

Sobre el artículo: Mayor prevalencia de leucemia eritroide aguda en residentes de gran altitud (4000 m)

Sudden blast crisis: equally rare and unpredictable

Figueroa Camacho FN; Llallahui Jayo MS.

¹ Curso publicación y redacción de artículos II. Universidad Privada San Juan Bautista; Facultad Ciencias de la Salud. Ica-Peru.

fiorella.figueroa@upsjb.edu.pe



**CORREO
DE LECTORES**

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 n° 1: 72-76
Mayo - Agosto 2026

Señor Editor:

Hemos leído con interés el artículo titulado “Mayor prevalencia de leucemia eritroide aguda en residentes de gran altitud (4000 m)”, el cual analiza la proporción de leucemia eritroide aguda (LEA) en relación con la altitud en población boliviana. Entre sus fortalezas destaca el uso de criterios diagnósticos de la OMS 2022 y la estandarización mediante el protocolo EuroFlow, lo cual aporta validez diagnóstica y uniformidad en la clasificación de los casos de leucemia mieloide aguda⁽¹⁾.

Una limitación relevante del estudio es que no se menciona un cálculo previo del tamaño de muestra, lo que sugiere que los autores trabajaron con los casos disponibles (n=211), es decir, un muestreo por conveniencia. Esto es importante porque no permite saber si la cantidad de participantes fue suficiente para detectar diferencias reales entre los grupos de altitud. Aunque se identificaron 15 casos de leucemia eritroide aguda, estos se distribuyen de forma muy desigual (10, 3 y 2 casos), lo que podría afectar la estabilidad del análisis estadístico, especialmente al utilizar pruebas como chi cuadrado, que requieren ciertas condiciones para ser válidas⁽¹⁾.

Otra limitación importante del estudio es su diseño retrospectivo de corte transversal, debido a que los datos fueron obtenidos de registros recopilados previamente entre 2019 y 2024. En este tipo de estudios, las variables ya ocurrieron y fueron medidas antes de la intervención del investigador, por lo que no es posible corroborar con precisión la secuencia temporal entre la exposición y el desenlace. Debido a ello, este diseño solo permite identificar asociaciones estadísticas y no demostrar una relación causal directa entre la exposición crónica a hipoxia y el desarrollo de leucemia eritroide aguda. Asimismo, al tratarse de información procedente de un único centro de referencia, existe riesgo de sesgo de selección, ya que los casos incluidos podrían no representar adecuadamente a toda la población expuesta a diferentes niveles de altitud⁽²⁾.

Por otro lado, el estudio no incluye variables clínicas ni ambientales relevantes, como antecedentes de síndromes mielodisplásicos, exposición a agentes leucemógenos (por ejemplo, benceno o quimioterapia previa) o alteraciones citogenéticas específicas. La ausencia de estas variables limita la interpretación de los resultados, debido a que constituyen factores determinantes conocidos en el desarrollo de leucemias. Además, la falta de medición de estos factores puede generar un sesgo por variables confusoras no medidas, ya que no es posible determinar si la asociación observada entre altitud y leucemia eritroide aguda se debe realmente a la exposición estudiada o a factores externos no evaluados que podrían influir en el desenlace⁽³⁾.

Asimismo resulta metodológicamente impreciso definir la población de estudio únicamente por la altitud de presentación del caso. El artículo no establece un criterio de tiempo de residencia mínimo en dichas altitudes; sin esta variable, es imposible distinguir si la supuesta asociación con la hipoxia responde a una exposición crónica o si se trata de casos incidentes en personas con residencia reciente en la zona⁽⁴⁾.

Finalmente, se observa una omisión en la estandarización de los niveles de hemoglobina en función de la

altitud de residencia de los pacientes. El estudio reporta una hemoglobina media de (7,3 g/dl) sin encontrar diferencias significativas entre los grupos; sin embargo, no considera que los valores fisiológicos normales aumentan conforme se asciende sobre el nivel del mar para compensar la hipoxia⁽⁵⁾. No ajustar la severidad de la anemia según los valores de referencia locales para 4000 msnm frente a 400 msnm limita la caracterización clínica de los pacientes, ya que un mismo valor de hemoglobina puede representar un grado de anemia mucho más severo y un estado de descompensación mayor en un residente de gran altitud.

Recomendaciones:

- Sería recomendable que futuros estudios incluyan un cálculo de tamaño de muestra antes de la recolección de datos, tomando en cuenta la baja frecuencia de la LEA. Esto permitiría asegurar una adecuada potencia estadística y obtener resultados más confiables. Además, ampliar la muestra mediante estudios multicéntricos o periodos más largos ayudaría a reducir la variabilidad entre grupos y mejorar la interpretación de los hallazgos, ya que trabajar con muestras no calculadas puede llevar a conclusiones poco precisas o difíciles de reproducir⁽¹⁾.
- Frente a esto, sería más adecuado realizar estudios prospectivos de cohorte que permitan hacer seguimiento a poblaciones expuestas a diferentes niveles de altitud en el tiempo. De esta manera, se podría observar la aparición de la enfermedad y establecer con mayor claridad si existe una relación temporal entre la exposición y la LEA. Esto es importante porque los estudios prospectivos permiten controlar mejor los sesgos y ofrecen resultados más confiables⁽²⁾.
- Se sugiere que futuros estudios adopten las directrices de la STROBE para la recolección sistemática de antecedentes clínicos y ambientales, lo que permitirá una caracterización más completa de los pacientes y facilitará la realización de análisis multivariados orientados al control de posibles variables confusoras⁽⁶⁾.
- Asimismo, se recomienda incorporar un criterio de residencia mínima (años de exposición) para validar que la hipótesis biológica del eje HIF-EPO-JAK2 se fundamenta en una exposición crónica comprobable⁽⁴⁾.
- Se recomienda que futuras investigaciones utilicen fórmulas de corrección o valores de referencia específicos para la altitud al evaluar parámetros hematológicos. Esto es indispensable para determinar con precisión el impacto clínico de la LEA en la homeostasis del paciente, considerando que los mecanismos de compensación eritroide y la definición de anemia varían significativamente según el nivel del mar⁽⁵⁾.

En conclusión, el estudio aporta evidencia preliminar relevante sobre la posible asociación entre altitud y leucemia eritroide aguda; sin embargo, las limitaciones metodológicas identificadas, particularmente el reducido número de casos, la ausencia de variables confusoras relevantes y las limitaciones inherentes al diseño retrospectivo, podrían afectar de manera importante la interpretación y validez de los resultados. Debido a que no es posible establecer con precisión la secuencia temporal entre exposición y desenlace, los hallazgos deben interpretarse como asociaciones observacionales y no como evidencia de causalidad. Por ello, se requieren estudios prospectivos, multicéntricos y con un mayor control de variables clínicas y ambientales para fortalecer la evidencia y mejorar su aplicabilidad clínica.

Bibliografía

1. Amaru R, Mamani LF, Luna J, Quispe T, Valencia JC, Carrasco M, et al. Mayor prevalencia de leucemia eritroide aguda en residentes de gran altitud (4000 m). *Hematología*. 2025;29(2):25-31.
2. Manterola C, Otzen T. Estudios de Corte Transversal: Un Diseño de Investigación a Considerar en Ciencias Morfológicas. *Int J Morphol*. 2023;41(1): 146-155
3. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006;107(9): 1229-1237
4. Muz B, de la Puente P, Azab F, Azab AK. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Front Oncol*. 2015;5:232.
5. Gonzales GF. Hemoglobina y adaptación a la altura: importancia de la etnia y el tiempo de residencia. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2011; 28(1):93-101
6. S C. The STROBE guidelines. *Saudi Journal of Anaesthesia*. 2019; 13(Suppl 1):S31-34.

Comentario autores del artículo: Mayor prevalencia de leucemia eritroide aguda en residentes de gran altitud (4000 m)

Sudden blast crisis: equally rare and unpredictable

Amaru R^{1,2} ; Mamani LF¹ ; Luna J¹ ; Quispe T¹ ; Valencia J C¹ ;
Carrasco M² ; Patón D¹ ; Mancilla S¹ ; Amaru A⁴ .

¹ Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia

² Instituto de Oncohematología, La Paz, Bolivia

³ Oncoclinic, Clínica Oncológica, La Paz, Bolivia

amaru.ricardo@icloud.com

Señor Editor:

A través de su intermedio, deseamos expresar nuestro agradecimiento a los colegas por el análisis crítico de nuestro artículo titulado "*Mayor prevalencia de leucemia eritroide aguda en residentes de gran altitud (4000 m)*"⁽¹⁾. Valoramos sus observaciones, las cuales enriquecen la discusión científica y contribuyen a contextualizar los resultados.

La acepción respecto del tamaño muestral que alude un muestreo por conveniencia es apropiada. Se consideró los casos de leucemia mieloide aguda diagnosticados entre 2019 y 2024 (n=211) que incluyó la totalidad de los casos del subtipo de leucemia eritroide aguda (n=15), por ello la naturaleza de revisión retrospectiva de los casos.

Dada la extraordinaria rareza del subtipo de leucemia eritroide aguda^(2, 3), nuestro propósito fue describir todos los casos disponibles durante dicho período y explorar su distribución según la altitud de residencia porque la mayor cantidad casos inmiscuyó a la región andina de Bolivia (4000 m), esto último por la implicancia que tiene la hipoxia hipobárica crónica en la biología de los eritrocitos en grandes altitudes⁽⁴⁾. Coincidimos plenamente en que el reducido número de casos limita la potencia estadística y que los resultados deben interpretarse como observaciones y asociaciones preliminares.

Respecto del posible sesgo derivado del carácter unicéntrico del estudio, deseamos aclarar que nuestro laboratorio, reconocido como centro de referencia para el diagnóstico de leucemias en Bolivia, converge sistemáticamente muestras remitidas desde instituciones públicas y privadas de todo el país para la determinación morfológica, inmunofenotípica y molecular de las leucemias. Aunque reconocemos que ningún centro único garantiza representatividad absoluta, este sistema nacional de referencia permite concentrar la mayoría de los casos diagnosticados mediante criterios diagnósticos uniformes reduciendo la variabilidad metodológica entre regiones.

En cuanto a la clasificación altitudinal, ésta no tuvo base exclusiva en el lugar de atención médica, los pacientes fueron categorizados conforme datos de nacimiento y lugar habitual de residencia, información reglamentaria consignada al laboratorio. Consecuentemente, los casos concernientes a gran altitud lo conformaron pacientes nacidos y con residencia permanente a 4000 m s. n. m., así como los casos en altitud intermedia (≈ 2000 m) y altitud baja (≈ 400 m) incluyeron igualmente el nacimiento y residencia permanente respectivos.

Consideramos que la gran altitud constituye un modelo biológico particularmente valioso para investigar

la influencia de la hipoxia hipobárica crónica sobre la hematopoyesis⁽⁵⁾ y las neoplasias hematológicas⁽⁶⁾. Estudios experimentales y clínicos han demostrado que la adaptación a la hipoxia induce modificaciones sostenidas en la señalización mediada por los factores inducibles por hipoxia (HIF), el metabolismo celular, la inflamación y la regulación eritropoyética^(7,8). En este contexto, nuestro grupo ha descrito recientemente variantes genéticas características de poblaciones andinas, entre ellas haplotipos del NFKB1⁽⁹⁾ y otros genes implicados en la adaptación a la hipoxia⁽¹⁰⁾ que podrían constituir candidatos biológicos de interés para futuras investigaciones. No obstante, reconocemos que cualquier posible relación entre estos mecanismos moleculares y la mayor frecuencia observada de leucemia eritroide aguda permanece, por el momento, como una hipótesis biológicamente plausible que requiere validación mediante estudios genómicos y funcionales específicamente diseñados.

Compartimos la observación referente a la ausencia de variables clínicas. Como laboratorio nacional de referencia, nuestra función consiste en realizar el diagnóstico laboratorial especializado y remitir los resultados a los centros tratantes, por lo que una disposición sistemática a información clínica longitudinal relativa a síndromes mielodisplásicos previos, exposiciones ambientales u ocupacionales, tratamientos recibidos, respuesta terapéutica o desenlaces clínicos es insuficiente. Reconocemos que la incorporación de estas variables será indispensable en futuros estudios prospectivos.

Con relación a la concentración de hemoglobina, coincidimos en que su interpretación debe considerar los valores fisiológicos propios de cada altitud. Sin embargo, dada la caracterización de la leucemia eritroide aguda, la anemia constituye una manifestación inherente a la enfermedad, esto como consecuencia del reemplazo medular por blastos eritroides pudiendo alcanzar grados severos independientemente de la altitud de residencia.

De esta manera, se coincide plenamente en que el estudio permite establecer asociaciones iniciales y que estudios posteriores permitirán establecer las relaciones causales entre la exposición crónica a la hipoxia hipobárica y la leucemia eritroide aguda, incluyendo las alteraciones recurrentes como las mutaciones de TP53^(11,12). El interés sobre estas asociaciones se viene generando a partir de datos previos presentados como resumen científico en la 66ª Reunión Anual de la Sociedad Americana de Hematología⁽¹³⁾.

Agradecemos las observaciones de los autores de la carta, las cuales contribuyen a fortalecer la interpretación de nuestros resultados y orientan las futuras etapas de esta línea de investigación.

Atentamente,
Los autores

Bibliografía

1. Amaru R, Mamani L, Luna J, Quispe T, Valencia J, Carrasco M, et al. Mayor prevalencia de leucemia eritroide aguda en residentes de gran altitud (4000 m). *Hematología*. 2025;29(2):25-31.
2. Zuo Z, Polski JM, Kasyan A, Medeiros LJ. Acute erythroid leukemia. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2010;134(9):1261-70.
3. Fernandes P, Waldron N, Chatzilygeroudi T, Naji NS, Karantanos T. Acute Erythroid Leukemia: From Molecular Biology to Clinical Outcomes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(11):6256.
4. Amaru R, Quispe T, Mamani LF, Mancilla S, Valencia JC, Patón D, et al. Adaptación hematológica del habitante andino a la altura. *Revista de Hematología*. 2023;24(2):52-67.
5. Crawford JE, Amaru R, Song J, Julian CG, Racimo F, Cheng JY, et al. Natural selection on genes related to cardiovascular health in high-altitude adapted Andeans. *The American Journal of Human Genetics*. 2017;101(5):752-67.
6. Song J, Kim SJ, Prchal JT. Andean Enriched NFKB1 Haplotype Reduces Inflammation and Improves Response to Ropeginterferon Alfa-2b in Polycythemia Vera (PV) and Essential Thrombocythemia (ET). *Blood*. 2024;144:LBA-4.

7. Semenza GL. Regulation of erythropoiesis by the hypoxia-inducible factor pathway: effects of genetic and pharmacological perturbations. *Annual review of medicine*. 2023;74(1):307-19.
8. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012;148(3):399-408.
9. Song J, Han S, Amaru R, Lanikova L, Quispe T, Kim D, et al. Alternatively spliced NFKB1 transcripts enriched in Andean Aymara modulate inflammation, HIF and hemoglobin. *Nature Communications*. 2025;16(1):1766.
10. Amaru R, Song J, Reading NS, Gordeuk VR, Prchal JT. "What We Know and What We Do Not Know about Evolutionary Genetic Adaptation to High Altitude Hypoxia in Andean Aymaras". *Genes (Basel)*. 2023;14(3).
11. Fang H, Wang SA, Khoury JD, El Hussein S, Kim DH, Tashakori M, et al. Pure erythroid leukemia is characterized by biallelic TP53 inactivation and abnormal p53 expression patterns in de novo and secondary cases. *Haematologica*. 2022;107(9):2232.
12. Wang Y, Liu Y, Bailey C, Zhang H, He M, Sun D, et al. Therapeutic targeting of TP53-mutated acute myeloid leukemia by inhibiting HIF-1 α with echinomycin. *Oncogene*. 2020;39(14):3015-27.
13. Amaru R, Leyza MJL, Mamani LF, Mancilla S, Paton D, Valencia JC, et al. Erythroid Leukemia Is Increased at High Altitude (4000 m). *Blood*. 2024;144:5974.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.