



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**Características clínicas de pacientes con neoplasia mieloproliferativa crónica
cromosoma philadelphia negativo.**

TESIS

**PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA**

PRESENTA:

Dra. Coronado Darce Indirha José

TUTORES

Dr. Gilberto Barranco Lampon

Dra. Irma Olarte Carrillo

Profesor titular: Dr. Carlos Martínez Murillo

CIUDAD DE MEXICO, OCTUBRE 2021.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**Características clínicas de pacientes con neoplasia mieloproliferativa
cromosoma philadelphia negativo.**

TESIS

**PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA**

PRESENTA:

Dra. Coronado Darce Indirha José

TUTORES

Dr. Gilberto Barranco Lampon

Dra. Irma Olarte Carrillo

Profesor titular: Dr. Carlos Martínez Murillo

CIUDAD DE MEXICO, OCTUBRE 2021.

IV Carta de Registro del Proyecto



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO
DR. EDUARDO LUGGAGA

**Comité de Evaluación de Protocolos de
Investigación de Médicos Residentes**

Of. No. DECS/JPO-853-2021

Ciudad de México a 04 de agosto del 2021

Dra. Indirha Coronado Darce
Servicio de Hematología
PRESENTE

Hacemos de su conocimiento que con esta fecha el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes dictaminó la última versión de su Protocolo Titulado: "Características clínicas de pacientes con neoplasia mieloproliferativa cromosoma philadelphia negativo del servicio de hematología.", (595-378/21) como:

APROBADO (con cambios sugeridos)

En caso de que su protocolo tenga el dictamen de aprobado cuenta con el siguiente número de registro:

DECS/JPO-CT-853-2021

En el caso de que su protocolo tenga dictamen de **CONDICIONADO A CORRECCIONES**, éste **NO** cuenta con número de registro y debe realizar las correcciones que se enlistan en los puntos que integran la tabla adjunta a este documento para su consideración y en su caso, aprobación definitiva y asignación de número de registro. Si su protocolo tiene dictamen de **RECHAZADO**, este ya no podrá ser evaluado por este comité y no se le asignará ningún número de registro.

Deberá entregar la respuesta a las **CORRECCIONES** en un tiempo de 15 a 30 días vía correo electrónico, a partir de la fecha de este oficio. Cabe mencionar que de no entregarlo como se indica, no será revisado por el **Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes** y su protocolo será cancelado.

Si su protocolo tiene dictamen de **APROBADO**, haga caso omiso de las indicaciones anteriores, ya que el mismo cuenta con número de registro. Así mismo deberá entregar por escrito el avance del protocolo cada **3 meses** a partir de la fecha en que fue aprobado y hasta obtener resultado de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, de la Secretaría de Salud. **De no presentar los avances o resultados del proyecto, la Dirección de Educación y Capacitación en Salud se reserva el derecho de cancelar el registro del protocolo hasta la entrega de los mismos**

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE


Dra. Rocío Natalia Gómez López
Jefa de Posgrado
Presidenta del Comité

Ccp.- Acuse
ccgr

DIRECCIÓN DE
EDUCACIÓN Y
CAPACITACIÓN EN SALUD
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc 06720

T +52 (55) 5004 3821
Con +52 (55) 2789 1000



Agradecimientos

Primeramente, a División de estudios de Posgrado UNAM. Por permitirme formar parte de esta gran familia académica de prestigio internacional.

:

Agradezco a mis tutores de tesis Dr. Gilberto Barranco Lampon y Dra. Irma Olarte Carrillo, por su apoyo, colaboración y orientaciones para realización de este trabajo de investigación.

Agradecimientos a título personal

- A: Dios por ser mi protector durante la pandemia por SARSCOV2 mantenerme sana y con vida para culminar mis estudios y ser mi amparo estos 3 años.

- A: mi mamá Licenciada Nereida Darce Cajina, por su amor infinito y ser mi sostén, fortaleza, motivadora para crecer profesionalmente y enseñarme que con esmero, disciplina y perseverancia se pueden hacer grandes cosas en la vida. ¡Gracias por tanto!

- A mis maestros Dr. Carlos Martínez Murillo, Dr. Juan Francisco Zazueta, Dr. Humberto Castellanos Sinco, Dr. Odin de la Mora, Dr. Christian Ramos, Dr. Efreem Montaña, Dr. Juan Collazo, Dra. Guadalupe León y resto de médicos adscritos del servicio de hematología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Agradezco la excelente actitud para transmitir conocimientos de una manera humana, cálida y respetuosa. Sobre todo, por darme la oportunidad de formar parte de este gran servicio siendo extranjera.

Dedicatoria

Este trabajo de investigación deseo dedicarlo a mis pacientes de hematología ya que ellos son mi razón de ser y existir como médico, principalmente esto es para aquellos pacientes que tengan neoplasias mieloproliferativas crónicas.

Los pacientes con neoplasias hematológicas mieloproliferativas fueron el motor que impulso la elaboración de esta tesis, por ello quiero dedicarles este trabajo y esperar contribuir a ampliar los registros de este tipo de patologías a nivel nacional.

Índice

Parte	Página
Título	1
Agradecimientos	4
Índice	5
Abreviaturas, siglas y acrónimos	6
Resumen	7
Antecedentes	9
Planteamiento del problema	13
Justificación	13
Hipótesis	13
Objetivos	14
Método	15
Aspectos éticos y de bioseguridad	20
Relevancia y expectativas	20
Resultados	21
Discusión	28
Conclusiones	31
Referencias	32
Anexos	36

Abreviaturas

<i>Siglas</i>	<i>Descripción</i>
PH	Philadelphia
NMP	Neoplasia mieloproliferativa
NA	No aplica
ND	No determinado
MFP	Mielofibrosis primaria
PV	Policitemia Vera
TE	Trombocitemia esencial
JAK2	Janus quinasa 2
MPL	Receptor gen de trombopoyetina
CARL	Calreticulina
ASA	Ácido acetilsalicílico

RESUMEN ESTRUCTURADO

Características clínicas de pacientes con neoplasia mieloproliferativa cromosoma philadelphia negativo.

INTRODUCCION: Las neoplasias mieloproliferativas crónicas son un grupo heterogéneo de trastornos clonales caracterizados por la sobreproducción de células maduras en la sangre periférica, junto con un mayor riesgo de trombosis y progresión a leucemia mieloide aguda. La mayoría de los pacientes con neoplasia mieloproliferativa cromosoma philadelphia negativo, albergan mutaciones somáticas en la cinasa 2 de Janus, lo que lleva a activación de mutaciones adquiridas, se encuentran en un número significativo de pacientes con trombocitemia esencial o mielofibrosis.

OBJETIVO: Describir las características clínicas de los pacientes con neoplasia mieloproliferativa, cromosoma philadelphia negativo.

METODOLOGIA: Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo a partir de pacientes del servicio de hematología, portadores de neoplasia mieloproliferativa crónica, en un periodo enero 2011 a mayo 2021 se obtuvo la siguiente información: edad, sexo, mutaciones moleculares. Una vez capturada la información se realizó un análisis estadístico descriptivo en SPSS v.24.

RESULTADOS: Respecto al tipo de NMP el 80% de los pacientes estudiados tenían diagnóstico de trombocitemia esencial y el 11% mielofibrosis primaria y solo el 8.9% del total estudiado policitemia vera. predominó el sexo femenino con un 71.1% (32) y 28.9% (13) pacientes del sexo masculino. Con riesgo alto o bajo en la mayoría de los casos. Y mutación de Jak2V617F positiva en 35.6% de los casos.

Palabras clave: neoplasia mieloproliferativa, trombocitemia esencial, policitemia vera, mielofibrosis primaria.

STRUCTURED SUMMARY

Clinical characteristics of patients with myeloproliferative neoplasm philadelphia chromosome negative.

INTRODUCTION: Chronic myeloproliferative neoplasms are a heterogeneous group of clonal disorders characterized by clonal disorders and overproduction of mature cells in the peripheral blood, mature cells in the peripheral blood, along with an increased risk of thrombosis and progression to myeloid leukemia.

Most patients with philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasm harbor somatic mutations in Janelys kinase 2, which leads to activation of acquired mutations, are found in a significant number of patients with essential thrombocythemia or myelofibrosis.

OBJECTIVE: To describe the clinical characteristics of patients with myeloproliferative neoplasm, philadelphia chromosome negative.

METHODOLOGY: An observational, cross-sectional, retrospective, retrospective study will be carried out on patients of patients from the hematology service, carriers of chronic myeloproliferative neoplasia, with negative myeloproliferative neoplasm, in a period from January 2011 to May 2021, the following information was obtained: age, sex, molecular mutations. Once the information has was captured, a descriptive statistical analysis was performed in SPSS v.24.

RESULTS: Regarding the type of MPN, 80% of the patients studied had a diagnosis of essential thrombocythemia and 11% primary myelofibrosis and only 8.9% of the total studied had polycythemia vera. 71.1% of the patients were female (32) and 28.9% (13) were male. With high or low risk in most cases. And Jak2V617F mutation positive in 35.6% of cases.

Key words: myeloproliferative neoplasm, essential thrombocythemia, polycythemia vera, myelofibrosis.

1. ANTECEDENTES

Las neoplasias mieloproliferativas (MPN) clásicas philadelphia -negativas están caracterizadas por la expansión clonal a nivel de progenitor hematopoyético con la sobreproducción de serie mieloide y eritroide madura. Clínicamente comparten las características de hipercelularidad de la médula ósea, aumento de la incidencia de trombosis o hemorragia y una mayor tasa de transformación a leucemia mieloide aguda. ^{1,2,3}

Los criterios de diagnóstico separan las MPN negativas a philadelphia en tres entidades de la enfermedad: policitemia vera (PV) - caracterizada principalmente por un aumento masa de glóbulos rojos; trombocitosis esencial (ET): caracterizada por un aumento aislado en número de plaquetas; y mielofibrosis idiopática / primaria (MF), en la que el compartimento hematopoyético se reemplaza gradualmente con fibras de colágeno, lo que lleva a insuficiencia de la médula ósea y hematopoyesis extramedular, y que a menudo se asocia con síntomas constitucionales. ^{4,5,6}

El sello molecular de policitemia vera y trombocitemia esencial es una mutación puntual recurrente (V617F) en JAK2 que se detecta en el 95% de policitemia vera y 60% de trombocitemia esencial. Los pocos pacientes restantes con policitemia vera pueden albergar mutaciones en Exón 12 de JAK2 (mutación, delección, inserción). En el caso de trombocitemia esencial del 3% al 5% de los pacientes presentan mutación puntual en el codón 515 (W515L / K / A son los más frecuentes) del gen MPL, que codifica el receptor de trombopoyetina; además, mutaciones en CALR, el gen que codifica la chaperona asociada al retículo endoplásmico

calreticulina, se puede detectar en 20% a 25% (las variantes más comunes son del52 / type1 e ins5 / type2). ^{7,8,9 3}

El 10% al 15% restante de Los pacientes con ET que carecen de cualquiera de los genes "impulsores" mutados anteriores son generalmente denominado "triple negativo"; esta es una categoría heterogénea de sujetos, algunos de los cuales pueden tener mutaciones no canónicas raras en JAK2 y MPL, pero la gran mayoría permanece molecularmente no caracterizada, posiblemente representando formas familiares y de otra manera trombocitosis inexplicable tanto clonal como no clonal.^{10,11,12}

Existe un interés emergente en comprender cómo el género afecta el desarrollo de neoplasias mieloproliferativas, así como progresión de la enfermedad. Como lo ejemplifica la mayor prevalencia de mujeres con trombocitemia esencial y hombres con policitemia vera, la literatura apoya el potencial del género para influir en la expresión genotípica y, potencialmente, expansión clonal. Por ejemplo, una investigación de la expresión génica en las células CD34 + circulantes de 19 pacientes con policitemia vera JAK2V617F-positivos encontraron que menos genes se expresaron diferencialmente en mujeres (235 genes) que en los hombres (571 genes), pero que más de tres veces más muchas vías moleculares se activaron en las mujeres. Pacientes del sexo femenino también tienen cargas del alelo JAK2V617F drásticamente más bajas. Además, se ha demostrado que existen grupos de neoplasias mieloproliferativas dominantes en mujeres (tanto en policitemia vera como trombocitemia esencial) tipificados por una alta prevalencia de anomalías de laboratorio y sexualidad relacionadas.^{12,13,14,15}

La trombocitemia esencial es una neoplasia mieloproliferativa crónica Filadelfia negativa caracterizada por una curva de supervivencia eso es solo un poco peor que el de la población sana ajustada por edad y sexo. Los criterios de diagnóstico fueron revisados en 2016 por la Organización Mundial de la salud. La incidencia varía de 0,2 a 2,5: 100 000 personas por año, con una prevalencia de 38 a 57 casos por 100 000 personas. Las principales características de ET son la marcada trombocitosis y la alta frecuencia de trombosis. El espectro de síntomas es bastante amplio, pero la fatiga resulta ser el más frecuente. La trombosis se observa con

frecuencia, a menudo ocurre antes o en el momento del diagnóstico. La clasificación del riesgo trombótico ha sido objeto de varias revisiones. Recientemente, el IPSET-t revisado ha distinguido 4 clases de riesgo, desde muy bajo riesgo, hasta alto riesgo. Las mutaciones influyen en el riesgo trombótico y el pronóstico, mientras que el papel de las mutaciones sub controladoras sigue siendo incierto. Se recomienda la terapia antiplaquetaria en todos los pacientes mayores de 60 años y en aquellos con antecedentes positivos de trombosis o con factores de riesgo cardiovascular, mientras que la terapia cito reductora con hidroxiurea o interferón se reserva para pacientes de alto riesgo.^{16,17,18,19,20}

En México, Ruiz-Argüelles y colaboradores reportaron la mutación V617F del gen JAK-2 en seis de 10 pacientes con síndrome mieloproliferativo crónico BCR-ABL negativos. Las formas celulares observadas se explican por el hecho de que la eritropoyetina, trombopoyetina, factor estimulante de colonias granulocíticas y monocíticas utilizan la misma vía de señalización JAK2- STAT mientras que lo observado en la serie roja sugiere anemia hemolítica microangiopática. En 2008 describieron un paciente en quien coexisten las mutaciones V617F del gen JAK-2 y G20210A del gen de la protrombina.^{21,22,23}

En 2016 en México se realizó un trabajo de Implicaciones clínicas y de pronóstico de la mutación JAK2 V617F en pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas. Se incluyeron 38 pacientes con diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas crónicas, de los que 58% eran del sexo femenino (n=22), con edad media de 58.61 años (límites: 24-82). Los diagnósticos fueron: 55% (n=21) con trombocitemia esencial, 32% (n=12) con mielofibrosis primaria y 13% (n=5) con policitemia vera.

La mutación JAK2 V617F apareció en 45% de nuestra serie (n=17), sin predilección por algún sexo (p=0.743), pues se reportó en 9 de los 13 casos femeninos y 8 de los 16 masculinos. Por tipo de neoplasia mieloproliferativa crónica, la alteración⁵

genética se reportó en siete casos de mielofibrosis primaria, tres de policitemia vera y nueve de trombocitemia esencial. ^{24,25,26}

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas, representan un grupo heterogéneo de enfermedades con fenotipos que incluyen trombocitosis aislada, la expansión de los tres linajes mieloides y pancitopenia. En la mayoría de los casos, anomalías en la señalización de citocinas las vías son un factor común, y más comúnmente conducir a un aumento de la señalización JAK-STAT. Es cada vez más claro que la división tradicional en tres subtipos de MPN no refleja necesariamente la complejidad biológica subyacente de estas condiciones, y que la clínica resultante. ^{27,28,29,30}

2. Planteamiento del problema

¿Cuáles son las características clínicas de pacientes con neoplasia mieloproliferativa cromosoma PH negativo del servicio de hematología?

Las mutaciones JAK2 V617F, CARL, MPL, se han encontrado en la mayoría de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas. Sin embargo, pocos estudios analizan la relevancia de características clínicas de las neoplasias mieloproliferativas crónicas en población América Latina, donde no son tan frecuentes, razón por la cual este estudio aportara datos relevantes en la investigación de pacientes mexicanos con neoplasia mieloproliferativas cromosoma Ph negativos.

3. Justificación

El aporte principal de este trabajo radica en ampliar el conocimiento nacional e internacional de características clínicas y moleculares que presentan los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas con cromosoma PH negativo, el desarrollo del estudio fue factible ya que se utilizaron recursos ya disponibles.

4. Hipótesis

El pronóstico para los pacientes con neoplasias mieloproliferativas (MPN) negativas al cromosoma (PH) es muy variable. Todas las MPN PH-negativas conllevan un mayor riesgo de complicaciones trombóticas, hemorragia y transformación leucémica. En los últimos años se han identificado varios factores de pronóstico clínicos, biológicos y moleculares que proporcionan información importante para guiar el tratamiento de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas cromosoma PH negativo. Sin embargo, no se ha determinado al detalle características clínicas en poblaciones mexicanas se obtuvo esta información y su correlación con panel mutacional y de esta manera contribuir a describir similitudes con población mundial.

5-Objetivo General: Describir características clínicas de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma PH negativo.

Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes incluidos.
2. Determinar características clínicas y bioquímicas de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma PH negativo.
3. Determinar factores moleculares que impactan evolución.
4. Realizar riesgo de policitemia vera y trombocitemia esencial.
5. Mencionar grados de mielofibrosis primaria de pacientes en estudio.

6. METODOLOGÍA

6.1. Tipo y diseño de estudio

Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo.

6.2. Población

Casos (expedientes) de pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos con diagnóstico de neoplasia mieloproliferativa crónica cromosoma Ph negativo en servicio de hematología.

6.3. Tamaño de la muestra

Se planteará muestra de estudio es de 48 pacientes con la precisión esperada del 5%. Para el cálculo del tamaño muestral se utilizo la fórmula para la estimación del universo finita, tomando en cuenta los criterios como el nivel de confianza siendo este del 95%, el nivel de precisión esperado 5% (0,5) y la variabilidad esperada. Pacientes del servicio de hematología por diagnostico confirmado de neoplasia mieloproliferativa crónica cromosoma Ph negativo, en un periodo determinado. el cual trabajaremos con el 5% de los pacientes.

$$n = \frac{Z^2 \times p \times q \times N}{e^2 (N - 1) + Z^2 \times p \times q}$$

n =Dónde:

- N = es el total de la muestra 48
- Z = valor asociado al nivel de confianza – que corresponde al 95% de confianza (1.962)
- p = es probabilidad esperada a favor (0.5)
- q = es probabilidad en contra (0.5)
- e= error muestral (0.05)

$$\frac{1.96^2 \times 2 (0.5)(0.5)(24)}{0.05^2 (24 - 2) + (1.96^2) \times (0.5)(0.5)}$$

$$n = \frac{3.8416 \times 2 (0.25) (24)}{0.0025 \times 22 + 3.8416 \times 0.25}$$

$$n = \frac{3.8416 \times 12}{0.055 + 0.9602}$$

$$n = \frac{46.092}{1.0152}$$

$$n = 45.4$$

6.4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

- Criterios de inclusión

- Ambos géneros
- Mayores de 18 años
- Diagnostico confirmado mieloproliferativo-crónica cromosoma philadelphia negativo.
- Pacientes con datos clínicos y bioquímicos completos.
- Expediente de pacientes completos

Criterios de exclusión

- Pacientes embarazadas.

Criterios de eliminación

- No aplica por ser un estudio retrospectivo

6.5. Definición de las variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Edad	Tiempo en años que ha transcurrido desde el nacimiento hasta el estudio.	Cuantitativa	Discreta	Años
Sexo	Características físicas sexuales del enfermo que lo clasifican como masculino o femenino. Se obtuvo del expediente.	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
Deshidrogenasa láctica	enzima que facilita el proceso de transformación de glucosa en energía para las células	Cuantitativa	Discreta	>200 unidades internacionales por litro
Leucocitos	glóbulos blancos, son células que se encuentran en la linfa y en la sangre.	Cuantitativa	Discreta	>11 por microlitro de sangre
Hemoglobina	proteína que se halla en los glóbulos rojos, que transporta oxígeno a los órganos y tejidos del cuerpo	Cuantitativa	Discreta	>16gramos por decilitro (g/dl)

Plaquetas	Derivadas de los megacariocitos participan en la hemostasia primaria	Cuantitativa	Discreta	>500,000por microlitro (mcl)
Esplenomegalia	un agrandamiento patológico del bazo o estructura esplénica más allá de sus dimensiones normales (11 cm).	Cualitativa	Nominal	Si No
JAK2 mutado	La mutación V617F en el gen de la tirosincinasa JAK2 está implicada en la génesis de algunos síndromes mieloproliferativos crónicos	Cualitativa	Nominal	Mutado No mutado
MPL mutado	Gen que da origen a una proteína que ayuda a controlar la cantidad de células sanguíneas que se producen en la médula ósea, en especial las plaquetas	Cualitativa	Nominal	Mutado No mutado
CARL mutada	Gen que codifica la calreticulina	Cualitativa	nominal	Mutado No mutado
Riesgo trombocitemia esencial	Sistema Internacional de riesgo.	Cualitativa	Nominal	Muy bajo Bajo Intermedio Alto

Biopsia de hueso	Proceso mediante el cual se extrae muestra ósea de cresta iliaca.	Cualitativa	Nominal	Si No
Riesgo policitemia vera	Sistema de clasificación de riesgo para pacientes de acuerdo con factores de riesgo	Cualitativa	Nominal	Bajo Alto
Grados mielofibrosis Primaria	estadificación de nivel de mielofibrosis en medula ósea	cualitativa	Nominal	Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4

6.6. Procedimiento

Se revisaron los registros de la clínica de neoplasias mieloproliferativos para identificar los casos de pacientes en el periodo de estudio.

- Se solicitaron los expedientes a archivo clínico para obtener la información de interés; incluyendo estudios bioquímicos y panel mutacional.
- De los expedientes se obtuvo la siguiente información de interés: edad, sexo, datos clínicos y bioquímicos, panel mutacional, realización de biopsia y grados de mielofibrosis y estratificación de riesgo.

6.7. Análisis estadístico

Se utilizo el paquete estadístico SPSS estadístico 24 para el procesamiento de los datos, en el cual se realizó el análisis estadístico descriptivo.

El análisis descriptivo consistió en frecuencias y porcentajes para variables cualitativas nominales u ordinales. Se utilizaron tablas y gráficos para presentar la información.

7-ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Se llevo a cabo de acuerdo con el marco jurídico de la Ley General en Salud que clasifica la investigación como sin riesgo por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Además, el estudio se apegó a los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Asamblea Medica Mundial en la declaración de Helsinki (1964) y ratificados en Rio de Janeiro (2014).

Se toma en consideración la actualización de 2016 de la declaración de Helsinki en donde se agregaron clausulas sobre biobancos y manejo de datos.

Se hará uso correcto de los datos y se mantendrá absoluta confidencialidad de estos.

8. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Dado que poco se conoce sobre las características clínicas y evolución de pacientes con neoplasia mieloproliferativo cromosoma PH negativo en la población mexicana, la realización del presente estudio es relevante y contribuirá a la mejora del conocimiento de la evolución de neoplasias mieloproliferativas y su correlación clínica , mutacional y contribuirá a realización de publicación en revista para enriquecer conocimientos de estas patologías a nivel nacional ya que no se dispone de muchos estudios similares en México.

9. Resultados

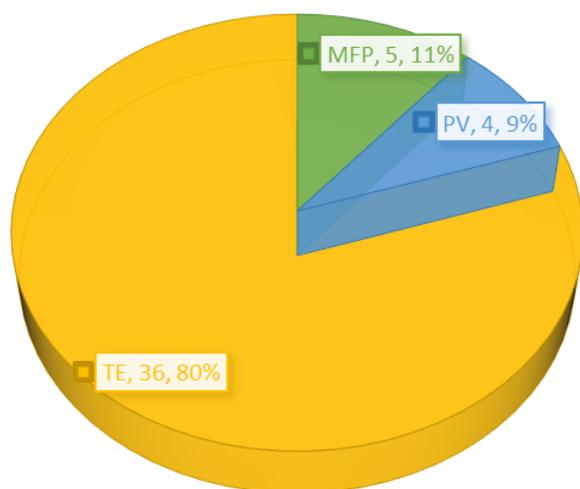
En el periodo de estudio se obtuvieron 45 pacientes con diagnóstico de NMP en donde predomino el sexo femenino con un 71.1%(32) y 28.9% (13) pacientes del sexo masculino.



La edad media de los 45 pacientes incluidos en la distribución de edad predominante fue de 61 a 70 años representado por 33.5% seguido del conjunto de pacientes entre 71 a 80 años con un 26.7% (12) y en menor proporción el grupo de 30 a 40 años.

Edades	Frecuencia	Porcentaje %
30-40	3	6.7
41-50	3	6.7
51-60	9	20
61-70	15	33.3
71-80	12	26.7
81-90	3	6.7
Total	45	100.0

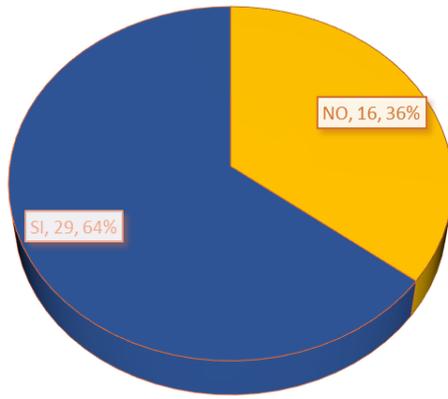
Respecto al tipo de NMP el 80% de los pacientes estudiados tenían diagnóstico de trombocitemia esencial y el 11% mielofibrosis primaria y solo el 8.9% del total estudiado policitemia vera.



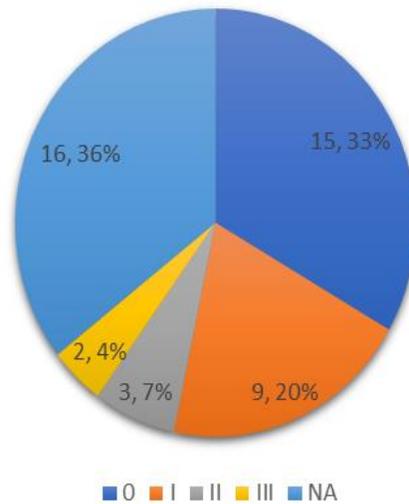
Al momento del diagnóstico el 64.4% no presentaba esplenomegalia solo el 13% si tenía este hallazgo clínico y en el 22.2% de los casos no se determinó o consigno esta característica.

Esplenomegalia	Frecuencia	Porcentaje %
ND	10	22.2
NO	29	64.4
SI	6	13.3
Total	45	100.0

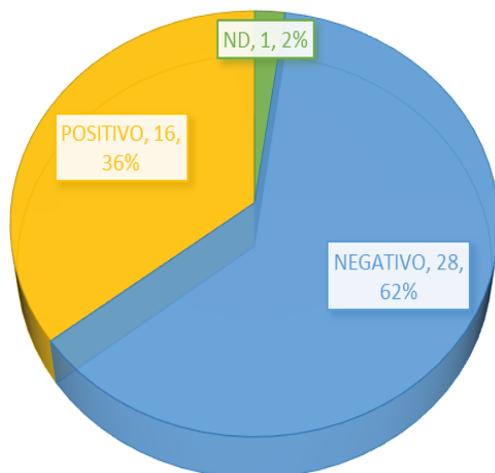
Se realizo biopsia de hueso al 64.4% (29) de los pacientes de la investigación y al 35.5% (16) no se le practico.



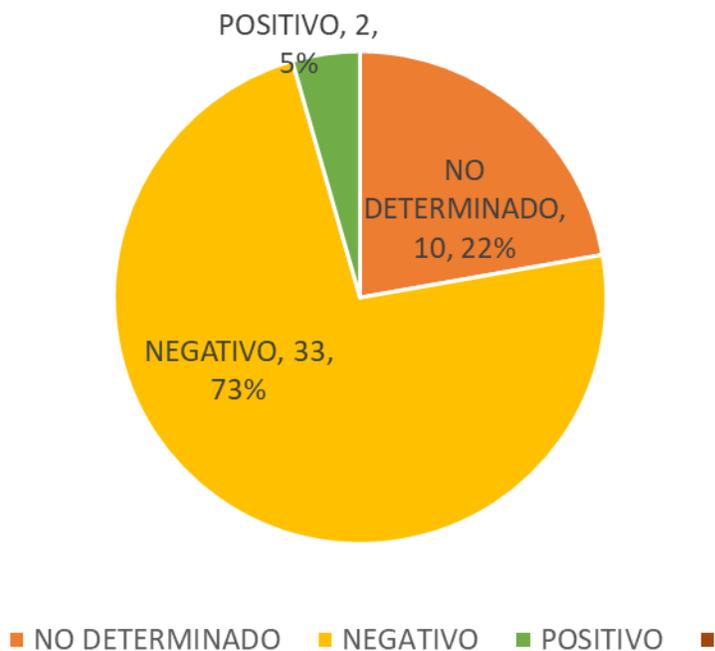
De los pacientes que si se les practico biopsia de hueso se evidenciaron que la mayoría de los pacientes no tenía mielofibrosis (grado cero) en un 33.3% seguido de los que tenían grado I con un 17.8%, grado II 6.7% y grado III 4.4%.



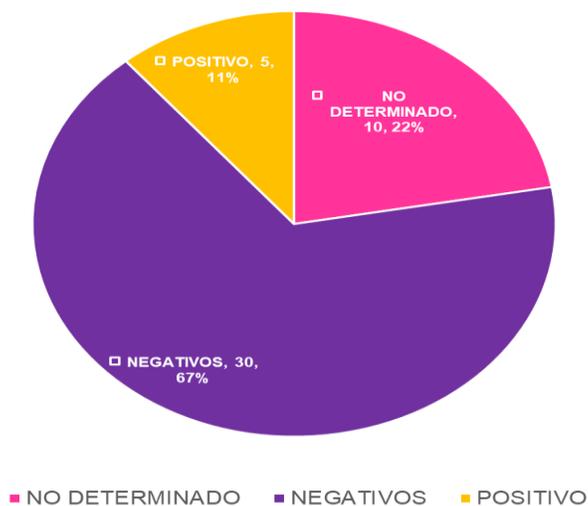
En cuanto a las mutaciones que se localizaron en el estudio se obtuvieron los siguientes datos: JAK2 presente en el 35.6% (16) de las personas en estudio y el 42.2% (19) resultado negativo.



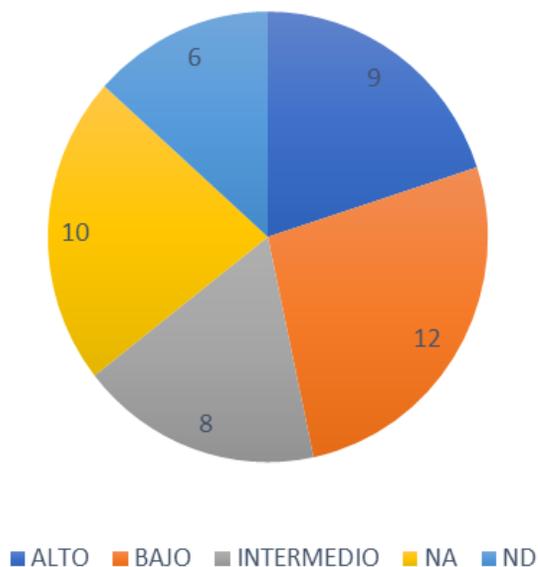
La mutación de MPL negativo en la mayoría de los casos con un 73.3%(33) y no determinado en el 22.2% (10) y positivo solo en 2 casos (4.4%)



La mutacion CARL se reporto positivo en el 11%(5) y negativo en el 66% de todos los pacientes con NMP.



Se establecio el riesgo correspondiente de acuerdo a las neoplasias, resultando en los pacientes con diagnostico de trombocitemia esencial superioridad del riesgo bajo con un 26.7% continuado por riesgo alto con un 20% e intermedio con 17.8%.



Pacientes con policitemia vera (4) el 50% presento riesgo alto y el otro 50% riesgo bajo. En los que se consignó diagnóstico de mielofibrosis primaria su riesgo fue bajo (2) e intermedio (1) para un total de 3 casos.

Riesgo PV	Frecuencia	Porcentaje %
Alto	2	4.4
Bajo	2	4.4
NA	41	91.1
Total	45	100.0

Aunque no era objetivo específico de estudio se realizó registro de tratamiento administrado a los pacientes de estudio con este tipo de neoplasias. Con mayor frecuencia el 82.2% (37) tomaban hydrea y ASA y el 8.9% (4) solamente ASA.

Tratamiento	Frecuencia	Porcentaje %
ASA	4	8.9
Hydrea	2	4.4
Hydrea/ ASA	37	82.2
Ninguno	2	4.4
Total	45	100.0

Además, se observó que del total de los pacientes 28 eran mujeres con trombocitemia esencial edades de prevalectió fue de 61 a 10 años (13 casos) y 8 hombres. De los casos de policitemia vera 3 eran del sexo masculino y solo 1 femenino. En cuanto a mielofibrosis primaria del total de 5 casos 3 fueron mujeres y 2 hombres rango de edad 51 a 60 años.

Tipo NMP	Femenino	Masculino	Total
MFP	3	2	5
PV	1	3	4
TE	28	8	36
Total	32	13	45

Características clínicas y bioquímicas de pacientes de este estudio.

Característica	TE (N)	MFP (N)	PV N (N)
EDAD/ media 64.33	64.33	64.33	64.33
SEXO			
MASCULINO	8	2	3
FEMENINO	28	3	1
LEU	8.476 media		
NEU	5.56 media		
HB	13.60 media		
PQ	707 media		
DHL	216		
ESPLENOMEGALIA			
SI	4	3	0
NO	27	2	4
NO DETERMINADO	5		
JAK2 POSITIVO	13		2
MPL POSITIVO	2	1	
CARL POSITIVO	1	3	
ND	23		
BIOPSIA DE HUESO			
SI	19	5	2
NO	17		2

10. Discusión

Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) son trastornos hematopoyéticos clonales hematopoyéticos que se caracterizan, en la fase crónica, por una sobreproducción de células hematopoyéticas diferenciadas.

En este trabajo de investigación se describe el diagnóstico y características clínicas de pacientes con neoplasias PH negativo en pacientes mexicanos. Encontrándose preponderancia de diagnóstico de trombocitemia esencial.

Estudios recientes han identificado varios factores clínicos y mutaciones conductoras que tienen un impacto pronóstico en las NMP Ph-negativas, junto con estratificación de riesgo convencional y de los modelos de pronóstico.^{21,23}

En PV, la leucocitosis, el aumento de la fibrosis de la médula ósea y las mutaciones son como factores pronósticos adversos adicionales, En la ET, la mutación JAK2 V617F, la esplenomegalia y mutaciones adicionales son elementos pronósticos negativos adicionales. Las mutaciones de CALR parecen ser un factor pronóstico favorable en la PMF, lo que no se ha demostrado claramente en la ET. En esta investigación el 80% de los pacientes con NMP se les diagnosticó TE, el 11% MFP y 8.9% PV. Las mutaciones encontradas en este estudio el JAK2 V617F fue del 16% positivo, CARL 11% y MPL 4.4%^{8,1}

Factores pronósticos clínicos en la PV. La edad superior a 60 años y la historia previa de trombosis son los dos principales factores predictivos de trombosis recurrente y eventos cardiovasculares. Se ha informado de un aumento de la fibrosis de reticulina en la médula ósea con una frecuencia variable en pacientes con PV. La mayoría de los pacientes con PV (>95%) son portadores de una mutación V617F localizada en el exón 14 del gen JAK2. Un pequeño porcentaje de pacientes que son negativos para la mutación JAK2 V617F albergan una mutación en el exón 12 del gen JAK2. Los pacientes con mutaciones en el exón 12 del JAK2 no parecen tener una diferencia significativa en su riesgo de trombosis, transformación de la enfermedad o supervivencia en comparación con los pacientes con la mutación JAK2 V617F.^{12,17}

El pronóstico de los pacientes con PV tratada es generalmente favorable, con una supervivencia media de más de 13 años. La mayor complicación para los

pacientes con PV es el riesgo de trombosis venosa y arterial. Los pacientes con PV se estratifican en un grupo de alto o bajo riesgo según la presencia o ausencia de edad > 60 años o de trombosis previa. En el presente trabajo se encontró que los pacientes con PV el 50% presentaba riesgo Alto. En este estudio en población mexicana se encontró que se presentó por igual en todas las edades, pero la mayoría de los casos se presentó en varones, 3 de un total de 4 pacientes.^{10,14,19}

La TE tiene el mejor pronóstico entre los NMP Ph-negativos, y la mayoría de los pacientes tienen una esperanza de vida normal. Los pacientes con TE se estratifican en grupos de bajo y alto riesgo, de forma similar a la PV, en función de la ausencia o presencia respectiva de edad > 60 años o de antecedentes de trombosis. Los pacientes categorizados como de alto riesgo se tratan con terapia citorreductora además de terapia con aspirina. Los pacientes con TE de esta investigación presentaron riesgo bajo en un 26%, seguido de riesgo alto con un 20% e intermedio 17.8%. Los pacientes con TE corren el riesgo de progresar a una mielofibrosis secundaria y leucemia aguda; sin embargo, las tasas de transformación son generalmente bajas, de un 5 a un 10 por ciento.^{1,5}

. La presencia de factores de riesgo cardiovascular o la mutación JAK2 V617F se identificaron como factores de riesgo de trombosis en un estudio de 891 pacientes con TE realizado por el International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT) que condujo al desarrollo del sistema de puntuación IPSET-thrombosis para predecir mejor el riesgo de eventos vasculares. Aproximadamente el 60% de los pacientes con TE tendrán la mutación JAK2 V617F. Sin embargo, la presencia de la mutación JAK2 V617F o los factores de riesgo cardiovascular no han llevado al uso rutinario de la terapia citorreductora además de la aspirina en pacientes que tienen ≤ 60 años y no tienen antecedentes de trombosis. Cabe mencionar que el JAK 2 V617F en los pacientes con TE de esta tesis 13 tuvieron esta mutación positiva. El tratamiento recibido con el 82.2% de esta investigación fue hydrea y ASA.

Aproximadamente entre el 5 y el 25% de los pacientes con TE presentan esplenomegalia en el momento del diagnóstico. En este estudio presentaron esplenomegalia el 13%. Hay estudios anteriores que investigan los posibles

factores de riesgo de trombosis no han abordado específicamente el papel del agrandamiento del bazo en la tendencia trombótica. Andriani et al. realizaron un análisis retrospectivo de 1297 pacientes con TE de 11 centros hematológicos de Italia en la base de datos del Grupo Cooperativo del Lacio y del Hospital Universitario de Bolonia en el que se evaluaba el agrandamiento del bazo como factor de riesgo de trombosis en TE. Aproximadamente el 13% de los pacientes presentaban un agrandamiento del bazo. Los pacientes con esplenomegalia eran en general más jóvenes, predominantemente varones, y presentaban un mayor recuento de plaquetas y una mayor carga del alelo JAK2 V617F, y tenían una menor incidencia de factores de riesgo cardiovascular concomitantes. En contraste con el presente estudio realizado la mayoría de los pacientes eran adultos con edad media de 64 años.

Las mutaciones en JAK2, CALR y MPL están presentes en aproximadamente el 85% de los pacientes con TE con frecuencias respectivas del 58%, 23% y 4%.

Los casos restantes son de tipo salvaje para las tres mutaciones y se denominan "triple negativo".^{24, 29.}

La mielofibrosis primaria (MPF) tiene el peor pronóstico entre las NMP Ph-negativas. Las principales causas de muerte son la infección y la hemorragia como resultado de la progresión de la enfermedad, insuficiencia de la médula ósea, trombosis y leucemia aguda. La MFP puede evolucionar a una leucemia aguda en aproximadamente el 10 - 20% de los pacientes. Factores pronósticos clínicos del MFP. Se ha demostrado previamente que la edad avanzada, la leucocitosis, la anemia, la dependencia de las transfusiones y los marcadores inflamatorios elevados influyen en el pronóstico de los pacientes y cariotipo desfavorable, y la trombocitopenia también se han identificado como componentes pronósticos adversos y se han incorporado a los sistemas de puntuación de pronóstico. La mutación JAK2 V617F es la más frecuente en la PMF (50 - 60%), seguida de las mutaciones en CALR (25 - 30%) y MPL (3-5%). El impacto pronóstico de la mutación JAK2 V617F se ha evaluado en varios estudios con resultados contradictorios. En este estudio se encontraron 5 pacientes con MFP de riesgo intermedio y bajo, con predominio de mielofibrosis grado I y 3 de ellos con mutación de CARL positiva y con preponderancia entre los 51 a 60 años.

El pronóstico de los pacientes con PV, ET y PMF se ve modificado por la presencia o ausencia de varios factores de riesgo clínicos, biológicos y moleculares.^{26,30}

11.Conclusiones

El curso clínico de cada una de estas enfermedades es muy variable, y nuestra comprensión de la patogénesis de estas enfermedades está evolucionando a medida que se realizan nuevos descubrimientos. Son enfermedades poco frecuentes entre la población mexicana, pero pueden ser infradiagnosticadas, sin embargo, gracias a que se tiene acceso a realizar exámenes de mutaciones moleculares, así como biopsia de hueso se hacen diagnósticos más fácilmente y se estratifica riesgo que es aspecto relevante para el pronóstico de estas patologías. Mientras que el pronóstico de los pacientes con PV y TE es generalmente favorable, los resultados de los pacientes con PMF siguen siendo desalentadores.

Respecto al tipo de NMP el 80% de los pacientes estudiados tenían diagnóstico de trombocitemia esencial y el 11% mielofibrosis primaria y solo el 8.9% del total estudiado policitemia vera. predomino el sexo femenino con un 71.1% (32) y 28.9% (13) pacientes del sexo masculino. Con riesgo alto o bajo en la mayoría de los casos. Y mutación de Jak2V617F positiva en 35.6% de los casos.

12. Referencias

1. Amy Zhou, MD, Amber Afzal, MD, and Stephen T. Oh, MD PhD, Prognostication in Philadelphia Chromosome Negative Myeloproliferative Neoplasms: A review of the recent literature. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017, 397–405.
2. Massimo Breccia, Alfonso Piciocchi, Valerio De Stefano et al, COVID-19 in Philadelphia-negative myeloproliferative disorders: a GIMEMA survey, *Chronic myeloproliferative neoplasms*, 2020, 1-3
3. Valerio De Stefano, Guido Finazzi, and Tiziano Barbui, Antithrombotic therapy for venous thromboembolism in myeloproliferative neoplasms, *blood Cancer Journal*, 2018 8-65.
4. Jacob Grinfeld, Jyoti Nangalia, and Anthony R. Green, Molecular determinants of pathogenesis and clinical phenotype in myeloproliferative neoplasms, *Haematologica*, 2017, 7-17.
5. Holly L. Geyer, Heidi Kosiorek, Amylou C. Dueck, Robyn Scherber, et al, associations between gender, disease features and symptom burden in patients with myeloproliferative neoplasms: an analysis by the MPN QOL International Working Group, *Haematologica* 2017,85-93.
6. Natalia Curto-Garcia, Claire Harrison, and Donal P McLornan, bone marrow niche dysregulation in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica* 2020,1189-1200.
7. Raajit K. Rampal, John O. Mascarenhas, Heidi E. Kosiorek, Leah Price, et al Safety and efficacy of combined ruxolitinib and decitabine in accelerated and blast-phase myeloproliferative neoplasms, *blood advances* , 2018, 019-661.
8. Jyoti Nangalia and Anthony R. Green, myeloproliferative neoplasms: from origins to outcomes, *blood and hematology, american society of hematology*, 2017, 117- 130.
9. Alessandro M. Vannucchi and Paola Guglielmelli, what are the current treatment approaches for patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia, *american Society of Hematology, hematology* 2017,7-11

10. Juan Xie, Xiuhua Chen, Feng Gao², Ruixia Hou, Tingting Tian, Yaofang Zhang. Two activating mutations of MPL in triple-negative myeloproliferative neoplasms, *cancer Medicine*. 2019, 254–5263.
11. Lukas M. Braun and Robert Zeiser, immunotherapy in myeloproliferative diseases, *Cells* 2020, 1550-1559.
12. Lilian Varricchio, Mario Falchi, Massimiliano Dall’Ora, Caterina De Benedittis, Alessandra Ruggeri , et al, Calreticulin: challenges Posed by the intrinsically disordered nature of calreticulin to the Study of its Function, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2017, 17-29.
13. Sime Brkic, Sara C. Meyer, challenges, and perspectives for Therapeutic, Targeting of Myeloproliferative Neoplasms, *hemisphere* ,2021, 510-516.
14. David A. Williams, pairing jak with mek for improved therapeutic, efficiency in myeloproliferative disorders, 2019, American Society for Clinical Investigation Reference information: *J Clin Invest*. 2019,1519–1521.
15. Tiziano Barbui, Ayalew Tefferi, Alessandro M. Vannucchi, et al, philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European Leukemia Net, *Leukemia*. 2018, 1057–1069.
16. Vikas Gupta, MD, Heidi E. Kosiorek, MS, Adam Mead, MD, Ruxolitinib Therapy Followed by Reduced Intensity Conditioning for Hematopoietic Cell transplantation for myelofibrosis – myeloproliferative disorders Research Consortium 114 study, *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019, 256–264.
17. Tiffany R. Merlinsky, Ross L. Levine, and Elodie Pronier, unfolding the Role of Calreticulin in Myeloproliferative Neoplasm Pathogenesis, *Clin Cancer Res*. 2019, 2956–2962.
18. Ruth Stuckey and María Teresa Gómez-Cazares, recent advances in the use of Molecular Analyses to Inform the diagnosis and prognosis of Patients with

Polycythemia Vera, international Journal of Molecular Sciences, Int. J. Mol. Sci. 2021, 18- 22.

19. Ayalew Tefferi, Alessandro M. Vannucchi and Tiziano Barbui. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. Blood Cancer Journal ,2018, 3-8.

20. Katsuto Takenaka, Kazuya Shimoda, and Koichi Akashi. Recent advances in the diagnosis and management of primary myelofibrosis, Korean J Intern Med 2018, 679-690.

21. Jesús Salvador Velarde Félix, Ramón Rivas Llamas, Lourdes Zazueta Morales et al. Coexistencia de las mutaciones V617F del gen JAK-2 y G20210A del gen de la protrombina en una paciente con trombocitemia esencial, Rev Mex Patol Clin, 2008,139-142.

22. Martínez-Flores JL, Ramos-Peñafiel CO, Santoyo-Sánchez A, et al, Implicaciones clínicas y de pronóstico de la mutación JAK2 V617F en pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas, Rev Hematol Mex. 2016 ,161-168.

23. Andrew J. Robinson, Anna L. Godfrey. Low-Risk Essential Thrombocythemia: A Comprehensive Review, hemisphere journal, 2021, 2-5.

24. Arianna Masciulli, Alberto Ferrari, Alessandra Carobbio, Arianna Ghirardi, and Tiziano Barbui. Ruxolitinib for the prevention of thrombosis in polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis, blood advance 28 january 2020, 2-4.

25. Srdan Verstovseka,, Ruben A. Mesab, Mohamed E. Salamac, et al, A phase 1 study of the Janus kinase 2 (JAK2) V617F inhibitor, gandotinib, in patients with primary myelofibrosis, polycythemia vera, and essential thrombocythemia, Leuk Res. 2017, 89–95.

26. Elisa Rumi, Chiara Trotti , Daniele Vanni ,The Genetic Basis of Primary Myelofibrosis and Its Clinical Relevance, Int. J. Mol. Sci. 2020, 81-85.

27. Ayalew Tefferi, Alessandro M. Vannucchi and Tiziano Barbui, Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018, Blood Cancer Journal ,2018 2-8.

28. Alessandra Iurlo, Daniele Cattaneo, Cristina Bucelli and Luca Baldini, New Perspectives on Polycythemia Vera: From Diagnosis to Therapy. International Journal of Molecular Sciences. Int. J. Mol. Sci. 2020, 58-65.

29. Ayalew Tefferi, Paola Guglielmelli, Animesh Pardhanani and Alessandro M. Vannucchi. Myelofibrosis Treatment Algorithm 2018, Blood Cancer Journal 2018 68-72.

30. Vincenzo Accurso, Marco Santoro, Salvatrice Mancuso, et al. The Essential Thrombocythemia in 2020: What We know and where we still have to dig deep, Clinical Medicine Insights: Blood Disorders, 2020, 9-15.

13. Anexos

Tabla y gráfico 1. Características clínicas de pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma PH negativo. **Sexo**

Sexo	Frecuencia	Porcentaje%
Femenino	32	71.1
Masculino	13	28.9
Total	45	100.0

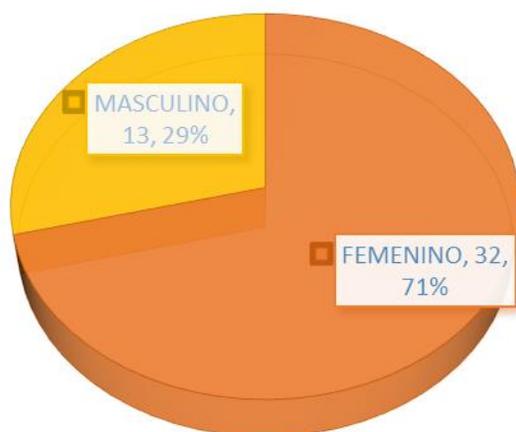


Tabla y gráfico 2. Características clínicas de pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma PH negativo. **Distribución por edad**

Edades	Frecuencia	Porcentaje %
30-40	3	6.7
41-50	3	6.7
51-60	9	20
61-70	15	33.3
71-80	12	26.7
81-90	3	6.7
Total	45	100.0

Tabla y gráfico 3. Características clínicas de pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma PH negativo. **Esplenomegalia.**

Esplenomegalia	Frecuencia	Porcentaje %
ND	10	22.2
NO	29	64.4
SI	6	13.3
Total	45	100.0

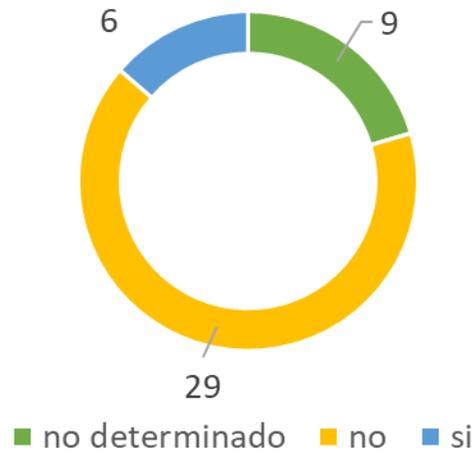


Tabla y gráfico 4. Características clínicas de pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma PH negativo. **Biopsia de hueso.**

Biopsia	Frecuencia	Porcentaje %
No	16	35.6
Si	29	64.4
Total	45	100.0

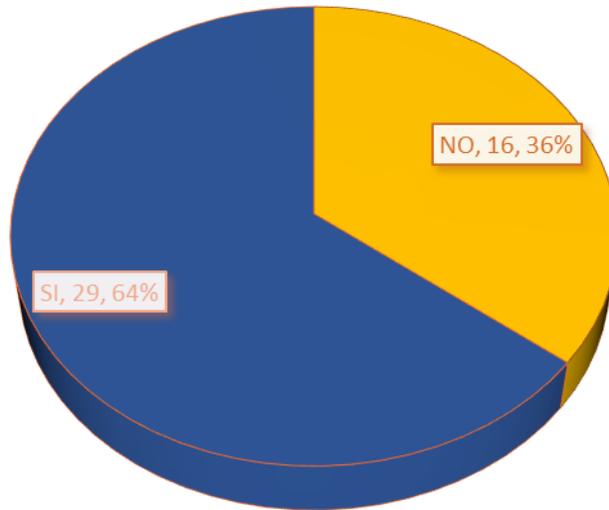


Tabla y gráfico 5. Características clínicas de pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma PH negativo. Tipo NMP

Tipo NMP	Frecuencia	Porcentaje %
MFP	5	11.1
PV	4	8.9
TE	36	80.0
Total	45	100.0

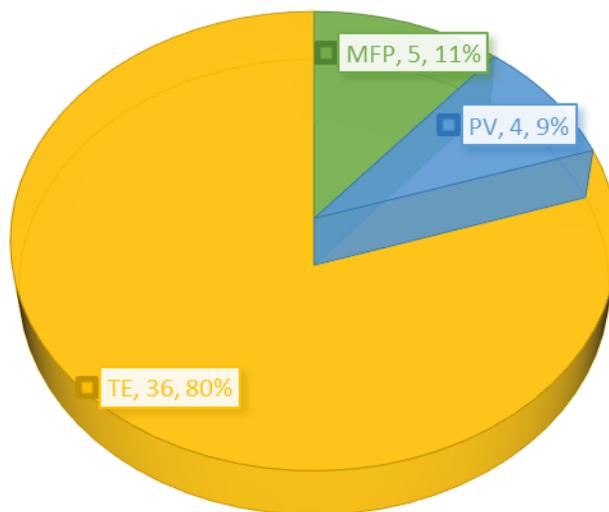


Tabla y gráfico 6. Características clínicas de pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma PH negativo. **Mutación JAK 2**

Mutación JAK2	Frecuencia	Porcentaje %
ND	10	22.2
NEGATIVO	19	42.2
POSITIVO	16	35.6
Total	45	100.0

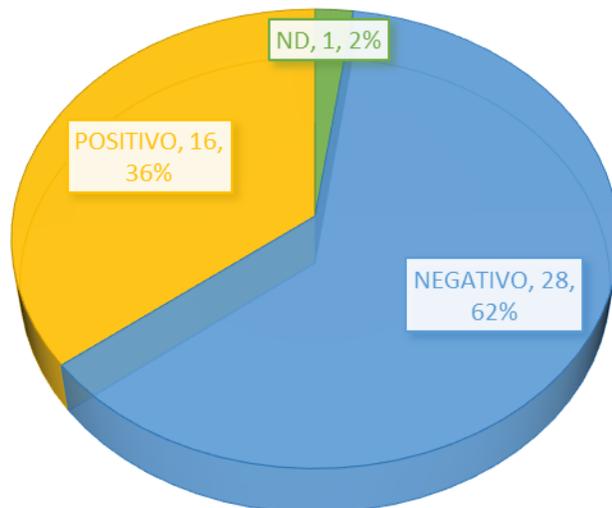


Tabla y gráfico 7. Características clínicas de pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma PH negativo. **Mutación CARL**

Mutación CARL	Frecuencia	Porcentaje %
ND	10	22.2
Negativo	30	66.6
Positivo	5	11.1
Total	45	100

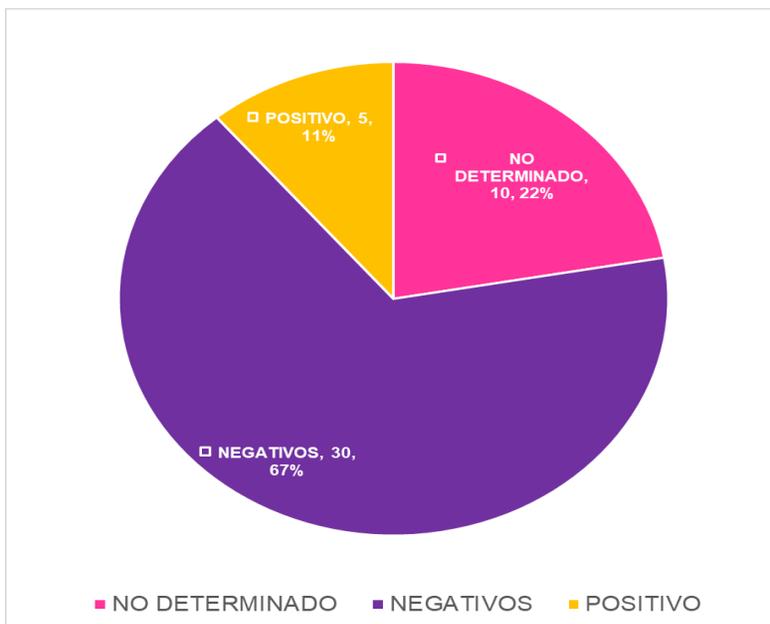


Tabla y gráfico 8. Características clínicas de pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma PH negativo. **Mutación MPL**

Mutación MPL	Frecuencia	Porcentaje
ND	10	22.2
NEGATIVO	33	73.3
POSITIVO	2	4.4
Total	45	100.0

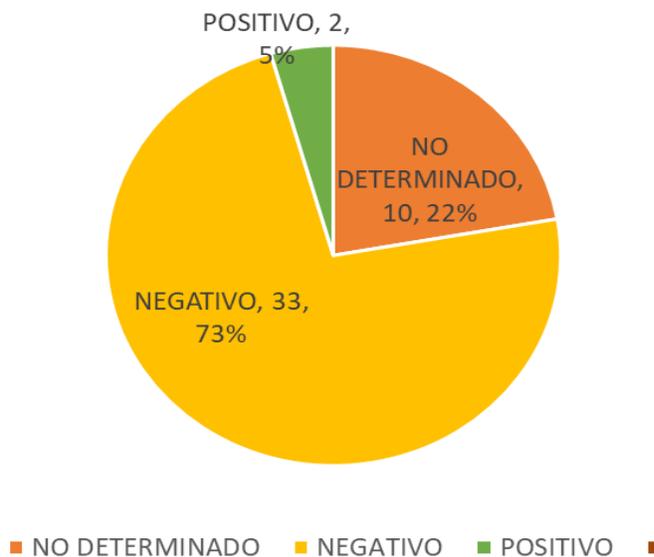


Tabla 9. Características clínicas de pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma PH negativo. **Tratamiento**

Tratamiento	Frecuencia	Porcentaje %
ASA	4	8.9
Hydrea	2	4.4
Hydrea/ ASA	37	82.2
Ninguno	2	4.4
Total	45	100.0

Tabla y gráfico 10. Características clínicas de pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma PH negativo. **Riesgo Trombocitemia esencial**

Riesgo TE	Frecuencia	Porcentaje %
Alto	9	20
Intermedio	8	17.8
Bajo	12	26.7
NA	10	22.2
ND	6	13.3
Total	45	100.0

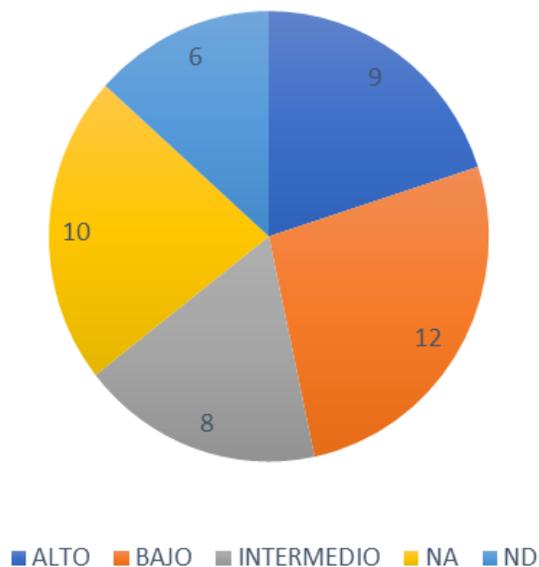


Tabla 11. Características clínicas de pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma PH negativo. **Riesgo Mielofibrosis Primaria.**

Riesgo MFP	Frecuencia	Porcentaje
Alto	0	0
Intermedio	1	2.2
Bajo	4	4.4
NA	40	93.3
Total	45	100-0

Tabla 12. Características clínicas de pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma PH negativo. **Riesgo Policitemia Vera.**

Riesgo PV	Frecuencia	Porcentaje %
Alto	2	4.4
Bajo	2	4.4
NA	41	91.1
Total	45	100.0

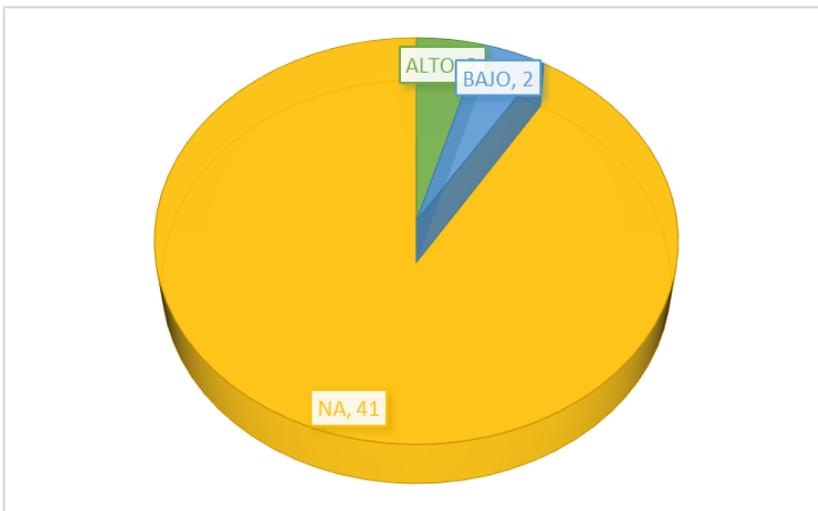


Tabla 13. Características clínicas de pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma PH negativo. **Grados de mielofibrosis primaria.**

Grados MFP	Frecuencia	Porcentaje %
0	15	33.3
I	8	17.8
II	3	6.7
III	2	4.4
NA	17	37.8
Total	45	100

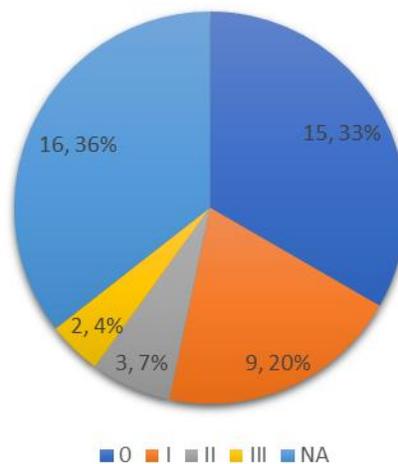


Tabla 14. Características clínicas de pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma PH negativo. **Cruce edades versus tipo NMP**

Grupos etareos	MFP	PV	TE	TOTAL
30-40	0	1	2	3
41-50	1	0	2	3
51-60	2	1	6	9
61-70	1	1	13	15
71-80	0	1	11	12
81-90	1	0	2	3
Total	5	4	36	45

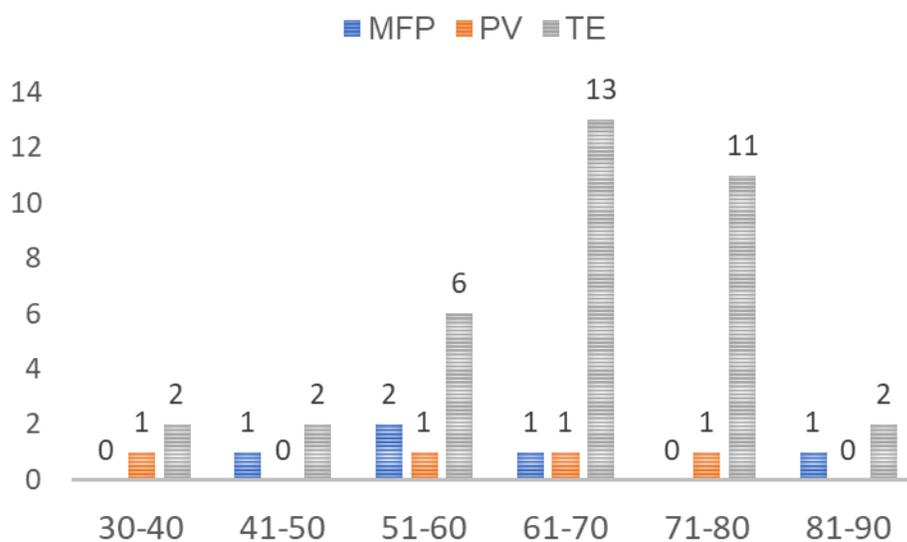


Tabla 15. Características clínicas de pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma PH negativo. **Cruce Mielofibrosis primaria vs riesgo y mutación CARL.**

CARL				
Riesgo MFP	ND	NEGATIVO	POSITIVO	TOTAL
Alto	0	0	0	0
Intermedio	0	0	1	1
Bajo	1	0	1	2
NA	9	30	3	42
Total	10	30	5	45

Tabla 16. Características clínicas de pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma PH negativo. **Cruce tipo de neoplasia mieloproliferativa vs sexo.**

Tipo NMP	Femenino	Masculino	Total
MFP	3	2	5
PV	1	3	4
TE	28	8	36
Total	32	13	45