



Policitemia y mortalidad por COVID-19 en pacientes a gran altitud

Polycythemia and COVID-19 mortality in patients at high altitude

Miguel Angel Ramos-Estrada¹ <https://orcid.org/0000-0003-0732-7498>

Gino Fernando Felandro- Taco² <https://orcid.org/0000-0002-1763-3168>

Yuly Raquel Santos- Rosales^{3*} <https://orcid.org/0000-0002-4536-8293>

¹Universidad Norbert Wiener. Lima, Perú.

²Universidad Norbert Wiener. Hospital III Emergencias Grau. Lima, Perú.

³Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Hospital San Juan de Lurigancho. Lima, Perú.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: ysantosr@unmsm.edu.pe

RESUMEN

Introducción: La mortalidad por la COVID-19 muestra amplia variabilidad y puede verse influida por comorbilidades y factores geográficos. En poblaciones que viven a gran altitud, la policitemia secundaria es una adaptación a la hipoxia crónica; su relación con la mortalidad por la COVID-19 aún no está bien establecida.

Objetivo: Evaluar la asociación entre policitemia y mortalidad intrahospitalaria en pacientes con la COVID-19 hospitalizados.

Métodos: Estudio retrospectivo de cohorte analítico que incluyó a 215 adultos hospitalizados con la COVID-19 durante 2021. La policitemia se definió mediante hemoglobina ajustada por altitud. Se realizaron análisis descriptivos, estimación de incidencia acumulada de mortalidad, cálculo de riesgos relativos (RR) en análisis bivariado y regresión logística binaria para obtener *odds ratio* ajustados (ORa).





Resultados: La mediana de edad fue 57,4 años (RIQ: 21); 58,6 % fueron varones. La prevalencia de policitemia fue 3,3 %. La mortalidad intrahospitalaria alcanzó 27 %. No se encontró evidencia de asociación entre policitemia y mortalidad. En análisis bivariado, la edad ≥ 60 años, diabetes tipo 2, dímero D elevado, PCR $\geq 7,5$ mg/dL, ferritina elevada y linfocitopenia se asociaron con mayor riesgo de muerte. En el análisis multivariado, la edad avanzada, la diabetes, el dímero D elevado y la PCR elevada permanecieron como predictores independientes.

Conclusiones: La policitemia a gran altura no se asocia con la mortalidad por COVID-19; sin embargo, la edad, la diabetes y los biomarcadores inflamatorios y trombóticos si incrementa la probabilidad de muerte.

Palabras clave: altitud; COVID-19; estudios de cohortes; mortalidad hospitalaria; policitemia.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 mortality shows considerable variability and may be influenced by comorbidities and geographic factors. In populations living at high altitude, secondary polycythemia represents an adaptation to chronic hypoxia; however, its relationship with COVID-19 mortality remains unclear.

Objective: To evaluate the association between polycythemia and in-hospital mortality in hospitalized patients with COVID-19.

Methods: A retrospective analytical cohort study was conducted including 215 adults hospitalized with COVID-19 during 2021. Polycythemia was defined using altitude-adjusted hemoglobin levels. Descriptive analyses, cumulative incidence of mortality, calculation of relative risks (RR) in bivariate analysis, and binary logistic regression to obtain adjusted odds ratios (aOR) were performed.

Results: The median age was 57.4 years (IQR: 21); 58.6% were male. The prevalence of polycythemia was 3.3%. In-hospital mortality reached 27%. No evidence of an association between polycythemia and mortality was found. In bivariate analysis, age ≥ 60 years, type 2 diabetes, elevated D-dimer, C-reactive protein ≥ 7.5 mg/dL, elevated ferritin, and lymphopenia were





associated with increased risk of death. In multivariable analysis, advanced age, diabetes, elevated D-dimer, and elevated C-reactive protein remained independent predictors.

Conclusions: Polycythemia at high altitude is not associated with COVID-19 mortality; however, age, diabetes, and inflammatory and thrombotic biomarkers do increase the likelihood of death.

Keywords: altitude; cohort studies; COVID-19; hospital mortality; polycythemia.

Recibido: 10/03/2026

Aprobado: 03/05/2026

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el SARS-CoV-2, generó una elevada carga de morbilidad y mortalidad a nivel mundial y afectó de manera desproporcionada a América Latina. El Perú registró una de las tasas de mortalidad más altas durante la pandemia, lo que evidenció la necesidad de identificar factores clínicos y biológicos asociados a peor pronóstico en pacientes hospitalizados.^(1,2,3,4)

Durante la pandemia se planteó que la residencia en zonas de gran altitud puede modificar la incidencia y gravedad de la enfermedad. Estudios ecológicos iniciales^(5,6,7) sugieren una posible relación entre altitud y menor incidencia o transmisión de la COVID-19; sin embargo, análisis posteriores^(8,9,10) ajustados, no confirman un efecto protector consistente sobre la mortalidad. Estos hallazgos indican que la altitud, por sí sola, no explica las diferencias observadas en los desenlaces clínicos.

La exposición crónica a hipoxia hipobárica induce adaptaciones fisiológicas mediadas por el factor inducible por hipoxia (HIF-1 α), entre ellas el aumento de la eritropoyesis y de la concentración de hemoglobina. Esta respuesta, conocida como policitemia o eritrocitosis adaptativa, es frecuente en poblaciones que residen en altura.^(11,12,13,14) Si bien puede mejorar el transporte de oxígeno, una mayor masa eritrocitaria incrementa la viscosidad sanguínea y teóricamente favorece fenómenos





tromboinflamatorios, mecanismos centrales relacionados con la COVID-19 grave.^(15,16) En contraste, biomarcadores inflamatorios y de coagulación, como la proteína C reactiva y el dímero D, así como comorbilidades como la diabetes mellitus tipo 2, han mostrado asociaciones consistentes con mortalidad.⁽¹⁷⁾

En regiones peruanas de gran altitud, como Puno ($\approx 3\,800$ m s. n. m.), se han descrito menores tasas de mortalidad por la COVID-19, aunque con resultados heterogéneos y sin evidencia concluyente.⁽¹⁸⁾ La asociación entre policitemia, adaptación frecuente a la hipoxia, y mortalidad sigue poco estudiada, y su definición requiere puntos de corte ajustados por altitud.⁽¹⁹⁾

A pesar de estas consideraciones, las evidencias clínicas que evalúen específicamente la relación entre policitemia y desenlaces hospitalarios por la COVID-19 son escasas, particularmente en poblaciones andinas. La mayoría de los estudios disponibles son ecológicos o no emplean puntos de corte ajustados por altitud, lo que limita la interpretación causal. Hasta donde se sabe, no existen estudios analíticos de cohorte hospitalaria que evalúen esta asociación y que utilizan criterios de policitemia adaptados al contexto de gran altitud.

Por ello, el presente estudio tiene como objetivo evaluar la asociación entre policitemia y mortalidad intrahospitalaria por la COVID-19 en pacientes hospitalizados en un hospital de la seguridad social ubicado a 3 800 m s. n. m. en el sur del Perú durante 2021.

MÉTODOS

Diseño

Estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva. Se revisaron las historias clínicas de pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado con la COVID-19 y se efectuó seguimiento desde el ingreso hospitalario hasta el alta médica o el fallecimiento, se registró como desenlace la mortalidad intrahospitalaria.

El estudio se llevó a cabo en un hospital de la seguridad social ubicado en una zona de gran altitud del Perú durante el año 2021.



Sujetos

La población fuente estuvo conformada por 476 pacientes adultos con diagnóstico confirmado de COVID-19 atendidos en el Hospital III EsSalud Puno, ubicado a aproximadamente 3 800 m s. n. m., durante el año 2021.

A partir de esta población se seleccionó una muestra de 215 pacientes mediante muestreo aleatorio simple. El tamaño de muestra fue calculado para la estimación de proporciones en población finita, considerando un nivel de confianza del 95 %, un margen de error del 5 % y máxima variabilidad poblacional ($p=0,05$).

Es importante precisar que el cálculo del tamaño de muestra se realizó con el objetivo de estimar la frecuencia de mortalidad en la cohorte total y no específicamente para evaluar la asociación entre la policitemia y la mortalidad. Esta decisión metodológica se debió a la limitada evidencia previa sobre la prevalencia de policitemia en pacientes con la COVID-19 en contextos de gran altitud. En consecuencia, el estudio podría presentar potencia estadística limitada para detectar asociaciones en subgrupos con baja frecuencia de exposición, lo cual debe considerarse en la interpretación de los resultados.

Se incluyeron pacientes de 18 años o más, con diagnóstico confirmado de la COVID-19 mediante prueba molecular (RT-PCR) o prueba de antígeno, hospitalizados entre enero y diciembre de 2021. Se excluyeron historias clínicas incompletas o con ausencia de información en variables clave (hemograma, perfil de coagulación o gasometría arterial), con el objetivo de reducir posibles sesgos de información y mejorar la calidad de los datos analizados.

Variables

La policitemia se definió como valores elevados de hemoglobina ajustados por altitud y sexo, considerando puntos de corte $\geq 18,5$ g/dL en varones y $\geq 16,5$ g/dL en mujeres residentes a aproximadamente 3 800 m s. n. m. Estos valores se basan en consensos internacionales sobre enfermedades de altura y en estudios realizados^(15,19) en poblaciones andinas que describen la adaptación hematológica a la hipoxia crónica.

Esta definición permite diferenciar la eritrocitosis adaptativa propia de la gran altitud de condiciones patológicas no relacionadas con la hipoxia.⁽¹⁵⁾





La variable de desenlace fue la mortalidad intrahospitalaria por la COVID-19, registrada de forma dicotómica (sí/no) y correspondiente al fallecimiento ocurrido durante la hospitalización.

Se consideraron como covariables potencialmente confusoras la edad, el sexo, las comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica, inmunosupresión y enfermedad pulmonar crónica) y los biomarcadores de gravedad al ingreso hospitalario, incluyendo dímero D, proteína C reactiva (PCR), ferritina, LDH y recuento linfocitario.

Procedimientos

La recolección de datos se realizó mediante revisión documental de las historias clínicas electrónicas institucionales. La información fue registrada en una ficha de recolección de datos estructurada, elaborada específicamente para el estudio, que incluyó variables sociodemográficas, clínicas, de laboratorio y el desenlace hospitalario.

La validez de contenido del instrumento fue evaluada por juicio de expertos (dos médicos internistas y un médico hematólogo), quienes valoraron la pertinencia, claridad y coherencia de los ítems. Debido al carácter retrospectivo del estudio y al uso de registros clínicos existentes, no se realizó prueba piloto ni evaluación de confiabilidad.

Procesamiento y análisis estadístico

Los datos fueron digitados en una base de datos en Microsoft Excel 2021 y posteriormente depurados mediante verificación de consistencia, identificación de valores atípicos y revisión de registros incompletos. El análisis estadístico se realizó con el *software* IBM SPSS versión 27.0.

El análisis descriptivo incluyó frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas, y mediana con rango intercuartílico (RIQ) para variables cuantitativas, debido a la ausencia de distribución normal.

Se estimó la incidencia acumulada de mortalidad intrahospitalaria como la proporción de fallecidos respecto al total de pacientes hospitalizados durante el periodo de estudio.

Dado el diseño de cohorte retrospectiva, en el análisis bivariado se calcularon riesgos relativos (RR) crudos con sus intervalos de confianza al 95 % (IC95 %) para evaluar la asociación entre las variables de exposición y la mortalidad. Las diferencias entre proporciones se contrastaron



mediante la prueba de *ji* cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher cuando existieron frecuencias esperadas menores de 5.

Para identificar factores asociados de forma independiente con la mortalidad, se empleó un modelo de regresión logística binaria multivariada. Se incluyeron variables con significancia estadística en el análisis bivariado ($p < 0,05$) y aquellas consideradas clínicamente relevantes. Se utilizó un método de selección de variables por pasos hacia atrás (*backward stepwise*).

La colinealidad entre variables independientes se evaluó mediante el factor de inflación de la varianza (VIF), considerando valores > 10 como indicativos de colinealidad significativa.⁽²⁰⁾ La bondad de ajuste del modelo se verificó mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow.⁽²¹⁾

La variable policitemia no fue incluida en el modelo multivariado debido al bajo número de casos y ausencia de eventos, lo que impedía obtener estimaciones estables. Los resultados del modelo se expresaron como *odds ratio* ajustados (ORa) con sus respectivos intervalos de confianza al 95 %. Se consideró significancia estadística un valor de $p < 0,05$.

Dado el diseño retrospectivo, se consideraron posibles sesgos de información derivados de registros clínicos. Para minimizarlos, se incluyeron únicamente historias clínicas con información completa en variables clave, se realizó verificación cruzada de datos y control de consistencia durante la depuración de la base; no obstante, no puede descartarse la presencia de errores de registro inherentes a este tipo de diseño.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener (Exp. N.º 0192-2024) y contó con la autorización institucional del Hospital III EsSalud Puno.

Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio y al uso exclusivo de información secundaria proveniente de historias clínicas, sin contacto directo ni intervención sobre los pacientes, el Comité de Ética exoneró la obtención del consentimiento informado individual.

La confidencialidad de la información fue garantizada mediante la codificación anónima de los registros, restringiendo el acceso a la base de datos únicamente al equipo investigador y empleando los datos exclusivamente con fines científicos.





El estudio se condujo en concordancia con los principios éticos de la Declaración de Helsinki y las normativas nacionales vigentes para la investigación en salud.

RESULTADOS

Se incluyeron 215 pacientes hospitalizados por la COVID-19 durante el periodo de estudio. La mediana de edad fue de 57,4 años (RIQ: 21), con mayor frecuencia del grupo de 40 a 59 años (47,0 %). Predominó el sexo masculino (58,6 %) y la policitemia se identificó en el 3,3 % de los pacientes. Las características sociodemográficas, clínicas y laboratoriales basales de la cohorte se describen en la tabla 1.

Tabla 1 - Características sociodemográficas, comorbilidades y de laboratorio de pacientes hospitalizados por la COVID-19

Variable	n (%)
Edad en años, mediana (RIQ)	57,4 (21)
20-39 años	24 (11,2)
40-59 años	101 (47,0)
60-74 años	59 (27,4)
75-89 años	28 (13,0)
≥ 90 años	3 (1,4)
Sexo masculino	126 (58,6)
Policitemia	7 (3,3)
Hipertensión arterial	27 (12,6)
Diabetes mellitus tipo 2	11 (5,1)
Enfermedad pulmonar crónica	5 (2,3)
Enfermedad renal crónica	1 (0,5)
Inmunosupresión	1 (0,5)
Hemoglobina en hombres g/dL, mediana (RIQ)	17,1 (2,7)
Hemoglobina en mujeres g/dL, mediana (RIQ)	16,0 (2,0)

RIQ: Rango intercuartílico





Al ingreso hospitalario, los biomarcadores de gravedad más frecuentes fueron la elevación de LDH (81,9 %), ferritina $> 500 \mu\text{g/L}$ (53,0 %) y proteína C reactiva $\geq 7,5 \text{ mg/dL}$ (46,0 %), seguidos de linfocitopenia (34,9 %) y dímero D $>1 \text{ mg/mL}$ (24,7 %) (tabla 2).

Tabla 2 - Biomarcadores de gravedad al ingreso hospitalario en los pacientes hospitalizados por la COVID-19

Biomarcador	n (%)
Dímero D $>1 \text{ mg/mL}$	53 (24,7)
PCR $\geq 7,5 \text{ mg/dL}$	99 (46,0)
LDH $>245 \text{ U/L}$	176 (81,9)
Ferritina $>500 \mu\text{g/L}$	114 (53,0)
Linfocitos $<800/\mu\text{L}$	75 (34,9)

PCR: proteína C reactiva; LDH: lactato deshidrogenasa.

En el análisis bivariado, la mortalidad intrahospitalaria fue significativamente mayor en pacientes de sexo masculino (RR= 1,85; IC95 %: 1,13–3,02), edad ≥ 60 años (RR= 2,11; IC95 %: 1,36–3,27) y con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 (RR= 2,97; IC95 %: 1,76–5,01).

Asimismo, la elevación de biomarcadores de gravedad se asoció con un mayor riesgo de fallecimiento, incluyendo dímero D $>1 \text{ mg/mL}$ (RR= 2,16; IC95 %: 1,39–3,36), proteína C reactiva $\geq 7,5 \text{ mg/dL}$ (RR= 2,61; IC95 %: 1,60–4,25), ferritina $> 500 \mu\text{g/L}$ (RR= 1,82; IC95%: 1,15–2,88) y linfocitopenia (RR= 2,00; IC95 %: 1,29–3,10).

No se encontró evidencia de asociación entre policitemia y mortalidad; ningún paciente con esta condición presentó el desenlace, por lo que no fue posible estimar medidas de asociación.

La ausencia de eventos en el grupo con policitemia generó una celda cero, lo que impidió la estimación de riesgos relativos u *odds ratio*. Esta situación refleja una limitación estadística relevante asociada a la baja frecuencia de la exposición y restringe la capacidad del estudio para evaluar su efecto sobre la mortalidad.

Los intervalos de confianza del 95 % permitieron evaluar la precisión de las estimaciones, y se observaron asociaciones estadísticamente significativas cuando estos no incluyeron la unidad.



Tabla 3 - Riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza al 95 % (IC95 %) y *odds ratio* (OR) crudos de mortalidad intrahospitalaria según características clínicas y laboratoriales en pacientes hospitalizados por la COVID-19

Variable	Fallecidos n/N	Riesgo (%)	RR crudo (IC95%)	OR crudo (ORc)	p
Sexo masculino	42/126	33,3	1,85 (1,13–3,02)	2,28	0,012
Sexo femenino	16/89	18,0	1 (ref)	1 (ref)	—
Edad $\geq$ 60 años	35/90	38,9	2,11 (1,36–3,27)	2,82	< 0,001
Edad < 60 años	23/125	18,4	1 (ref)	1 (ref)	—
Policitemia	0/7	0,0	No estimable†	No estimable†	—
Sin policitemia	58/208	27,9	1 (ref)	1 (ref)	—
Hipertensión arterial	6/27	22,2	0,80 (0,38–1,66)	0,75	0,552
Sin HTA	52/188	27,7	1 (ref)	1 (ref)	—
Diabetes mellitus tipo 2	8/11	72,7	2,97 (1,76–5,01)	8,21	0,002
Sin diabetes	50/204	24,5	1 (ref)	1 (ref)	—
Dímero D > 1 mg/mL	24/53	45,3	2,16 (1,39–3,36)	3,12	< 0,001
Dímero D $\leq$ 1 mg/mL	34/162	21,0	1 (ref)	1 (ref)	—
PCR $\geq$ 7,5 mg/dL	40/99	40,4	2,61 (1,60–4,25)	3,69	< 0,001
PCR < 7,5 mg/dL	18/116	15,5	1 (ref)	1 (ref)	—
Ferritina > 500 μ g/L	39/114	34,2	1,82 (1,15–2,88)	2,24	0,011
Ferritina $\leq$ 500 μ g/L	19/101	18,8	1 (ref)	1 (ref)	—
Linfocitos < 800/ μ L	30/75	40,0	2,00 (1,29–3,10)	2,67	0,002
Linfocitos $\geq$ 800/ μ L	28/140	20,0	1 (ref)	1 (ref)	—

RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza al 95%; OR: *odds ratio*; PCR: proteína C reactiva;

LDH: lactato deshidrogenasa.

* No se estimó RR ni OR debido a ausencia de eventos en el grupo expuesto (celda cero).

Los valores p fueron calculados mediante la prueba de ji cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera.

En el análisis multivariado, tras ajustar por posibles factores de confusión, la edad $\geq$ 60 años, la diabetes mellitus tipo 2, el dímero D elevado y PCR $\geq$ 7,5 mg/dL permanecieron como predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria (Tabla 4).





Tabla 4 - Modelo multivariado de factores asociados al riesgo de mortalidad intrahospitalaria en pacientes hospitalizados por COVID-19

Variables incluidas en modelo	ORa	IC95%	p
Sexo masculino	1,42	0,67–3,03	0,362
Edad ≥ 60 años	2,11	1,04–4,27	0,038
Diabetes mellitus tipo 2	6,08	1,34–27,63	0,019
Dímero D > 1 mg/mL	2,24	1,07–4,69	0,032
PCR $\geq 7,5$ mg/dL	3,03	1,48–6,19	0,002
Ferritina > 500 μ g/L	1,64	0,79–3,40	0,186
Linfocitos $< 800/\mu$ L	1,75	0,86–3,57	0,122

ORa: odds ratio ajustado; IC95%: intervalo de confianza al 95 %.

DISCUSIÓN

En esta cohorte de pacientes hospitalizados por la COVID-19 residentes en una región de gran altitud del Perú, no se encontró evidencia de asociación entre policitemia y mortalidad intrahospitalaria; sin embargo, el bajo número de casos con esta condición limita la capacidad para detectar diferencias. Por el contrario, la edad avanzada, la diabetes mellitus tipo 2 y la elevación de biomarcadores inflamatorios y trombóticos, como la PCR y el dímero D, se identificaron como predictores independientes de muerte. Estos hallazgos sugieren que, en contextos de hipoxia crónica, la eritrocitosis podría no constituir un determinante pronóstico relevante en este contexto, mientras que los mecanismos inflamatorios y protrombóticos mantienen un papel central en la evolución clínica de la enfermedad.

Algunos estudios^(17,22) señalan que la hemoglobina puede comportarse como un predictor pronóstico en la COVID-19, mostrando relaciones no lineales con la mortalidad, incluyendo patrones en forma de U. Asimismo, el incremento de la viscosidad sanguínea asociado a niveles elevados de hemoglobina favorece fenómenos trombóticos, los cuales desempeñan un papel central en la fisiopatología de la COVID-19 grave.⁽¹⁶⁾

La ausencia de asociación entre policitemia y mortalidad puede explicarse por la naturaleza predominantemente adaptativa de la eritrocitosis en poblaciones de altura. Zubieta-Calleja *G*⁽¹⁴⁾ propone interpretar el incremento de hemoglobina y hematocrito dentro del espectro de la *poly-*





erythrocythemia, como un mecanismo fisiológico de compensación frente a la hipoxia hipobárica más que como una condición patológica. Desde esta perspectiva, los valores elevados de hemoglobina observados en habitantes andinos reflejan adaptación al entorno y no necesariamente un estado de riesgo, lo cual es consistente con los resultados.

Los hallazgos del estudio difieren de estudios observacionales realizados en otras poblaciones andinas,^(22,23) los cuales describen mayor mortalidad en pacientes con hemoglobina elevada o una relación en “U” entre hemoglobina y desenlaces adversos. Estas discrepancias pueden atribuirse a diferencias metodológicas, como el uso de puntos de corte no ajustados por altitud, la falta de distinción entre eritrocitosis adaptativa y patológica, o variaciones en la gravedad clínica y carga de comorbilidades. Tales factores pueden generar sobreestimaciones del riesgo asociado a la hemoglobina, especialmente en contextos donde la elevación hematológica es fisiológica.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la exposición crónica a la hipoxia induce respuestas mediadas por el factor inducible por hipoxia (HIF-1 α), que regula la eritropoyesis, el metabolismo celular y la expresión del receptor ACE2, implicado en la entrada del SARS-CoV-2.⁽¹¹⁾ Aunque inicialmente se planteó que estas adaptaciones pueden conferir cierta protección frente a la infección, estudios epidemiológicos observacionales^(6,8,9,12) realizados en poblaciones de gran altitud no demuestran de forma consistente una reducción de la gravedad o mortalidad por la COVID-19. En concordancia, los resultados del estudio indican que la adaptación hematológica por sí sola no modifica sustancialmente el pronóstico clínico.

Los estudios ecológicos^(7,24,25) basados en análisis poblacionales a nivel regional en países andinos han mostrado menor incidencia o letalidad en áreas de gran altitud; sin embargo, análisis que ajustan, densidad poblacional, comorbilidades y acceso a servicios de salud, no confirman una relación monotónica entre altitud y mortalidad.^(9,10,12) Esto sugiere que la altitud puede actuar como un marcador contextual influido por determinantes sociales y estructurales más que como un factor causal independiente.

En contraste, la elevación de la PCR y del dímero D se asoció de manera significativa con la mortalidad, en concordancia con estudios clínicos observacionales^(17,26) que identifican



consistentemente estos biomarcadores como predictores independientes de gravedad en pacientes con la COVID-19.

Asimismo, la diabetes mellitus tipo 2 se mantuvo como predictor independiente de mortalidad, en concordancia con otras investigaciones^(6,9,27,28) realizadas, tanto a nivel del mar como en regiones de altura. El estado proinflamatorio crónico, la disfunción endotelial y la alteración de la respuesta inmune asociados a esta comorbilidad amplifican la gravedad de la infección y contrarrestar cualquier posible ventaja fisiológica derivada de la adaptación a la hipoxia.

El promedio de hemoglobina observado fue similar al reportado en otras poblaciones andinas,^(13,29) lo que respalda la pertinencia de emplear criterios diagnósticos ajustados por sexo y altitud para evitar clasificaciones erróneas de policitemia.

Una alternativa metodológica relevante sería analizar la hemoglobina como variable continua, lo que permite evaluar relaciones dosis-respuesta y detectar posibles asociaciones no lineales, como patrones en forma de U descritos en la literatura. Este enfoque ofrece mayor sensibilidad analítica frente a la categorización dicotómica de la policitemia, especialmente en contextos donde la exposición es poco frecuente.

El presente estudio presenta limitaciones que deben ser consideradas. En primer lugar, la baja frecuencia de policitemia (3,3 %) y la ausencia de eventos en este grupo condicionaron una potencia estadística limitada para evaluar su asociación con la mortalidad, lo que incrementa el riesgo de error tipo II. En consecuencia, la ausencia de asociación observada debe interpretarse con cautela, como falta de evidencia y no como evidencia de ausencia de efecto.

En segundo lugar, el tamaño de muestra fue calculado para estimar la mortalidad en la cohorte total y no específicamente para evaluar la exposición principal, lo que restringe la capacidad inferencial en análisis de subgrupos con baja frecuencia de exposición.

En tercer lugar, el diseño retrospectivo basado en registros clínicos puede estar sujeto a sesgos de información, derivados de posibles errores en el registro o medición de variables. Asimismo, la inclusión exclusiva de historias clínicas con información completa puede introducir sesgo de selección, afectando la representatividad de la muestra.



Adicionalmente, no se dispuso de información detallada sobre el tratamiento recibido durante la hospitalización (como corticoides, anticoagulación o soporte ventilatorio), lo que actúa como factor de confusión residual en los desenlaces observados.

Por otro lado, no se evaluó la hemoglobina como variable continua, lo que permitiría explorar posibles relaciones dosis-respuesta y asociaciones no lineales con la mortalidad, descritas en la literatura.

Finalmente, al tratarse de un estudio realizado en un único hospital de referencia en una región de gran altitud, los resultados reflejan principalmente pacientes con la COVID-19 de moderada a grave, lo que limita su generalización a otros contextos clínicos. En particular, los hallazgos no son directamente extrapolables a pacientes ambulatorios, casos leves, ni a la población general.

Esta limitación es consistente con lo descrito en estudios hospitalarios^(27,28) de la COVID-19, en los que la selección de pacientes condiciona la validez externa de los resultados.

No se encontró evidencia de asociación entre policitemia y mortalidad en pacientes hospitalizados por la COVID-19 en gran altitud; sin embargo, la baja frecuencia de la exposición limita la capacidad para detectar diferencias, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela. La edad avanzada, la diabetes mellitus tipo 2 y los biomarcadores inflamatorios y trombóticos se consolidan como los principales determinantes de mortalidad en esta cohorte.

Agradecimientos

Se agradece al hospital por las facilidades otorgadas para la ejecución del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020 [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [acceso: 20/04/2024]. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>





2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Geneva: WHO; 2022. [acceso: 20/04/2024]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
3. Bilinski A, Emanuel EJ. COVID-19 and excess all-cause mortality in the US and 18 comparison countries [Internet]. BMJ. 2020; 371:m4039. DOI: [10.1136/bmj.m4039](https://doi.org/10.1136/bmj.m4039)
4. Ministerio de Salud del Perú. Sala situacional COVID-19 Perú [Internet]. Lima: MINSA; 2022. [acceso: 20/04/2024]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/situacion-del-covid-19-en-el-peru/>
5. 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? [Internet]. Respir Physiol Neurobiol. 2020; 277:103443. DOI: [10.1016/j.resp.2020.103443](https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103443)
6. Woolcott OO, Bergman RN. Mortality attributed to COVID-19 in high-altitude populations [Internet]. High Alt Med Biol. 2020; 21(4):409-16. DOI: [10.1089/ham.2020.0098](https://doi.org/10.1089/ham.2020.0098)
7. Segovia-Juarez J, Castagnetto JM, Gonzales GF. High altitude reduces infection rate of COVID-19 but not case-fatality rate [Internet]. Respir Physiol Neurobiol. 2020; 281:103494. DOI: [10.1016/j.resp.2020.103494](https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103494)
8. Pun M, Turner R, Strapazzon G, Brugger H, Swenson ER. Lower incidence of COVID-19 at high altitude: facts and confounders [Internet]. High Alt Med Biol. 2020; 21(3):217-22. DOI: [10.1089/ham.2020.0114](https://doi.org/10.1089/ham.2020.0114)
9. Nicolaou L, Steinberg A, Carrillo-Larco RM, Hartinger S, Lescano AG, Checkley W. Living at high altitude and COVID-19 mortality in Peru [Internet]. High Alt Med Biol. 2022; 23(2):147-55. DOI: [10.1089/ham.2021.0149](https://doi.org/10.1089/ham.2021.0149)
10. Champigneulle B, Hanco I, Renan R, Doutreleau S, Stauffer E, Pichon A, et al. High-altitude environment and COVID-19: SARS-CoV-2 seropositivity in the highest city in the world [Internet]. High Alt Med Biol. 2024; 25(3). DOI: [10.1089/ham.2021.0020](https://doi.org/10.1089/ham.2021.0020)
11. Devaux CA, Raoult D. The impact of COVID-19 on populations living at high altitude: role of hypoxia-inducible factors signaling pathway in SARS-CoV-2 infection and replication [Internet]. Front Physiol. 2022; 13:960308. DOI: [10.3389/fphys.2022.960308](https://doi.org/10.3389/fphys.2022.960308)



12. Millet GP, Debevec T, Brocherie F, Burtcher M, Burtcher J. Altitude and COVID-19: friend or foe? A narrative review [Internet]. *Physiol Rep*. 2020; 8:e14615. DOI: [10.14814/phy2.14615](https://doi.org/10.14814/phy2.14615)
13. Gassmann M, Mairbäurl H, Livshits L, Seide S, Hackbusch M, Malczyk M, et al. The increase in hemoglobin concentration with altitude varies among human populations [Internet]. *Ann N Y Acad Sci*. 2019; 1450(1):204-20. DOI: [10.1111/nyas.14136](https://doi.org/10.1111/nyas.14136)
14. Zubieta-Calleja G. Redefining chronic mountain sickness: insights from high-altitude research and clinical experience [Internet]. *Med Rev*. 2025; 5(1):44-65. DOI: [10.1515/mr-2024-0036](https://doi.org/10.1515/mr-2024-0036)
15. León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases [Internet]. *High Alt Med Biol*. 2005; 6(2):147-57. DOI: [10.1089/ham.2005.6.147](https://doi.org/10.1089/ham.2005.6.147)
16. Tang S, Zhou W, Chen L, Yan H, Luo F. High altitude polycythemia and its maladaptive mechanisms: an updated review [Internet]. *Front Med (Lausanne)*. 2024; 11:1448654. DOI: [10.3389/fmed.2024.1448654](https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1448654)
17. Mittal R, Chourasia N, Bharti VK, Singh S, Sarkar P, Agrawal A, et al. Blood-based biomarkers for diagnosis, prognosis, and severity prediction of COVID-19: opportunities and challenges [Internet]. *J Family Med Prim Care*. 2022; 11(8):4330-41. DOI: [10.4103/jfmpe.jfmpe_2283_21](https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_2283_21)
18. Perú. Ministerio de Salud. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Reporte de mortalidad por COVID-19 en regiones del Perú [Internet]. Lima: MINSA; 2022. [acceso: 20/04/2024]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/informacion-publica/>
19. Gassmann M, Muckenthaler MU. Adaptation of iron requirement to hypoxic conditions at high altitude [Internet]. *J Appl Physiol (1985)*. 2015; 119(12):1432-40. DOI: [10.1152/japplphysiol.00248.2015](https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00248.2015)
20. Midi H, Sarkar SK, Rana S. Collinearity diagnostics of binary logistic regression model [Internet]. *J Interdiscip Math*. 2010; 13(3):253–67. DOI: [10.1080/09720502.2010.10700699](https://doi.org/10.1080/09720502.2010.10700699)



21. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied Logistic Regression [Internet]. 3rd ed. Hoboken (NJ): Wiley; 2013. [acceso: 20/04/2024]. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118548387>
22. 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 [Internet]. Int J Gen Med. 2022; 15:6965-76. DOI: [10.2147/IJGM.S371067](https://doi.org/10.2147/IJGM.S371067)
23. Alejo-Pocoma JL, Cruz-Guisbert R, Tamayo-Caballero C, Gonzales-Ríos YL, Aguirre V. Factores relacionados a mortalidad por COVID-19 en un hospital de Bolivia, 2020 [Internet]. Cuad Hosp Clín. 2022 [acceso: 20/04/2024]; 63(2):17-25. Disponible en:
http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762022000200003
24. Thomson TM, Casas F, Guerrero HA, Figueroa-Mujica R, Villafuerte FC, Machicado C. Potential protective effect from COVID-19 conferred by altitude [Internet]. High Alt Med Biol. 2021; 22(2):183-90. DOI: [10.1089/ham.2020.0202](https://doi.org/10.1089/ham.2020.0202)
25. Garmendia-Lorena F. The actual situation of COVID-19 infection at high altitudes in Peru [Internet]. OBM Genet. 2022; 6(4):173. DOI: [10.21926/obm.genet.2204173](https://doi.org/10.21926/obm.genet.2204173)
26. 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 [Internet]. Front Med (Lausanne). 2021; 8:670195. DOI: [10.3389/fmed.2021.670195](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.670195)
27. Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality [Internet]. Clin Rev Allergy Immunol. 2023; 64(1):90-107. DOI: [10.1007/s12016-022-08921-5](https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5)
28. Alva N, Asqui G, Alvarado GF, Muchica F. Factores de riesgo de ingreso a UCI o mortalidad en adultos hospitalizados por COVID-19 en altura [Internet]. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2022; 39(2):143-51. DOI: [10.17843/rpmesp.2022.392.10721](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2022.392.10721)
29. Narro C. Prevalencia de poliglobulia en personal de minera Coimolache [Internet]. [Tesis de pregrado]. Cajamarca (PE): Universidad San Pedro; 2019. [acceso: 20/04/2024]. Disponible en:
<http://repositorio.usanpedro.edu.pe/handle/USANPEDRO/13134>





Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación con el presente artículo.

Contribuciones de los autores

Investigación: *Miguel Angel Ramos- Estrada, Gino Fernando Felandro- Taco.*

Metodología: *Miguel Angel Ramos- Estrada, Gino Fernando Felandro- Taco, Yuly R. Santos-Rosales.*

Administración del proyecto: *Miguel Angel Ramos- Estrada.*

Recursos: *Miguel Angel Ramos- Estrada.*

Supervisión: *Gino Fernando Felandro- Taco*

Validación: *Miguel Angel Ramos- Estradal*

Visualización: *Miguel Angel Ramos- Estrada, Gino Fernando Felandro- Taco, Yuly R. Santos-Rosales*

Redacción – borrador original: *Yuly R. Santos-Rosales*

Redacción – revisión y edición: *Miguel Angel Ramos- Estrada, Gino Fernando Felandro- Taco, Yuly R. Santos-Rosales.*

Disponibilidad de datos

Archivo complementario. Base de datos (Excel). Disponible en:

<https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/libraryFiles/downloadPublic/165>

