

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
CARRERA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL GRADO
ACADÉMICO DE BIOQUÍMICO CLÍNICO**

**“REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA NARRATIVA: FLT3 UN MARCADOR
TEMPRANO EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA”.**

Por

**JENNIFER DANIELA MONAR BENAVIDES.
LIZETH GABRIELA CABRERA CHUQUIRIMA.**

Directora: Mtr. MARCELA ALEJANDRA MARDONES MONTANARES.

QUITO, 2021

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Jennifer Daniela Monar Benavides, C.C 1725189516; autora del trabajo de graduación intitulado: “**Revisión Bibliográfica Narrativa: FLT3 un marcador temprano en la Leucemia Mieloide Aguda**”, previo a la obtención del grado académico de BIOQUÍMICA CLÍNICA en la Facultad de Medicina – Carrera de Bioquímica Clínica:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.



Jennifer Daniela Monar Benavides

C.C. 1725189516

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Lizeth Gabriela Cabrera Chuquirima, C.C 1750188995; autora del trabajo de graduación intitulado: “**Revisión Bibliográfica Narrativa: FLT3 un marcador temprano en la Leucemia Mieloide Aguda**”, previo a la obtención del grado académico de BIOQUÍMICA CLÍNICA en la Facultad de Medicina – Carrera de Bioquímica Clínica

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.



Lizeth Gabriela Cabrera Chuquirima

C.C. 1750188985

CERTIFICACIÓN

Certifico que el trabajo de titulación de las Señoritas Jennifer Daniela Monar Benavides y Lizeth Gabriela Chuquirima intitulado **“Revisión Bibliográfica Narrativa: FLT3 un marcador temprano en la Leucemia Mieloide Aguda”** ha concluido de conformidad con las normas establecidas por la Unidad Académica, por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente.



Mtr. Marcela Alejandra Mardones Montanares

Directora

DEDICATORIA

A Dios, por brindarme sus bendiciones y por permitirme culminar mi carrera de una manera satisfactoria.

A mis padres, Víctor y Nancy por ser un ejemplo de disciplina, lucha y perseverancia quienes con su esfuerzo, apoyo y amor incondicional me han ayudado a culminar con éxito mi carrera, todo esfuerzo va por y para ustedes.

A mi hermana, Diana quien ha sido mi cómplice en todo y me ha brindado su paciencia y comprensión durante todo este trayecto.

A Benjamín, quien ahora es mi ser de luz.

A mi linda familia, quienes han depositado toda su confianza en mí, me han brindado su amor y son una gran inspiración para lograr esta meta académica.

A mis compañeros de universidad, quienes han hecho de esta experiencia universitaria algo inolvidable con recuerdos únicos.

A mis amigos, Yamaly V, Thaylina G, Josselyn I, Daniel N y Xavier S, quienes nunca dejaron de creer en mí y han sido personas muy importantes en mi vida, les doy las gracias por su amistad sincera, por sus consejos sabios y por compartir momentos de felicidad y tristeza, juntos celebraremos este triunfo.

A mi compañera de tesis, Lizeth C, quien se ha convertido en más que una amiga y que juntas, con esfuerzo, dedicación y mucho amor, hemos logrado culminar una etapa más de nuestras vidas, sin su apoyo esto no hubiese sido posible. Gracias, amiga te quiero.

Daniela Monar

DEDICATORIA

Quiero dedicar esta tesis primeramente a Dios por darme sabiduría, fortaleza, bienestar y salud para cumplir con mis objetivos.

Se lo dedico a mis padres quienes desde pequeña me inculcaron la disciplina de estudiar y a lo largo de mi vida me han brindado apoyo incondicional al atravesar y superar cualquier obstáculo.

A mi padre, Nelson porque eres mi héroe sin capa que día a día me inspira a dar lo mejor, perseverar y no rendirme.

A mi madre, Marlene por sus enseñanzas diarias llenas de mucho amor, ternura y valores que hoy definen mi vida.

A mis hermanas, Nayely y Odalis por estar siempre presentes en cualquier logro de mi vida aportando alegría y cariño constante, ustedes son mi fuente de luz.

A mis amigos y amigas incondicionales, con quienes he apreciado y compartido momentos increíbles y con cuya amistad, sabiduría, ayuda y apoyo han hecho que mi trayectoria universitaria sea inolvidable.

A mi gran amiga y compañera de tesis Daniela, por ser mi confidente y con cuyo aporte lograremos alcanzar una meta juntas.

Por último, quiero dedicar esta tesis a todas aquellas personas que de alguna manera estuvieron presentes durante mi trayecto y formación estudiantil.

Lizeth Cabrera

AGRADECIMIENTOS

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, por formarnos como profesionales con principios éticos y competentes en la carrera de Bioquímica Clínica.

A la Mtr. Marcela Mardones, por su paciencia y quien generosamente nos brindó su tiempo, experiencia, sabiduría y asesoramiento para elaborar y culminar nuestro Trabajo de Titulación.

A los miembros del comité de tesis por su contribución y ayuda para pulir el presente trabajo y que finalmente sea aprobado.

Finalmente, queremos expresar nuestra gratitud y profundo agradecimiento a todos los docentes de la carrera, quienes con sus enseñanzas cariño y esmero impartieron su conocimiento y nos inspiraron a tener el ímpetu para salir al campo laboral.

Daniela Monar y Lizeth Cabrera

TABLA DE CONTENIDOS

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN.....	ii
DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN.....	iii
CERTIFICACIÓN.....	iv
DEDICATORIA.....	v
DEDICATORIA.....	vi
AGRADECIMIENTOS.....	vii
LISTA DE FIGURAS.....	x
LISTA DE TABLAS.....	xi
LISTA DE ANEXOS.....	xii
LISTA DE SIGLAS.....	xiii
RESUMEN.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
1. INTRODUCCIÓN.....	16
1.1. Planteamiento del problema.....	18
1.2. Justificación.....	20
1.3. Pregunta de investigación.....	21
1.4. Objetivos.....	21
1.4.1. Objetivo general.....	21
1.4.2. Objetivos específicos.....	21
1.5. Delimitación del estudio.....	22
2. MARCO METODOLÓGICO.....	23
2.1. Tipo de estudio.....	23
2.2. Identificación del campo de estudio.....	23
2.3. Proceso de revisión bibliográfica.....	23
2.3.1. Selección de las fuentes de información.....	24
2.3.2. Búsqueda bibliográfica.....	25

2.3.3.	Estrategia de búsqueda	25
2.3.4.	Estrategias de búsqueda y selección	26
3.	SELECCIÓN DE ARTÍCULOS	27
3.1.	Criterios de búsqueda.....	27
3.2.	Pasos de depuración y selección de la información	28
3.3.	Descripción general de los artículos seleccionados para el estudio.....	29
4.	RESULTADOS	30
4.1	Mutaciones del oncogén FLT3	32
4.2	Factores pronósticos de la LMA asociados al oncogén FLT3	35
4.3	Métodos de pruebas utilizados en la determinación del oncogén FLT3.....	40
5.	DISCUSIÓN.....	46
6.	CONCLUSIONES.....	49
7.	RECOMENDACIONES	50
	BIBLIOGRAFÍA	51
	ANEXOS.....	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del gen FLT3.....	17
Figura 2. Activación del gen FLT3 y vías de señalización intracelular.	18
Figura 3. Fases del proceso de revisión bibliográfica.....	24
Figura 4. Diagrama de Moher. Revisión de la información.	28
Figura 5. Modelo "doble hit"	31
Figura 6. Ubicación de las mutaciones del oncogén FLT3.	32
Figura 7. Electroforesis en gel de productos amplificados de PCR.....	43
Figura 8. Resultados positivos para FLT3-TKD	44

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Base de datos	25
Tabla 2. Términos DeCS-MeSH.....	26
Tabla 3. Frecuencia de las mutaciones en el oncogén FLT3	33
Tabla 4. Factores citogenéticos de la LMA asociados al oncogén FLT3.	35
Tabla 5. Grupo de riesgo pronóstico molecular de la LMA asociado al FLT3-ITD.	37
Tabla 6. Factores pronósticos moleculares de la LMA asociados al oncogén FLT3.	38
Tabla 7. Factores pronósticos clínico-hematológicos de la LMA asociados al oncogén FLT3.	40
Tabla 8. Métodos para la determinación del oncogén FTL3.	42

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Matriz de estrategia de búsqueda.....	57
Anexo 2. Matriz de depuración de artículos duplicados.....	58
Anexo 3. Lista de puntos esenciales que deben describirse en la publicación de los estudios observacionales. STROBE.	59
Anexo 4. Matriz de levantamiento de artículos no seleccionados.	60
Anexo 5. Matriz de Selección de Artículos.	62
Anexo 6. Matriz de recolección de la información final.	67

LISTA DE SIGLAS

- ADN: Ácido Desoxirribonucleico
- AR: Relación alélica
- DNMT3A: ADN metiltransferasa 3 alfa
- ELN: Red Europea contra la Leucemia/ *European Leukemia Net*
- FISH: Hibridación de Fluorescencia *in situ*
- FLT3: Tirosina quinasa similar a FMS/ *FMS-like tyrosine kinase 3*
- FLT3-ITD: Duplicación Interna en Tándem
- FLT3-TKD: Mutación en el dominio Tirosina Quinasa
- INEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos
- JMD: Yuxtamembrana
- LMA: Leucemia Mieloide Aguda
- mo: Médula Ósea
- EMR: Enfermedad Mínima Residual
- Mut: Alelo del tipo mutante
- NCCN: Red Nacional Integral del Cáncer/ *National Comprehensive Cancer Network*
- NGS: Secuenciación de Nueva Generación
- NPM1: Núcleo Fosmina 1
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa
- RC: Remisión Completa
- RR: Riesgo de recaída
- SG: Supervivencia Global
- SOLCA: Sociedad de lucha contra el cáncer del Ecuador
- sp: Sangre Periférica
- TKD: Tirosina Quinasa
- TKI: Inhibidores de Tirosina Quinasa.
- TP53: Proteína Tumoral 53
- Wt: Alelo del tipo salvaje

RESUMEN

Introducción: La Leucemia Mieloide Aguda es el resultado de la modificación de los precursores hematopoyéticos que implican la proliferación descontrolada e inhiben la diferenciación celular. El gen FLT3 desempeña un papel importante en la actividad mitogénica celular, sin embargo, está sujeto a mutaciones por lo que puede ser considerado como un importante marcador para el diagnóstico de la enfermedad. A pesar de la importancia de la identificación de marcadores moleculares la Organización Mundial de la Salud no toma en cuenta el oncogén FLT3 en su clasificación aun cuando se encuentra presente en el 30% de todos los pacientes con leucemia mieloide aguda.

Metodología: El presente estudio constituye una revisión bibliográfica narrativa de tipo descriptivo y retrospectivo. Las fuentes de información que se emplearon son artículos originales de la biblioteca virtual PUCE, hemeroteca, base de datos y sitios web; limitando a los artículos publicados desde 01 de agosto del 2016 hasta 31 de julio del 2021, en el idioma inglés y español de fuentes primarias y secundarias, revistas científicas y publicaciones de relevancia científica. La literatura científica utilizada fue hasta el Q3. Para la revisión y selección de los artículos recuperados se utilizó el diagrama de flujo propuesto por Moher. Los artículos potencialmente elegibles cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

Resultados: De la información analizada en 192 artículos, se excluyeron los artículos que no cumplieran con los criterios de inclusión dando un total de 8 artículos elegibles. Con ello se identificaron las principales mutaciones del oncogén FLT3 que fueron FLT3-ITD y FLT3-TKD: el FLT3-ITD fue la mutación más frecuente y de mal pronóstico. Posteriormente, se describieron los factores pronósticos (citogenéticos, moleculares y clínico-hematológicos) que presentaron los pacientes. Finalmente, entre los métodos utilizados en las pruebas de laboratorio, el cariógeno resultó ser el método más específico a otros métodos más usados como los métodos Secuenciación de Nueva Generación y Reacción en Cadena de la Polimerasa.

Conclusión: El oncogén FLT3 se considera como un marcador pronóstico invaluable en la LMA, al ser diagnosticado de una manera temprana facilita información detallada acerca de la estratificación de riesgo, que permite guiar y mejorar la terapia para el paciente.

Palabras clave

Leucemia mieloide aguda, oncogén, FLT3, FLT3-ITD, FLT3-TKD, factores pronósticos, métodos de pruebas.

ABSTRACT

Introduction: Acute Myeloid Leukemia is the result of the modification of hematopoietic precursors that imply uncontrolled proliferation and inhibit cell differentiation. The FLT3 gene plays an important role in cellular mitogenic activity, however, it is subject to mutations, so it can be considered an important marker for the diagnosis of the disease. Despite the importance of identifying molecular markers, the World Health Organization does not consider the FLT3 oncogene in its classification, even though it is present in 30% of all patients with acute myeloid leukemia.

Methodology: The present study constitutes a descriptive and retrospective narrative bibliographic review. The sources of information that were used are original articles from the PUCE virtual library, newspaper library, database and websites; limited to articles published from August 1, 2016, to July 31, 2021, in English and Spanish from primary and secondary sources, scientific journals and publications of scientific relevance. The scientific literature used was up to Q3. For the review and selection of the retrieved articles, the flow chart proposed by Moher was used. Potentially eligible articles met the established inclusion and exclusion criteria.

Results: Of the information analyzed in 192 articles, articles that did not meet the inclusion criteria were excluded, giving a total of 8 eligible articles. With this, the main mutations of the FLT3 oncogene were identified, which were FLT3-ITD and FLT3-TKD: FLT3-ITD was the most frequent mutation and had a poor prognosis. Subsequently, the prognostic factors (cytogenetic, molecular and clinical-hematological) presented by the patients were described. Finally, among the methods used in the laboratory tests, the cariotyping turned out to be the most specific method compared to other more used methods such as the New Generation Sequencing and Polymerase Chain Reaction methods.

Conclusion: The FLT3 oncogene is considered an invaluable prognostic marker in AML, as it is diagnosed early, it provides detailed information about risk stratification, which allows guiding and improving therapy for the patient.

Keywords

Acute myeloid leukemia, oncogene, FLT3, FLT3-ITD, FLT3-TKD, prognostic factors, testing methods.

1. INTRODUCCIÓN

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es el resultado de la modificación de los precursores hematopoyéticos a través de la adquisición de reordenamientos cromosómicos y múltiples mutaciones genéticas que implican la proliferación descontrolada e inhibición de la diferenciación de diversos tipos de células que componen la sangre periférica (sp) y la médula ósea (mo) (Estey, 2018).

Hasta hace una década, la LMA aún se identificaba por métodos convencionales como la visualización microscópica de frotis de sp y mo con presencia de blastos mayor al 20%, en la actualidad es posible identificarla mediante la detección de mutaciones genéticas responsables de los trastornos fenotípicos y funcionales de las células de la hematopoyesis (Moraleda, 2017). Para identificar y clasificar los distintos subtipos de LMA según las correlaciones clínicas, morfológicas y genéticas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye datos de exámenes citogenéticos, análisis de cromosomas y la prueba de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) que tiene en cuenta las mutaciones somáticas de los análisis genéticos moleculares y las características clínicas (Moraleda, 2017). Esto hace énfasis en la determinación de marcadores moleculares precisos que definan el riesgo exacto de la enfermedad, y que sirvan como un elemento fundamental en el pronóstico de vida del paciente.

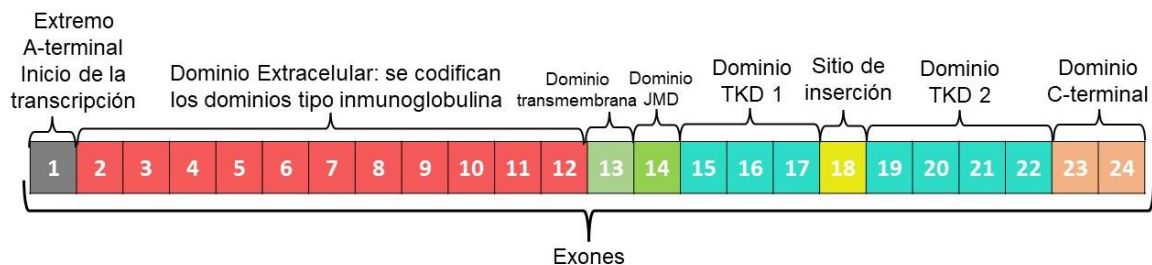
Sin embargo, a pesar de la importancia de la identificación de marcadores moleculares en la LMA, en el 2016, la OMS en su clasificación no considera al oncogén FLT3 (*FMS-like tyrosine kinase 3*), aún cuando se encuentra presente en el 30% de todos los pacientes con LMA, ya que es un marcador de pronóstico y no de diagnóstico de la enfermedad (Arber *et al.*, 2016; Patnaik, 2018). Por lo tanto, resulta difícil comprender completamente el papel mutacional de este oncogén debido a su heterogeneidad clonal, sin embargo, no deja de ser de importancia debido a que, su identificación temprana es útil en pacientes con LMA con citogenética normal u otra anomalía genética (Patnaik, 2018).

El gen FLT3, está localizado en el cromosoma 13q12.2 y codifica un receptor de tirosina quinasa de clase III con cinco dominios funcionales: un dominio extracelular similar a inmunoglobulina, un dominio transmembrana, un dominio yuxtamembrana (JMD), un dominio tirosina quinasa (TKD) y un dominio C-terminal (Figura 1), que están ampliamente

expresados en tejidos hematopoyéticos (Papaemmanuil *et al.*, 2016) y desempeñan un papel importante en la hematopoyesis, al activar las vías de transducción intracelular que son RAS/quinasa mitógena activada (MAPK), quinasa fosfatidilinositol (PI3K)/AKT y quinasa Janus 2 (JAK)/STAT que ayudan a regular varios procesos celulares como la proliferación, diferenciación y apoptosis de células hematopoyéticas progenitoras; por lo tanto, el gen FLT3 es importante para la actividad mitogénica celular, sin embargo está sujeto a mutaciones por lo que puede ser considerado como un importante marcador para el diagnóstico de la LMA (Lagunas *et al.*, 2017).

Figura 1.

Estructura del gen FLT3.



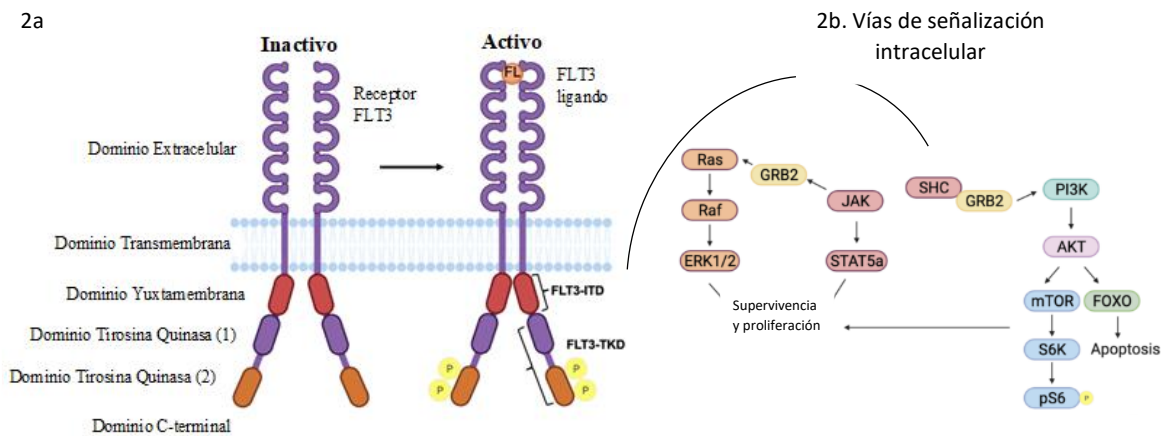
*Nota: La figura representa la estructura de gen. Se indica los principales dominios del gen por color. JMD: Yuxtamembrana, TKD: Tirosina Quinasa. Elaborado por Daniela Monar y Lizeth Cabrera. Adaptado de Muñoz *et al.*, 2018; Hu *et al.*, 2019 y Patnaik, 2018.*

El gen FLT3 se encuentra en la membrana de la célula como monómero de forma inactiva, que está asociado a enzimas involucradas con el crecimiento y proliferación celular normal, una vez que el ligando FLT3 (FL) de tipo proteico activa al gen, provoca la dimerización y autofosforilación descontrolada de los residuos de tirosina en los dominios intracelulares (Figura 2a) (Wey y Hui., 2022).

Las mutaciones del oncogén producen alteraciones en el receptor y trastornos en la actividad mitogénica de las células afectadas; es decir se van a producir alteraciones en la transcripción de las porciones correspondientes a los dominios TKD y JMD del gen. La mutación FLT3-ITD afecta a pacientes con LMA entre 35-45% y la mutación FLT3-TKD afecta <5 %, ambas producen la pérdida de auto inhibición con activación del receptor FLT3, de modo que se produce una proliferación y autofosforilación independiente del ligando de la célula progenitora hematopoyética inmadura (Amor Vigil *et al.*, 2020; da Silva *et al.*, 2020; González *et al.*, 2016).

Figura 2.

Activación del gen FLT3 y vías de señalización intracelular.



Nota: (2a): La figura representa la activación del gen FLT3 lo que provoca la dimerización y autofosforilación del oncogén FLT3. (2b): La figura detalla las vías de señalización intracelular. Adaptado de Papel de los biomarcadores en FLT3 AML, por Wei y Hui., 2022. <https://doi.org/10.3390/cancers14051164>.

La autofosforilación implica la activación de varios sitios de unión a las moléculas o proteínas de señalización intracelular, de manera que las mismas van a continuar con la activación exagerada de las cascadas de señalización hasta obtener proteínas efectoras que inducirán cambios en su funcionalidad y expresión que son clave en los procesos de proliferación, diferenciación y apoptosis (Figura 2b), por tanto, este gen activado, conocido como oncogén FLT3, ha sido asociado con procesos de cáncer (Wei y Hui., 2022).

En la presente revisión bibliográfica narrativa, se investigó sobre la importancia del oncogén FLT3, como un marcador importante en la regulación de la mitosis de las células hematopoyéticas, además de ser indicador pronóstico y de tratamiento de la LMA. La investigación proporciona una identificación de las mutaciones, descripción de los factores pronósticos de la LMA asociados al oncogén FLT3 y la identificación de los métodos utilizados para su determinación temprana.

1.1. Planteamiento del problema

La leucemia a nivel mundial en el año 2020 ocupó el décimo lugar con 311 594 muertes y una incidencia de 474 519 casos, incluyendo ambos sexos y todas las edades. América Latina y el Caribe presentaron el 8,1% de casos nuevos, situándose en el cuarto lugar por regiones, detrás de Asia (48,6%), Europa (21,7%) y Norteamérica (14,3%). Sin embargo, en relación

con la mortalidad América Latina y el Caribe ocuparon el tercer lugar con el 8,9% de muertes, desplazando a Norteamérica (8,6%). Ecuador es uno de los cuatro países con mayor incidencia de casos (GLOBOCAN 2020). De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) en el año 2016 se reportaron 3 617 casos, donde las provincias con mayor incidencia fueron Guayas (858), Azuay (570) y Pichincha (537) (Matuano *et al.*, 2018). En un estudio realizado en el Hospital Oncológico de SOLCA-QUITO en el 2015 por Cueva *et al.* (2019) las ciudades donde se registraron mayor número de casos de LMA fueron Quito y Loja con una tasa de mortalidad del 71% y una sobrevivida a los cinco años del 24%.

La prevención, diagnóstico y tratamiento de la LMA son los elementos que deben potenciarse para modificar la incidencia y mortalidad en esta enfermedad en donde los factores genéticos y su etiopatogenia permiten determinar una heterogeneidad clonal para de este modo establecer las categorías de riesgo y subtipos de LMA, mismas que han sido establecidas por diferentes organizaciones incluyendo a la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) y la Red Europea contra la Leucemia (ELN), estas guías coinciden en la determinación del oncogén FLT3, no solamente para comprender el mecanismo de acción, sino también para conocer las mutaciones que afectan al gen FLT3 y la aplicación de los diferentes métodos de identificación que existen para su determinación (Döhner *et al.*, 2017; Estey 2018; Hwang 2020; O'Donnell *et al.*, 2017).

Ecuador aún no incluye la identificación del oncogén FLT3 como protocolo de estudio en la LMA, debido a que los procedimientos recomendados para su identificación son complejos, requieren una alta capacitación y tienen un alto costo. La citometría de flujo, en la mayoría de países latinoamericanos, continúa siendo la metodología fundamental en el diagnóstico de LMA al igual que la visualización microscópica de frotis de sp y mo (Moraleta, 2017).

A pesar de que se sigue investigando el papel del oncogén por su complejidad, en la actualidad lo que se conoce ha dado un impacto positivo en el curso de la LMA a nivel mundial, por lo que la presente investigación enfatizó en el estudio del arte del oncogén FLT3 (Muñoz *et al.*, 2018).

Por tanto, se estableció como objetivo principal la importancia del oncogén FLT3 en el diagnóstico temprano de pacientes con LMA, además se identificaron sus mutaciones, se describieron los factores pronósticos de la LMA asociados al oncogén FLT3 y se identificaron los métodos utilizados en la determinación del oncogén en pacientes con LMA,

para entender la información acerca de los mecanismos utilizados para su diagnóstico asociado como respuesta al tratamiento, pronóstico clínico y tiempo de supervivencia de los pacientes.

1.2. Justificación

El oncogén FLT3 es un marcador importante en el diagnóstico temprano, estratificación de riesgo y planificación de un tratamiento adecuado, además se ha asociado con un mal pronóstico en pacientes con LMA, por tal razón diferentes organizaciones como la OMS, NCCN y ELN recomiendan la identificación de distintas mutaciones en especial para la detección de enfermedad mínima residual (EMR) ya que su positividad indica bajos niveles de clones leucémicos que permanecen en los pacientes con cáncer después del tratamiento (Patnaik, 2018).

Un diagnóstico temprano en la LMA con la detección del oncogén FLT3, aumenta la utilidad y validez clínica con respecto a una adecuada toma de decisión terapéutica, sea en el pronóstico o al curso de la enfermedad siempre buscando mejorar la supervivencia y calidad de vida del paciente.

En Latinoamérica, los métodos para identificar las mutaciones del oncogén FLT3 aún no se han estandarizado, por lo que se sigue utilizando una correlación con la citogenética convencional que influye en la base de datos estadísticos epidemiológicos y evidencian una escasa información del oncogén (Watson, 2019). Actualmente, la armonización de los métodos de pruebas del oncogén FLT3 se basan en métodos PCR; sin embargo, en el futuro, las técnicas de Secuenciación de Nueva Generación (NGS) que incorporen paneles multigénicos podrían ser la norma para la detección. La frecuencia del oncogén FLT3 en la LMA en distintas poblaciones, según las publicaciones e investigaciones recolectadas y los métodos de pruebas utilizados para su determinación, se relacionan con la implementación de pruebas estandarizadas para su estudio en el país (Patnaik, 2018).

En la literatura científica de América Latina son escasos los reportes sobre el estudio del oncogén FLT3 en la LMA, en comparación con publicaciones a nivel mundial que han realizado investigaciones sobre las mutaciones del oncogén en asociación a un pronóstico desfavorable y una alta tasa de recaída de la enfermedad, cabe recalcar que en Ecuador dentro de los protocolos de biología molecular no existen publicaciones identificadas acerca de la

determinación del oncogén FLT3, por lo tanto, esta investigación permitió la revisión sobre el papel fundamental que cumple el FLT3 en pacientes con LMA a nivel mundial (Calderón y Prieto., 2021).

La información obtenida en la presente revisión bibliográfica narrativa reflejó datos importantes acerca del oncogén FLT3 tales como las características moleculares, mutaciones, factores pronósticos y los métodos de pruebas en pacientes con LMA, al ser considerado como un marcador temprano, el oncogén FLT3 permite al especialista generar diferentes estrategias en el diagnóstico, pronóstico, tratamiento, seguimiento del paciente lo que posibilita abrir nuevas líneas de investigación en el área de la oncohematología del país.

1.3. Pregunta de investigación

Según la problemática planteada, se recopiló información científica y se obtuvo la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la importancia del oncogén FLT3 en el diagnóstico temprano de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda?

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

Establecer la importancia del oncogén FLT3 en el diagnóstico temprano de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda.

1.4.2. Objetivos específicos

1. Identificar las mutaciones del oncogén FLT3 y cómo afectan en el diagnóstico temprano de la Leucemia Mieloide Aguda.
2. Describir los factores pronósticos de la Leucemia Mieloide Aguda asociados al oncogén FLT3.
3. Identificar los métodos de pruebas utilizados en la determinación del oncogén FLT3 en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda.

1.5. Delimitación del estudio

La presente investigación bibliográfica se limitó a la revisión de artículos publicados a nivel mundial en los últimos cinco años en el idioma inglés y español obtenidas de fuentes primarias, secundarias y literatura gris. El rango SJR (*SCImago Journal & Country Rank*) para evaluar la literatura científica utilizada fue hasta Q3. En Ecuador, no existen casos reportados acerca del oncogén FLT3, por lo que no se utilizaron fuentes bibliográficas a nivel nacional.

2. MARCO METODOLÓGICO

2.1. Tipo de estudio

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa de tipo descriptivo y retrospectivo con el fin de establecer la importancia del diagnóstico temprano del oncogén FLT3 en la leucemia mieloide aguda. Descriptivo porque detalla las características moleculares y relevancia del oncogén FLT3 en pacientes con leucemia mieloide aguda, y retrospectivo porque el periodo de revisión de la literatura se efectuó en un tiempo determinado del 2016 al 2021.

2.2. Identificación del campo de estudio

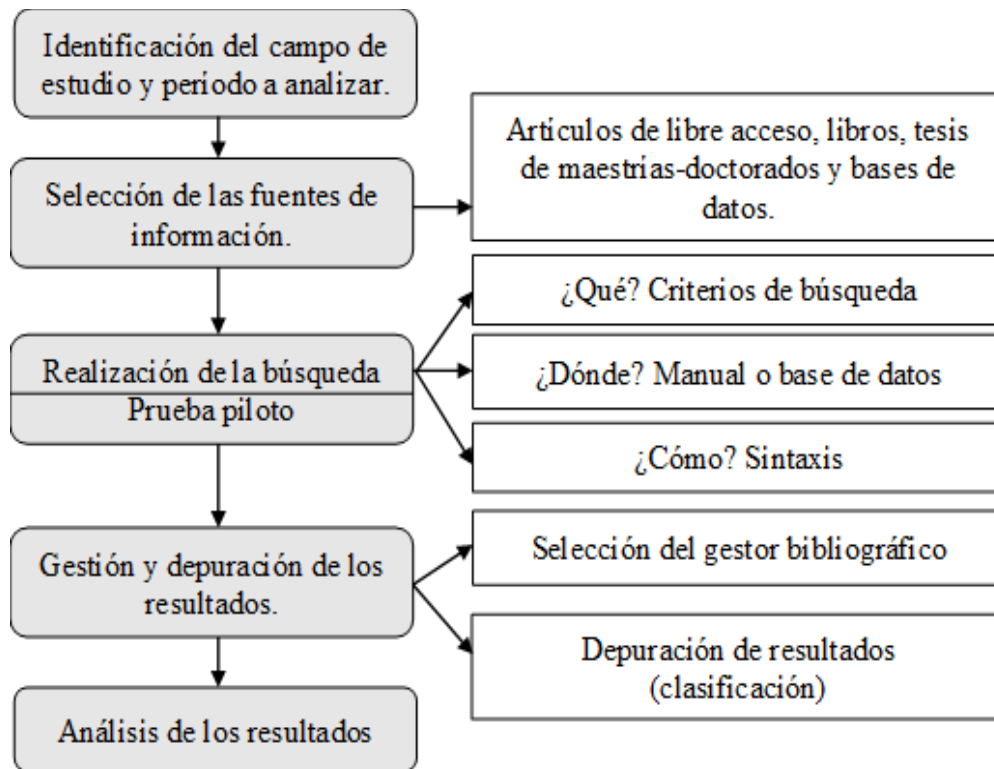
Las áreas en la que se fundamenta la revisión bibliográfica narrativa corresponden a hematología y biología molecular que estudian la importancia del oncogén FLT3 para el diagnóstico temprano en pacientes con leucemia mieloide aguda.

2.3. Proceso de revisión bibliográfica

La búsqueda y recolección bibliográfica se realizó mediante el diagrama de flujo propuesto por Medina López, C., Alfalla Luque, R., & Marín García, J. A. (2010) (Figura 3), que indica el campo de estudio, el periodo a analizar y el diagnóstico de los datos obtenidos.

Figura 3.

Fases del proceso de revisión bibliográfica



Nota: La figura representa las etapas que se deben seguir en el proceso de revisión bibliográfica. Adaptado de Una propuesta para la realización de búsquedas sistemáticas de bibliografía, por Medina López, C., Alfalla Luque, R. y Marín García, J.A. (2010). <https://doi.org/10.4995/wpom.v1i2.786>

2.3.1. Selección de las fuentes de información

En la revisión bibliográfica narrativa se empleó las siguientes fuentes de información.

- Fuentes primarias: artículos originales, revistas científicas y publicaciones de relevancia científica.
- Fuentes secundarias: Bases de datos bibliográficos de la biblioteca virtual PUCE, hemeroteca PUCE (EBSCO, SCIENCE DIRECT, SCOPUS, PROQUEST, DIALNET y TAYLOR FRANCIS ONLINE) y base de datos PubMed.
- Literatura gris: Cartas al editor, resúmenes de conferencias, repositorios de tesis de postgrado nacionales e internacionales.

Se utilizó base de datos de libre acceso, que se detallan en la Tabla. 1

Tabla 1.*Base de datos*

Base de datos	Dirección URL
EBSCO	https://ebSCO.puce.elogim.com
SCIENCE DIRECT	https://sciencedirect.puce.elogim.com
PUBMED	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov
SCOPUS	https://scopus.puce.elogim.com
PROQUEST	https://proquest.puce.elogim.com/index
DIALNET	https://dialnet.puce.elogim.com/
TAYLOR FRANCIS ONLINE	https://tandfonline.puce.elogim.com/

2.3.2. Búsqueda bibliográfica

Para la búsqueda bibliográfica se utilizaron las bases de datos indicadas anteriormente, limitando a los artículos publicados en los últimos cinco años (01 de agosto de 2016 a 31 de julio de 2021) para identificar artículos relevantes y de actualidad a nivel mundial. Fueron elegibles los estudios que establecieron la importancia del diagnóstico temprano del oncogén FLT3 en pacientes con leucemia mieloide aguda. El procedimiento continuó con la lectura de los resúmenes de todos los artículos que cumplieron con criterios de inclusión y exclusión establecidos. Por otra parte, se continuó con el análisis crítico de la información obtenida que respondió a la problemática planteada.

2.3.3. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en varias combinaciones en español e inglés, de los términos Descriptores en Ciencias de la Salud (*DeCS*)- Medical Subject Headings (*MeSH*), Tabla 2.

Tabla 2.*Términos DeCS-MeSH*

<i>DeCS</i>	<i>MeSH</i>
Leucemia aguda	Acute leukemia
Leucemia mieloide aguda	Acute myeloid leukemia
Oncogén	Oncogene
Marcador molecular	Molecular marker
FLT3	FLT3
Mutación	Mutation
FLT3-TDK	FLT3-TDK
FLT3-ITD	FLT3-ITD
Diagnóstico	Diagnosis
Importancia	Importance
Detección temprana	Early detection

Adicionalmente, para enlazar los términos en la búsqueda se utilizó operadores booleanos como “AND”, “NOT” y “OR”, para evaluar el tamaño de la bibliografía clave como se muestra en el Anexo 1.

2.3.4. Estrategias de búsqueda y selección

Respecto a la estrategia de búsqueda de artículos, los datos obtenidos fueron registrados en una matriz, siendo seleccionados aquellos artículos que cumplieron con los criterios de inclusión. Para su selección se tomó en cuenta el diagrama de flujo que se encuentra en la Figura 1.

3. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

3.1. Criterios de búsqueda

La información analizada en 192 artículos de bases de datos Ebsco (n=22), Science Direct (n=35), PubMed (n=28), Scopus (n=23), Proquest (n=44), Dialnet (n=8) y Taylor Francis Online (n=32), se eliminaron 36 artículos duplicados, dando un total de 156 artículos. Se excluyeron 116 artículos por título dando un total de 40 artículos seleccionados. Posteriormente, se excluyeron 23 artículos revisados por resumen dando un total de 17 artículos seleccionados. A partir de estos últimos se excluyeron 9 artículos que fueron evaluados por texto completo dando un total de 8 que fueron seleccionados. Finalmente, para su elegibilidad se basó en los criterios de inclusión y exclusión, de esta forma se obtuvieron 8 artículos elegibles para la revisión bibliográfica narrativa (Figura 2).

Criterios de inclusión:

- Estudios de tipo observacional o revisión sistemática de personas con leucemia mieloide aguda que presenten el oncogén FLT3.
- Población: Personas de cualquier sexo y edad diagnosticados con leucemia mieloide aguda según los criterios de la OMS y FAB.
- Ubicación geográfica: a nivel mundial.
- Idioma: inglés y español.
- Texto completo original.
- Acceso gratuito.
- Temporalidad: 01 de agosto de 2016 a 31 de julio de 2021.
- Índice de calidad: artículos científicos que estén dentro del rango SJR (*SCImago Journal & Country Rank*): Q1, Q2 y Q3.

Criterios de exclusión:

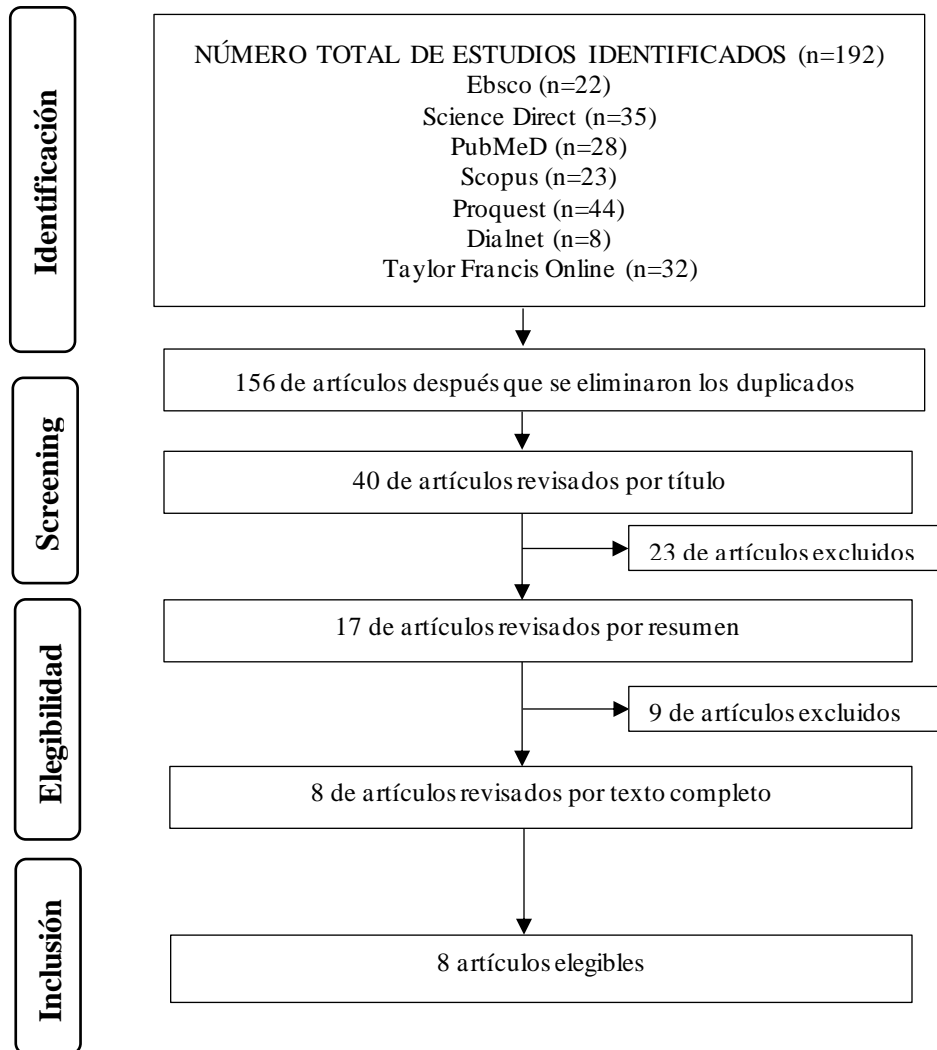
- Estudios que no indiquen el autor o autores.
- Revisiones bibliográficas narrativas.

3.2. Pasos de depuración y selección de la información

Para la depuración y selección de los artículos recuperados se utilizó el diagrama de flujo propuesto por Moher (2009) como se observa en la figura 4.

Figura 4.

Diagrama de Moher. Revisión de la información.



Nota: La figura representa las etapas que se deben seguir en el proceso de revisión bibliográfica. Adaptado de Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P., ... & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Journal of clinical epidemiology, 62(10), e1-e34. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>

De la primera fase de búsqueda e identificación, la información obtenida se registró en una matriz en la que se detalló el nombre de la base de datos, la estrategia de búsqueda junto con la fecha de búsqueda y el número de artículos disponibles (Anexo 1).

La segunda fase corresponde a la depuración de la información mediante la eliminación de los artículos duplicados los cuales se registró en una matriz por base de datos (Anexo 2).

3.3. Descripción general de los artículos seleccionados para el estudio

En la revisión bibliográfica narrativa se eligieron ocho artículos en su contexto técnico biomédico y como apoyo a esta fase de revisión se utilizó la lista de verificación de información que debe incluir un estudio observacional, STROBE (Anexo 3). Los artículos excluidos fueron registrados (Anexo 4) indicando la razón por la que no fueron seleccionados. Para la última fase, se registró la información de los artículos incluidos (Anexo 5).

La literatura referenciada por las palabras claves de los artículos seleccionados sujetos al análisis crítico; posteriormente se clasificaron según la importancia, mutaciones del oncogén FLT3, factores pronósticos, y métodos de pruebas (Anexo 6) con ello la información recopilada fue completa y ayudó a la presentación de resultados y discusión del trabajo final.

4. RESULTADOS

La LMA es una enfermedad genéticamente heterogénea que comienza a partir de células progenitoras hematopoyéticas inmaduras en la mo, resulta de una variedad de anomalías genéticas y moleculares simultáneas en las células tumorales, esto ayuda a inducir la proliferación y supervivencia de las células leucémicas, por lo que el uso de paneles multigénicos es importante para determinar las características clínicas y la significancia biológica de la LMA (Wang *et al.*, 2016; Hu *et al.*, 2019; Chen *et al.*, 2021).

La presente investigación tiene información relevante que radica no solamente en la identificación del oncogén y sus mutaciones, sino en el uso de paneles multigénicos que complementan los avances más recientes en los estudios genéticos encontrados en los artículos seleccionados, donde se observa que las investigaciones acerca del análisis molecular de alteraciones genéticas realizadas con diferentes técnicas están dando avances muy importantes, lo que ayuda a la adquisición de conocimientos sobre la patogénesis molecular y la biología de la LMA para interactuar con la clínica y farmacología. Esto permite comprender a la LMA en una perspectiva más amplia, no solo en base a la citomorfología sino también a las alteraciones genéticas que presenta (Chen *et al.*, 2021).

El oncogén FLT3 es una mutación genética conductora que produce el bloqueo de la diferenciación celular, confiere ventajas proliferativas y de supervivencia, es considerado como un marcador pronóstico invaluable en la LMA, que al ser identificado de una manera temprana y oportuna facilita información detallada acerca de la estratificación de riesgo, que permite guiar o mejorar las diferentes formas de tratamiento y terapia para el paciente. (Wang *et al.*, 2016).

De esta manera los pacientes con LMA que presentan el oncogén FLT3 adquieren un tratamiento más personalizado y eficaz con inhibidores tirosina quinasa (TKI) que mejoran significativamente la supervivencia global (SG) y alcanzan una remisión completa (RC). Sin embargo, el 50% de estos, sufren una recaída debido a la resistencia celular, farmacocinética y otros factores desconocidos que afectan la eficacia del tratamiento de la leucemia dando como resultado la enfermedad mínima residual (EMR) (Schmalbrock *et al.*, 2021). EMR describe la cantidad medible de células malignas leucémicas residuales que no causan ningún signo ni síntomas y a menudo ni siquiera es posible detectar con métodos

convencionales de estudio de morfología celular (Prieto, 2018). Un resultado positivo denota la presencia de clones leucémicos, que se caracterizan por la acumulación de blastos que invaden a la médula ósea e impiden la diferenciación hematopoyética (Niño, 2020), a niveles entre uno en diez mil leucocitos totales y uno en un millón, de esta manera la enfermedad se vuelve difícil de controlar (Prieto, 2018). Un resultado negativo significa que no se detectó ningún indicio de EMR. Por lo tanto, su estudio proporciona información valiosa que ayuda a guiar las decisiones terapéuticas, valorar la respuesta al tratamiento y reducir el riesgo de recaída (RR) por ser un indicador pronóstico y predictivo de la LMA (Prieto, 2018). Es decir, que valorar la EMR puede resultar en menor costo y no tan complejo para conocer sobre la leucemia en el paciente.

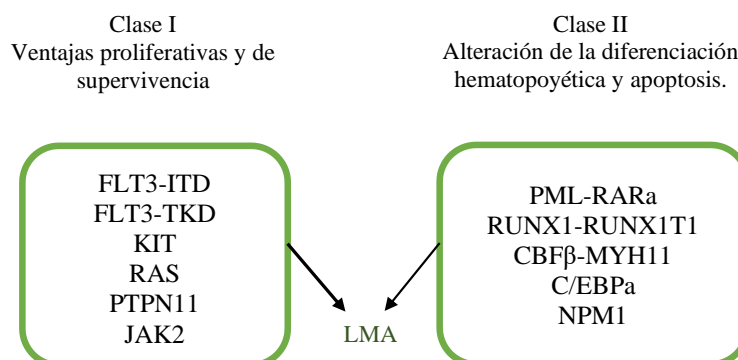
De acuerdo a las investigaciones realizadas por Gaál et al. (2021) y Hu et al. (2019) indican que para que se desarrolle la LMA debe existir dos clases de mutaciones:

- Clase 1: activan las vías que confieren ventajas proliferativas o de supervivencia celular.
- Clase 2: afectan los procesos de diferenciación celular y apoptosis.

A este modelo se lo conoce como “doble hit” en donde las mutaciones en FLT3 pertenecen a la clase I para inducir la leucemia (Figura 5).

Figura 5.

Modelo "doble hit"



Nota: La figura representa el Modelo “doble hit” de mutaciones asociadas a la LMA. Elaborado por Daniela Monar y Lizeth Cabrera. Adaptado de FLT3, NPM1 y C/EBPa como marcadores de pronóstico en pacientes con leucemia mieloide aguda. Lagunas et al., 2015.

Además, los autores en sus trabajos encontraron que este oncogén se encuentra mutado hasta en un tercio de los pacientes con LMA, ya sea en el dominio JMD o por mutaciones puntuales que casi siempre afectan el dominio TKD.

Después de obtener la información en base a los artículos seleccionados sobre el oncogén FLT3 como un marcador temprano de la LMA, se procedió a identificar sus mutaciones, factores pronósticos y métodos diagnósticos utilizados para la detección. Con la información obtenida determinamos la importancia del oncogén FLT3 en el diagnóstico temprano de pacientes con LMA.

4.1 Mutaciones del oncogén FLT3

La estructura del gen FLT3 está compuesta por 24 exones y sus principales mutaciones se localizan entre los exones 14 y 15 del dominio JMD (FLT3-ITD) la cual varía en longitud y posición de paciente a paciente y en el exón 20 del dominio TKD (FLT3-TKD) (Patnaik, 2018) (Figura 6).

Estas mutaciones han sido estudiadas y tomadas en cuenta en la clasificación de estratificación de riesgo de la Red Europea contra la Leucemia (ELN) y en la actualidad su estudio al diagnóstico es imprescindible para el manejo clínico de la LMA, ya que un solo paciente puede ocasionalmente tener ambas mutaciones, ITD y TKD en FLT3; sin embargo, la mayoría de los pacientes tiene un solo tipo de mutación. FLT3-ITD, son mutaciones más comunes que conducen a la activación constitutiva del mismo, de igual manera se ha asociado constantemente con recuentos más altos de glóbulos blancos, células blásticas en la mo y un mayor RR (Wei y Hui., 2022).

Figura 6.

Ubicación de las mutaciones del oncogén FLT3.



Nota: La figura indica la ubicación de las principales mutaciones que se marcan con estrellas. IID: Duplicación Interna en Tándem. TKD: Mutación en el dominio Tirosina Quinasa. Elaborado por Daniela Monar y Lizeth Cabrera. Adaptado de Muñoz et al., 2018; Hu et al., 2019 y Patnaik, 2018.

Al realizar la comparación, de acuerdo con los autores de los artículos seleccionados encontramos mutaciones del oncogén FLT3 (Tabla 3).

Tabla 3.

Frecuencia de las mutaciones en el oncogén FLT3

Referencia	Mutaciones del oncogén FLT3		
	ITD	TKD	Otras
(Jahn <i>et al.</i> , 2020)	x	-	-
(Döhner <i>et al.</i> , 2020)	x	x	-
(Schmalbrock <i>et al.</i> , 2021)	25%	x D835, F691 y N676.	-
(Chen <i>et al.</i> , 2021)	13,2%	-	Mutaciones combinadas por pares FLT3-ITD/NPM1 FLT3-ITD/DNMT3A FLT3-ITD/TP53
(Wang <i>et al.</i> , 2016)	14,4%	-	Mutaciones múltiples combinadas NPM1/FLT3-ITD/DNMT3A
(Gaál <i>et al.</i> , 2021)	x	-	-
(Hu <i>et al.</i> , 2019)	20-25% 30% JMD-ITD 70% TKD-ITD	7-10% D835 ile836del ile836 (met+arg)	-
(Patnaik, 2018)	30-39%	6-14% D835 I836 Y842	-

Nota: La tabla indica la frecuencia de las mutaciones del oncogén FLT3. (x): detalla la mutación, (-): no se detallan datos de mutaciones. ITD: Duplicación Interna en Tándem. TKD: Mutación en el dominio Tirosina Quinasa. NPM1: Núcleo Fosmina. DNMT3A: ADN metiltransferasa 3 alfa. TP53: Proteína Tumoral 53. JMD: Yuxtamembrana. Elaborado por Daniela Monar y Lizeth Cabrera.

Döhner *et al.* (2020); Schmalbrock *et al.* (2021); Hu *et al.* (2019); y Patnaik (2018) identificaron dos tipos de mutaciones principales en el oncogén FLT3 que son FLT3-ITD en el dominio JMD y FLT3-TKD en el dominio TKD. En el estudio de Patnaik (2018) y Hu *et al.* (2019) se indica la frecuencia con la que se manifiestan estas mutaciones que se reflejan en la tabla 3.

De igual manera, Hu *et al.* (2019) menciona que dentro de la mutación ITD se encuentra la mutación JMD-ITD en un 30% y TKD-ITD en un 70% y que la mutación más común de FLT3-TKD es la de D835. Recientemente, se han encontrado dos nuevas mutaciones puntuales dentro de TKD, una fue la delección de 836 isoleucinas (ile836del), la otra fue 836 isoleucinas que fueron reemplazadas por metionina y arginina (ile836 (met+arg)).

Patnaik (2018) menciona las mismas mutaciones que Hu et al. (2019), en el dominio TKD que son D835 e I836, sin embargo, también indica una mutación adicional denominada y842, del mismo modo, Schmalbrock et al. (2021) reconoce la presencia de mutaciones puntuales en TKD como D835, F691 y N676.

Schmalbrock et al. (2021); Chen et al. (2021) y Wang et al. (2016), presentan resultados de la frecuencia en base a la mutación FLT3-ITD del 25%; 13,2% y 14,4% respectivamente, del mismo modo, Jahn et al. (2020) menciona al oncogén FLT3-ITD, sin embargo, no presentan datos de frecuencia. Chen et al. (2021) y Wang et al. (2016) muestran otras mutaciones relacionadas a FLT3-ITD, como mutaciones combinadas por pares como FLT3-ITD/NPM1, FLT3-ITD/DNMT3A y FLT3-ITD/TP53; y mutaciones genéticas múltiples combinadas entre NPM1/FLT3-ITD/DNMT3A respectivamente.

En el estudio de Gaál et al. (2021), no se realizaron investigaciones exhaustivas del oncogén FLT3, únicamente describieron un caso clínico de un niño cuyo frotis de mo presentó 39% de células blásticas y en el examen genético se identificaron dos traslocaciones t (15;17). Además, el clon leucémico del paciente mostró mutación FLT3-ITD mediante PCR marcado con fluorescencia.

La mutación FLT3-ITD puede conducir a la dimerización y autofosforilación del gen FLT3, lo que resulta en una proliferación infinita de células inmaduras. El diagnóstico y la identificación temprana de estas mutaciones permite al paciente con LMA tener un notable progreso en el manejo de esta enfermedad, con tratamiento de dosis adecuadas de inhibidores TKI que permitirán mejores respuestas y alcanzar una RC con prolongada sobrevida del paciente, especialmente en aquellos con RR y resultados citogenéticos de mal pronóstico.

El principal impacto de la mutación FLT3-ITD es su asociación con un alto número de blastos en sp o mo, incremento del RR y disminución de la supervivencia del paciente (Patnaik, 2018), ya que tiene un impacto negativo porque aumenta la mortalidad de los pacientes con LMA en un 75% en el plazo de un año (Wang *et al.*, 2016), por otra parte, FLT3-TKD no se asocia con un alto número de blastos, lo que implica un pronóstico no adverso por lo tanto su valor clínico aún sigue siendo dudoso (Patnaik, 2018; Prieto, 2018).

4.2 Factores pronósticos de la LMA asociados al oncogén FLT3

Los factores pronósticos de la LMA se realizan durante su valoración inicial y son esenciales ya que predicen el curso de la enfermedad, agresividad y capacidad del paciente para tolerar los efectos secundarios de los tratamientos (Higueras, 2019). Estos factores engloban a los factores citogenéticos, moleculares y clínicos- hematológicos, los mismos que se pueden clasificar en favorables, intermedios y adversos.

4.2.1 Factores pronósticos citogenéticos de la LMA asociados al oncogén FLT3

Las anomalías citogenéticas comunes en los pacientes con LMA son las translocaciones t(8;21), t(15;17) y t(16;16) o inv.(16), las mismas que pueden encontrarse en los pacientes que presentan el oncogén FLT3 (Chen *et al.*, 2021). A continuación, en la tabla 4, se describen los factores citogenéticos encontrados en la presente revisión bibliográfica narrativa.

Tabla 4.

Factores citogenéticos de la LMA asociados al oncogén FLT3.

Pronósticos	Factores citogenéticos	Observaciones
Favorable	Heterogeneidad clonal t(8;21)/ inv.(16).	Buena respuesta al tratamiento y RC
Intermedio	Citogenética normal	No presentan observaciones, monitorización continua.
Adverso	Citogenética adversa t(8;21) t(16;16) o inv. (16) t(15,17) t (6; 9)	Presentan más RR y la baja respuesta al tratamiento.

Nota: La tabla indica los factores citogenéticos de la LMA asociados al oncogén FLT3. Elaborado por Daniela Monar y Lizeth Cabrera. Adaptado de Jahn et al., 2020; Chen et al., 2021; Wang et al., 2016 y Patnaik, 2018.

En el estudio realizado por Jahn et al. (2020), identificó una incidencia del 17% del oncogén FLT3 en pacientes con LMA, de estos pacientes el 16% tuvieron t(8;21) y 39% t(16;16)/ inv.(16), de igual manera se identificó la mutación FLT3-ITD con las mismas traslocaciones

en un 5% y 3% respectivamente. En este punto las translocaciones por si solas como la t(8;21) forman parte de un grupo pronóstico adverso debido a que tiene mayor RR y baja respuesta al tratamiento, sin embargo, en combinación con otra alteración citogenética se confiere un pronóstico favorable por la heterogeneidad clonal que poseen, dando como resultado una buena respuesta al tratamiento y una remisión completa (RC) (Tabla 4). Esto concuerda con Patnaik (2018) quien menciona que una o más anormalidades citogenéticas suelen ser encontradas en aproximadamente el 55% de los pacientes con LMA, y debido a esto presentan un factor pronóstico favorable.

Patnaik (2018), encontró que la t(15;17) se encuentra dentro del grupo de pronóstico adverso en un 30% al 39%, además la t(6;9) se asocia con la mutación FLT3-ITD por lo que confiere, de igual manera, un pronóstico adverso en el 90% de los pacientes con LMA (Tabla 4).

Por otro lado, Wang et al. (2016) concuerda con Chen et al. (2021) al mencionar que la citogenética normal pertenece al grupo de pronóstico intermedio ya que los pacientes con LMA, aparentemente no presentan ninguna anomalía citogenética en su cariotipo; sin embargo, deben de tener una monitorización continua y complementar su diagnóstico con pruebas moleculares que identifiquen anomalías intracromosómicas (Tabla 4).

4.2.2 Factores pronósticos moleculares de la LMA asociados al oncogén FLT3

Las mutaciones en conjunto con la relación alélica (AR), refiriéndose a el cociente entre el área de pico del FLT3_{mut} sobre el área del pico del FLT3_{wt} ($FLT3_{mut}/FLT3_{wt}$), se usan para definir un grupo pronóstico adecuado en pacientes con LMA. Se ha consensuado que los valores de AR > 0,5 son aquellos con una AR_{alta} de pronóstico adverso, los valores de AR de pronóstico intermedio son aquellos entre 0,05-0,5 y la AR < 0,5 son aquellos con una AR_{baja} de pronóstico favorable (Hernández, 2021).

Los factores moleculares son una herramienta importante para establecer grupos de riesgo y predecir el pronóstico de los pacientes, por lo que la Red Europea contra la Leucemia (ELN) en el 2017 estableció los grupos de riesgo pronósticos que permiten combinar las principales expresiones moleculares genéticas involucradas en la LMA. A continuación, se establecen tres grupos de pronóstico moleculares: favorable, intermedio y adverso de la LMA

relacionados a la mutación FLT3-ITD según su AR y en combinación con NPM1 como se observa en la tabla 5.

Tabla 5.

Grupo de riesgo pronóstico molecular de la LMA asociado al FLT3-ITD.

Grupo	Alteraciones moleculares	Relación alélica
Favorable	NPM1 mutado y FLT3-ITD no mutado/FLT3-ITD bajo	< 0,5
Intermedio	NPM1 mutado y FLT3-ITD alto	0,05-0,5
	NPM1 no mutado y sin FLT3-ITD/FLT3-ITD bajo	
Adverso	NPM1 no mutado y FLT3-ITD alto	>0,5

Nota: Se describen los factores pronósticos moleculares de la LMA asociados al FLT3-ITD de acuerdo con su AR y en combinación con otra alteración genética como NPM1, según la ELN en el 2017. Elaborado por Daniela Monar y Lizeth Cabrera. Adaptado de Leucemias Aguda por Agriello et.al., 2019.

Al realizar la comparación, de acuerdo con los autores de los artículos seleccionados de la presente revisión bibliográfica clasificamos a los factores moleculares de la LMA asociados al oncogén FLT3 (Tabla 6).

Tabla 6.

Factores pronósticos moleculares de la LMA asociados al oncogén FLT3.

Referencia	Factores moleculares		
	Favorable	Intermedio	Adverso
(Jahn <i>et al.</i> , 2020)	-	-	FLT3-ITD
(Döhner <i>et al.</i> , 2020)	NPM1mut/FLT3-ITD ↓	NPM1mut/FLT3-ITD ↑ NPM1wt/FLT3-ITD ↓	NPM1wt/FLT3-ITD ↑ NPM1mut/FLT3-ITD ↑ NPM1wt/FLT3-ITD ↓ NPM1wt/FLT3-ITD ↑
(Schmalbrock <i>et al.</i> , 2021)	-	-	FLT3-ITD FLT3-ITDwt
(Chen <i>et al.</i> , 2021)	NPM1mut/FLT3-ITDwt FLT3-ITD ↓	FLT3-ITDwt FLT3-ITD	FLT3-ITD
(Wang <i>et al.</i> , 2016)	-	-	Coexistencia de mutaciones: NPM1 y DNMT3A: NPM1mut/FLT3-ITDmut/DNMT3Amut FLT3mut/DNMT3Amut
(Gaál <i>et al.</i> , 2021)	-	-	-
(Hu <i>et al.</i> , 2019)	-	-	FLT3 FLT3wt FLT3-ITD Mutaciones en: TKD-ITD JMD-ITD
(Patnaik, 2018)	FLT3 ↓/NPM1	FLT3-ITD FLT3-TKD FLT3-ITD ↓/NPM1wt FLT3-ITD ↑/NPM1↑	FLT3 FLT3-ITD ↑ FLT3-ITDwt ↑ FLT3-ITD ↑/NPM1wt

Nota: Se describen los factores pronósticos moleculares de la LMA asociados al oncogén FLT3. (↑): relación alélica alta, (↓): relación alélica baja, mut: alelo de tipo mutante; wt: alelo de tipo salvaje. Elaborado por Daniela Monar y Lizeth Cabrera.

Los factores pronósticos moleculares que influyen en los pacientes con LMA que presentan la mutación FLT3-ITD, según Döhner et al. (2020), dependen de la combinación mutacional entre NPM1/ FLT3-ITD y la AR. Esto permite clasificar a los cuatro genotipos principales que se identificaron en este estudio. Aquellos que se clasificaron como grupo pronóstico favorable fueron 19,9% NPM1_{mut}/FLT3-ITD_{bajo}, intermedios 34,7% NPM1_{mut}/FLT3-ITD_{alto} y 17,4% NPM1_{wt}/FLT3-ITD_{bajo}. Dentro del grupo de pronóstico adverso fueron 25,5%

NPM1_{wt}/FLT3-ITD_{alto} y 2,5% NPM1_{mut}/FLT3-ITD_{alto}. Debido a la presencia simultánea de marcadores de alto riesgo, como RUNX1, ASXL1, TP53, el genotipo de pronóstico intermedio NPM1_{wt}/FLT3-ITD_{bajo} pasa a ser parte del grupo pronóstico adverso con un 30,2% y el genotipo NPM1_{wt}/FLT3-ITD_{alto} aumenta su pronóstico adverso con un 26,1%.

Por otro lado, el autor Chen et al. (2021) menciona que dentro del grupo de pronóstico favorable se encuentra NPM1_{mut}/FLT3-ITD_{wt} independientemente de la AR y FLT3-ITD con una AR baja, intermedio se encuentra FLT3-ITD_{wt} y FLT3-ITD, a diferencia de Schmalbrock et al. (2021) y Wang et al. (2016), quienes mencionan que la mutación FLT3-ITD y su variante FLT3-ITD_{wt} tienen pronóstico adverso ya que las mismas ayudan en la autorrenovación de las células progenitoras mejorando la supervivencia y proliferación.

Además, Wang et al. (2016), menciona que la coexistencia de mutaciones como NPM1/DNMT3A en combinación con el FLT3-ITD se clasifican dentro del grupo de riesgo adverso. Dentro de este grupo se identificaron factores como NPM1_{mut}/FLT3-ITD_{mut}/DNMT3A_{mut} y FLT3_{mut}/DNMT3A_{mut}.

Hu et al. (2019), menciona que el oncogén FLT3 y su variante FLT3_{wt} pertenece al grupo de pronóstico adverso, debido a un mayor RR después de la quimioterapia, al igual que FLT3-ITD con sus mutaciones en TKD-ITD y JMD-ITD.

Por otra parte, Patnaik (2018), menciona que las combinaciones FLT3_{bajo}/NPM1 se clasifican en el grupo de pronóstico favorable, dentro del grupo de pronóstico intermedio se encuentra FLT3-ITD, FLT3-TKD, FLT3-ITD_{bajo}/NPM1_{wt} y FLT3-ITD_{alto}/NPM1_{alto} y dentro del grupo de pronóstico adverso se encuentra el oncogén FLT3, FLT3-ITD_{alto}, FLT3-ITD_{wt}_{alto} y FLT3-ITD_{alto}/NPM1_{wt}.

4.2.3 Factores pronósticos clínico-hematológicos de la LMA asociados al oncogén FLT3.

Döhner et al. (2020), Schmalbrock et al. (2021), Chen et al. (2021), Wang et al. (2016) y Gaál et al. (2021) mencionan que las características clínico-hematológicas intervienen de manera directa o indirecta en el desarrollo de la LMA y los mismos autores proponen los siguientes factores pronósticos clínico-hematológicos en pacientes con LMA en presencia del oncogén FLT3 (Tabla 7).

Tabla 7.*Factores pronósticos clínico-hematológicos de la LMA asociados al oncogén FLT3.*

Factores pronósticos	Factores Clínico-hematológicos.
Favorable	Sexo: femenino Cuenta blástica: $\leq 20\%$ de blastos en mo
Intermedio	Edad: entre 5 y 80 años Cuenta blástica: $< 5\%$ de blastos en mo
Adverso	Edad: < 15 años y > 50 años Sexo: masculino $> RR$ Raza: Afrodescendientes o hispanos presentan una tasa de curación más baja. Cuenta blástica: $> 20\%$ de blastos en mo

Nota: Se describen los factores pronósticos clínico-hematológicos de la LMA asociados al oncogén FLT3. Elaborado por Daniela Monar y Lizeth Cabrera. Adaptado de Döhner et al., 2020; Schmalbrock et al., 2021; Chen et al., 2021; Wang et al., 2016 y Gaál et al., 2021.

Finalmente, estos tres grupos de factores pronósticos (citogenéticos, moleculares y clínico-hematológicos) presentaron diferencias significativas en cuanto a probabilidad de alcanzar RC, RR y SG. Aunque con algunas diferencias entre los distintos grupos internacionales de estudio y tratamiento de la LMA, los hallazgos de los factores pronósticos detectados al diagnóstico son utilizados para ajustar la intensidad del tratamiento post-remisión de los pacientes. Es por lo que se estableció que los pacientes con un pronóstico favorable tienen una SG de 5 años seguidos del grupo pronóstico intermedio y adverso (Döhner et al., 2020).

4.3 Métodos de pruebas utilizados en la determinación del oncogén FLT3

Un aspecto importante de evaluar la efectividad de una estrategia de tratamiento es monitorear el curso de la enfermedad en relación con el estado clínico antes, durante y después del tratamiento (Gaál et al., 2021).

Para la identificación temprana del oncogén FLT3 en pacientes con LMA, las técnicas NGS suelen ser consideradas la primera opción, ya que permiten el estudio de múltiples mutaciones genéticas, sin embargo, las mismas presentan limitaciones para su implementación en la práctica clínica, ya que tienen un alto costo, requieren un potente análisis a nivel informático y tienen bajo valor diagnóstico. Para minimizar estas limitaciones, recientemente se ha aplicado el uso de los paneles de genes, que permiten una

secuenciación simultánea multiplex de bajo costo y moderada complejidad en la interpretación de resultados obtenidos para el análisis de mutaciones genéticas, sin embargo, todavía existen limitaciones técnicas para el estudio de distintos oncogenes, por lo que los métodos convencionales continúan siendo imprescindibles (Patnaik, 2018; Wang *et al.*, 2016). En el estudio de Patnaik (2018) se detalla la mayoría de los métodos utilizados para la detección del oncogén FLT3 que se describen en la siguiente tabla:

Tabla 8.*Métodos para la determinación del oncogén FLT3.*

Técnica de prueba	Fundamento	Especificidad	Sensibilidad	Tiempo de entrega
Reacción en cadena de la polimerasa marcada con fluorescencia (PCR por sus siglas en inglés)	Permite amplificar simultáneamente una secuencia específica de ADN, gracias a la reacción enzimática <i>in vitro</i> de la ADN polimerasa que actúa a partir de un pequeño fragmento de ADN. Método convencional que incluye una señal de fluorescencia que se emite como longitud de onda a través de un filtro hasta un fotodetector que captura y analiza los productos amplificados permitiendo identificar cambios genéticos y cromosómicos de las células blásticas.	>99%	5%	3 días
Secuenciación de última generación dirigida por multiplexación	Método que determina de manera paralela y simultánea millones de fragmentos de ADN y ARN combinando ventajas químicas en una secuenciación única. 99–100 % de detección de mutantes <i>FLT3</i>	99-100%	1-2%	3–20 días
Secuenciación del genoma	Método que ayuda a determinar la secuencia de nucleótidos, por ende, la secuencia completa de ADN de tal manera que se identifican los genes mutados en aquellas células cancerígenas también puede detectar cambios estructurales en el genoma. Detecta <i>FLT3</i> -ITD y otros mutantes de <i>FLT3</i>	>85%	>20%	7–12 días
Secuenciación del exoma completo	Identifica las variantes de codificación o mutaciones genéticas puntuales causantes de las anomalías genéticas importantes Detecta <i>FLT3</i> -ITD y otras mutaciones de <i>FLT3</i>	95%	>5%	No reportado; más rápido que la secuenciación del genoma completo
Cariógeno	Utiliza la captura de ADN para enriquecer genes específicos y anomalías citogenéticas secuenciadas mediante secuenciación de alto rendimiento y analizadas con software	100%	>5%	<14

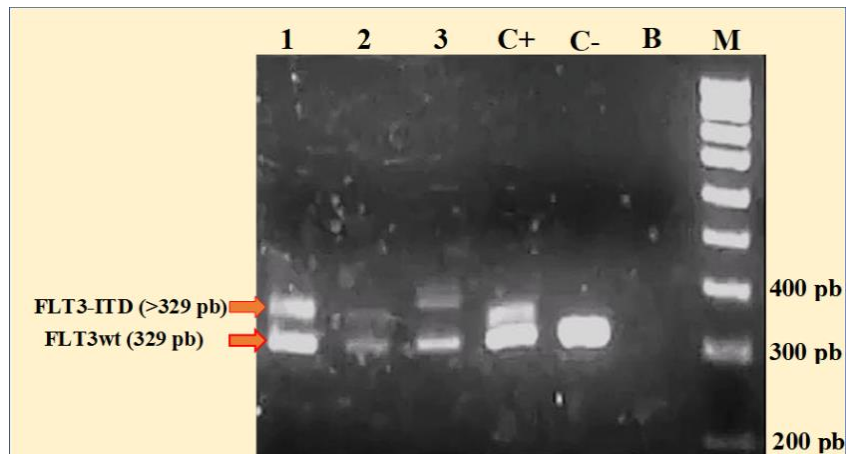
Nota: Se describen los métodos para la determinación del oncogén FLT3. Adaptado de Patnaik, M. M. (2018). The importance of FLT3 mutational analysis in acute myeloid leukemia. Leukemia & lymphoma, 59(10), 2273-2286. doi.org/10.1080/10428194.2017.1399312

Para la identificación del FLT3-ITD se hace uso del PCR que amplifica los fragmentos de ADN o ARN entre el exon 14 y 15 del gen FLT3 usando primers específicos, luego se procede a revelar y analizar los resultados de los productos amplificados, el FLT3_{wt}, consta

de 329 pares de bases (pb), mientras que los pacientes que presentan la mutación FLT3-ITD tienen fragmentos mayores al peso normal (>329 pb). En la figura 7, se observa los productos amplificados de PCR de tres pacientes cuyos resultados son positivos para la mutación FLT3-ITD, para el proceso de esta prueba se hace uso de un marcador de peso molecular (M), un blanco de PCR (B), un control negativo (C-) y un control positivo (C+) (Agriello *et al.*, 2019).

Figura 7.

Electroforesis en gel de productos amplificados de PCR

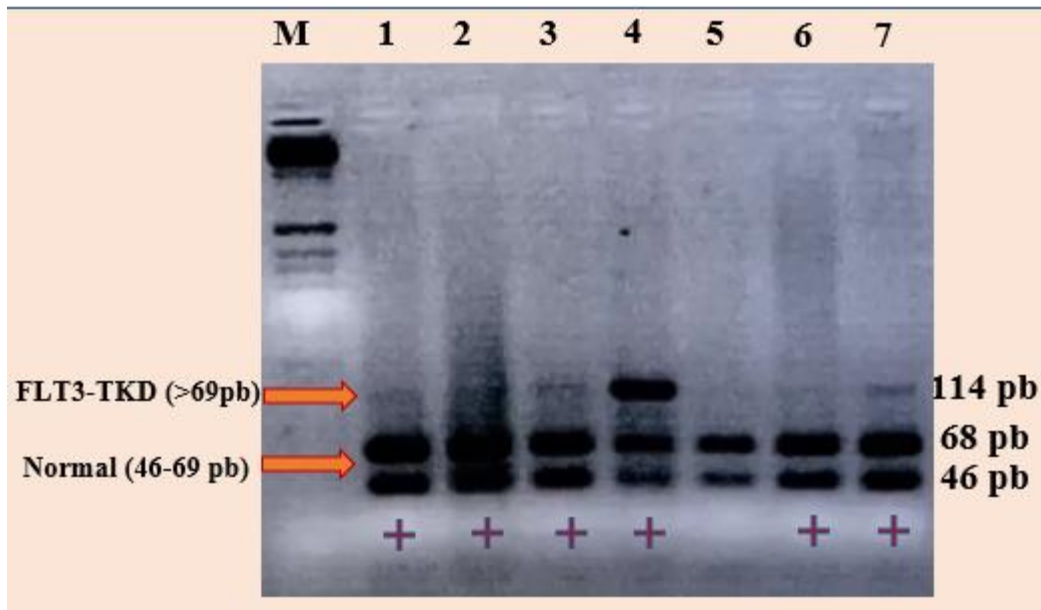


*Nota: La figura 7 indica la presencia del FLT3-ITD como resultado de la amplificación de fragmentos del exón 14 y 15. FLT3wt: alelo de tipo salvaje, pb: pares de bases. Adaptado de Agriello *et al.*, 2019.*

En cuanto a la mutación de FLT3-TKD, se amplifica la zona de interés utilizando cebadores específicos en el exón 20 del dominio TKD del gen FLT3 y a diferencia del FLT3-ITD, al producto de la PCR se le agrega enzimas de restricción para producir una digestión enzimática que dura alrededor de 24 horas y los productos no digeridos que se obtiene son los alelos mutados. Se hace uso de este método porque la enzima de restricción corta la secuencia del gen FLT3_{wt} dando como resultado bandas con pesos moleculares inferiores a 69pb, sin embargo en aquellos pacientes que tengan la mutación FLT3-TKD no se produce el corte y se observa fragmentos amplificados más grandes (>69 pb) (Agriello *et al.*, 2019).

Figura 8.

Resultados positivos para FLT3-TKD



Nota: La figura 7 indica la presencia del FLT3-TKD con bandas >69pb. pb: pares de bases. Adaptado de Agriello et al., 2019.

Como bien menciona Jahn et al. (2020) y Gaál et al. (2021), FISH es una técnica citogenética que utiliza sondas de ADN marcadas con fluorescencia para detectar aberraciones cromosómicas específicas que no pueden detectarse mediante una citogenética convencional. Existen cuatro tipos de sondas, sin embargo, para la identificación del oncogén FLT3 son útiles dos; las sondas específicas de locus que marcan secuencias cromosómicas específicas adecuadas para detectar pequeñas mutaciones como deleciones, duplicaciones y translocaciones; y sondas de pintado cromosómico que detectan translocaciones e inserciones mediante el marcado específico de un solo cromosoma. La unión al segmento de ADN o su ausencia puede detectarse utilizando un microscopio de fluorescencia.

Jahn et al. (2020), Schmalbrock et al. (2021), Chen et al. (2021); Wang et al. (2016) y Patnaik (2018), mencionan en sus estudios las técnicas de NGS, las mismas que son capaces de detectar de manera simultánea gran cantidad de marcadores moleculares.

Estas técnicas de NGS se dividen en 2 grandes grupos:

- Secuenciación del genoma completo
- Secuenciación del exoma completo

La técnica de cariogeno es útil en el diagnóstico ya que posee ventajas al detectar anomalías citogenéticas, integrar el diagnóstico citogenético molecular en un solo método con un tiempo de entrega de resultados corto, y desventajas al requerir un equipo especializado de secuenciación de alto rendimiento, habilidades y conocimientos técnicos (Patnaik, 2018).

5. DISCUSIÓN

En la investigación de Dong et al. (2020) mencionan que la mutación del oncogén FLT3, es uno de los genes mutantes más comunes y se produce aproximadamente en el 40% de los pacientes con LMA. Esto concuerda con los resultados presentados por Patnaik (2018) quien menciona que el oncogén FLT3 se encuentra en un 33% de los pacientes con LMA. Estudios realizados en otros países reconocen la importancia del oncogén FLT3, es así como Ruiz et al. (2019), encontró una prevalencia de 13% en México, Elyamany G et al. (2017) ha informado de una frecuencia del 14,4% en los pacientes con LMA de Arabia Saudita y Alonso et al. (2018) estudió a 92 pacientes en una población argentina con LMA y hallaron la mutación FLT3 en un 15,2%.

Haubner et al. (2019) y Roshal et al. (2018) reportaron en sus estudios dos tipos de mutaciones en el oncogén FLT3, una localizada en el dominio JMD y otra localizada en el dominio TKD, esto mantiene una correlación con los resultados obtenidos en el presente estudio, ya que se describen las mismas mutaciones y sitios donde ocurren. Sin embargo, también se encontraron mutaciones adicionales como mutaciones combinadas por pares y mutaciones múltiples combinadas.

Todos los autores pertenecientes a los artículos elegidos de la presente revisión bibliográfica concuerdan en que la mutación del oncogén FLT3-ITD tiene un efecto negativo sobre la RC en adultos. De acuerdo con los resultados recopilados en esta investigación, las mutaciones del oncogén FLT3 ocurren entre el 13-39% de pacientes con LMA, y poseen anomalías citogenéticas comunes como se observa en la tabla 4. De igual manera, el autor Medinger y Passweg (2019), coinciden con la recopilación de información en esta investigación y además mencionan que la mutación FLT3-ITD es el tipo más común de mutación del oncogén FLT3 ya que se observa en un 25-30% en la LMA de los adultos y en un 12% de los niños. Kantarjian y Wolff (2019) han detectado el FLT3-ITD en un 2-9% de los pacientes con t(8;21) y en un 0-7% de los pacientes con inv.(16) esto concuerda con los resultados presentados por Jahn et al. (2020) quien ha detectado la misma mutación en un 5% para la t(8; 21) y en un 3% para la inv.(16).

Según Watson (2019), la mutación puntual D835 es más frecuente en los pacientes con inv.(16) (6-24%) mientras que, es rara en los casos con t(8;21), esto se discute con las

postulaciones de nuestro estudio de los autores Patnaik (2018) y Hu et al. (2019) quienes mencionan que la mutación D835 es menos frecuente dentro del dominio TKD de FLT3-TKD (6-14%) y no hace ninguna referencia con respecto a los pacientes que tienen las anomalías citogenéticas como t(8; 21) e inv.(16).

De acuerdo con la información recopilada en este estudio y en acuerdo a lo que mencionan los autores Quintero y Padrón (2021), los principales factores pronósticos de la LMA asociados al oncogén FLT3 pueden dividirse en factores citogenéticos, moleculares y clínico-hematológicos. Actualmente, el uso de la citogenética para el diagnóstico de la LMA constituye un importante factor pronóstico intermedio o adverso para determinar el transcurso y desarrollo clínico. De igual forma, los autores Kayser et al. (2019) mencionan que las características clínicas del inmunofenotipo celular obtenidos por citometría de flujo también ayudan a la clasificación de los factores pronósticos, especialmente en el seguimiento de EMR, ya que es una herramienta muy sensible para la detección de células leucémicas residuales y evalúa la eficacia del tratamiento en los primeros cursos de quimioterapia o trasplante de células madre hematopoyéticas una vez que se logra RC. Además de realizar la detección de ERM por citometría de flujo, recientemente han surgido nuevos enfoques modernos que se encuentran en vías de desarrollo como la PCR digital y las técnicas NGS, que en un futuro tendrán valor diagnóstico para la detección del oncogén FLT3 (Prieto, 2018).

En las LMA de *novo*, utilizando los métodos de bandedo estándares, se puede detectar mutaciones del oncogén FLT3 en el 40-50% de los pacientes. En base a un importante estudio llevado a cabo por Grimwade et al. (2019) se propuso una clasificación que distribuía a los pacientes en un grupo de riesgo favorable, intermedio o de mal pronóstico en función de las alteraciones citogenéticas detectadas, esto concuerda con nuestro estudio, sin embargo se decidió estratificar a los grupos pronósticos en favorable, intermedio y adverso en donde se mencionan que la caracterización genético-molecular de estas anomalías intervienen de manera directa o indirecta en el desarrollo y la homeostasis de las células sanguíneas.

El autor Cerrano et al. (2019) concuerda con el autor Elyamany et al. (2017) en mencionar que los factores pronósticos clínico-hematológicos que influyen en el tratamiento de la LMA son la edad, la cifra de leucocitos al diagnóstico y el que se trate de una LMA de *novo*; la edad superior a 60-65 años es un factor independiente de pronóstico adverso. Los autores

acotan también que los pacientes jóvenes tienen más probabilidades de alcanzar la RC que los de edad avanzada. Esto se asocia a la información recolectada en esta revisión bibliográfica, sin embargo, Gaál et al. (2021) considera el sexo, la raza y no toma en cuenta la LMA de *novο*.

En cuanto a las técnicas de NGS, Patnaik (2018) menciona que es una de las mejores técnicas metodológicas ya que es apto para la detección de diversos marcadores moleculares como el oncogén FLT3. Sin embargo, a pesar, de su potencial en la detección no es recomendado en la clínica debido a que proporciona gran cantidad de datos que pueden ser agobiantes para el personal encargado de su interpretación y es posible que no brinde un diagnóstico y tratamiento adecuado en pacientes con LMA, en especial en aquellos que presentan la mutación FLT3-ITD, ya que es difícil de detectar bajo este método. Esto concuerda con la investigación de Wang et al. (2016), ya que menciona que es una técnica factible para la investigación de marcadores moleculares en la práctica clínica, pero no tiene valor diagnóstico en pacientes con LMA debido a la dificultad de interpretación de datos en tiempo real. Por esta razón, Patnaik (2018) y Wang et al. (2016) recomiendan las metodologías con NGS dirigidos por multiplexación ya que a diferencia de los anteriores mencionados, poseen tiempos de entrega de resultados rápidos y son muy sensibles para detectar variaciones alélicas.

6. CONCLUSIONES

La revisión bibliográfica narrativa determinó que:

Existen dos principales mutaciones del oncogén FLT3, denominadas duplicaciones internas en tándem en el dominio yuxtamembrana (FLT3-ITD) y en el dominio tirosina quinasa (FLT3-TKD). La mutación más frecuente en el oncogén FLT3 en pacientes con LMA, es FLT3-ITD (13-39%), este tipo de mutación generalmente tiene implicaciones pronósticas asociada a una mayor tasa de recaída, con altos contajes de blastos y, por lo tanto, menor supervivencia global a diferencia de FLT3-TKD que presenta una frecuencia menor (6-14%) y su valor clínico aún sigue siendo dudoso.

Los factores pronósticos más importantes de la LMA asociados al oncogén FLT3 son los factores citogenéticos que involucran la heterogeneidad clonal, citogenética y translocaciones; factores moleculares que involucran al oncogén FLT3 en conjunto con la relación alélica y en combinación con mutaciones genéticas; y finalmente los factores clínico-hematológicos que involucran el sexo, la cuenta blástica, edad y raza. Estos factores se clasificaron en grupos pronósticos favorable, intermedio y adverso.

Las técnicas factibles que pueden ser aplicadas en el país para la identificación del oncogén FLT3 pueden ser FISH y PCR ya que ambos métodos tienen bajos costos. El análisis e interpretación son fáciles y el proceso de las técnicas es sencillo en comparación con los métodos de NGS. Además, para el país es mucho más factible adaptar estos métodos ya que el personal técnico conoce sobre el principio en el que se fundamentan, puesto que ambos métodos son usados como herramientas en la confirmación del diagnóstico de oncopatologías.

7. RECOMENDACIONES

- Es fundamental desarrollar estudios prospectivos de carácter experimental, en el país, en pacientes con LMA donde se analice las mutaciones existentes para así evaluar el pronóstico, diagnóstico y predecir las distintas formas de tratamiento y de esta manera tomar decisiones clínicas acertadas.
- Es necesario implementar nuevas líneas de investigación en donde se pueda detallar con más profundidad las diferentes mutaciones del oncogén FLT3, sus incidencias y posibles tratamientos para que así se tenga presente la importancia de un estudio mutacional.
- Se requiere estudios exhaustivos acerca de las mutaciones del oncogén FLT3, en especial de las mutaciones genéticas múltiples combinadas para tener una mayor validación acerca de los resultados presentados en este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso , C., Longo , P., & Medina , A. (2018). *Nuevos blancos terapéuticos en leucemia aguda pediátrica: caracterización de las mutaciones del gen FLT3.* . Obtenido de Med Infant. http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_nlinks&pid=S2664-3243202100010012800024&lng=en
- Agriello, E. E., Belli, C. B., Bullorsky, L., Cazap, N., Cranco, S., Dick, H., ... & Zanella, L. (2019). Leucemias agudas.
- Amor Vigil, Ana María, Londy Lorena Hernández Miranda, Carmen Alina Díaz Alonso, Vera Ruiz Moleón, Lesbia Fernández Martínez, Ignacio Oliva Hernández, and Heidys Garrote Santana. (2020). “*Frecuencia de Aberraciones Moleculares En Pacientes Cubanos Con Leucemia Mieloide Aguda.*” *Revista Cubana de Hematología* 36(3).
- Arber, DA, Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, MJ, Le Beau, MM, ... y Vardiman, JW (2016). La revisión de 2016 de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de neoplasias mieloides y leucemia aguda. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* , 127 (20), 2391-2405.
- Calderón Calle, F., & Prieto Fuenmayor, C. F. (2021). *Mutación FTL3-ITD y su relación con variables hematológicas y clínicas en individuos con Leucemia Mieloide Aguda.* *Vive Revista de Salud*, 4(10), 128-142
- Cerrano , M., Passet , M., Vasseur , L., Hirsch , P., & Thomas , X. (2019). *Prognostic Impact of Clonal Diversity in Acute Myeloid Leukemia (AML) Treated with Intensive Chemotherapy (IC).* *Blood*, 134.
- Cueva, P., Yépez, J., & Tarupi, W. (Eds.). (2019). *Epidemiología del cáncer en Quito | 2011-2015* (16th ed.). Sociedad de Lucha contra el Cáncer / Registro Nacional de Tumores. <https://drive.google.com/file/d/1dg3Yy0PqWt9ZoG-YN17sJpk7A0Q-v2Js/view>
- Chen, Xiao; Zhu, Han; Qiao, Chun; Zhao, Sishu; Liu, Lu; Wang, Yan; Jin, Huimin; Qian, Sixuan & Wu, Yujie. (2021). *Next-generation sequencing reveals gene mutations landscape and clonal evolution in patients with acute myeloid leukemia*, *Hematology*; 26(1): 111-122. Doi: doi.org/10.1080/16078454.2020.1858610
- da Silva, Wellington Fernandes, Lidiane Inês da Rosa, Fernanda Salles Seguro, Douglas Rafael Almeida Silveira, Israel Bendit, Valeria Buccheri, Elvira Deolinda Rodrigues Pereira Velloso, Vanderson Rocha, and Eduardo M. Rego. (2020). “*Salvage Treatment for Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia: A 10-Year Single-Center Experience.*” *Clinics* 75. doi: [10.6061/clinics/2020/e1566](https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1566).

- Döhner, Harmut, Elihu Estey, David Grimwade, Sergio Amadori, Frederick R. Appelbaum, Hervé Dombret, Benjamin L. Ebert, Pierre Fenaux, Richard A. Larson, Ross L. Levine, Francesco Lo-Coco, Tomoki Naoe, Dietger Niederwieser, Gert J. Ossenkoppele, Miguel Sanz, Jorge Sierra, Martin S. Tallman, Hwei-Fang Tien, Andrew H. Wei, and Clara D. Bloomfield. (2017). “*Diagnosis and Management of AML in Adults: 2017 ELN Recommendations from an International Expert Panel.*” *Blood* 129(4):424–47. doi: 10.1182/blood-2016-08.
- Döhner, K.; Thiede, C.; Jahn, N.; Panina, E.; Gambietz, A.; Larson, R.A.; Prior, T.W.; Marcucci, G.; Jones, D.; Krauter, J.; Heuser, M.; Voso, M.T.; Ottone, T.; Nomdedeu, J.F.; Mandrekar, S.J.; Klisovic, R.B.; Wei, A.H.; Sierra, J.; Sanz, M. A.; Brandwein, J.M.; Witte, T.; Jansen, J.H.; Niederwieser, D.; Appelbaum, F.R.; Medeiros, B.C.; Tallman, M.S.; Schlenk, R.F.; Ganser, A.; Serve, H.; Ehninger, G.; Amadori, S.; Gathmann, I.; Benner, A.; Pallaud, C.; Stone, R.M.; Döhner, H. & Bloomfield, C.D. (2021). *Impact of NPM1/FLT3-ITD genotypes defined by the 2017 European LeukemiaNet in patients with acute myeloid leukemia*, *Revista blood*; 135(5): 371-380. Doi: doi.org/10.1182/blood.2019002697
- Dong, Ying, Oumin Shi, Quanxiang Zeng, Xiaoqin Lu, Wei Wang, Yong Li, Qi Wang, Qi Wang, and Qi Wang. (2020). “*Leukemia Incidence Trends at the Global, Regional, and National Level between 1990 and 2017.*” *Experimental Hematology and Oncology* 9(1):1–11. doi: 10.1186/s40164-020-00170-6.
- Elyamany , G., Awad , M., & Fadalla , K. (2017). *Frequency and Prognostic Relevance of FLT3 Mutations in Saudi Acute Myeloid Leukemia Patients*. . Obtenido de *Adv Hematol.*: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_nlinks&pid=S2664-3243202100010012800023&lng=en
- Estey, Elihu H. (2018). “*Acute Myeloid Leukemia: 2019 Update on Risk-Stratification and Management.*” *Am j Hematol* 93:1267–91. doi: 10.1002/ajh.25214.
- Gaál, Z., Z. Jakab, B. Kárai, A. Ujfalusi, M. Petrás, K. Kállay, Á. Kelemen, R. Simon, G. Kriván, G. T. Kovács, K. Csongor, and I. Szegedi. (2021). “*Recent Advances in the Management of Pediatric Acute Myeloid Leukemia—Report of the Hungarian Pediatric Oncology-Hematology Group.*” *ProQuest* 13(20):5078. doi: 10.3390/cancers13205078.
- GLOBOCAN. (2020). *Leukaemia*. <https://gco.iarc.fr/today>
- González, Evangelina, Sofía Grille, Valeria Vales, Matilde Boada, Lorena M. Zanella, Daniel

- Leal, Nehuen P. Gasparini, Cecilia Guillermo, Evangelina E. Agriello, Mariana Stevenazzi, and Daniela Lens. (2016). “*Primeros Casos Estudiados En Uruguay Palabras Clave: Leucemia Mieloide Aguda FLT3-ITD Key Words: Acute Myeloid Leukemia.*” *Rev Méd Urug* 2016:145–51.
- Grimwade , D., Hills , R., Walker , H., & Moorman , A. (2019). *Refinamiento de la clasificación citogenética en la leucemia mieloide aguda: determinación de la importancia pronóstica de anormalidades cromosómicas raras recurrentes entre 5876 pacientes adultos jóvenes tratados en los ensayos del Consejo de Investigaci. National Cancer Research Institute Adult Leukaemia Working Group.* doi:0.1182/blood-2009-11-254441
- Guerrero Pérez, Teresa del Rosario. (2019). “*Estudio de Caracterización de Los Pacientes Con Diagnóstico de Leucemia Aguda En El Servicio de Hematología Del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.*” Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito.
- Haubner , S., Perna , F., Köhnke, T., Schmidt , C., & Berman , S. (2019). *Coexpression profile of leukemic stem cell markers for combinatorial targeted therapy in AML.* *Leukemia*, 67 - 74 .
- Hernández, Q. R. M. R. (2021). Facultad de Medicina y Cirugía (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca).
- Higueras Bromley, N. J. (2019). *Factores asociados al pronóstico y supervivencia en pacientes adultos hospitalizados con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda del Hospital Nacional Dos de Mayo período 2014 a 2016.*
- Hu, X. & Chen, F. (2019). *Targeting on glycosylation of mutant FLT3 in acute myeloid leukemia, Hematology*; 24(1): 651-660. Doi: oi.org/10.1080/16078454.2019.1666219
- Hwang, Sang Mee. 2020. “*Classification of Acute Myeloid Leukemia.*” *Blood Research* 55(S1):1–4. doi: 10.5045/br.2020.S001.
- Jahn, N.; Terzer, T.; Sträng, E.; Dolnik, A.; Cocciardi, S.; Panina, E.; Corbacioglu, A.; Herzig, J.; Weber, D.; Schrade, A.; Götze, K.; Schröder, T.; Lübbert, M.; Wellnitz, D.; Koller, E.; Schlenk, R.F.; Gaidzik, V.I.; Paschka, P.; Rucker, F.G.; Heuser, M.; Thol, F.; Ganser, A.; Benner, A.; Döhner, H.; Bullinger, L. & Döhner K. (2020). *Genomic heterogeneity in core-binding factor acute myeloid leukemia and its clinical implication, Revista blood advances*; 4(24): 6342-6352. Doi: doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002673

- Kantarjian , H., & Wolff, R. (2019). *Adult acute myeloid leukemia*. In: Edmonson KG, Pancotti R, (ed.). The MD Anderson Manual of Medical Oncology.
- Kayser , S., Schlenk, R., London, M., & Ganser, A. (2019). *Insertion of FLT3 internal tandem duplication in the tyrosine kinase domain - 1 is associated with resistance to chemotherapy and inferior outcome*. . Blood, 2386 - 2392.
- Lagunas-Rangel, F. A., Pérez-Contreras, V. A., & Cortés-Penagos, C. (2015). FLT3, NPM1 y C/EBP α as prognosis markers in patients with acute myeloid leukemia. *Revista de Hematología*, 16(2), 152-167.
- Lagunas Rangel, F. A. (2017). Análisis Bioinformático y de Asociación del gen FLT3 en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda.
- Medina López, C., Alfalla Luque, R. y Marín García, J.A. (2010). *Una propuesta metodológica para la realización de búsquedas sistemáticas de bibliografía*. WPOM (Working Papers on Operations), 1 (2), 13-30. <https://hdl.handle.net/11441/85530>
- Medinger , M., & Passweg , J. (2019). *Acute myeloid leukaemia genomics*. Obtenido de Br J Haematol: <https://10.1111/bjh.14823>
- Mantuano Reina, Y. M. (2018). *Epidemiología de leucemia aguda en Hospital Pediátrico Francisco Icaza Bustamante durante los años 2016-2017* (Doctoral dissertation, Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Carrera de Medicina).
- Moraleta, J. (2017). Pregrado de Hematología 4ta Edición.
- Muñoz, D., & Prada, J. (2018). *El Papel de FLT3 como Biomarcador en Leucemia Mieloide Aguda*. Obtenido de Unidad de Oncología y Hematología, Hospital Manuel Uribe Ángel, Envigado-Colombia: <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/el-papel-de-flt3-como-biomarcador-en-leucemia.php?aid=22311>
- Niño López, A. D. R. (2020). *Modelización matemática y análisis de datos en leucemia*.
- O'Donnell, Margaret R., Martin S. Tallman, Camille N. Abboud, Jessica K. Altman, Frederick R. Appelbaum, Daniel A. Arber, Vijaya Bhatt, Dale Bixby, William Blum, Steven E. Coutre, Marcos De Lima, Amir T. Fathi, Melanie Fiorella, James M. Foran, Steven D. Gore, Aric C. Hall, Patricia Kropf, Jeffrey Lancet, Lori J. Maness, Guido Marcucci, Michael G. Martin, Joseph O. Moore, Rebecca Olin, Deniz Peker, Daniel A. Pollyea, Keith Pratz, Farhad Ravandi, Paul J. Shami, Richard M. Stone, Stephen A. Strickland, Eunice S. Wang, Matthew Wieduwilt, Kristina Gregory, and Ndiya Ogba. (2017). "Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017: Clinical Practice Guidelines in Oncology." *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 15(7):926–57. doi:

10.6004/jnccn.2017.0116.

Papaemmanuil, Elli, Moritz Gerstung, Lars Bullinger, Verena I. Gaidzik, Peter Paschka, Nicola D. Roberts, Nicola E. Potter, Michael Heuser, Felicitas Thol, Niccolo Bolli, Gunes Gundem, Peter Van Loo, Inigo Martincorena, Peter Ganly, Laura Mudie, Stuart McLaren, Sarah O'Meara, Keiran Raine, David R. Jones, Jon W. Teague, Adam P. Butler, Mel F. Greaves, Arnold Ganser, Konstanze Döhner, Richard F. Schlenk, Hartmut Döhner, and Peter J. Campbell. (2016). "Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia." *New England Journal of Medicine* 374(23):2209–21. doi: 10.1056/nejmoa1516192.

Patnaik, Mrinal M. (2017). "The Importance of FLT3 Mutational Analysis in Acute Myeloid Leukemia." *Pudmed* 59(10):2273–86.

Prieto-Conde, M. I. (2018). *Caracterización genómica de la leucemia mieloblástica aguda: utilidad clínica del perfil molecular en el diagnóstico, pronóstico y monitorización terapéutica.*

Quintero , Y., & Padrón , C. (2021). *Leucemia mieloide aguda: influencia pronóstico de algunos biomarcadores y la respuesta terapéutica en los pacientes menores de 60 años.* *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 37(3). Obtenido de *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1455/1220>

Roshal , M., Chien , S., Othus , M., Madera , B., & Fang , M. (2018). *The proportion of CD34+CD38low or neg myeloblasts, but not side population frequency, predicts initial response to induction therapy in patients with newly diagnosed acutemyeloid leukemia* . *Leukemia*, 31.

Ruiz Vásconez, María José. (2015). "Prevalencia de Leucemia Aguda y Sus Tipos Por Citometría de Flujo En Pacientes de 4 a 12 Años En El Laboratorio Clínico-Oncológico 'ONCOLAB', En La Ciudad de Quito, 2014." Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito.

Ruiz-Argüelles , G., Garcés, E., & Presno , J. (2019). *Primary FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) mutations in Mexican mestizo patients with de novo acute myelogenous leukemia.* Obtenido de *Rev Hematol Mex*: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_nlinks&pid=S2664-3243202100010012800018&lng=en

Schmallbrock, S.; Rucker, F.G.; Gaidzik, V.I.; Paschka, P.; Fiedler, W.; Salih, H.R.; Wulf, G.;

- Schroeder, T.; Lubbert, M.; Schlenk, R.F.; Thol, F.; Heuser, M.; Larson, R.A.; Ganser, A.; Stunnenberg, H.G.; Minucci, S.; Stone, R.M.; Bloomfield, C.D.; Dohner, H.; Dohner, K.; & Bullinge, L. (2021). *Clonal evolution of acute myeloid leukemia with FLT3-ITD mutation under treatment with midostaurin*, *Revista blood*; 137(22): 3093-3104. Doi: doi.org/10.1182/blood.2020007626
- Wang, B., Liu, Y., Hou, G., Wang, L., Lv, N., Xu, Y., ... & Yu, L. (2016). *Mutational spectrum and risk stratification of intermediate-risk acute myeloid leukemia patients based on next-generation sequencing*. *Oncotarget*, 7(22), 32065 Doi: 10.18632/oncotarget.7028
- Watson, S. (2019). *FLT3 Mutation and Acute Myeloid Leukemia: Considerations, Prevalence, and Treatment*. *Healthline*. Obtenido de <https://www.healthline.com/health/aml/flt3-mutation>.
- Wei, J., & Hui, A. M. (2022). Role of Biomarkers in FLT3 AML. *Cancers*, 14(5), 1164.

ANEXOS

Anexo 1.

Matriz de estrategia de búsqueda

Fuente	Estrategia de búsqueda	Fecha de búsqueda	Número de artículos
EBSCO	((oncogen) AND (FLT3))(year_cluster: [2016 TO 2021])	13/09/21	7
	((FLT3-ITD) AND (mutacion))(year_cluster: [2016 TO 2021])	13/09/21	1
	((marcador molecular) AND (FLT3-TDK))(year_cluster: [2016 TO 2021])	13/09/21	3
	(acute myeloid leukemia) AND (FLT3) AND (detection) AND (year_cluster: [2016 TO 2021])	13/09/21	6
	(FLT3-ITD) AND NOT (FLT3 inhibition) AND (detection) AND (year_cluster: [2016 TO 2021])	13/09/21	2
	((acute myeloid leukemia) OR (acute leukemia)) AND (FLT3-ITD) AND ((diagnose)) AND (year_cluster: [2016 TO 2021])	13/09/21	3
SCIENCE DIRECT	((oncogen) AND (FLT3))(year_cluster: [2016 TO 2021])	13/09/21	5
	((FLT3-ITD) AND (mutacion))(year_cluster: [2016 TO 2021])	13/09/21	4
	((marcador molecular) AND (FLT3-TDK))(year_cluster: [2016 TO 2021])	13/09/21	6
	(acute myeloid leukemia) AND (FLT3) AND (detection) AND (year_cluster: [2016 TO 2021])	11/09/21	5
	(FLT3-ITD) AND NOT (FLT3 inhibition) AND (detection) AND (year_cluster: [2016 TO 2021])	11/09/21	8
	((acute myeloid leukemia) OR (acute leukemia)) AND (FLT3-ITD) AND ((diagnose)) AND (year_cluster: [2016 TO 2021])	11/09/21	7
PUBMED	((acute myeloid leukemia) OR (acute leukemia)) AND (FLT3) AND (year_cluster: [2016 TO 2021])	11/09/21	4
	((oncogen) AND (FLT3))(year_cluster: [2016 TO 2021])	11/09/21	6
	(acute myeloid leukemia) AND (FLT3) AND (detection) AND (year_cluster: [2016 TO 2021])	11/09/21	7
	(FLT3-ITD) AND NOT (FLT3 inhibition) AND (detection) AND (year_cluster: [2015 TO 2021])	11/09/21	8
	((acute myeloid leukemia) OR (acute leukemia)) AND (FLT3-ITD) AND ((diagnose)) AND (year_cluster: [2016 TO 2021])	11/09/21	3
	((FLT3-ITD) AND (mutacion))(year_cluster: [2016 TO 2021])	13/09/21	2
SCOPUS	((acute myeloid leukemia) OR (acute leukemia)) AND (FLT3) (year_cluster: [2016 TO 2021])	11/09/21	6
	(acute myeloid leukemia) AND (FLT3) AND (detection) AND (year_cluster: [2016 TO 2021])	11/09/21	4
	(FLT3-ITD) AND NOT (FLT3 inhibition) AND (early detection) AND (year_cluster: [2016 TO 2021])	11/09/21	3
	((acute myeloid leukemia) OR (acute leukemia)) AND (FLT3-ITD) AND ((diagnose)) AND (year_cluster: [2016 TO 2021])	11/09/21	8
	((oncogen) AND (FLT3))(year_cluster: [2016 TO 2021])	05/10/2021	11
	((FLT3-ITD) AND (mutacion))(year_cluster: [2016 TO 2021])	05/10/2021	8
PROQUEST	((marcador molecular) AND (FLT3-TDK))(year_cluster: [2016 TO 2021])	05/10/2021	7
	(acute myeloid leukemia) AND (FLT3) AND (detection) AND (year_cluster: [2016 TO 2021])	05/10/2021	3
	(FLT3-ITD) AND NOT (FLT3 inhibition) AND (detection) AND (year_cluster: [2016 TO 2021])	05/10/2021	9
	((acute myeloid leukemia) OR (acute leukemia)) AND (FLT3-ITD) AND ((diagnose)) AND (year_cluster: [2016 TO 2021])	05/10/2021	6
	((oncogen) AND (FLT3))(year_cluster: [2016 TO 2021])	05/10/2021	6
	((FLT3-ITD) AND (mutacion))(year_cluster: [2016 TO 2021])	05/10/2021	2
DIALNET	((oncogen) AND (FLT3))(year_cluster: [2016 TO 2021])	05/10/2021	4
	((FLT3-ITD) AND (mutacion))(year_cluster: [2016 TO 2021])	05/10/2021	6
TAYLOR FRANCIS ONLINE	((marcador molecular) AND (FLT3-TDK))(year_cluster: [2016 TO 2021])	05/10/2021	8
	(acute myeloid leukemia) AND (FLT3) AND (detection) AND (year_cluster: [2016 TO 2021])	05/10/2021	7
	(FLT3-ITD) AND NOT (FLT3 inhibition) AND (detection) AND (year_cluster: [2016 TO 2021])	05/10/2021	3
	((acute myeloid leukemia) OR (acute leukemia)) AND (FLT3-ITD) AND ((diagnose)) AND (year_cluster: [2016 TO 2021])	05/10/2021	4

Anexo 2.

Matriz de depuración de artículos duplicados.

Fuente	Número de artículos en fase de identificación	Número de artículos luego de la eliminación de duplicados
EBSCO	22	17
SCIENCE DIRECT	35	31
PUBMED	28	21
SCOPUS	23	19
PROQUEST	44	34
DIALNET	8	5
TAYLOR FRANCIS ONLINE	32	29

Anexo 3.

Lista de puntos esenciales que deben describirse en la publicación de los estudios observacionales. STROBE.

Título y resumen	Punto	Recomendación
	1	(a) Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual (b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado
Introducción		
Contexto/fundamentos	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos
Participantes	6	(a) Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes (b) Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición Estudios de casos y controles: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso
Variables	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos
Fuentes de datos/medidas	8*	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral
Variables cuantitativas	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué
Métodos estadísticos	12	(a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión (b) Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones (c) Explique el tratamiento de los datos ausentes (<i>missing data</i>) (d) Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo (e) Describa los análisis de sensibilidad
Resultados		
Participantes	13*	(a) Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados (b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase (c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14*	(a) Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión (b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés (c) Estudios de cohortes: resuma el período de seguimiento (p. ej., promedio y total)
Datos de las variables de resultado	15*	Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición
Resultados principales	16	Estudios transversales: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen (a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos (b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos (c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante
Otros análisis	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)
Discusión		
Resultados clave	18	Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo
Interpretación	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes
Generabilidad	21	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)
Otra información		
Financiación	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo

Nota. Se ha publicado un artículo que explica y detalla la elaboración de cada punto de la lista, y ofrece el contexto metodológico y ejemplos reales de comunicación transparente 18,20: La lista de puntos STROBE se debe utilizar preferiblemente junto con ese artículo (gratuito en las páginas web de la revista PLOS Medicina [<http://www.plosmedicine.org/>]. Annals of Internal Medicine (<http://annals.org/> y Epidemiology [<http://www.epidem.com/>]). Tomado de: Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales, por Von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., & Vandenbroucke, J. P. (2008)., Revista española de salud pública, 82, 251-259.

Anexo 4.

Matriz de levantamiento de artículos no seleccionados.

Registro de artículos no seleccionados						
Nº artículo	Fuente de Información	Tipo de base de datos Revista	URL o DOI	Año	Título del artículo	Argumento de exclusión del artículo
1	Secundaria	Ebsco	https://webebsco.puce.elogim.com/ehost/detail/detail?vid=0&sid=71ac99dd-b5c9-45b7-ba14-0ce584862b32%40sessionmgr4006&bdata=Jmxhbmc9ZXMmc2l0ZT1laG9zdC1saXZl#AN=146903837&db=lth	2020	Early detection of left ventricular dysfunction in chronic myeloid leukemia patients receiving tyrosine kinase inhibitor (Imatinib): using global longitudinal strain.	El artículo no se encuentra dentro del rango establecido de cuartiles de investigación (índice de calidad).
2	Secundaria	Ebsco	https://webebsco.puce.elogim.com/ehost/detail/detail?vid=0&sid=8875f2fa-70ce-4a2e-b00f-21d115882fdf%40sdcv-sessmgr01&bdata=Jmxhbmc9ZXMmc2l0ZT1laG9zdC1saXZl#AN=145354592&db=lth	2020	Cambio de linaje de leucemia linfática aguda (LLA) a leucemia mieloide aguda (LMA): Reporte de un caso.	El artículo describe estudios realizados sobre el linaje en la leucemia, reporte de caso.
3	Secundaria	Ebsco	https://eds-s-ebscost.com.vpn.ucacue.edu.ec/eds/detail/detail?vid=0&sid=245fc3c5-d2c3-4371-9b5a-aa5975364607%40redis&bdata=Jmxhbmc9ZXMmc2l0ZT1lZHMtbG12ZQ%3d%3d#AN=edsgcl.646753738&db=edsgao	2020	Aberrant Bone Homeostasis in LMA Is Associated with Activated Oncogenic FLT3-Dependent Cytokine Networks	El artículo realiza estudios de homeostasis ósea aberrante en asociación de LMA Y FLT3

4	Secundaria	Ebsco	https://webebsco.puce.elogim.com/ehost/detail/detail?vid=0&sid=d653363e-1549-43c4-83b7-1dbdd0915a16%40sdc-v-sessmgr01&bdata=Jmxhbmc9ZXMmc210ZT1laG9zdC1saXZl#AN=33909614&db=mdc	2021	Analytical validation and performance characteristics of a 48-gene next-generation sequencing panel for detecting potentially actionable genomic alterations in myeloid neoplasms.	El artículo menciona la secuencia (NGS) de un método eficaz
5	Primaria	Artículo original	https://eds-s-ebSCOhost-com.vpn.ucacue.edu.ec/eds/detail/detail?vid=14&sid=03d0e5bb-9aa0-46c9-bcd0-ff45b8424b41%40redis&bdata=Jmxhbmc9ZXMmc210ZT1lZHMtbGl2ZQ%3d%3d#AN=edssjs.4A98AA07&db=edssjs	2020	The Prognostic Significance of the BIN1 and CCND2 Gene in Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia	El artículo relaciona los genes BIN1 y CCND2 altamente expresado en pacientes leucemia aguda mieloide como potenciales marcadores moleculares
6	Secundaria	Science Direct	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043466621000880	2021	Pathogenic and therapeutic roles of cytokines in acute myeloid leukemia	Es artículo de terapia dirigida con citocinas
7	Secundaria	Pubmed	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2473952920318255	2019	Serum Flt3 ligand is a biomarker of progenitor cell mass and prognosis in acute myeloid leukemia	El artículo analiza los inhibidores del FLT3
8	Secundaria	Pubmed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28516360/	2017	Gilteritinib, a FLT3/AXL inhibitor, shows antileukemic activity in mouse models of FLT3 mutated acute myeloid leukemia	El artículo estudia el inhibidor de FLT3 / AXL, gilteritinib, para bloquear FLT3
9	Primaria	Artículo original	https://www.nature.com/articles/modpathol201288.pdf?origin=ppub	2012	Clinical impact of change of FLT3 mutation status in acute myeloid leukemia patients	El artículo es un estudio clínico de impacto y de año pasado.

Anexo 5.

Matriz de Selección de Artículos.

Registro de información de artículos						
Nº artículo	Base de datos	Autor (es)	Fecha de publicación	Título	Palabras claves	Referencia bibliográfica (APA 7°) / doi
1	Science Direct	Jahn, N; Terzer, Tobias; , Eric; Dolnik, Anna; Cocciardi, Sylballe; Panina, Ekaterina; Corbacioglu, Andrea; Herzig Julia; Weber, Daniela; Anika; Katharina; Schröder, Thomas; Lübbert, Michael; Wellnitz, Dominique; Koller , Elisabeth; Schlenk, Richard F.; Gaidzik, Verena I.; Paschka, Peter; Rücker, Frank G.; Heuser, Michael; Thol, Felicitas; Ganser, Arnold; Benner, Axel; Döhner, Hartmut; Bullinger, Lars; Döhner, Konstanze	2020	Genomic heterogeneity in core-binding factor acute myeloid leukemia and its clinical implication	Leucemia aguda, citogenético, LMA, KIT	mieloide análisis FTL3, Thol, F.; Ganser, A.; Benner, A.; Döhner, H.; Bullinger, L. & Döhner K. (2020). <i>Genomic heterogeneity in core-binding factor acute myeloid leukemia and its clinical implication</i> , Revista blood advances; 4(24): 6342-6352. Doi: doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002673
2	Science Direct	Döhner, Konstanze; Thiede, Christian; Jahn, Nikolaus; Panina, Ekaterina; Gambietz, Agnes; Larson, Richard A.;	2020	Impact of NPM1/FLT3-ITD genotypes defined by the 2017 European LeukemiaNet in patients	Leucemia aguda, citogenético,	mieloide análisis Döhner, K.; Thiede, C.; Jahn, N.; Panina, E.; Gambietz, A.;

		Prior, Thomas W.; Marcucci, Guido; Jones, Dan; Krauter, Jürgen; Heuser, Michael; Voso, Maria Teresa; Ottone, Tiziana; Nomdedeu, Josep F.; Mandrekar, Sumithra J.; Klisovic, Rebecca B.; Wei, Andrew H.; Sierra, Jorge; Sanz, Miguel A.; Brandwein, Joseph M.; Witte, Theo de; Jansen, Joop H.; Niederwieser, Dietger; Appelbaum, Frederick R.; Medeiros; Bruno C.; Tallman, Martin S.; Schlenk, Richard F.; Ganser, Arnold; Serve, Hubert; Ehninger, Gerhard; Amadori, Sergio; Gathmann, Insa; Benner, Axel; Pallaud, Celine; Stone, Richard M.; Döhner, Hartmut; Bloomfield, Clara D.		with acute myeloid leukemia	NPM1/FLT3-ITD, FLT3-ITD LMA.	Larson, R.A.; Prior, T.W.; Marcucci, G.; Jones, D.; Krauter, J.; Heuser, M.; Voso, M.T.; Ottone, T.; Nomdedeu, J.F.; Mandrekar, S.J.; Klisovic, R.B.; Wei, A.H.; Sierra, J.; Sanz, M. A.; Brandwein, J.M.; Witte, T.; Jansen, J.H.; Niederwieser, D.; Appelbaum, F.R.; Medeiros; B.C.; Tallman, M.S.; Schlenk, R.F.; Ganser, A.; Serve, H.; Ehninger, G.; Amadori, S; Gathmann, I; Benner, A.; Pallaud, C.; Stone, R.M.; Döhner, H. & Bloomfield, C.D. (2021). <i>Impact of NPM1/FLT3-ITD genotypes defined by the 2017 European LeukemiaNet in patients with acute myeloid leukemia</i> , <i>Revista blood</i> ; 135(5): 371-380.
3	Science Direct	Schmalbrock, Laura K.; Dolnik, Anna; Cocciardi, Sibylle; Strang, Eric; Theis, Frauke; Jahn, Nikolaus;	2021	Clonal evolution of acute myeloid leukemia with FLT3-ITD mutation	Leucemia, agudas, mieloides, supervivencia, pacientes.	Schmalbrock, L.K.; Dolnik, A.; Cocciardi, S.; Strang, E.; Theis, F.; Jahn, N.; Panina, E.; Blatte, T.J.; Herzig, J.;

Doi:
doi.org/10.1182/blood.2019002697

		Panina, Ekaterina; Blatte, Tamara J.; Herzig, Julia; Skambraks, Sabrina; Rucker, Frank G.; Gaidzik, Verena I.; Paschka, Peter; Fiedler, Walter; Salih, Helmut R.; Wulf, Gerald; Schroeder, Thomas; Lubbert, Michael; Schlenk, Richard F.; Thol, Felicitas; Heuser, Michael Larson, Richard A.; Ganser, Arnold; Stunnenberg, Hendrik G.; Minucci, Saverio; Stone, Richard M.; Bloomfield, Clara D.; Dohner, Hartmut; Dohner, Konstanze; Bullinge, Lars.		under treatment with midostaurin		Skambraks, S.; Rucker, F.G.; Gaidzik, V.I.; Paschka, P.; Fiedler, W.; Salih, H.R.; Wulf, G.; Schroeder, T.; Lubbert, M.; Schlenk, R.F.; Thol, F.; Heuser, M.; Larson, R.A.; Ganser, A.; Stunnenberg, H.G.; Minucci, S.; Stone, R.M.; Bloomfield, C.D.; Dohner, H.; Dohner, K.; & Bullinge, L. (2021). <i>Clonal evolution of acute myeloid leukemia with FLT3-ITD mutation under treatment with midostaurin</i> , Revista blood; 137(22): 3093-3104. Doi: doi.org/10.1182/blood.2020007626
4	Taylor & Francis Online	Xiao Chen, Han Zhu, Chun Qiao, Sishu Zhao, Lu Liu, Yan Wang, Huimin Jin, Sixuan Qian, Yujie Wu	2021	Next-generation sequencing reveals gene mutations landscape and clonal evolution in patients with acute myeloid leukemia	Leucemia mieloide aguda, secuenciación de próxima generación, mutaciones genéticas, evolución clonal, análisis multivariante, factores pronósticos, citogenética de riesgo,	Chen, Xiao; Zhu, Han; Qiao, Chun; Zhao, Sishu; Liu, Lu; Wang, Yan; Jin, Huimin; Qian, Sixuan & Wu, Yujie. (2021). <i>Next-generation sequencing reveals gene mutations landscape and clonal evolution in patients with acute myeloid leukemia</i> ,

					enfoques terapéuticos dirigidos	Hematology; 26(1): 111-122. Doi: doi.org/10.1080/16078454.2020.1858610
5	ProQuest	Bianhong Wang, Yangyang Liu, Guangyuan Hou, Lili Wang, Na Lv, Yuanyuan Xu, Yihan Xu, Xiuli Wang, Zhaoling Xuan, Yu Jing, Honghua Li, Xiangshu Jin, Deng enfermo, Li Wang, Xiaoning Gao, Liping Dou, Junbin Liang, Chongjian Chen, Yonghui Li, y Li Yu	2016	Mutational spectrum and risk stratification of intermediate-risk acute myeloid leukemia patients based on next-generation sequencing	Transplante de células hematopoyéticas, leucemia mielógena aguda, leukemianet europeo, quimioterapia, administración, expresión, remisión, LMA	Wang, B., Liu, Y., Hou, G., Wang, L., Lv, N., Xu, Y., ... & Yu, L. (2016). Mutational spectrum and risk stratification of intermediate-risk acute myeloid leukemia patients based on next-generation sequencing. <i>Oncotarget</i> , 7(22), 32065 Doi: 10.18632/oncotarget.7028
6	ProQuest	Gaál, Zsuzsanna; Jakab, Zsuzsanna; Kárai, Bettina; Ujfalusi, Anikó; Petrás, Miklós; Kállay, Krisztián; Kelemen, Ágnes; Simon, Réka; Kriván, Gergely; Kovács, Gábor T; Csongor, Kiss; Szegedi, István	2021	Recent Advances in the Management of Pediatric Acute Myeloid Leukemia—Report of the Hungarian Pediatric Oncology-Hematology Group	Leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, translocaciones.	Gaál, Z.; Jakab, Z.; Kárai, B.; Ujfalusi, A.; Petrás, M.; Kállay, K.; Kelemen, Á.; Simon, R.; Kriván, G.; Kovács, G.T.; Csongor, K. & Szegedi, I. <i>Recent Advances in the Management of Pediatric Acute Myeloid Leukemia—Report of the Hungarian Pediatric Oncology-</i>

						<i>Hematology Group. Cancers (Basel); 13(20):5078</i>
						Doi: 10.3390/cancers13205078
7	Taylor & Francis Online	Hu, Xiaoli; Chen, Fangyuan	2019	Targeting on glycosylation of mutant FLT3 in acute myeloid leukemia	FTL3, mutante, glicosilación, retículo endoplásmico, terapia, LMA, pronóstico, vía de señal	<i>Hu, X. & Chen, F. (2019). Targeting on glycosylation of mutant FLT3 in acute myeloid leukemia, Hematology; 24(1): 651-660.</i> Doi: doi.org/10.1080/16078454.2019.1666219
8	Taylor & Francis Online	Patnaik, Mrinal M.	2018	The importance of FLT3 mutational analysis in acute myeloid leukemia	LMA, prueba FTL3, pronóstico, marcador predictivo, inhibidor de tirosina quinasa flt3	<i>Patnaik, M. M. (2018). The importance of FLT3 mutational analysis in acute myeloid leukemia. Leukemia & lymphoma, 59(10), 2273-2286.</i> Doi: doi.org/10.1080/10428194.2017.1399312

Anexo 6.

Matriz de recolección de la información final.

No.	Título del artículo	Importancia	Factores pronósticos	Mutaciones del oncogén	Métodos de pruebas
1	Genomic heterogeneity in core-binding factor acute myeloid leukemia and its clinical implication	Las aberraciones en FLT3 se adquieren en estadios leucémicos más tardíos. FLT3 tiene múltiples variantes del mismo gen y sugiere clones concurrentes.	Factores pronósticos favorables. Factores pronósticos adversos	FLT3-ITD 5% t (8;21) 3% inv (16)	Estudios de secuenciación genética. PCR Técnicas de bandedo cromosómico.
2	Impact of NPM1/FLT3-ITD genotypes defined by the 2017 European LeukemiaNet in patients with acute myeloid leukemia	Los pacientes con FLT3 -ITD AR alto tienen recuentos altos de WBC de blastos medulares. Existe la necesidad de una mayor armonización y estandarización de las pruebas. FLT3 -ITD con NPM1 mut concurrente eran mujeres y tenían un cariotipo normal.	Factores pronósticos favorables. Factores pronósticos intermedios. Factores pronósticos adversos.	FTL3-ITD FLT3-TKD	PCR combinada con electroforesis capilar.
3	Clonal evolution of acute myeloid leukemia with FLT3-ITD mutation under treatment with midostaurin	La acumulación de alteraciones genéticas es un mecanismo común en la evolución clonal de la LMA. Las mutaciones activadoras en FLT3 se pueden tratar con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI). Los TKI mejora significativamente la SG y SLR en pacientes de 18 a 59 años con leucemia mieloide aguda con mutación en FLT3. Fracaso del tratamiento: incumplimiento o mala farmacocinética, niveles inadecuados del fármaco.	Factores pronósticos adversos.	FLT3-ITD Mutaciones puntuales (D835, F691 y N676). Mutaciones en WT1.	Secuenciación de próxima generación. -Secuenciación del exoma completo. Reacción en cadena de la polimerasa basada en ADN genómico (ADNg) seguidas de electroforesis capilar. Reacción en cadena de la

				polimerasa en tiempo real.	
4	Next-generation sequencing reveals gene mutations landscape and clonal evolution in patients with acute myeloid leukemia	<p>La mutación FLT3 -ITD se asoció con pacientes masculinos, recuentos altos de glóbulos blancos y porcentaje de blastos medulares.</p> <p>FLT3 -ITD carecen de expresión tanto de CD34 como de HLA-DR.</p> <p>Diversidad genética-heterogeneidad genética.</p> <p>Mutaciones en FLT3, involucrados en las vías de señalización estuvieron presentes con la VAF media más baja, lo que indica que son eventos posteriores y existen solo en la subpoblación de células madre de la leucemia durante el curso de la LMA.</p> <p>Algunas alteraciones genéticas pueden ser marcadores de pronóstico en la LMA y son invaluable en la estratificación del riesgo y guían los enfoques de la terapia.</p>	<p>Factores pronósticos favorables.</p> <p>Factores pronósticos intermedios.</p> <p>Factores pronósticos adversos.</p>	<p>FLT3-ITD.</p> <p>Combinaciones entre FLT3-ITD y NPM1.</p> <p>Combinaciones de pares FLT3-ITD y DNMT3A.</p> <p>Exclusividad mutua entre TP53 y FLT3-ITD.</p>	<p>Secuenciación de próxima generación.</p> <p>Citogenética.</p> <p>Citometría de flujo.</p>
		<p>El riesgo intermedio tiene una heterogeneidad clínica significativa.</p> <p>Los avances en la identificación de alteraciones genéticas pronósticas han facilitado una estratificación de riesgo más detallada.</p> <p>La detección de mutaciones para un panel de genes es biológicamente significativa, debido a que las células tumorales albergan cientos de genes mutados y múltiples mutaciones que a menudo ocurren de manera concomitante.</p> <p>Todos los pacientes pertenecen al grupo de riesgo intermedio y podría estar relacionado con factores raciales.</p> <p>En la LMA de riesgo intermedio las células tumorales comprendían más del 20% de la muestra.</p>	<p>Factores pronósticos intermedios.</p> <p>Factores pronósticos adversos.</p>	<p>FLT3-ITD</p> <p>Mutaciones genéticas múltiples combinadas</p> <p>Entre NPM1 FLT3-ITD y DNMT3A</p>	<p>Secuenciación de próxima generación.</p>

		<p>FLT3-ITD se asoció con un alto recuento alto de leucocitos periféricos y número de células blásticas de la médula ósea.</p> <p>El logro de RC después de la terapia de inducción se ha aceptado como una condición previa para la supervivencia a largo plazo. Si no se logra una RC después de la terapia de inducción, la posible mortalidad de la LMA puede alcanzar el 75 % en el plazo de un año.</p>			
					<p>Citometría de flujo.</p> <p>Hibridación fluorescente in situ (FISH).</p> <p>Reacción en cadena de la polimerasa basada en ADN genómico (ADNg).</p> <p>*PCR marcadas con fluorescencia mediante electroforesis capilar</p>
6	<p>Recent Advances in the Management of Pediatric Acute Myeloid Leukemia—Report of the Hungarian Pediatric Oncology-Hematology Group</p>	<p>La aplicación de pautas diagnósticas y terapéuticas contemporáneas, apoyo avanzado y mayor eficacia del trasplante de células madre hematopoyéticas registra una mejora en la supervivencia libre de recaídas y la supervivencia global.</p>	<p>No se hizo una evaluación exhaustiva acerca de los factores pronósticos del FLT3.</p>	<p>FLT3-ITD FLT3-ITD (wt)</p>	
7	<p>Targeting on glycosylation of mutant FLT3 in acute myeloid leukemia</p>	<p>El gen FLT3 expresado solo en células progenitoras CD34+ en la médula ósea está ubicado en el cromosoma 13q12 que codifica la proteína FLT3. Todas las mutaciones pueden conducir a la dimerización y autofosforilación continua de FLT3 sin unión al ligando, lo que conduce a una proliferación celular infinita.</p>	<p>Factores pronósticos adversos.</p>	<p>FLT3 -ITD -JMD-ITD -TKD-ITD FLT3 -TKD -D835 -ile836del</p>	<p>No se hizo una evolución exhaustiva acerca de los métodos</p>

	<p>La alta expresión del FLT3 de tipo salvaje generalmente se auto activa en pacientes con AML para inducir la activación anormal de las vías de señalización posteriores que promueven la proliferación de células leucémicas.</p> <p>La recaída de la enfermedad es un evento común en pacientes con LMA FLT3 – ITD mutante.</p> <p>La unión de FLT3 a FL puede conducir a la dimerización, autofosforilación y activación del receptor.</p>		<p>-ile836 (met+arg)</p> <p>FLT3-JMD</p>	
8	<p>The importance of FLT3 mutational analysis in acute myeloid leukemia</p> <p>FLT3 miembro de la familia de la tirosina quinasa III se expresa en el 90% de los blastos leucémicos de pacientes con LMA.</p> <p>Las pruebas de FLT3 deben estar disponibles dentro de las 48 a 72 horas posteriores al diagnóstico inicial de LMA para que la terapia dirigida pueda iniciarse de manera oportuna.</p> <p>Las pruebas de FLT3 seguirán siendo un determinante pronóstico importante y pueden guiar las decisiones terapéuticas.</p> <p>A pesar de su importancia como marcador de pronóstico, FLT3-ITD se consideró durante mucho tiempo como un marcador inadecuado para la monitorización de la EMR debido a la heterogeneidad de paciente a paciente</p>	<p>Factores pronósticos favorables.</p> <p>Factores pronósticos intermedios.</p> <p>Factores pronósticos adversos.</p>	<p>FLT3 ITD</p> <p>FLT3 TKD</p> <p>Mutaciones puntuales dentro del bucle de activación D835, I836 e Y842.</p> <p>-TKD1 -TKD2</p>	<p>Reacción en cadena de la polimerasa, marcados con fluorescencia</p> <p>Secuenciación del genoma completo.</p> <p>-Secuenciación del exoma completo</p> <p>-Secuenciación de última generación dirigida por multiplexación.</p> <p>Cariógeno</p> <p>PCR cuantitativa en tiempo real</p>