

ción, sino de progresión de la enfermedad por COVID-19. Voinsky et al.⁴ no encontraron una mayor expresión de ACE2 y TMPRSS2 en fumadores ni en no fumadores, pero sí observaron una mayor expresión de TMPRSS4 (que codifica una proteasa para la entrada en la célula de forma similar a la TMPRSS2) en fumadores con respecto a los que nunca fumaron, lo que les sugiere que podrían presentar un mayor riesgo de infección por COVID-19. Ante el comentario de Moril et al.¹ de la posibilidad de un mejor pronóstico al ser fumador, Takagi, en Japón⁵, realizó una meta-regresión en la que demostraba una asociación positiva entre la prevalencia de tabaquismo y la de infección por COVID-19 independiente de otras co-variables, por lo que la hipótesis de que el pronóstico de la enfermedad es mejor al ser fumador no se sustenta.

En un nuevo metaanálisis (MA) de nuestro trabajo⁶ hemos separado a los pacientes según sean fumadores o exfumadores (solo en cinco artículos se diferenciaba a los exfumadores) (fig. 1), encontrando en estos últimos una clara peor progresión con una baja heterogeneidad y en los fumadores una evidente tendencia a una peor progresión pero sin significación estadística. Los mismos resultados fueron obtenidos en el MA de Patanavanich et al.⁷ (solo ocho artículos separaban por categorías de fumador). La mayoría de los estudios incluidos en los MA presentan limitaciones importantes: son la mayoría retrospectivos y adolecen de importantes sesgos de selección e información sin grupo de comparación, lo que dificulta establecer una causalidad.

Nos reafirmamos en que los fumadores y exfumadores presentan una peor progresión de la infección por COVID-19, incluyendo una mayor mortalidad, no siendo la nicotina en absoluto un factor protector.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Moril M, Peña H. Fumador, exfumador y COVID-19. Arch Bronconeumol. 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2020.12.027>.

- Heijink IH, Hackett TL, Pouwels SD. Effects of cigarettes smoking on SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression in the respiratory epithelium. J Pathol. 2020. <http://dx.doi.org/10.1002/path.5607>.
- Lee IT, Nakayama T, Wu CT, Goltsev Y, Jiang S, Gall PA, et al. ACE2 localizes to the respiratory cilia and is not increased by ACE inhibitors or ARBs. Nat Commun. 2020;11:5453. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-19145-6>.
- Voinsky I, Gurwitz D. Smoking and COVID-19: Similar bronchial ACE2 and TMPRSS2 expression and higher TMPRSS4 expression in current versus never smokers. Drug Dev Res. 2020. <http://dx.doi.org/10.1002/ddr.21729>.
- Takagi H. Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option? Intern Emerg Med. 2020;15:1601–3. <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-020-02473-2>.
- Jiménez-Ruiz CA, López-Padilla D, Alonso-Arroyo A, Aleixandre-Benavent R, Solano-Reina S, De Granda-Orive JI. COVID-19 and Smoking: A systematic review and meta-analysis of the evidence. Arch Bronconeumol. 2020;57:21–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.024>.
- Patanavanich R, Glantz SA. Smoking is associated with worse outcomes of COVID-19 particularly among younger adults: A systematic review and meta-analysis. medRxiv. 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.09.22.20199802>.

Carlos Andrés Jiménez-Ruiz^a, Daniel López-Padilla^b, Adolfo Alonso-Arroyo^c, Rafael Aleixandre-Benavent^d, Segismundo Solano-Reina^b y José Ignacio de Granda-Orive^{e,*}

^a Unidad Especializada de Tabaquismo de la Comunidad de Madrid, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Servicio de Neumología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^c Departamento de Historia de la Ciencia y Documentación, Universidad de Valencia, Valencia, España

^d Ingenio (CSIC-UPV), UISYS, Joint Research Unit, Universitat de Valencia, Valencia, España

^e Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: igo01m@gmail.com (J.I. de Granda-Orive).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.01.005>

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

High Altitude and COVID-19: A Relationship Difficult to Assess



Altura y COVID-19: una relación difícil de evaluar

Dear Editor,

We have read with tremendous interest the letter by Accinelli and colleagues,¹ where through an ecological study they determined the relationship between COVID-19 incidence and altitude in Peruvian cities. This study adds to the growing body of evidence that altitude is related to a decreased infection and mortality rate. However, there are some key points about the context of the pandemic COVID-19 in Peru that the authors did not discuss but are critical to consider before reaching conclusions.

Firstly, serological testing predominates over Polymerase Chain Reaction (PCR) tests to diagnose COVID-19 in Peruvian patients. Until 31st May, 77.91% of the COVID-19 cases in Peru were diagnosed through serological tests. Serological tests have a low sensibility and specificity for the diagnosis of COVID-19,² and without the possibility of performing PCR tests on all patients, many may remain undiagnosed. This undiagnosed rate may be higher in altitude cities because the capital of the country and sea-level cities have most laboratories that could perform PCR tests.³

Another key point is that the data center of the health ministry has a delay in processing COVID-19 cases and deaths from all regions across the country, which explains the addition and constant update to the number of the statistics from previous months in the registry of the ministry of health.⁴ Furthermore, currently, the number of cases and deaths in the national registry differs from the ones according to the regional governments.⁴ Thus, we believe that it would be better to use regional registries in ecological studies rather than the data presented by the health ministry of Peru.

Finally, the COVID-19 pandemic in Peru did not have the same behavior in all cities. To support this information, we performed an analysis of the main cities in Peru with open data from the government,⁵ using new COVID-19 cases reported from May 27 to May 31. Using Farr's Law,⁶ I performed an exploratory analysis calculating the R1 and R2 to analyze the behavior of the pandemic in that specific moment; we classified the pandemic stage as: A or B if the pandemic was accelerating; C if it had reached the peak (considered as R1 and R2 between 0.8 and 1.2); D or E if the pandemic was decelerating in that city. As can be seen in Table 1, all regions had different ratios meaning they were at different stages of the pandemic. In a cross-sectional analysis as performed by Accinelli and colleagues,¹ the different stages of the pandemic across Peru would be seen as a relationship between altitude and the incidence of COVID-19 cases but performing an analysis with Farr's Law pro-

Table 1
Epidemic stages according to Farr's Law in Peruvian regions.

Region	R1 and R2	Value	Epidemic stage	Basic interpretation
<i>>1500 mamsl of altitude</i>				
PASCO	R1	0.85	D	Deceleration
	R2	3.55		
JUNIN	R1	0.76	E	Deceleration
	R2	0.84		
PUNO	R1	0.73	E	Deceleration
	R2	0.56		
HUANCAVELICA	R1	0.71	D	Deceleration
	R2	1.40		
CUSCO	R1	1.24	B	Acceleration
	R2	0.27		
ANCASH	R1	1.07	B	Acceleration
	R2	0.78		
AYACUCHO	R1	0.57	D	Deceleration
	R2	5.30		
CAJAMARCA	R1	1.60	B	Acceleration
	R2	0.56		
APURIMAC	R1	1.13	B	Acceleration
	R2	0.89		
AMAZONAS	R1	1.30	B	Acceleration
	R2	0.89		
AREQUIPA	R1	1.00	D	Deceleration
	R2	0.55		
HUANUCO	R1	0.75	E	Deceleration
	R2	0.40		
<i><1500 mamsl of altitude</i>				
MOQUEGUA	R1	0.44	D	Deceleration
	R2	1.58		
SAN MARTIN	R1	1.02	C	Peak of the curve
	R2	1.19		
TACNA	R1	3.09	B	Acceleration
	R2	0.65		
ICA	R1	0.63	E	Deceleration
	R2	0.58		
LIMA	R1	0.84	C	Peak of the pandemic
	R2	0.97		
UCAYALI	R1	1.19	C	Peak of the curve
	R2	1.01		
MADRE DE DIOS	R1	2.00	B	Acceleration
	R2	0.22		
LORETO	R1	0.56	D	Deceleration
	R2	1.06		
PIURA	R1	0.82	C	Peak of the curve
	R2	0.90		
LAMBAYEQUE	R1	0.62	D	Deceleration
	R2	2.17		
LA LIBERTAD	R1	1.71	B	Acceleration
	R2	0.63		
TUMBES	R1	1.84	B	Acceleration
	R2	0.37		
CALLAO	R1	1.00	E	Deceleration
	R2	0.70		

Ministerio de Salud. n.d. "Fallecidos Por COVID-19." Plataforma Nacional de Datos Abiertos. Peru. <https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/fallecidos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa>.

vides enough information to refute this hypothesis. The spurious correlation found by the mentioned study could be the result of the better accomplishment of the quarantine of these cities during the early days of this pandemic. Finally, it is important to remember that ecological studies, such as the one conducted by Accinelli et al, do not consider many other factors that play a role in the incidence of COVID-19; furthermore, they are prone to "ecological fallacy", where the inferences made with aggregated data are contradictory to those obtained through individual data.⁷

Authors' contribution

JPC participated in conceptualization, data collection; writing – original draft; writing – review & editing, reviewed the final manuscript and accepted all responsibility for the information provided.

Funding

This study was funded by the authors.

Conflict of interest

JPC declare to have no conflict of interest.

Bibliografía

- Accinelli RA, Leon-Abarca JA. At high altitude COVID-19 is less frequent: the experience of Peru. Arch Bronconeumol [Internet]. 2020 Jul 16; <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.015>.
- Lisboa Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, Campbell JR, Haraoui L-P, Johnston JC, et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2020;370:m2516.

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

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

Jesus Perez-Castilla

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

E-mail address: jesuskevinperez@gmail.com

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

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

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



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

Estimado Director:

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

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

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

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