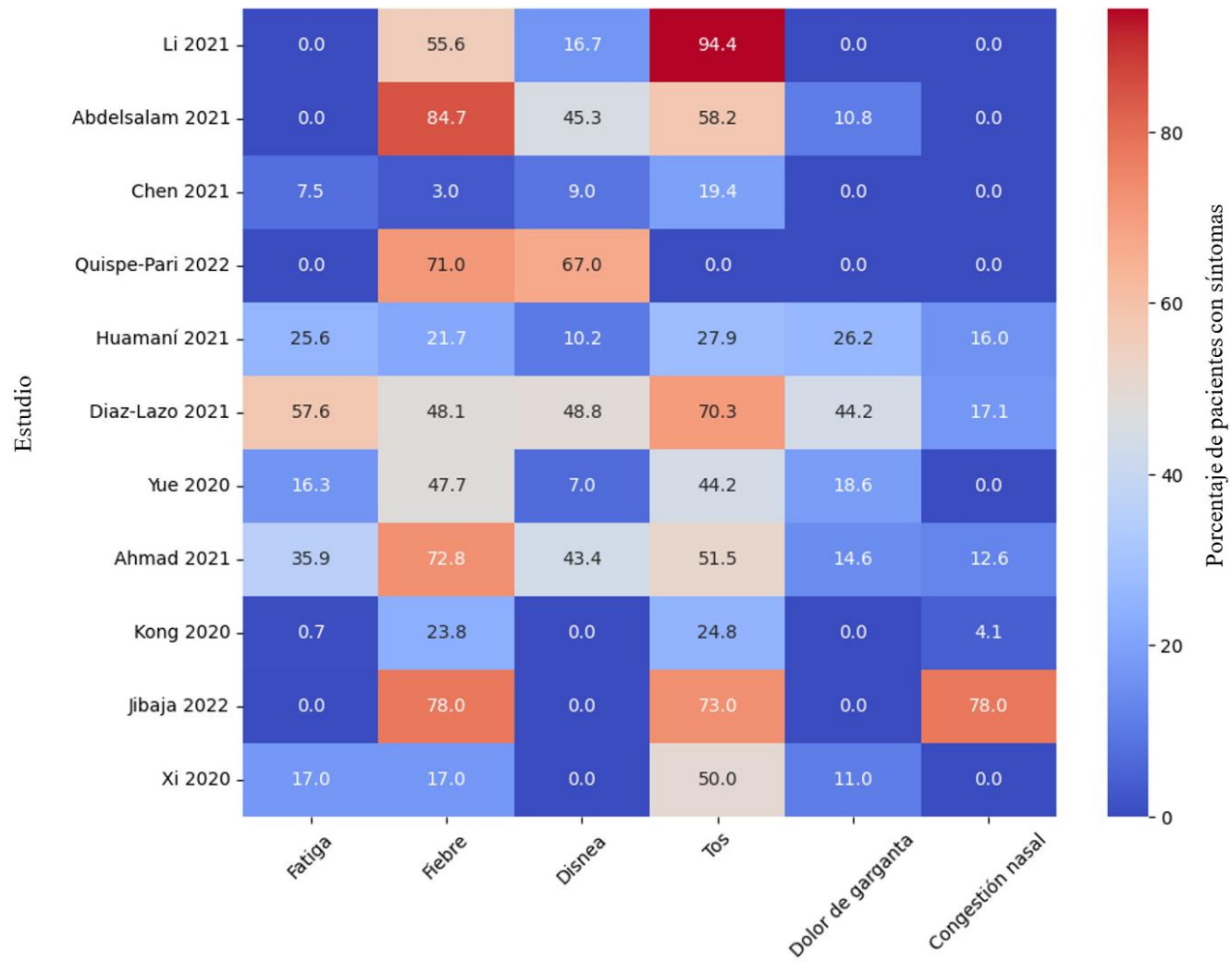
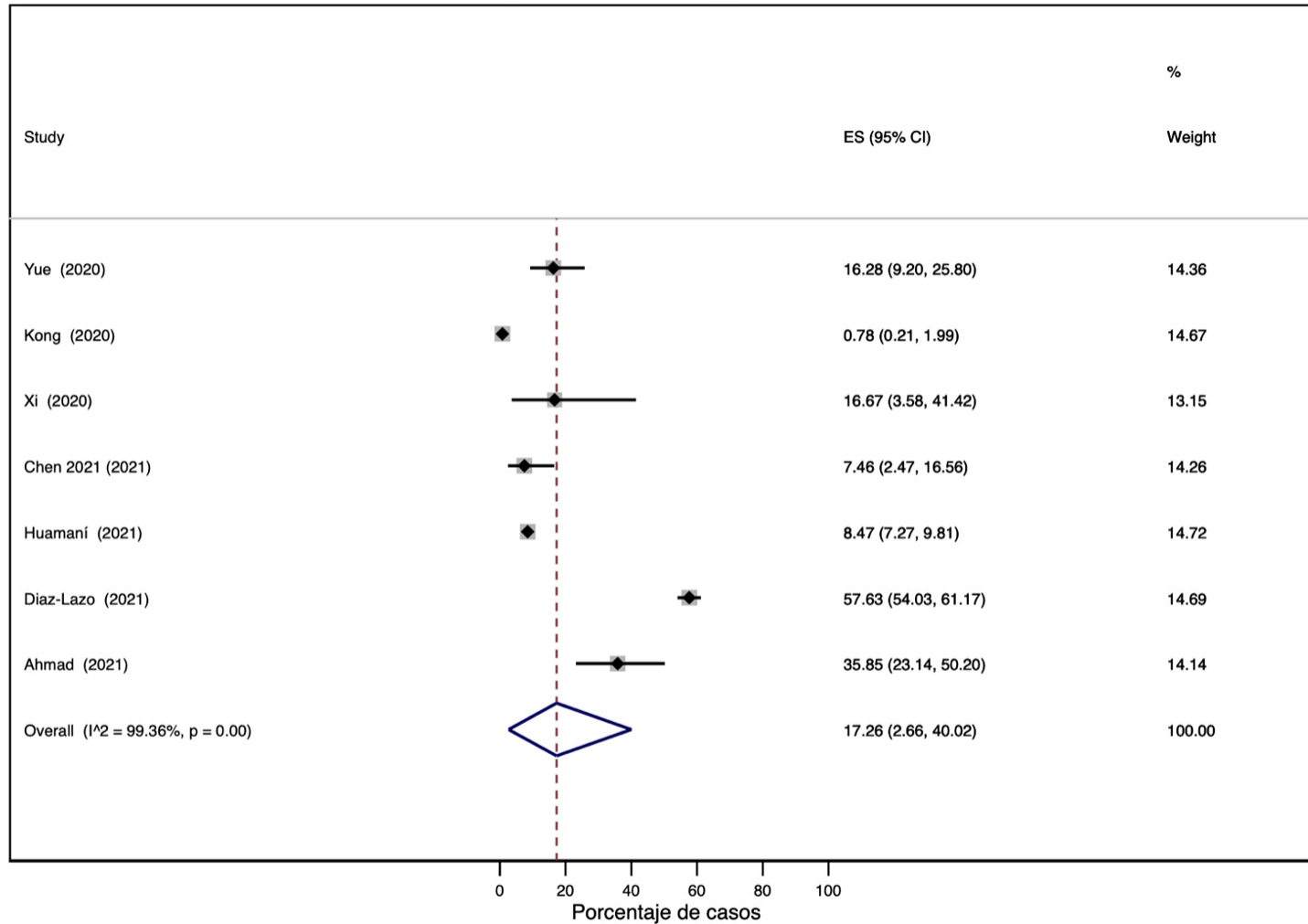


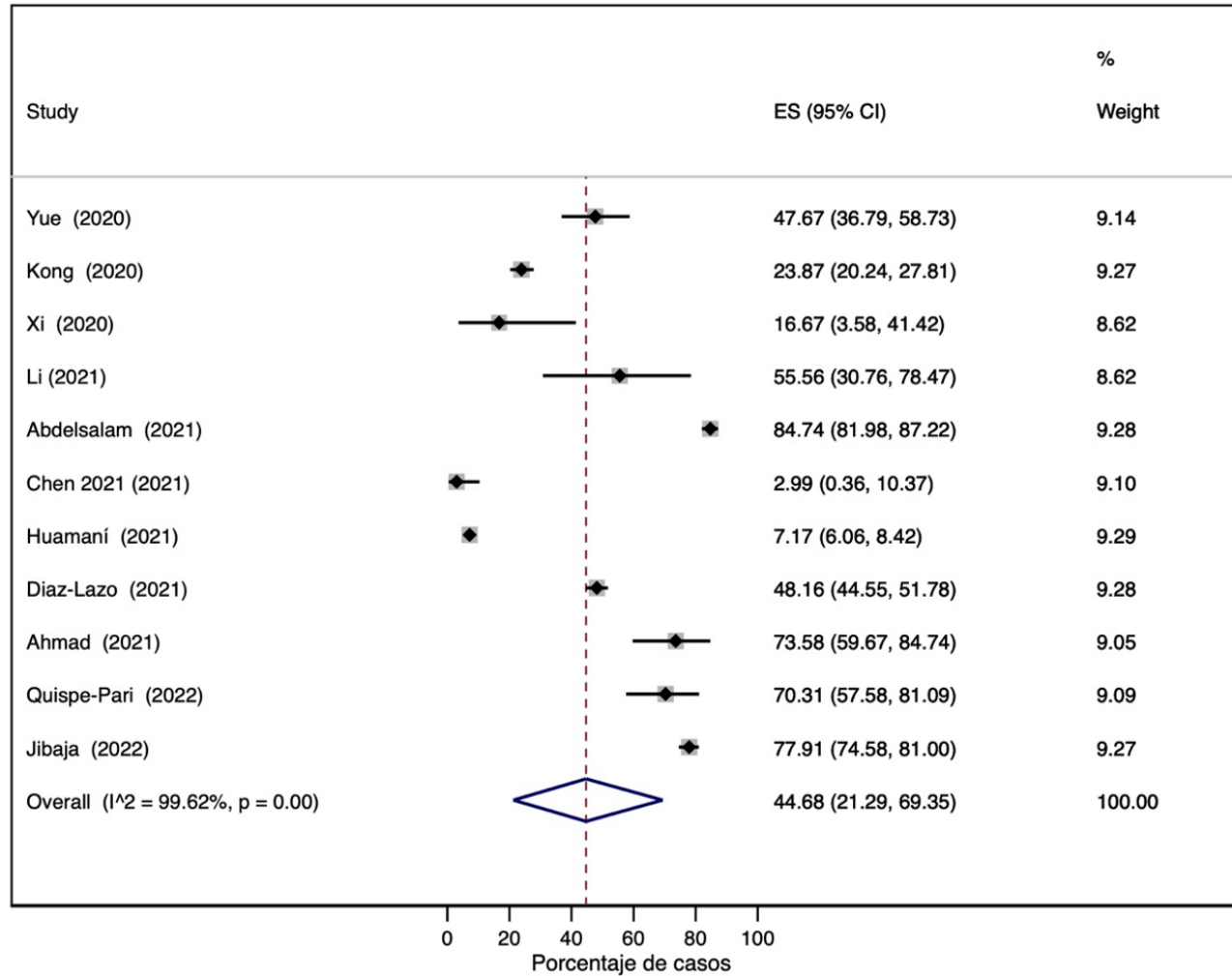
Figura 7. Mapa de calor de los porcentajes de síntomas clínicos de COVID-19 en Altura.

### Frecuencia de fatiga en altura



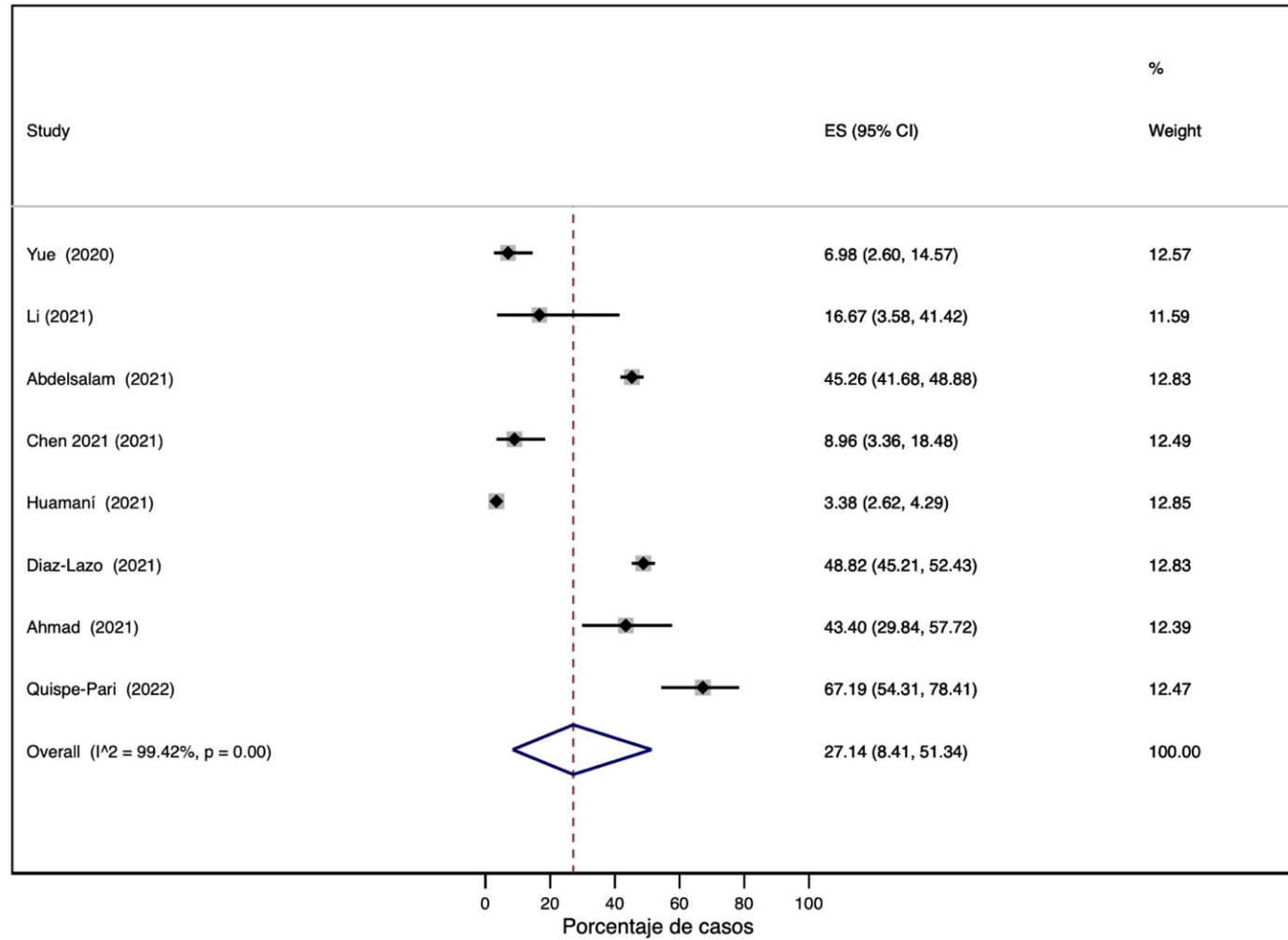
**Figura 8.** Forest plot de la frecuencia de fatiga en altura

### Frecuencia de fiebre en altura



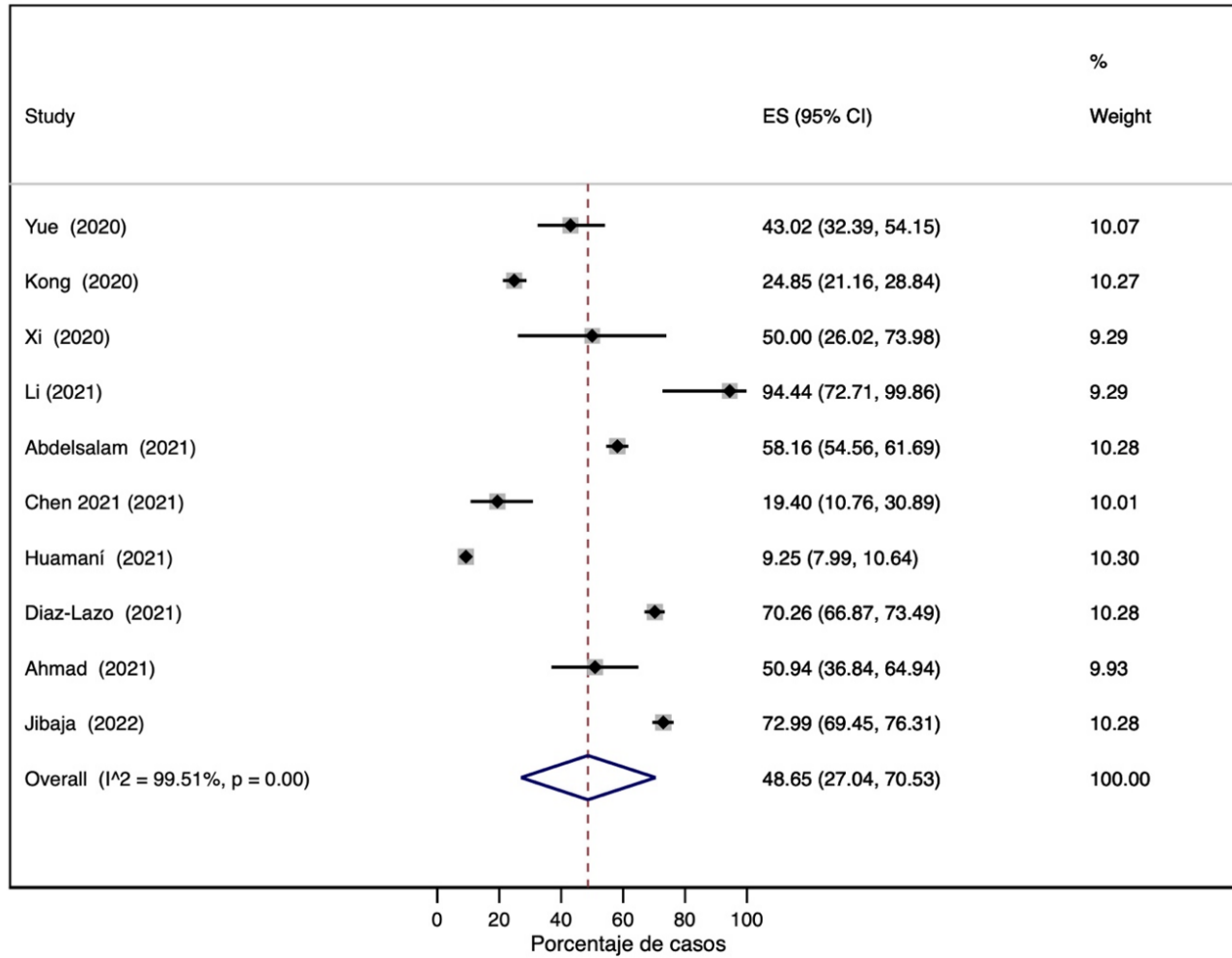
**Figura 9.** Forest plot de la frecuencia de Fiebre en altura

### Frecuencia de disnea en altura



**Figura 10.** Forest plot de la frecuencia de disnea en altura

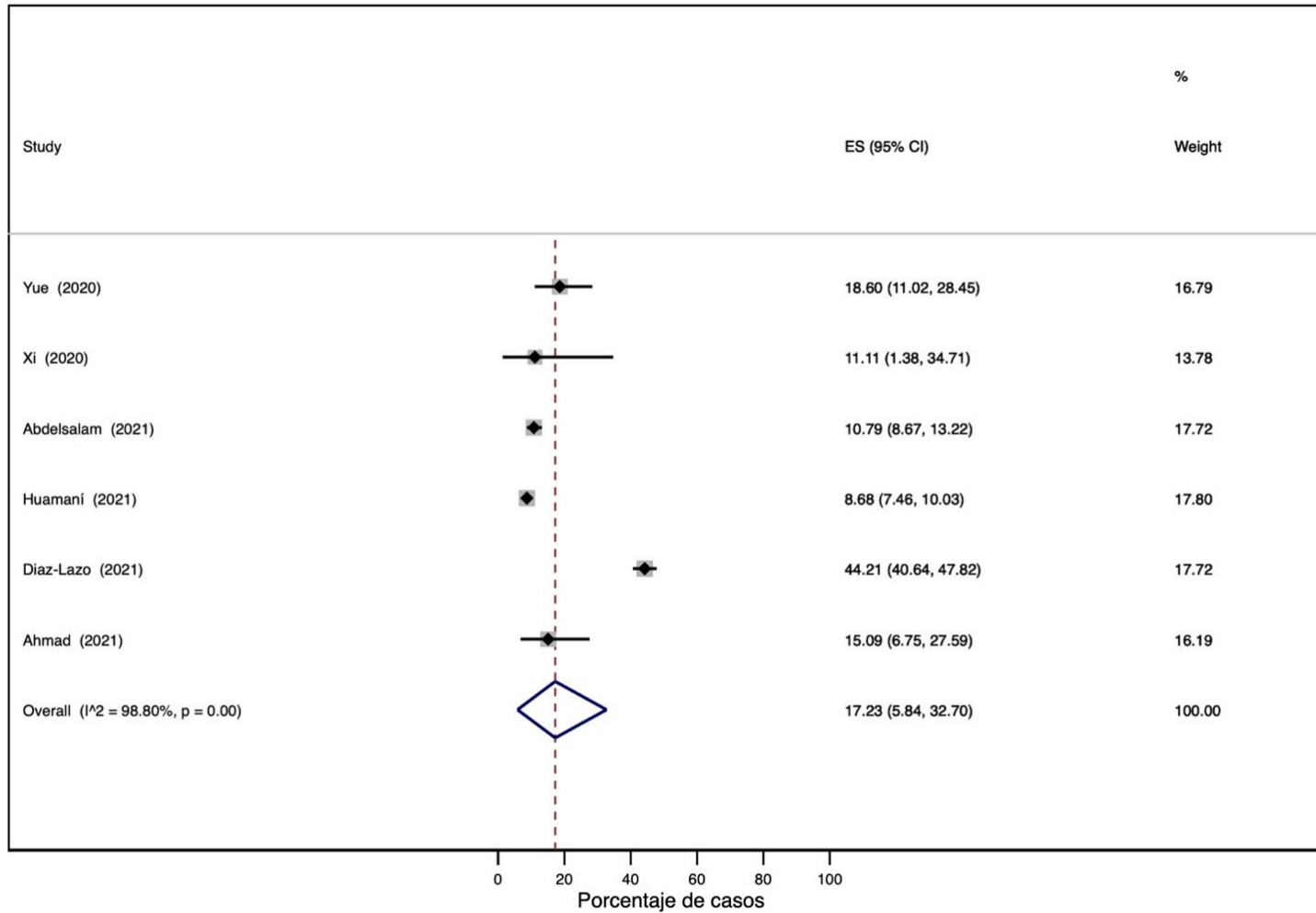
### Frecuencia de tos en altura



**Figura 11.** Forest plot de la frecuencia de tos en altura

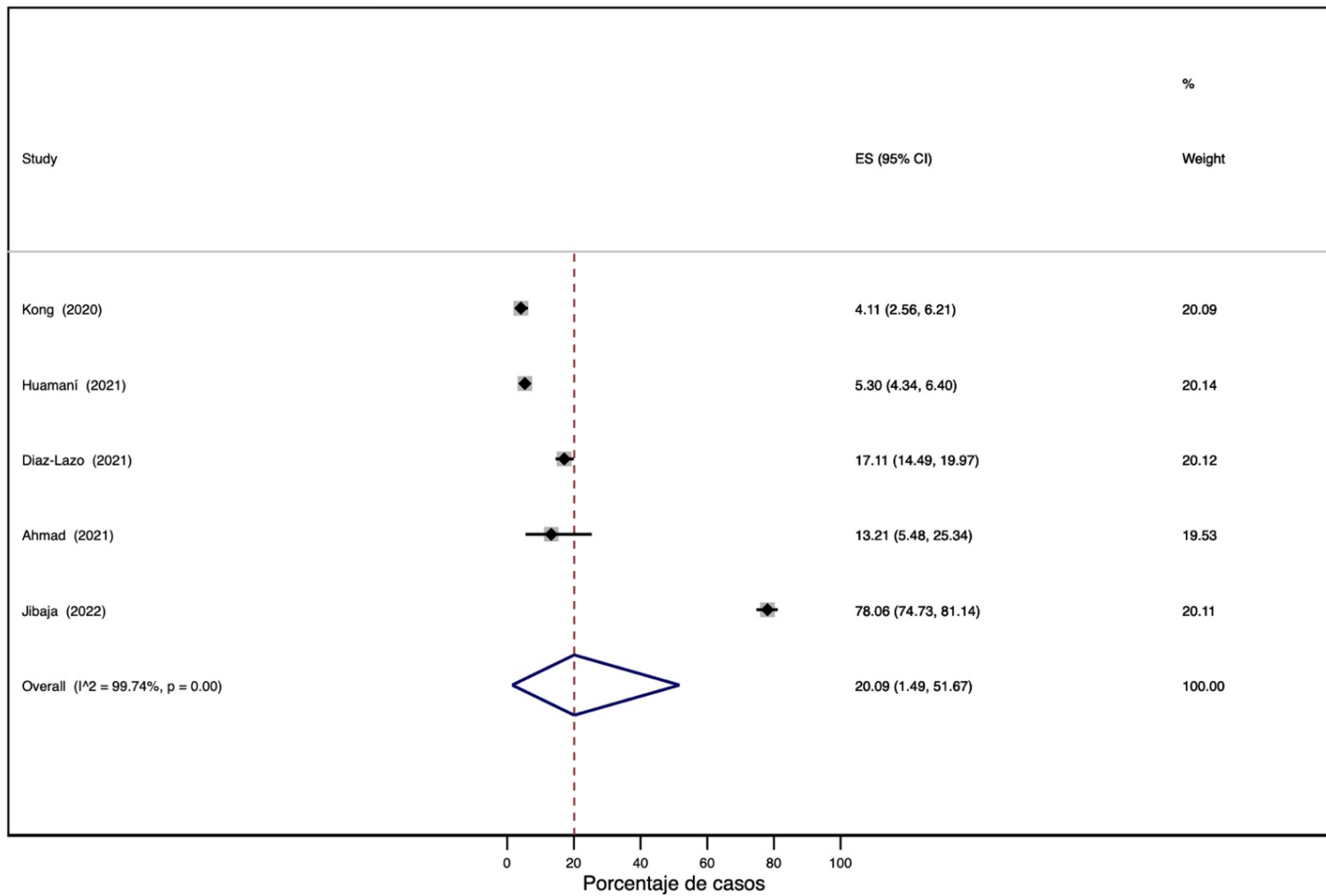


### Frecuencia de dolor de garganta en altura



**Figura 12.** Forest plot de la frecuencia de dolor de garganta en altura

### Frecuencia de congestión nasal en altura



**Figura 13.** Forest plot de la frecuencia de congestión nasal en altura

Estudio incluido	Hemoglobina (g/dl)	Leucocitos	Neutrófilo	Linfocitos	Plaquetas	Otros exámenes de laboratorio
Ortiz-Prado 2022 (20)	-	-	-	-	-	Carga Viral (copias/ml) 54177678 (p=0,27)
Gunder 2021	13.0 ± 1.3	9825 ± 3070	7893 ± 4626	± 2145 ± 589	266 ± 67	Tiempo de coagulación min (8 ± 1), Tiempo de sangría min (3 ± 1), Glucemia mg/dl (86 ± 23), Creatinina mg/dl (0.9 ± 0.2), Proteínas totales g/dl (6.7 ± 1.1), Albúmina g/dl (3.2 ± 0.6), Tiempo de protrombina en segundos 79 ± 7
Li 2021	-	6% (1/18) *	-	33% (6/18) **	-	Saturación de oxígeno <93% 16,67% (3/18)
Abdelsalam 2021	14.2 (0.23)	7.1 (0.13)	4.9 (0.11)	1.7 (0.04)	278.2 (10.4)	Media de saturación de O2 94.6 (0.13), Tiempo de protrombina en segundos (media) 13.6 (0.12), Tiempo de tromboplastina 35.6 (0.7), INR media 1.04 (0.01), dímero D media 0.7 (0.1), Proteína C reactiva media 23.6 (3.8), ferritina media 540 (47.7), ALT media 39 (5.4), AST media 39 (5.1), Creatinina media 78.2 (3.6) ***
Chen 2021****	-	-	-	-	20.9% (14/67)	Tiempo de protrombina elevada 6%, ALT elevado 38,8% (26/67), AST elevado 31,3% (21/67), Sodio disminuido 22,4% (15/67), Magnesio disminuido 19,4% (13/67), LDH elevado 46,3% (31/67), Proteína C reactiva elevado 35,4% (23/67)
Rodríguez 2022	14.5 (13 – 15.8)	7,985 (0.2–262.9)	-	-	-	Hematocrito 43.4 (39.2-47), LDH 337 (255-445), Dímero-D 950 (540 –1802,25), Procalcitonina 0.31 (0.12 - 1.01), Ferritina 881 (478 – 1612.5)
Quispe 2022	16.3 (15.3 – 17.5)	6.73 ×10 <sup>9</sup> /L (5,25 – 8,98)	-	1.32 ×10 <sup>9</sup> /L (0.82-2.1)	225x10 <sup>9</sup> /L (175-271)	LDH 477 UI/L (404-566)
Ortiz-Prado 2022 (28)	-	-	-	-	-	Carga viral 3.499.184 copias/mL (DE = 23.931.479 copias/mL)

\*Recuento menor a  $< 4 \times 10^9/L$   
\*\* Recuento menor a  $< 0,8 \times 10^9/L$   
\*\*\* Creatinina en  $\mu\text{mol/L}$   
\*\*\*\* Trombocitopenia  $<150,000$  plaquetas por microlitro de sangre, PT prolongado

**Tabla 5.** Estudios que reportan características laboratoriales de COVID-19 en altura

Estudio incluido	Hemoglobina (g/dl)	Leucocitos	Neutrófilo	Linfocitos	Plaquetas	Otros exámenes de laboratorio
Yue 2020	-	4.7 - 4.9 x 10 <sup>9</sup> / L	-	-	167.5 - 176 X 10 <sup>9</sup> / L	Glucosa 5.3 - 5.4 mmol/L
Collante 2020	11-16	8 720 / mL	-	-	80 000 - 249 000 /mL	-
Ahmad 2021	12.43	5.47 x 10 <sup>3</sup> mL <sup>-1</sup>	-	-	253.58 ×10 <sup>3</sup> mL <sup>-1</sup>	Glucosa 8.68 mmol L <sup>-1</sup>
Ballaz 2021	14.09	4.4 x 10 <sup>9</sup> /L	-	-	258.9 x 10 <sup>9</sup> /L	-
Jibaja 2022	14.02	10,380 x 10 <sup>3</sup>	-	-	-	Glucosa 140 mg/dL, Presión arterial media 102.75 mmHg
Xi 2020	15.06	4.8 x 10 <sup>9</sup> / L	-	-	171x10 <sup>9</sup> / L	Glucosa 6.01 mmol/L
Simbaña-Rivera 2022	13.07	10.5 10 <sup>3</sup> /μL	-	-	277 10 <sup>3</sup> /μL	Presión arterial media 87 mmHg
Patiño-Aldana 2022	15 g/dL	-	-	-	225 x 10 <sup>9</sup> / L	Presión arterial 92 mmHg
Valle 2022	-	-	-	-	-	IL-6 606.08 pg/ml, IFN-γ 97.4 pg/ml, TNF-α 288.4 pg/ml

**Tabla 5.** Estudios que reportan características laboratoriales de COVID-19 en altura (continuación)

## CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

### **Hallazgos importantes**

En resumen, el estudio identificó 23 artículos que abordan la posible correlación entre la altura y COVID-19, de los cuales 15 encontraron una correlación significativa entre la altura y la mortalidad/incidencia de COVID-19; mientras que 8 no encontraron una correlación significativa (ver tabla 4). Además, se encontró que la fiebre y la tos fueron los síntomas más comunes reportados entre los pacientes que sufrieron COVID-19 en altura. En cuanto a las características laboratoriales de los pacientes en altura, se encontró que no hubo una correlación significativa entre la carga viral en altura y en no altura. Cabe destacar que la mayoría de los estudios incluidos fueron observacionales transversales y presentaron un alto riesgo de sesgo.

Si bien la relación entre la altura y la mortalidad por COVID-19 no está clara, mayor cantidad de estudios lo señalan como un factor protector. De aquellos que proponen a la altura como un factor protector, 4 artículos son cartas al editor y por lo tanto no es evaluable el riesgo de sesgo; 8 artículos presentan moderado riesgo de sesgo y 2 artículos presentan alto riesgo de sesgo (ver tabla 1, tabla 2). Ninguno de los artículos presenta bajo riesgo de sesgo. Por lo tanto, la altura como factor protector es discutible y es necesario tomar con precaución esta afirmación. Por ejemplo, el análisis realizado por Woolcott 2020 (5) encuentra que la altura puede ser un factor de riesgo en varones que viven a más de 2000 msnm. Canon-Perez (54) menciona que un factor confusor importante puede ser la densidad poblacional, pues en Colombia las ciudades de altura (e.g. Bogotá) presentan una gran densidad poblacional en comparación con las ciudades costeras. Por otro lado, Thomson 2021 (7), quien realiza un análisis poblacional en Perú, comenta que otro factor a tener en

cuenta son las migraciones. Por ejemplo, en lugares como en Cajamarca o Arequipa, actividades económicas como la minería han producido migraciones considerables para tener pobladores que viven en altura, pero no presentan las adaptaciones a la altura, debido al corto tiempo de residencia. Con respecto a la incidencia combinada y tasa de mortalidad, 36.2% y 16.9% respectivamente, fueron menores a las tasas reportadas en zonas de baja altitud (65); sin embargo, debemos recordar que no es posible medir la asociación estadística al evaluar estas frecuencias combinadas.

Con respecto a las características clínicas, observamos que la fiebre y la tos fueron lo más reportado en la altura. Esto contrasta con los síntomas encontrados en regiones de menor altura. Por ejemplo, los síntomas más reportados en regiones de poca altura son dolores de cabeza, mialgias y tos (18). Estudios realizados al inicio de la pandemia (2020) suelen presentar mayor cantidad de pacientes con fiebre (66), sin embargo, cohortes de mayor tiempo y mayor cantidad de pacientes reportan una frecuencia de 31% de fiebre (67). Por otro lado, la tos es tanto una manifestación común en altura como en baja altura. En nuestros hallazgos, la cefalea y las mialgias fueron reportadas en menor frecuencia en comparación con los resultados en zonas de baja altura.

Las características laboratoriales tuvieron un reporte más heterogéneo que las características clínicas. Sin embargo, se puede inferir que presentó patrones de distribución similares a las zonas de no altura (18). Por ejemplo, estudios en no altura reportan linfopenia, transaminasas elevadas, lactato y marcadores inflamatorios elevados. Patrones similares se observan en nuestros hallazgos, pero, no todos los

estudios que reportaron características laboratoriales (17 artículos) reportaron las variables de interés.

### **Limitaciones del estudio**

Las principales limitaciones del estudio son el sesgo de publicación. Es posible que algunos datos no hayan sido recuperados debido a que fueron publicados en bases de datos universitarias donde nuestra búsqueda sistemática no fue capaz de obtener datos. Otra limitación radica en la heterogeneidad de los estudios, especialmente respecto a la evaluación de la relación entre altura y COVID-19. Los estudios encontrados no utilizan una misma forma de analizar los datos, razón por la cual algunos de ellos encuentran resultados tan diferentes. Sin embargo, como hemos descrito en la sección anterior de la discusión, los estudios con el análisis estadístico más robusto proponen a la altura como un factor protector, con ciertas excepciones.

## **CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES**

- ⇒ La altura se perfila como un factor protector para la mortalidad por COVID-19, luego de controlar diferentes variables confusoras. Estas variables confusoras comprenden la densidad poblacional, sexo y tiempo de residencia en altura.
- ⇒ Las características clínicas del COVID-19 en altura son similares a las de no altura, con la excepción de una mayor frecuencia de fiebre.
- ⇒ Las características laboratoriales del COVID-19 en altura presentan un patrón similar a las de zonas no altas, sin embargo, la gran heterogeneidad para reportar estas variables por los estudios limita nuestra capacidad inferencial.
- ⇒ No hay evidencia de que la carga viral se vea incrementada o disminuida por la altura.

## **FINANCIAMIENTO**

Autofinanciamiento

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

El presente estudio no tiene ningún conflicto de interés



## **CAPÍTULO VII: RECOMENDACIONES**

1. Se sugiere realizar más investigaciones sobre el efecto de altura en COVID – 19 en la tasa de mortalidad e incidencia, estos estudios deben presentar menor riesgo de sesgo para una mayor validez de la información.
2. Se propone estandarizar el reporte de las características laboratoriales para disminuir la heterogeneidad de los datos.
3. Se recomienda hacer un seguimiento cercano a los pacientes con antecedente de COVID – 19 para observar el efecto de altura en la mortalidad y evaluar el comportamiento de las características clínicas y laboratoriales.

## CAPÍTULO VIII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ArcGIS Dashboards [Internet]. [cited 2022 Nov 20]. Available from: <https://www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
2. Schwalb A, Armyra E, Méndez-Aranda M, Ugarte-Gil C. COVID-19 in Latin America and the Caribbean: Two years of the pandemic. *J Intern Med.* 2022 Sep;292(3):409–27.
3. Rodríguez Lima DR, Pinzón Rondón ÁM, Rubio Ramos C, Pinilla Rojas DI, Niño Orrego MJ, Díaz Quiroz MA, et al. Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 at high altitude: a cohort of 5161 patients in Bogotá, Colombia. *Int J Emerg Med.* 2022 May 21;15(1):22.
4. Abdelsalam M, Althaqafi RMM, Assiri SA, Althagafi TM, Althagafi SM, Fouda AY, et al. Clinical and Laboratory Findings of COVID-19 in High-Altitude Inhabitants of Saudi Arabia. *Front Med.* 2021 May 12;8:670195.
5. Woolcott OO, Bergman RN. Mortality Attributed to COVID-19 in High-Altitude Populations. *High Alt Med Biol.* 2020 Dec;21(4):409–16.
6. Castillo Uribe VA, Cucho Vasquez BM, Contreras Leon ZL. Efecto de la altitud en la mortalidad por COVID-19 en Perú [Internet]. Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2022 [cited 2022 Nov 20]. Available from: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/11820>
7. 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 Jun;22(2):209–24.
8. Schwalb A, Seas C. The COVID-19 Pandemic in Peru: What Went Wrong? *Am J Trop*

Med Hyg. 2021 Feb 16;104(4):1176–8.

9. Ford JD, Zavaleta-Cortijo C, Ainembabazi T, Anza-Ramirez C, Arotoma-Rojas I, Bezerra J, et al. Interactions between climate and COVID-19. *Lancet Planet Health*. 2022 Oct;6(10):e825–33.
10. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Jun;80(6):656–65.
11. Marik PE, Iglesias J, Varon J, Kory P. A scoping review of the pathophysiology of COVID-19. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021 Jan;35:20587384211048026.
12. Accinelli RA, Leon-Abarca JA. En la altura la COVID-19 es menos frecuente: la experiencia del Perú. *Archivos de Bronconeumología*. 2020 Nov 1;56(11):760–1.
13. Chen H, Qin L, Wu S, Xu W, Gao R, Zhang X. Clinical characteristics and laboratory features of COVID-19 in high altitude areas: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2021 May 18;16(5):e0249964.
14. 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 Jun;23(2):146–58.
15. Díaz-Lazo A, Otivo RM, Nuñez EL, Lopez EA. Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes con COVID-19 en un hospital situado en la altura. *Horiz Med*. 2021 May 21;21(2):e1303–e1303.
16. Silveira MM, Moreira GMSG, Mendonça M. DNA vaccines against COVID-19: Perspectives and challenges. *Life Sci*. 2021 Feb 15;267:118919.

17. Gil R, Bitar P, Deza C, Dreyse J, Florenzano M, Ibarra C, et al. CUADRO CLÍNICO DEL COVID-19. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2021;32(1):20.
18. McIntosh K. COVID-19: Clinical features. In: Hirsch MS, Bogorodskaya M, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2022.
19. Paralikar SJ, Paralikar JH. High-altitude medicine. *Indian J Occup Environ Med*. 2010 Jan;14(1):6–12.
20. Ortiz-Prado E, Fernandez-Naranjo R, Vásquez JE, Vallejo-Janeta AP, Morales-Jadan D, Rivera-Olivero IA, et al. A comparative analysis of SARS-CoV-2 viral load across different altitudes. *Sci Rep*. 2022 Oct 13;12(1):17179.
21. 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 Oct 27;12(1):18048.
22. Del Valle-Mendoza J, Tarazona-Castro Y, Merino-Luna A, Carrillo-Ng H, Kym S, Aguilar-Luis MA, et al. Comparison of cytokines levels among COVID-19 patients living at sea level and high altitude. *BMC Infect Dis*. 2022 Jan 28;22(1):96.
23. Canales-Gutiérrez A, Canales-Manchuria GPM, Canales-Manchuria F. Adaptation to hypobaric hypoxia of residents at high altitude, to counteract COVID-19 disease. *Enferm Clin*. 2021 Mar-Apr;31(2):130–1.
24. Huamaní C, Velásquez L, Montes S, Mayanga-Herrera A, Bernabé-Ortiz A. SARS-CoV-2 seroprevalence in a high-altitude setting in Peru: adult population-based cross-sectional study. *PeerJ*. 2021 Sep 20;9:e12149.
25. Antonio Viruez-Soto\* Dr. Zenón Viscarra-Machaca\* Dr. Rudy Ticona-Flores\* Dr.

Fernando Jiménez-Torres\* Dra. Noemí Alí-Yucra\* Dra. Sofía Thompson-Maldonado\* Dra. Vanessa Sirpa-Choquehuanca\* Dr. Mauricio Millán-Tamashiro\* Dr. Daniel Molano-Franco\*\* Dr. Oscar Vera Carrasco. CUIDADO INTENSIVO COVID-19 A MUY ALTA ALTITUD. Rev Med La Paz [Internet]. 2021 Nov 25; Available from: <http://www.scielo.org.bo/pdf/rmcmlp/v27n2/1726-8958-rmcmlp-27-02-35.pdf>

26. ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS EN GESTANTES CON COVID-19 RESIDENTES EN LA ALTURA. Rev Med La Paz [Internet]. Available from: [http://www.scielo.org.bo/pdf/rmcmlp/v27n1/v27n1\\_a03.pdf](http://www.scielo.org.bo/pdf/rmcmlp/v27n1/v27n1_a03.pdf)
27. Guo L, Peng X, Jiang C, Chughtai A, Qiang W, Pu H, et al. CLINICAL CHARACTERISTICS OF 537 CASES OF COVID-19 IN DIFFERENT ALTITUDE OF SICHUAN PROVINCE, CHINA: A RETROSPECTIVE STUDY. Chest. 2020 Oct;158(4):A2497.
28. Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Fernandez-Naranjo R, Vásquez JE, Henriquez-Trujillo AR, Vallejo-Janeta AP, et al. SARS-CoV-2 Viral Load Analysis at Low and High Altitude: A Case Study from Ecuador. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2022 Jun 28;19(13). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph19137945>
29. Arias-Reyes C, Carvajal-Rodríguez F, Poma-Machicao L, Aliaga-Raduán F, Marques DA, Zubieta-DeUrioste N, et al. Decreased incidence, virus transmission capacity, and severity of COVID-19 at altitude on the American continent. PLoS One. 2021 Mar 29;16(3):e0237294.
30. Fernandes JSC, da Silva RS, Silva AC, Villela DC, Mendonça VA, Lacerda ACR. Altitude conditions seem to determine the evolution of COVID-19 in Brazil. Sci Rep. 2021 Feb 23;11(1):4402.

31. 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.
32. Gabriela Marmanillo-Mendoza<sup>1a</sup>, Rosario Zuñiga-Manrique<sup>2b</sup>, Oscar Cornejo-DelValle<sup>3c</sup> Luis Portilla Canqui<sup>4d</sup>. Índice SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> versus PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> para predecir mortalidad en pacientes con COVID-19 en un hospital de altura.pdf. *Acta Médica Peruana* [Internet]. 2021 Nov 29; Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v38n4/1728-5917-amp-38-04-273.pdf>
33. Leon-Abarca JA, Portmann-Baracco A, Bryce-Alberti M, Ruiz-Sánchez C, Accinelli RA, Soliz J, et al. Diabetes increases the risk of COVID-19 in an altitude dependent manner: An analysis of 1,280,806 Mexican patients. *PLoS One.* 2021 Aug 3;16(8):e0255144.
34. Cardenas L, Valverde-Bruffau V, Gonzales GF. Altitude does not protect against SARS-CoV-2 infections and mortality due to COVID-19. *Physiol Rep.* 2021 Jun;9(11):e14922.
35. 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 Dec;21(4):431–3.
36. Perone G. The determinants of COVID-19 case fatality rate (CFR) in the Italian regions and provinces: An analysis of environmental, demographic, and healthcare factors. *Sci Total Environ.* 2021 Feb 10;755(Pt 1):142523.
37. 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 Jun;277:103443.
38. Noyola DE, Hermosillo-Arredondo N, Ramírez-Juárez C, Werge-Sánchez A. Association between obesity and diabetes prevalence and COVID-19 mortality in Mexico: an ecological study. *J Infect Dev Ctries.* 2021 Oct 31;15(10):1396–403.
  39. Intimayta-Escalante C, Rojas-Bolivar D, Hanco I. Letter to the Editor: Influence of Altitude on the Prevalence and Case Fatality Rate of COVID-19 in Peru. *High Alt Med Biol.* 2020 Dec;21(4):426–7.
  40. Campos A, Scheveck B, Parikh J, Hernandez-Bojorge S, Terán E, Izurieta R. Effect of altitude on COVID-19 mortality in Ecuador: an ecological study. *BMC Public Health.* 2021 Nov 12;21(1):1–9.
  41. Tekin A, Qamar S, Singh R, Bansal V, Sharma M, LeMahieu AM, et al. Association of latitude and altitude with adverse outcomes in patients with COVID-19: The VIRUS registry. *Pediatr Crit Care Med.* 2022 Mar 9;11(2):102–11.
  42. 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. *J Infect.* 2020 Jun;80(6):e34–6.
  43. Jibaja M, Roldan-Vasquez E, Rello J, Shen H, Maldonado N, Grunauer M, et al. Effect of High Altitude on the Survival of COVID-19 Patients in Intensive Care Unit: A Cohort Study. *J Intensive Care Med.* 2022 Sep;37(9):1265–73.
  44. 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

Oct;292:103709.

45. Yue H, Bai X, Wang J, Yu Q, Liu W, Pu J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in Gansu province, China. *Ann Palliat Med*. 2020 Jul;9(4):1404–12.
46. Correa-Araneda F, Ulloa-Yáñez A, Núñez D, Boyero L, Tonin AM, Cornejo A, et al. Environmental determinants of COVID-19 transmission across a wide climatic gradient in Chile. *Sci Rep*. 2021 May 10;11(1):9849.
47. Li JJ, Zhang HQ, Li PJ, Xin ZL, Xi AQ, Zhuo-Ma, et al. Case series of COVID-19 patients from the Qinghai-Tibetan Plateau Area in China. *World J Clin Cases*. 2021 Aug 26;9(24):7032–42.
48. Quispe-Pari JF, Gonzales-Zamora JA, Munive-Dionisio J, Castro-Contreras C, Villar-Astete A, Kong-Paravicino C, et al. Mean Platelet Volume as a Predictor of COVID-19 Severity: A Prospective Cohort Study in the Highlands of Peru. *Diseases* [Internet]. 2022 Apr 15;10(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/diseases10020022>
49. Collantes Cubas1 JA, Pérez Ventura SA, Morillo Montes OE, Terrones Julcamoro G, Huancahuire Aguilar GA, Benites Pajares JM, et al. Características clínicas de gestantes en trabajo de parto con infección SARSCoV- 2 en la altura: serie de casos. *Rev Peru Ginecol Obstet* [Internet]. 2020 Nov 9;66(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.31403/rpgo.v66i2276>
50. Xi A, Zhuo M, Dai J, Ding Y, Ma X, Ma X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of discharged patients infected with SARS-CoV-2 on the Qinghai Plateau. *J Med Virol*. 2020 Nov;92(11):2528–35.
51. Galindo JL, Lutz JR, Izquierdo MA, Parra K, Prieto LM, Carrillo JA. Characteristics



- and Clinical Course of Adult in Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia at High Altitude. *Can Respir J*. 2021 Jun 8;2021:5590879.
52. El Askary A, Almeahmadi M, Halawi M, Ibrahim Al-Hejji L, Ali Al Hajjiahmed A, Tariq Arab Z, et al. Clinical Findings of COVID-19 Patients at High and Average Altitudes in Saudi Arabia. *Pak J Biol Sci*. 2021 Jan;24(6):663–71.
53. Alva N, Asqui G, Alvarado GF, Muchica F. Factores de riesgo de ingreso a unidad de cuidados intensivos o mortalidad en adultos hospitalizados por COVID-19 en altura. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2022 Sep 2;39(2):143–51.
54. 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 Dec;103(6):2347–9.
55. Ballaz SJ, Pulgar-Sánchez M, Chamorro K, Fernández-Moreira E, Ramírez H, Mora FX, et al. Common laboratory tests as indicators of COVID-19 severity on admission at high altitude: a single-center retrospective study in Quito (ECUADOR). *Clin Chem Lab Med*. 2021 Jul 27;59(8):e326–9.
56. Perez-Castilla J. High Altitude and COVID-19: A Relationship Difficult to Assess. *Arch Bronconeumol*. 2021 Apr;57:68–70.
57. Stephens KE, Chernyavskiy P, Bruns DR. Impact of altitude on COVID-19 infection and death in the United States: A modeling and observational study. *PLoS One*. 2021 Jan 14;16(1):e0245055.
58. Valverde-Bruffau VJ, Cárdenas L, Gonzales GF. The Pathogenicity of COVID-19 Is

- Independent of Increasing Altitude: The Case of Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 2021 Feb 3;104(2):783–5.
59. Kong W, Wang Y, Hu J, Chughtai A, Pu H, Clinical Research Collaborative Group of Sichuan Provincial People's Hospital. Comparison of clinical and epidemiological characteristics of asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 infection: A multi-center study in Sichuan Province, China. *Travel Med Infect Dis.* 2020 May 31;37:101754.
60. Segovia-Juarez J, Castagnetto JM, Gonzales GF. High altitude reduces infection rate of COVID-19 but not case-fatality rate. *Respir Physiol Neurobiol.* 2020 Oct;281:103494.
61. Seclén SN, Nunez-Robles E, Yovera-Aldana M, Arias-Chumpitaz A. Incidence of COVID-19 infection and prevalence of diabetes, obesity and hypertension according to altitude in Peruvian population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Nov;169:108463.
62. Song P, Han H, Feng H, Hui Y, Zhou T, Meng W, et al. High altitude Relieves transmission risks of COVID-19 through meteorological and environmental factors: Evidence from China. *Environ Res.* 2022 Sep;212(Pt B):113214.
63. Patiño-Aldana AF, Ruíz Sternberg ÁM, Pinzón Rondón ÁM, Molano-Gonzalez N, Rodriguez Lima DR. Interaction Effect Between Hemoglobin and Hypoxemia on COVID-19 Mortality: an observational study from Bogotá, Colombia. *Int J Gen Med.* 2022 Sep 2;15:6965–76.
64. Simbaña-Rivera K, Jaramillo PRM, Silva JVV, Gómez-Barreno L, Campoverde ABV, Novillo Cevallos JF, et al. High-altitude is associated with better short-term survival in critically ill COVID-19 patients admitted to the ICU. *PLoS One.* 2022 Mar 31;17(3):e0262423.

65. Anesi GL. COVID-19: Epidemiology, clinical features, and prognosis of the critically ill adult. In: Manaker S, Finlay G, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2022.
66. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
67. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2052–9.

## CAPÍTULO IX: ANEXOS

### Estrategia de Búsqueda

#### 1) PubMed/Medline

Elemento de Búsqueda	Términos	Número
<b>Población</b>	"COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh] OR "COVID-19"[Tiab] OR "SARS-CoV-2"[Tiab]	
<b>Exposición</b>	"High altitude"[Tiab] OR "Very High Altitude"[Tiab] OR "High altitude exposure"[Tiab] OR "High-altitude"[Tiab] OR "Very High-altitude"[Tiab] OR "High-altitude exposure"[Tiab] OR "High-altitude physiology"[Tiab] OR "High altitude physiology"[Tiab]	
<b>Outcome</b>	"Mortality"[Mesh] OR "Morbidity"[Mesh] OR "Mortality"[Tiab] OR "Morbidity"[Tiab] OR "Clinical Characteristics"[Tiab] OR "Cough"[Tiab] OR "Dyspnea"[Tiab] OR "Myalgia"[Tiab] OR "Fever"[Tiab] OR "Cephalaea"[Tiab] OR "Diarrhea"[Tiab] OR "Dysguesia"[Tiab] OR "Anosmia" [Tiab] OR "sore throat"[Tiab] OR "Nasal Congestion"[Tiab] OR "Pneumonia"[Mesh] OR "Pneumonia"[Tiab] OR "Respiratory Distress Syndrome"[Mesh] OR "Respiratory Distress Syndrome"[Tiab] OR "Joint Pain"[Mesh] OR "Joint Pain"[Tiab] OR "Nervous System Diseases"[Mesh] OR "Nervous System Diseases"[Tiab] OR "Blood Coagulation Disorders"[Mesh] OR "Blood Coagulation Disorders"[Tiab] OR "Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases"[Tiab] OR "Myocarditis"[Mesh] OR "Myocarditis"[Tiab] OR "Arrhythmias, Cardiac"[Mesh]	

	OR "Arrhythmias, Cardiac"[Tiab] OR "Nervous System Diseases"[Mesh] OR "Nervous System Diseases"[Tiab] OR "Stroke"[Mesh] OR "Stroke"[Tiab] OR "Altitude Sickness"[Mesh] OR "Altitude Sickness"[Tiab]	
<b>Total</b>	("COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh] OR "COVID-19"[Tiab] OR "SARS-CoV-2"[Tiab]) AND ("High altitude"[Tiab] OR "Very High Altitude"[Tiab] OR "High altitude exposure"[Tiab] OR "High-altitude"[Tiab] OR "Very High-altitude"[Tiab] OR "High-altitude exposure"[Tiab] OR "High-altitude physiology"[Tiab] OR "High altitude physiology"[Tiab]) AND ("Mortality"[Mesh] OR "Morbidity"[Mesh] OR "Mortality"[Tiab] OR "Morbidity"[Tiab] OR "Clinical Characteristics"[Tiab] OR "Cough"[Tiab] OR "Dyspnea"[Tiab] OR "Myalgia"[Tiab] OR "Fever"[Tiab] OR "Cephalaea"[Tiab] OR "Diarrhea"[Tiab] OR "Dysguesia"[Tiab] OR "Anosmia" [Tiab] OR "sore throat"[Tiab] OR "Nasal Congestion"[Tiab] OR "Pneumonia"[Mesh] OR "Pneumonia"[Tiab] OR "Respiratory Distress Syndrome"[Mesh] OR "Respiratory Distress Syndrome"[Tiab] OR "Joint Pain"[Mesh] OR "Joint Pain"[Tiab] OR "Nervous System Diseases"[Mesh] OR "Nervous System Diseases"[Tiab] OR "Blood Coagulation Disorders"[Mesh] OR "Blood Coagulation Disorders"[Tiab] OR "Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases"[Tiab] OR "Myocarditis"[Mesh] OR "Myocarditis"[Tiab] OR "Arrhythmias, Cardiac"[Mesh] OR "Arrhythmias, Cardiac"[Tiab] OR "Nervous System Diseases"[Mesh] OR "Nervous System Diseases"[Tiab] OR "Stroke"[Mesh] OR "Stroke"[Tiab] OR "Altitude Sickness"[Mesh] OR "Altitude Sickness"[Tiab])	78 artículos

## 2) Scopus

Elementos de búsqueda	Términos	Número
<b>Población</b>	TITLE-ABS-KEY((COVID-19) OR (SARS-CoV-2))	
<b>Exposición</b>	TITLE-ABS-KEY((High altitude) OR (Very High Altitude) OR (High altitude exposure) OR (High-altitude) OR (Very High-altitude) OR (High-altitude exposure) OR (High-altitude physiology) OR (High altitude physiology))	
<b>Outcome</b>	TITLE-ABS-KEY((Mortality) OR (Morbidity) OR (Clinical Characteristics) OR (Cough) OR (Dyspnea) OR (Myalgia) OR (Fever) OR (Cephalaea) OR (Diarrhea) OR (Dysguesia) OR (Anosmia) OR (sore throat) OR (Nasal Congestion) OR (Pneumonia) (Respiratory Distress Syndrome) OR (Joint Pain) OR (Nervous System Diseases) OR (Blood Coagulation Disorders) OR (Cardiovascular Diseases) OR (Myocarditis) OR (Cardiac Arrhythmias) OR (Nervous System Diseases) OR (Stroke) OR (Altitude Sickness))	
<b>Total</b>	TITLE-ABS-KEY((COVID-19) OR (SARS-CoV-2)) AND TITLE-ABS-KEY((High altitude) OR (Very High Altitude) OR (High altitude exposure) OR (High-altitude) OR (Very High-altitude) OR (High-altitude exposure) OR (High-altitude physiology) OR (High altitude physiology)) AND TITLE-ABS-KEY((Mortality) OR (Morbidity) OR (Clinical Characteristics) OR (Cough) OR (Dyspnea) OR (Myalgia) OR (Fever) OR (Cephalaea) OR (Diarrhea) OR (Dysguesia) OR (Anosmia) OR (sore throat) OR (Nasal Congestion) OR (Pneumonia) OR	85 artículos

	(Respiratory Distress Syndrome) OR (Joint Pain) OR (Nervous System Diseases) OR (Blood Coagulation Disorders) OR (Cardiovascular Diseases) OR (Myocarditis) OR (Cardiac Arrhythmias) OR (Nervous System Diseases) OR (Stroke) OR (Altitude Sickness))	
--	---	--

### 3) LILACS

Elementos de búsqueda	Términos	Número
<b>Población</b>	tw:(COVID-19) OR tw: (SARS-CoV-2)	
<b>Exposición</b>	tw:(High altitude) OR tw:(Very High Altitude) OR tw:(High altitude exposure) OR tw:(High-altitude) OR tw:(Very High-Altitude) OR tw:(High-altitude exposure) OR tw:(High-altitude physiology) OR tw:(High altitude physiology) OR tw:(High altitude physiology)	
<b>Outcome</b>	tw:(Mortality) OR tw:(Morbidity) OR tw:(Clinical Characteristics) OR tw:(Cough) OR tw:(Dyspnea) OR tw:(Myalgia) OR tw:(Fever) OR tw:(Cephalea) OR tw:(Diarrhea) OR tw:(Dysguesia) OR tw:(Anosmia) OR tw:(Sore Throat) OR tw:(Nasal Congestion) OR tw:(Pneumonia) OR tw:(Respiratory Distress Syndrome) OR tw:(Joint Pain) OR tw:(Blood Coagulation Disorders) OR tw:(Cardiovascular Diseases) OR tw:(Myocarditis ) OR tw:(Cardiac Arrhythmias) OR tw:(Nervous System Diseases) OR tw:(Stroke) OR tw:(Altitude Sickness)	
<b>Total</b>	(tw:(COVID-19) OR tw: (SARS-CoV-2))	5 artículos

	<p>AND (tw:(High altitude) OR tw:(Very High Altitude) OR tw:(High altitude exposure) OR tw:(High-altitude) OR tw:(Very High-Altitude) OR tw:(High-altitude exposure) OR tw:(High-altitude physiology) OR tw:(High altitude physiology) OR tw:(High altitude physiology)) AND (tw:(Mortality) OR tw:(Morbidity) OR tw:(Clinical Characteristics) OR tw:(Cough) OR tw:(Dyspnea) OR tw:(Myalgia) OR tw:(Fever) OR tw:(Cephalea) OR tw:(Diarrhea) OR tw:(Dysguesia) OR tw:(Anosmia) OR tw:(Sore Throat) OR tw:(Nasal Congestion) OR tw:(Pneumonia) OR tw:(Respiratory Distress Syndrome) OR tw:(Joint Pain) OR tw:(Blood Coagulation Disorders) OR tw:(Cardiovascular Diseases) OR tw:(Myocarditis ) OR tw:(Cardiac Arrhythmias) OR tw:(Nervous System Diseases) OR tw:(Stroke) OR tw:(Altitude Sickness))</p>	
--	--	--

#### 4) Scielo

Elementos de búsqueda	Términos	Número
<b>Población</b>	(ti:("COVID-19")) OR (ab:("COVID-19")) OR (ti:("SARS-CoV-2")) OR (ab:("SARS-CoV-2"))	
<b>Exposición</b>	(ti:("High altitude ")) OR (ab:("High altitude")) OR (ti:(" Very High Altitude")) OR (ab:("Very High altitude")) OR (ti:("High altitude exposure ")) OR (ab:("High altitude exposure")) OR (ti:("High-altitude ")) OR (ab:("High-altitude")) OR (ti:(" Very High-	



	Altitude")) OR (ab:("Very High- Altitude")) OR (ti:("High-altitude exposure")) OR (ab:("High-altitude exposure")) OR (ti:(" High-altitude physiology")) OR (ab:(" High-altitude physiology")) OR (ti:(" High altitude physiology")) OR (ab:(" High altitude physiology"))	
<b>Outcome</b>	(ti:("Mortality")) OR (ab:("Mortality")) OR (ti:("Morbidity")) OR (ab:("Morbidity")) OR (ti:("Clinical Characteristics")) OR (ab:("Clinical Characteristics")) OR (ti:("Cough")) OR (ab:("Cough")) OR (ti:("Dyspnea")) OR (ab:("Dyspnea")) OR (ti:("Myalgia")) OR (ab:("Myalgia")) OR (ti:("Fever")) OR (ab:("Fever")) OR (ti:("Cephalea")) OR (ab:("Cephalea")) OR (ti:("Diarrhea")) OR (ab:("Diarrhea")) OR (ti:("Dysguesia")) OR (ab:("Dysguesia")) OR (ti:("Anosmia")) OR (ab:("Anosmia")) OR (ti:("Sore Throat")) OR (ab:("Sore Throat")) OR (ti:("Nasal Congestion")) OR (ab:("Nasal Congestion")) OR (ti:("Pneumonia")) OR (ab:("Pneumonia")) OR (ti:(Respiratory Distress Syndrome)) OR (ab:(Respiratory Distress Syndrome)) OR (ti:(Joint Pain)) OR (ab:(Joint Pain)) OR (ti:("Blood Coagulation Disorders")) OR (ab:("Blood Coagulation Disorders")) OR (ti:("Cardiovascular Diseases")) OR (ab:("Cardiovascular Diseases")) OR (ti:("Myocarditis")) OR (ab:("Myocarditis")) OR (ti:("Cardiac Arrhythmias")) OR (ab:("Cardiac Arrhythmias")) OR (ti:("Nervous System Diseases")) OR (ab:("Nervous System Diseases")) OR (ti:("Stroke")) OR (ab:("Stroke")) OR (ti:("Altitude Sickness")) OR (ab:("Altitude Sickness"))	

<b>Total</b>	<p>((ti:(\"COVID-19\")) OR (ab:(\"COVID-19\")) OR (ti:(\"SARS-CoV-2\")) OR (ab:(\"SARS-CoV-2\"))) AND ((ti:(\"High altitude \")) OR (ab:(\"High altitude\")) OR (ti:(\" Very High Altitude\")) OR (ab:(\"Very High altitude\")) OR (ti:(\"High altitude exposure \")) OR (ab:(\"High altitude exposure\")) OR (ti:(\"High-altitude \")) OR (ab:(\"High-altitude\")) OR (ti:(\" Very High-Altitude\")) OR (ab:(\"Very High- Altitude\")) OR (ti:(\" High-altitude exposure\")) OR (ab:(\"High-altitude exposure\")) OR (ti:(\" High-altitude physiology\")) OR (ab:(\" High-altitude physiology\")) OR (ti:(\" High altitude physiology\")) OR (ab:(\" High altitude physiology\")) ) AND ((ti:(\"Mortality\")) OR (ab:(\"Mortality\")) OR (ti:(\"Morbidity\")) OR (ab:(\"Morbidity\")) OR (ti:(\"Clinical Characteristics\")) OR (ab:(\"Clinical Characteristics\")) OR (ti:(\"Cough\")) OR (ab:(\"Cough\")) OR (ti:(\"Dyspnea\")) OR (ab:(\"Dyspnea\")) OR (ti:(\"Myalgia\")) OR (ab:(\"Myalgia\")) OR (ti:(\"Fever\")) OR (ab:(\"Fever\")) OR (ti:(\"Cephalea\")) OR (ab:(\"Cephalea\")) OR (ti:(\"Diarrhea\")) OR (ab:(\"Diarrhea\")) OR (ti:(\"Dysguesia\")) OR (ab:(\"Dysguesia\")) OR (ti:(\"Anosmia\")) OR (ab:(\"Anosmia\")) OR (ti:(\"Sore Throat\")) OR (ab:(\"Sore Throat\")) OR (ti:(\"Nasal Congestion\")) OR (ab:(\"Nasal Congestion\")) OR (ti:(\"Pneumonia\")) OR (ab:(\"Pneumonia\")) OR (ti:(Respiratory Distress Syndrome)) OR (ab:(Respiratory Distress Syndrome)) OR (ti:(Joint Pain)) OR (ab:(Joint Pain)) OR (ti:(\"Blood Coagulation Disorders\")) OR (ab:(\"Blood Coagulation Disorders\")) OR (ti:(\"Cardiovascular Diseases\")) OR</p>	4 artículos

	(ab:("Cardiovascular Diseases")) OR (ti:("Myocarditis")) OR (ab:("Myocarditis")) OR (ti:("Cardiac Arrhythmias")) OR (ab:("Cardiac Arrhythmias")) OR (ti:("Nervous System Diseases")) OR (ab:("Nervous System Diseases")) OR (ti:("Stroke")) OR (ab:("Stroke")) OR (ti:("Altitude Sickness")) OR (ab:("Altitude Sickness"))	
--	--	--

### 5) Embase

Elementos de Búsqueda	Términos	Número
<b>Población</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp</li> <li>2. coronavirus:ti,ab AND disease:ti,ab AND 2019:ti,ab</li> <li>3. COVID-19:ti,ab</li> <li>4. severe:ti,ab AND acute:ti,ab AND respiratory:ti,ab AND syndrome:ti,ab AND coronavirus:ti,ab AND 2:ti,ab</li> <li>5. 'sars cov 2':ti,ab</li> </ol>	
<b>Exposición</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>A. 'altitude'/exp OR 'altitude acclimatization'/exp OR 'altitude disease'/exp OR</li> <li>B. altitude:ti,ab</li> <li>C. altitude:ti,ab AND acclimatization:ti,ab</li> <li>D. altitude:ti,ab AND disease:ti,ab</li> <li>E. high:ti,ab AND altitude:ti,ab</li> <li>F. very:ti,ab AND high:ti,ab AND altitude:ti,ab</li> </ol>	

	<p>G. high:ti,ab AND altitude:ti,ab AND exposure:ti,ab</p> <p>H. 'high altitude':ti,ab</p> <p>I. very:ti,ab AND 'high altitude':ti,ab</p> <p>J. 'high altitude':ti,ab AND exposure:ti,ab</p> <p>K. 'high altitude':ti,ab AND physiology:ti,ab</p> <p>L. high:ti,ab AND altitude:ti,ab AND physiology:ti,ab</p>	
<b>Outcome</b>	<p>I. 'mortality'/exp OR 'cause of death'/exp</p> <p>II. 'mortality risk'/exp OR 'morbidity'/exp</p> <p>III. 'coughing'/exp OR 'dyspnea'/exp</p> <p>IV. 'myalgia'/exp OR 'fever'/exp</p> <p>V. 'diarrhea'/exp OR 'dysgeusia'/exp</p> <p>VI. 'anosmia'/exp OR 'sore throat'/exp</p> <p>VII. 'pneumonia'/exp OR 'respiratory distress syndrome'/exp</p> <p>VIII. 'arthralgia'/exp OR 'neurologic disease'/exp</p> <p>IX. 'blood clotting disorder'/exp OR 'headache'/exp</p> <p>X. 'cardiovascular disease'/exp OR 'myocarditis'/exp</p> <p>XI. 'heart arrhythmia'/exp OR 'cerebrovascular accident'/exp</p> <p>XII. 'altitude disease'/exp</p> <p>XIII. cause:ti,ab AND of:ti,ab AND death:ti,ab</p> <p>XIV. mortality:ti,ab AND risk:ti,ab</p> <p>XV. mortality:ti,ab OR morbidity:ti,ab</p> <p>XVI. clinical:ti,ab AND characteristics:ti,ab</p> <p>XVII. coughing:ti,ab OR cough:ti,ab OR dyspnea:ti,ab</p> <p>XVIII. (myalgia:ti,ab OR fever:ti,ab OR headache:ti,ab OR cephalgia:ti,ab OR</p>	

	<p>diarrhea:ti,ab OR dysgeusia:ti,ab) AND anosmia:ti,ab</p> <p>XIX. sore:ti,ab AND throat:ti,ab OR (nasal:ti,ab AND congestion:ti,ab) OR pneumonia:ti,ab OR (respiratory:ti,ab AND distress:ti,ab AND syndrome:ti,ab) OR arthralgia:ti,ab</p> <p>XX. joint:ti,ab AND pain:ti,ab OR (neurologic:ti,ab AND disease:ti,ab) OR (nervous:ti,ab AND system:ti,ab AND diseases:ti,ab) OR (blood:ti,ab AND clotting:ti,ab AND disorder:ti,ab) OR (blood:ti,ab AND coagulation:ti,ab AND disorders:ti,ab)</p> <p>XXI. cardiovascular:ti,ab AND diseases:ti,ab OR myocarditis:ti,ab OR (heart:ti,ab AND arrhythmia:ti,ab) OR (arrhythmias:ti,ab AND cardiac:ti,ab) OR (cerebrovascular:ti,ab AND accident:ti,ab) OR stroke:ti,ab OR (altitude:ti,ab AND disease:ti,ab) OR (altitude:ti,ab AND sickness:ti,ab)</p>	
<b>Total</b>	(1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5) AND (A OR B OR C OR D OR E OR F OR G OR H OR I OR J OR K OR L) AND (I OR II OR III OR IV OR V OR VI OR VII OR VIII OR IX OR X OR XI OR XII OR XIII OR XIV OR XV OR XVI OR XVII OR XVIII OR XIX OR XX OR XXI)	142 artículos