



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

Caracterización de las neoplasias mieloproliferativas JAK2 V617F
negativas atendidas en el Hospital Nacional Cayetano Heredia entre
enero 2021 y junio 2025

Characterization of JAK2 V617F negative myeloproliferative
neoplasms treated at the Cayetano Heredia National Hospital between
January 2021 and June 2025

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN
HEMATOLOGÍA

AUTOR

REYDEL BLANCA FERNÁNDEZ

ASESORA

CARMEN CAROLINA TOKUMURA TOKUMURA

LIMA – PERÚ

2026



DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	BLANCA FERNÁNDEZ REYDEL
2.	

Pertencientes al programa de SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN HEMATOLOGÍA, autor del proyecto de investigación titulado: **Caracterización de las neoplasias mieloproliferativas JAK2 V617F negativas atendidas en el Hospital Nacional Cayetano Heredia entre enero 2021 y junio 2025**, el cual ha sido elaborado y aprobado, para optar por el TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN HEMATOLOGÍA, bajo la modalidad de Proyecto de investigación.

En calidad de docente (s) asesor (es) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	TOKUMURA TOKUMURA CARMEN CAROLINA	MEDICINA	Asesor
2.		MEDICINA	Co-Asesor

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **24%**, según el reporte emitido por el software Turnitin® (identificador de entrega: **3547461741**; fecha de entrega: **22/04/2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: Lima, 24 de abril de 2026

Firma del asesor

N° DNI: 08273339
ORCID: 0000-0003-1639-9733

Firma del Co-asesor

N° DNI:
ORCID:

2. RESUMEN

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas BCR-ABL1 negativas incluyen tres entidades principales: policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MF). Aunque comparten características clínicas y morfológicas, se diferencian por su evolución biológica y perfil molecular. La mutación JAK2 (V617F), descrita en 2005, está presente en la mayoría de los casos de PV y en un porcentaje significativo de TE y MF; no obstante, un subgrupo de pacientes carece de esta alteración, lo que dificulta el diagnóstico y manejo, especialmente en contextos con acceso limitado a pruebas moleculares complementarias como JAK2 (exón12), CALR y MPL. En el Hospital Nacional Cayetano Heredia, la ausencia de estas pruebas obliga a basar la evaluación en parámetros clínicos, hematológicos y morfológicos. Esta investigación busca caracterizar las manifestaciones clínicas de pacientes sin la mutación JAK2 (V617F) atendidos entre enero de 2021 y junio de 2025, determinar su proporción respecto al total de casos con resultado conocido, describir los criterios diagnósticos empleados y contrastar los hallazgos con lo descrito en la literatura internacional. El diseño es observacional, descriptivo y transversal retrospectivo, basado en la revisión de registros clínicos y base de datos institucional según códigos CIE-X y verificación de resultados moleculares en la plataforma INEN. Los resultados se analizarán mediante métodos descriptivos y pruebas estadísticas no paramétricas, con el propósito de generar conocimiento local en escenarios de recursos limitados y fortalecer la práctica clínica en pacientes con neoplasias mieloproliferativas JAK2 negativas.

Palabras clave: Trastornos mieloproliferativos, Quinasa Janus 2, Mutación

3. INTRODUCCIÓN

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas BCR-ABL1 negativas comprenden tres entidades principales: policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MF). Aunque comparten ciertas características hematológicas y morfológicas, se diferencian por su evolución biológica y perfil genómico (1)(2). Estas patologías afectan a ambos sexos y presentan en Europa una incidencia anual estimada de 0.1 a 1 por cada 100,000 habitantes (3).

La policitemia vera se caracteriza por la proliferación predominante de la serie eritroide, con incremento sostenido del hematocrito, hiperviscosidad y riesgo trombótico elevado. La mayoría de los casos presentan la alteración genética en Janus Kinasa 2, sin embargo, también se han descrito cambios en el exón 12 de JAK2, responsables de un subgrupo negativo para V617F, que igualmente activan la vía de señalización JAK/STAT. El tratamiento incluye flebotomías, aspirina y agentes citorreductores en pacientes de alto riesgo (4).

La trombocitemia esencial se manifiesta por trombocitosis persistente y megacariocitos atípicos en médula ósea. Aunque puede cursar de manera indolente, existe riesgo de trombosis y hemorragia. Las alteraciones genéticas permiten estratificar la enfermedad y orientar la terapia, que suele incluir aspirina y, en determinados casos, hidroxiurea (5).

La mielofibrosis primaria se distingue por fibrosis progresiva medular, hematopoyesis extramedular y síntomas constitucionales marcados. Se observan anemia, esplenomegalia masiva y dacriocitos en sangre periférica. El pronóstico es más reservado y el manejo depende del riesgo, incluyendo ruxolitinib en casos seleccionados (6).

El hallazgo de V617F en el gen JAK2 en 2005 marcó un hito al demostrar que una alteración puntual puede activar de forma constitutiva la ruta de transducción JAK-STAT, promoviendo la expansión clonal. Este cambio está presente en más del 95% de los casos de PV y en aproximadamente el 50–60% de TE y MF. Se estima que un 5% de PV y entre el 35% y el 45% de los pacientes con TE o MF pueden ser JAK2 negativos, dependiendo del grupo de estudio y la disponibilidad de pruebas moleculares (7,8,9).

Sin embargo, un porcentaje significativo de pacientes carece de esta mutación, lo que dificulta la clasificación. La identificación de otras anomalías genéticas adicionales en los genes CALR (calreticulina) y MPL (receptor de trombopoyetina) han sido un avance clave, estas alteraciones han enriquecido la caracterización molecular y mejorado la estratificación clínica, pronóstica y terapéutica (10,11,12). En particular, las variantes en el exón 9 del gen CALR se han asociado con fenotipos clínicos específicos y un pronóstico más favorable en comparación con otras alteraciones genéticas (13). Por su parte, las del gen MPL, aunque menos frecuentes, también contribuyen a la activación aberrante del mecanismo de señalización mediado por JAK y STAT, promoviendo una proliferación celular descontrolada. Las mutaciones de CALR se han descrito en el 50–70% de los pacientes con TE y MF que no tienen presente JAK2 ni MPL; no obstante, este último se ha identificado en aproximadamente el 5% de los casos de MF y entre el 1–3% de los de TE (14).

Aun con la incorporación de estas mutaciones en la clasificación molecular vigente, persiste una población de pacientes cuyo perfil molecular no se logra definir. Este subgrupo, conocido como 'triple negativo', no presenta ninguno de los tres cambios

en el ADN previamente descrito, lo que subraya la complejidad del diagnóstico y la necesidad de explorar otras alteraciones genéticas que puedan influir en el desarrollo y evolución de la enfermedad (15).

La investigación de marcadores genéticos no solo es un requisito diagnóstico, sino también una herramienta clave para evaluar el riesgo y orientar las decisiones terapéuticas. El tipo de mutación conductora influye significativamente en el curso clínico del paciente, ya que algunas se asocian con una evolución más favorable, mientras que otras implican mayor riesgo de transformación a leucemia aguda (16,17).

En el Hospital Nacional Cayetano Heredia, el diagnóstico y manejo de las neoplasias mieloproliferativas (NMP) enfrentan una limitación significativa. Aunque se puede acceder a análisis molecular dirigido a JAK2 (exón14) a través de un servicio de apoyo al diagnóstico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), el verdadero problema de incertidumbre diagnóstica surge en los individuos que resultan negativos.

Ante la falta de acceso a pruebas moleculares complementarios (Jak2 exón 12, CALR y MPL), los médicos deben basarse en criterios clínicos, hematológicos y morfológicos para establecer el diagnóstico. Esta situación no solo dificulta la clasificación precisa y la proyección evolutiva de individuos sin la mutación V617F, sino que también impacta la calidad de su seguimiento terapéutico y reduce la producción de evidencia científica en el ámbito local.

Frente a este escenario, el presente estudio se propone describir las características clínicas y hematológicas de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas JAK2 negativas atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia entre enero de 2021

y junio de 2025, estimar su frecuencia respecto al total de casos con resultado conocido, analizar su evolución anual durante este periodo y examinar cómo difiere su perfil clínico y evolutivo respecto a lo descrito en la literatura internacional. El propósito es generar conocimiento sólido a nivel local que respalde una práctica clínica fundamentada, mejore la calidad de vida de los pacientes y establezca una base de referencia útil para futuras investigaciones comparativas o multicéntricas.

4. OBJETIVOS

Objetivo general:

Describir las manifestaciones clínicas de los pacientes con diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas JAK2 (V617F) negativas atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia entre enero de 2021 y junio de 2025.

Objetivos específicos:

- Establecer la proporción de casos JAK2 negativos en los pacientes con diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas con resultado conocido de JAK2 atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia entre enero de 2021 y junio de 2025.
- Identificar las características clínicas y hematológicas predominantes en los pacientes con diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas JAK2 (V617F) negativas atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia entre enero de 2021 y junio de 2025.
- Comparar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas JAK2 (V617F) negativas atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia entre enero de 2021 y junio de 2025, respecto a la literatura.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

a) Diseño del estudio:

Estudio descriptivo, de tipo transversal retrospectivo, basado en el análisis de la revisión de registros clínicos y base de datos institucional.

b) Población:

La población está conformada por pacientes adultos atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional Cayetano Heredia entre enero de 2021 y junio de 2025, con diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas BCR-ABL1 negativas y con resultado disponible de la mutación JAK2 (V617F).

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico clínico de policitemia vera, trombocitemia esencial o mielofibrosis primaria.
- Registro clínico completo disponible en la base de datos institucional.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica u otras neoplasias hematológicas clasificadas como NMP BCR-ABL1 positivas.
- Casos con información clínica o de laboratorio incompleta o no disponible.

c) Muestra:

Se identificó un universo de 91 pacientes con prueba molecular para JAK2 V617F, observándose 53 resultados negativos en el período comprendido entre enero de 2021 y junio de 2025 en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. El estudio incluirá a la totalidad de estos 53 pacientes con diagnóstico de neoplasias

mieloproliferativas BCR-ABL1 negativas, conformando así la muestra del trabajo. Dado que se trata de una enfermedad poco frecuente, se analizará la población completa de casos disponibles en el periodo señalado, por lo que no se efectuará un cálculo muestral. El tipo de muestreo corresponde a un censo o enumeración completa, ya que se incorporarán todos los sujetos que cumplen con los criterios de selección establecidos.

d) Definición operacional de variables: Se describe en el anexo 01

e) Procedimientos y técnicas:

La recolección de los datos se realizó mediante la selección en la base de datos de estadística del Hospital Nacional Cayetano Heredia, utilizando los códigos CIE-10 correspondientes a neoplasias mieloproliferativas (D45X, D47) y aplicando los criterios de inclusión definidos. Posteriormente, se verificaron los resultados de la mutación JAK2 V617F en la plataforma del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (<https://plataforma.inen.sld.pe/sistemas/genetica/>), lo que permitió delimitar la población de estudio. La base de datos se complementará con la revisión de historias clínicas físicas y electrónicas de los pacientes con NMP JAK2 negativas, así como con fichas de registro diseñadas para garantizar la integridad y consistencia de la información (Anexo 02).

Las variables recolectadas incluirán:

- Datos demográficos: edad, sexo, procedencia, exposición laboral relevante.
- Características clínicas al diagnóstico: síntomas constitucionales (fatiga, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso), signos y antecedentes (esplenomegalia, eventos trombóticos y/o hemorrágicos).

- Resultados de laboratorio: hemoglobina, hematocrito, recuento de leucocitos y plaquetas, LDH sérico, fibrinógeno.
- Morfología y frotis periférico.
- Diagnóstico, tratamiento recibido y fecha del diagnóstico.

f) Aspectos éticos del estudio:

Al tratarse de un estudio retrospectivo basado en revisión de historias clínicas, no se requerirá contacto directo con los pacientes ni su intervención.

- Se solicitará primero la aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y Hospital Nacional Cayetano Heredia.
- Se garantizará la confidencialidad de los datos mediante la codificación de la información y la exclusión de identificadores personales.
- El acceso a las historias clínicas estará restringido al equipo investigador autorizado.

g) Plan de análisis:

El análisis estadístico se realizará utilizando el programa SPSS versión 26.0.

Objetivo 1: Establecer la proporción de casos JAK2 negativos.

Se calcularán frecuencias absolutas y relativas (%) de los pacientes con resultado negativo de la mutación JAK2 V617F dentro del universo de pacientes con resultado conocido.

Objetivo 2: Describir las manifestaciones clínicas y hematológicas.

Las variables cualitativas se presentarán mediante frecuencias absolutas y relativas (%). Las variables cuantitativas se resumirán con medidas de tendencia central

(media, mediana) y de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico), según su distribución.

Objetivo 3: Comparar las características clínicas y epidemiológicas con la literatura. Se realizará una descripción de los patrones observados en la población estudiada y se contrastarán con los criterios y hallazgos reportados en publicaciones previas. Para la clasificación diagnóstica se aplicarán los criterios establecidos por la OMS 2022 (Anexo 03), lo que permitirá categorizar los subtipos de NMP y facilitar la comparación con estándares internacionales.

Previo al análisis de las variables cuantitativas se evaluará la distribución de los datos mediante pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk, según corresponda). En caso de distribución normal, se emplearán la media y la desviación estándar como medidas de resumen; si la distribución es no normal, se utilizarán la mediana y el rango intercuartílico. Esta estrategia permitirá describir adecuadamente las características de la población estudiada y garantizar la validez de las medidas de tendencia central y dispersión aplicadas.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEMFIN). Manual de recomendaciones en neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas. 2ª ed. [Internet]. Madrid: GEMFIN; 2025 [citado 2026 abr 3]. Disponible en: <https://manual-gemfin2025.gemfin.org/indice/>
2. Tashkandi H, Younes IE. Advances in molecular understanding of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: towards precision medicine. *Cancers (Basel)*. 2024;16(9):1679. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/9/1679>
3. Sociedad Chilena de Hematología. Recomendaciones clínicas mínimas para diagnóstico, tratamiento y seguimiento de neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas [Internet]. Santiago: Sociedad Chilena de Hematología; 2025 [citado 2026 abr 3].

Disponible en:
https://hematologia.sochihem.cl/site/docs/neoplasias_2025.pdf

4. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023;98(11):1465-1487. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.27002>
5. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Trombocitemia esencial: actualización de 2024 sobre diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento. Primera publicación: 25 de enero de 2024 <https://doi.org/10.1002/ajh.27216>
6. Mora B, Bucelli C, Cattaneo D, Bellani V, Versino F, Barbullushi K, Fracchiolla N, Iurlo A, Passamonti F. Prognostic and predictive models in myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep.* 2024 Oct;19(5):223-35. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11416430/>
7. ICOBA. Mutación del gen JAK2: causas y condiciones relacionadas [Internet]. Madrid: ICOBA; 2024 [citado 2025 sep 5]. Disponible en: <https://icoba.es/mutacion-del-gen-jak2-causas-y-condiciones-relacionadas/>
8. How J, Garcia JS, Mullally A. Biología y abordaje terapéutico de los mecanismos moleculares en las neoplasias mieloproliferativas (NMPs). *Blood.* 2023 Apr 20;141(16):1922–1933. <https://doi.org/10.1182/blood.2022017416>
9. Luque Paz D, Kralovics R, Skoda RC. Genetic basis and molecular profiling in myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2023 Apr 20;141(16):1909-1921. <https://doi.org/10.1182/blood.2022017578>
10. Jaramillo I, Torres V, Leyton L, Navarrete M, Pilleux L. Estudio de mutaciones en neoplasias mieloproliferativas Philadelphia negativas en un hospital público chileno. *Rev. méd. Chil [Internet].* 2022 Jul [citado 2025 Sep 05] ; 150(7): 849-854. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872022000700849
11. Morales R, Cortés C, Pérez-Contreras VA. Mutaciones en el gen CALR y su papel en el diagnóstico y pronóstico de las neoplasias mieloproliferativas crónicas. *Rev Hematol Mex.* 2021;22(2):88–96. https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i2.5576
12. Greenfield G, McMullin MF, Mills K. Patogénesis molecular de las neoplasias mieloproliferativas. *J Hematol Oncol.* 2021;14:103. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01116-z>

13. Aguilar R, Bendek G, Barzallo M, Schutz N, Brulc E, Perusini M, Kohan D, Valeo M, Nucifora E. Neoplasias mieloproliferativas crónicas BCR-ABL negativas: manifestación clínica y evolución. Experiencia en el Hospital Italiano de Buenos Aires. *Hematología (Buenos Aires)*. 2020;24(2):20–28.
<https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/303/342>
14. Grupo GEMFIN. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de las neoplasias mieloproliferativas BCR-ABL1 negativas [Internet]. Madrid: GEMFIN; 2020 [citado 2026 abr 3]. Disponible en: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2021/02/15/GuiaGEMFIN2020.pdf>
15. Langabeer SE. En busca de las neoplasias mieloproliferativas triple negativas: implicaciones para el diagnóstico molecular. *JAKSTAT*. 2016 Nov 14;5(2-4):e1248011.
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21623996.2016.1248011>
16. Pino E, Acevedo P, Gálvez K, Aristizábal B. Frecuencia de las mutaciones en los genes JAK2, MPL y CALR en las neoplasias mieloproliferativas crónicas BCR: :ABL1 negativas, en dos instituciones hospitalarias de la ciudad de Medellín, durante el periodo 2020–2021. *Rev Colomb Cancerol*. 2022;26(4):420–431. DOI: <https://doi.org/10.35509/01239015.861>
17. Giraldo-Rincón AI, Naranjo MS, Gómez-Lopera N, Aguirre AD, Benavidez AU, Gálvez CK, et al. Perfiles de mutación JAK2, CALR y MPL en pacientes colombianos con neoplasias mieloproliferativas BCR ABL negativas. *Colomb Med (Cali)*. 2023;54(3): e5353.
<https://doi.org/10.25100/cm.v54i3.5353>

7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Presupuesto: Autofinanciado

Recursos		Unidad	Cantidad	Costo (S/total.)
Personal	Investigador	Horas	110	0
	Asesor	Horas	45	0
Insumos	Papel Bond A4	Millar	1	17
	Lapiceros	Unidad	4	6.0

	USB	Unidad	1	29.90
Servicios	Asesoría estadística	Horas	8	400
	Transporte y viáticos	día	45	350
	Internet	Horas	45	50
	Fotocopiado	Páginas	200	100
	Impresión	Páginas	200	100

Cronograma

No	Actividades	Personas responsables	Meses del año 2026				
			Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
1	Planificación y elaboración del proyecto	Investigador Asesor	x				
2	Presentación y aprobación del proyecto	Investigador Asesor	x				
3	Recolección de datos	Investigador, Personal de archivo		x			
4	Procesamiento y análisis de los datos	Investigador		x	x		
5	Redacción preliminar y revisión	Investigador				x	
6	Elaboración del informe final	Investigador					x
7	Presentación y publicación del artículo	Investigador Asesor					x

8. ANEXOS:

ANEXO 01: Definición de variables operacionales.

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición Operacional	Forma de registro
Edad	Cuantitativa	De razón	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la evaluación	Medido en años
Sexo	Cualitativa	Nominal	Condición biológica del paciente al nacer	0: Masculino / 1: Femenino
Procedencia	Cualitativa	Nominal	Distrito de residencia al momento del diagnóstico	1: San Martín de Porres 2: Comas 3: Los Olivos 4: Independencia 5: Carabayllo 6: Puente Piedra 7: Ancón 8: Santa Rosa 9: Rímac 10: Otro
Exposición laboral relevante	Cualitativa	Nominal	Presencia documentada de exposición a agentes en el trabajo	0: Ninguna 1: Química 2: Física 3: Biológica 4: Otras
Síntomas constitucionales	Cualitativa	Nominal	Presencia de fatiga, fiebre, sudoración nocturna o pérdida de peso	0: No / 1: Sí
Esplenomegalia	Cualitativa	Nominal	Aumento del tamaño del bazo detectado clínicamente o por imagenología	0: No / 1: Sí
Eventos tromبóticos previos	Cualitativa	Nominal	Antecedente de trombosis arterial o venosa documentada	0: No / 1: Sí
Eventos hemorrágicos previos	Cualitativa	Nominal	Antecedente de hemorragia clínica relevante documentada	0: No / 1: Sí
Hemoglobina	Cuantitativa	De razón	Resultado de laboratorio del	g/dL

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición Operacional	Forma de registro
			nivel de hemoglobina en sangre periférica al ingreso	
Hematocrito	Cuantitativa	De razón	Resultado de laboratorio del nivel de hematocrito en sangre periférica al ingreso	%
Recuento de leucocitos	Cuantitativa	De razón	Resultado de laboratorio del número total de leucocitos en sangre periférica al ingreso	leucocitos/mm ³
Recuento de plaquetas	Cuantitativa	De razón	Resultado de laboratorio del número total de plaquetas en sangre periférica al ingreso	plaquetas/mm ³
LDH sérico	Cuantitativa	De razón	Resultado de laboratorio del nivel de lactato deshidrogenasa sérica	mg/dL
Fibrinógeno	Cuantitativa	De razón	Resultado de laboratorio del nivel de fibrinógeno sérico	mg/dL
Morfología de megacariocitos	Cualitativa	Ordinal	Alteraciones morfológicas de megacariocitos según informe histológico	0: Normal / 1: Hiper celularidad / 2: Displasia
Grado de fibrosis medular	Cualitativa	Ordinal	Grado de fibrosis según escala OMS (0 a 3)	0: Ausente / 1: Leve / 2: Moderada / 3: Severa
Frotis de sangre periférica	Cualitativa	Nominal	Presencia de alteraciones morfológicas	0: No / 1: Sí

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición Operacional	Forma de registro
Uso de ácido acetilsalicílico	Cualitativa	Nominal	Prescripción de AAS como parte del tratamiento inicial	0: No / 1: Sí
Flebotomía	Cualitativa	Nominal	Aplicación de flebotomía como parte del tratamiento inicial	0: No / 1: Sí
Terapia citorredutora (hidroxiurea)	Cualitativa	Nominal	Uso de hidroxiurea u otro agente citorredutor	0: No / 1: Sí
Diagnóstico hematológico	Cualitativa	Nominal	Clasificación clínica según criterios OMS	0: TE / 1: PV / 2: MF
JAK2	Cualitativa	Nominal	Resultado de la mutación JAK2 V617F	0: Negativo / 1: Positivo / 2: No disponible
Año de diagnóstico	Cualitativa	Ordinal	Año calendario del diagnóstico confirmado de NMP JAK2 negativa	0: 2021 / 1: 2022 / 2: 2023 / 3: 2024 / 4: 2025

ANEXO 02: FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Título del estudio: Caracterización de las neoplasias mieloproliferativas JAK2 V617F negativas atendidas en el Hospital Nacional Cayetano Heredia entre enero 2021 y junio 2025.

Confidencialidad: Se protegerá la confidencialidad de los datos mediante procesos de codificación, asegurando que la información sea utilizada exclusivamente para los fines de la presente investigación

FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
Historia Clínica	Edad: _____ Sexo: <input type="checkbox"/> Masc <input type="checkbox"/> Fem
Procedencia	<input type="checkbox"/> 1: San Martín de Porres

FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS		
	<input type="checkbox"/> 2: Comas <input type="checkbox"/> 3: Los Olivos <input type="checkbox"/> 4: Independencia <input type="checkbox"/> 5: Carabayllo <input type="checkbox"/> 6: Puente Piedra <input type="checkbox"/> 7: Ancón <input type="checkbox"/> 8: Santa Rosa <input type="checkbox"/> 9: Rímac <input type="checkbox"/> 10: Otro _____	
Exposición laboral relevante	<input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/> Química <input type="checkbox"/> Física <input type="checkbox"/> Biológica <input type="checkbox"/> Otro	
Síntomas constitucionales	Fatiga <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Fiebre <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
	Sudoración nocturna <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Pérdida de peso <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Laboratorio	Hemoglobina _____ g/dL	Hematocrito _____ %
	Leucocitos _____ ($10^3/\mu\text{L}$)	Plaquetas _____ / μL
	LDH sérico _____ mg/dL	Fibrinógeno _____ g/dL
Signos y antecedentes	Esplenomegalia <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Evento trombotico <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
	Evento hemorrágico <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Otro relevante: _____
Morfología	Megacariocitos: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Hiper celularidad <input type="checkbox"/> Displasia	Fibrosis medular: <input type="checkbox"/> Grado 0 <input type="checkbox"/> Grado 1 <input type="checkbox"/> Grado 2 <input type="checkbox"/> Grado 3
Diagnóstico molecular	Mutación JAK2 <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Frotis periférico <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Terapéutica	ASA <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Flebotomía <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
	Hidroxiurea <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Otro: _____
Diagnóstico clínico	<input type="checkbox"/> TE <input type="checkbox"/> PV <input type="checkbox"/> MF	Fecha diagnóstico: <input type="checkbox"/>

ANEXO 03: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA OMS 2022 PARA LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS (NMP)

<https://ashpublications.org/blood/article/140/11/1200/485730/International-Consensus-Classification-of-Myeloid>

PV Criterios diagnósticos de policitemia vera(PV) y mielofibrosis post-PV (MF post-PV)	MF post-PV
<p>Criterios principales</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Concentración elevada de hemoglobina o hematocrito elevado o aumento de la masa de glóbulos rojos * 2. Presencia de mutación JAK2 V617F o del exón 12 de JAK2 † 3. Biopsia de médula ósea que muestra hiper celularidad ajustada a la edad con proliferación de trilineaje (panmielosis), que incluye eritroides prominentes, granulocíticos y aumento de megacariocitos maduros pleomórficos sin atipia <p>Criterio menor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivel de eritropoyetina sérica subnormal 	<p>Criterios obligatorios</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico previo establecido de PV 2. Fibrosis de médula ósea de grado 2 o 3 <p>Criterios adicionales</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anemia (es decir, por debajo del rango de referencia dadas las consideraciones de edad, sexo y altitud) o pérdida sostenida del requisito de flebotomía (en ausencia de terapia citorreductora) o tratamiento citorreductor para eritrocitosis 2. Leucoeritroblastosis 3. Aumento de la esplenomegalia palpable de >5 cm desde el inicio o desarrollo de una esplenomegalia palpable de nueva aparición 4. Desarrollo de cualquiera de 2 (o los 3) de los siguientes síntomas constitucionales: pérdida de peso >10% en 6 meses, sudores nocturnos, fiebre inexplicable (>37,5 °C)
El diagnóstico de PV requiere los 3 criterios principales o los 2 primeros criterios principales más el criterio menor ‡	El diagnóstico de MF post-PV se establece mediante todos los criterios requeridos y al menos 2 criterios adicionales

*Umrales diagnósticos: hemoglobina: > 16,5 g/dL en hombres y > 16,0 g/dL en mujeres; hematocrito: > 49% en hombres y > 48% en mujeres; masa de glóbulos rojos: > 25% por encima del valor normal medio previsto. †Se recomienda utilizar ensayos de alta sensibilidad para JAK2 V617F (nivel de sensibilidad < 1%); en casos negativos, considere buscar mutaciones JAK2 no canónicas o atípicas en los exones 12 a 15. ‡Es posible que no se requiera una biopsia de médula ósea en pacientes con eritrocitosis absoluta sostenida (concentraciones de hemoglobina de >18,5 g/dl en hombres o >16,5 g/dl en mujeres y valores de hematocrito de >55,5 % en hombres o >49,5 % en mujeres) y presencia de una mutación JAK2 V617F o del exón 12 de JAK2 .Criterios diagnósticos de trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis post-TE (MF post-TE)

Criterios diagnósticos de trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis post-TE (MF post-TE)

TE	Post-ET MF
<p>Criterios principales</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Recuento de plaquetas $\geq 450 \times 10^9 /L$ 2. Biopsia de médula ósea que muestra proliferación principalmente del linaje 	<p>Criterios requeridos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico previo establecido de TE 2. Fibrosis de médula ósea de

TE	Post-ET MF
<p>megacariocítico, con un mayor número de megacariocitos maduros y agrandados con núcleos hiperlobulados tipo asta de ciervo, con poca frecuencia racimos densos *; sin aumento significativo o desviación a la izquierda en la granulopoyesis de neutrófilos o eritropoyesis; sin fibrosis de la médula ósea relevante †</p> <p>3. No se cumplen los criterios de diagnóstico para LMC, PV, PMF u otras neoplasias mieloides positivas para <i>BCR::ABL1</i></p> <p>4. Mutación de <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> o <i>MPL</i> ‡</p> <p>Criterios menores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presencia de un marcador clonal § o ausencia de evidencia de trombocitosis reactiva 	<p>grado 2 o 3</p> <p>Criterios adicionales</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anemia (es decir, por debajo del rango de referencia dadas las consideraciones de edad, sexo y altitud) y una disminución de >2 g/dL de la concentración basal de hemoglobina 2. Leucoeritroblastosis 3. Aumento de la esplenomegalia palpable de >5 cm desde el valor inicial o desarrollo de una esplenomegalia palpable de nueva aparición 4. Nivel elevado de LDH por encima del rango de referencia 5. Desarrollo de cualquiera de 2 (o los 3) de los siguientes síntomas constitucionales: >10% de pérdida de peso en 6 meses, sudores nocturnos, fiebre inexplicable (>37,5 °C)
<p>El diagnóstico de ET requiere todos los criterios principales o los primeros 3 criterios principales más los criterios menores.</p>	<p>El diagnóstico de MF post-ET se establece mediante todos los criterios requeridos y al menos 2 criterios adicionales</p>

*Tres o más megacariocitos adyacentes sin otras células de la médula ósea en el medio; en la mayoría de estos raros grupos se pueden observar ≤ 6 megacariocitos, el aumento en grupos grandes (>6 células) acompañado de proliferación granulocítica es un sello morfológico distintivo del pre-PMF (Tabla 5). †En muy raras ocasiones puede producirse un aumento leve de las fibras de reticulina en el diagnóstico inicial (grado 1). ‡Se recomienda utilizar ensayos de alta sensibilidad para *JAK2 V617F* (nivel de sensibilidad < 1%) y *CALR* y *MPL* (nivel de sensibilidad 1% a 3%); en casos negativos, considere una búsqueda de mutaciones no canónicas de *JAK2* y *MPL*. §Evaluado mediante citogenética o técnicas NGS sensibles. ||Las causas reactivas de trombocitosis incluyen una variedad de condiciones subyacentes como deficiencia de hierro, infección crónica, enfermedad inflamatoria crónica, medicación, neoplasia o antecedentes de esplenectomía.

Criterios diagnósticos de la mielofibrosis primaria (FMP)

PMF, etapa temprana/prefibrótica (pre-PMF)	PMF, etapa fibrótica manifiesta
<p>Criterios principales</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Biopsia de médula ósea que muestra proliferación megacariocítica y atipia, * fibrosis 	<p>Criterios principales</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Biopsia de médula ósea que muestra proliferación

PMF, etapa temprana/prefibrótica (pre-PMF)	PMF, etapa fibrótica manifiesta
<p>de médula ósea grado < 2, aumento de la celularidad de la médula ósea ajustada a la edad, proliferación granulocítica y (a menudo) disminución de la eritropoyesis</p> <p>2. Mutación de <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> o <i>MPL</i> † o presencia de otro marcador clonal ‡ o ausencia de fibrosis de reticulina reactiva de médula ósea §</p> <p>3. No se cumplen los criterios de diagnóstico para LMC, PV, TE, síndromes mielodisplásicos u otras neoplasias mieloides positivos para <i>BCR::ABL1</i></p>	<p>megacariocítica y atipia, * acompañada de fibrosis de reticulina y/o colágeno grados 2 o 3</p> <p>2. Mutación de <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> o <i>MPL</i> † o presencia de otro marcador clonal ‡ o ausencia de mielofibrosis reactiva § 3. No se cumplen los criterios de diagnóstico para ET, PV, LMC positiva para <i>BCR::ABL1</i>, síndrome mielodisplásico u otras neoplasias mieloides </p>
<p>Crterios menores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anemia no atribuida a una condición comórbida • Leucocitosis $\geq 11 \times 10^9 /L$ • Esplenomegalia palpable • Nivel de lactato deshidrogenasa por encima del rango de referencia 	<p>Crterios menores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anemia no atribuida a una condición comórbida • Leucocitosis $\geq 11 \times 10^9 /L$ • Esplenomegalia palpable • Nivel de lactato deshidrogenasa por encima del rango de referencia • Leucoeritroblastosis
<p>El diagnóstico de pre-PMF o PMF manifiesta requiere los 3 criterios principales y al menos 1 criterio menor confirmado en 2 determinaciones consecutivas.</p>	

*La morfología de los megacariocitos en pre-PMF y PMF manifiesta generalmente demuestra un mayor grado de atipia megacariocítica que en cualquier otro subtipo de MPN; las características distintivas de los megacariocitos incluyen megacariocitos pequeños a gigantes con una prevalencia de defectos de maduración graves (núcleos en forma de nube, hipolobulados e hipercromáticos) y presencia de grupos grandes y densos anormales (en su mayoría > 6 megacariocitos ubicados estrictamente adyacentes).

†Se recomienda utilizar ensayos de alta sensibilidad para *JAK2* V617F (nivel de sensibilidad < 1%) y *CALR* y *MPL* (nivel de sensibilidad 1% a 3%); en casos negativos, considere buscar mutaciones no canónicas de *JAK2* y *MPL*.

‡Evaluada mediante citogenética o técnicas NGS sensibles, la detección de mutaciones asociadas con neoplasias mieloides (por ejemplo, mutaciones *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1*, *IDH2*, *SF3B1*, *SRSF2* y *TET2*) respalda la naturaleza clonal de la enfermedad.

§Fibrosis reticulínica mínima (grado 1) secundaria a infección, trastorno autoinmune u otras afecciones inflamatorias crónicas, leucemia de células pilosas u otra neoplasia linfoide, neoplasia maligna metastásica o mielopatías tóxicas (crónicas).

||La monocitosis puede estar presente en el momento del diagnóstico o desarrollarse durante el curso de la PMF; en estos casos, una historia de NMP excluye la CMML, mientras que una frecuencia alélica variante más alta para las mutaciones impulsoras asociadas a la MPN respalda el diagnóstico de PMF con monocitosis en lugar de CMML.