

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Escuela de Medicina

IMPACTO DE LA PRUEBA QTPCR EN TIEMPO REAL EN EL SEGUIMIENTO DE LOS  
PACIENTES EN TRATAMIENTO PARA LEUCEMIA MIELOCITICA CRONICA EN EL  
INSTITUTO ONCOLOGICO DOCTOR HERIBERTO PIETER AGOSTO 2016 – ENERO  
2017



Proyecto de grado presentado por Dionis Jesús González Musseb y Jadiel Nova  
Vásquez para la obtención del grado de:  
**DOCTOR EN MEDICINA**

Distrito Nacional: 2016 - 2017

## CONTENIDO

Agradecimiento

Dedicatoria

Resumen

Abstract

I. Introducción. . . . .	13
I.1. Antecedentes. . . . .	14
I.2. Justificación. . . . .	17
II. Planteamiento del problema. . . . .	18
III. Objetivos. . . . .	19
III.1. Generales. . . . .	19
III.2. Específicos. . . . .	19
IV. Marco teórico. . . . .	20
IV.1. PCR. . . . .	20
IV.1.1. Historia. . . . .	20
IV.1.2. Definición. . . . .	22
IV.1.3. Funcionamiento. . . . .	23
IV.1.4. Elementos para la práctica de la reacción. . . . .	24
IV.1.4.1. Solución Amortiguadora. . . . .	24
IV.1.4.2. Magnesio. . . . .	25
IV.1.4.3. Desoxirribonucleosidos trifosfatados. . . . .	25
IV.1.4.4. Cebadores e Iniciadores. . . . .	25
IV.1.4.5. Enzimas. . . . .	26
IV.1.4.6. ADN. . . . .	27
IV.1.4.7. Agua. . . . .	27
IV.1.5. Etapas de un ciclo de reacción. . . . .	27
IV.1.5.1. Desnaturalización. . . . .	28
IV.1.5.2. Alineamiento. . . . .	28
IV.1.5.3. Extensión. . . . .	29

IV.1.6. Naturaleza exponencial de los ciclos. . . . .	29
IV.1.7. Evolución de la técnica. . . . .	30
IV.1.8. Tipos de PCR. . . . .	30
IV.1.8.1. Multiplex PCR. . . . .	30
IV.1.8.2. PCR Anidada. . . . .	31
IV.1.8.3. PCR transcriptasa inversa. . . . .	31
IV.1.8.4. PCR Semicuantitativa. . . . .	31
IV.1.8.5. PCR en tiempo real. . . . .	32
IV.1.9. Aplicaciones. . . . .	33
IV.1.9.1. Hepatitis. . . . .	33
IV.1.9.1.1. Hepatitis B. . . . .	33
IV.1.9.1.2. Hepatitis C. . . . .	33
IV.1.9.2. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) . . . . .	34
IV.1.9.3. Infección por Citomegalovirus. . . . .	35
IV.1.9.4. Tuberculosis. . . . .	35
IV.1.9.5. Infección por Chlamydia Trachomatis. . . . .	36
IV.1.9.6. Infección por virus del papiloma humano (HPV) . . . . .	36
IV.1.9.7. Tipaje de los genes de las moléculas HLA de clase II. . . . .	36
IV.1.9.8. Enfermedades Infecciosas. . . . .	38
IV.1.9.9. Diagnóstico del cáncer. . . . .	38
IV.1.9.10. Diagnóstico de enfermedades genéticas. . . . .	38
IV.1.10. Diagnóstico de enfermedades hereditarias. . . . .	39
IV.1.11. Diagnóstico de enfermedades Oncológicas. . . . .	39
IV.1.12. Diagnóstico Prenatal. . . . .	39
IV.1.13. Detección de enfermedades infecciosas. . . . .	40
IV.1.14. Biotecnología y ciencias agropecuarias. . . . .	41
IV.2. Leucemia. . . . .	41
IV.2.1. Clasificación de la leucemia. . . . .	41
IV.2.2. Historia de la leucemia . . . . .	42
IV.2.3. Definición. . . . .	43

IV. 2.4. Epidemiología. . . . .	43
IV. 2.4.1. Epidemiología molecular. . . . .	44
IV. 2.5. Etiología. . . . .	44
IV. 2.6. Fisiopatología. . . . .	45
IV. 2.7. Clasificación de la leucemia crónica. . . . .	46
IV. 2.7.1. LLC. . . . .	46
IV. 2.7.2. LMC. . . . .	47
IV. 2.8. Leucemia mieloide. . . . .	48
IV. 2.8.1. Introducción. . . . .	48
IV. 2.8.2. Epidemiología. . . . .	48
IV. 2.8.3. Citogenética. . . . .	48
IV. 2.8.4. Características clínicas e historia natural. . . . .	49
IV. 2.8.5. Diagnóstico y trabajo clínico inicial. . . . .	50
IV. 2.8.5.1. Medula Ósea. . . . .	51
IV. 2.8.5.2. Citogenética. . . . .	51
IV. 2.8.5.3. Diagnóstico diferencial. . . . .	51
IV. 2.8.5.4. Curso Clínico. . . . .	52
IV. 2.8.5.4.1. Evolución de las fases acelerada y blastica. . . . .	52
IV. 2.8.6. Características de laboratorio. . . . .	54
IV. 2.8.7. Pronostico. . . . .	55
IV.2.8.7.1. Cromosoma Philadelphia. . . . .	56
IV.2.8.7.2. Sistema de puntuación de pronóstico para la LMC. . . . .	56
IV. 2.8.8. Respuesta y evaluación de enfermedad mínima residual. . . . .	56
IV. 2.8.9. Terapia. . . . .	57
IV. 2.8.9.1. Terapia sin trasplante. . . . .	57
IV. 2.8.9.1.2. Inhibidores de la tirosin quinasa. . . . .	58
IV. 2.8.9.1.2.1. Imatinib. . . . .	58
IV. 2.8.9.2. Resistencia al imatinib. . . . .	60
IV. 2.8.10. Opciones de tratamiento después de la falla de imatinib . . . . .	62
IV. 2.8.10.1 Dasatinib. . . . .	62
IV. 2.8.10.2. Nilotinib. . . . .	64

IV. 2.8.10.3. Bosutinib . . . . .	65
IV. 2.8.10.4. Ponatinib . . . . .	66
IV. 2.8.11. Otros inhibidores de la multikinasa. . . . .	66
IV. 2.8.12. Combinaciones de imatinib con otros agentes en terapia de primera línea para LMC. . . . .	68
IV. 2.8.13. Inhibidores de la no tirosina quinasa. . . . .	69
IV. 2.8.14. Definición de la respuesta a los inhibidores de tirosin quinasa. . . . .	70
IV. 2.8.15. Trasplante de células madre. . . . .	70
IV. 2.8.16. Recomendaciones para tratamiento. . . . .	72
IV. 2.8.16.1. Fase crónica. . . . .	72
IV. 2.8.16.2. Fases Acelerada y de blastos. . . . .	73
IV. 2.8.16.3. Indicaciones futuras. . . . .	73
V. Operacionalización de las variables. . . . .	74
VI. Material y métodos. . . . .	75
VI.1. Tipo de estudio. . . . .	75
VI.2. Área de estudio. . . . .	75
VI.3. Universo. . . . .	75
VI.4. Muestra. . . . .	75
VI.5. Criterios. . . . .	75
VI.5.1. De inclusión. . . . .	75
VI.5.2. De exclusión. . . . .	76
VI.6. Instrumento de recolección de la información. . . . .	76
VI.7. Procedimiento. . . . .	76
VI.8. Tabulación. . . . .	76
VI.9. Análisis. . . . .	76
VI.10. Aspectos éticos. . . . .	77
VII. Resultados. . . . .	78
VIII. Discusión. . . . .	111
IX. Conclusión. . . . .	115
X. Recomendaciones. . . . .	116

XI. Referencias. . . . .	117
XII. Anexos. . . . .	121
XII.1. Cronograma. . . . .	121
XII.2. Instrumento de recolección de la información. . . . .	122
XII.3. Costos y recursos. . . . .	123
XII.4. Evaluación. . . . .	124

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, por darme la oportunidad de estar hoy donde estoy, intercediendo siempre para que pueda lograr mis objetivos, por darme fuerza en los momentos más difíciles para continuar adelante y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte durante toda mi vida.

A mi madre Paulina Musseb, por ser el pilar fundamental en mi vida, mi principal fuente de inspiración y admiración, por ese infinito amor que me demuestras cada día, por tu incondicional apoyo, pero sobre todo por hacerme sentir siempre que eres la mejor madre de todas, gracias por darme buenos valores como ser humano y una profesión para mi futuro, todo te lo debo a ti.

A Rosmary Paulino, por siempre estar presente para mí, por tu comprensión, paciencia, y amor que me demuestras.

A mi hija Paula Marie, por ser la luz de mis ojos.

A mi padre Nelson (QEPD) y mi Abuela Andrea, por dar lo mejor de ustedes para que todo esto fuera posible.

A mis tíos, Miguelina, Siria, Rita, Cristian, Heriberto, Jesús y Carlos, por preocuparse y aportar a mi formación.

A mis primos, Miguel, Elvis, Dayra, Junior, Christopher, por ayudarme en todo momento.

A mis mejores amigos Jorge Beltré y Ana de la Cruz, por su paciencia, tolerancia y por toda la ayuda desinteresada que me han brindado siempre.

A mi amigo y compañero de tesis, por compartir ideas conmigo y darme la oportunidad de poder realizar juntos este trabajo.

A las Dras. Michelle Méndez y Tamayra Cumba por siempre estar pendiente de mí, apoyándome, brindándome su amistad y aconsejándome siempre a dar lo mejor de mí.

A mis amigos, Alberto Morales, Freddy Sánchez, Anel Santos y Luz López, por toda la ayuda y amistad sincera que he recibido de ustedes.

A mis asesores, La Dra. Rosa Vasallo y Rubén Darío Pimentel, por creer en nuestro estudio y ayudarnos con sus correcciones y aportes a realizar este trabajo.

Dionis J. González Musseb.

A Dios por permitirme llegar hasta donde he llegado hoy, por proveer siempre lo necesario para que pudiera lograr cada una de mis metas, por siempre darme razones para nunca rendirme y seguir adelante, por poner en mi camino personas de las cuales siempre tuve cosas que aprender y por hacer que la realización de este trabajo fuera posible.

A mis padres, Ignacio Nova y Ramona Vásquez, por ser mi ejemplo a seguir, por siempre brindarme ese apoyo incondicional que ha sido fundamental en mi vida, por cada día motivarme a ser mejor que el día anterior, por incentivar me a siempre dar lo mejor de mí y nunca rendirme, pero sobre todo por siempre mostrarme ese amor sincero sin importar la situación ni el momento, gracias por hacer posible que tuviera una profesión, sin ustedes no hubiese hecho.

A mi hermana Lisania Nova y primos Carlos Vásquez, Raysa Almonte y Christopher Almonte, por también ser mis amigos, y haber sido de gran ayuda durante esta carrera.

A Simone Batista por brindarme su amor desinteresado, y siempre estar ahí sin importar la hora, el momento o el lugar.

A mis mejores amigos, Christopher López, Eddy Yará y Ana Mercedes por su constante apoyo, amistad sincera, y por siempre haber estado ahí cuando he necesitado un amigo.

A mi buen amigo y compañero de tesis Dionis González, por darme la oportunidad de realizar esta investigación junto a él y por brindarme una sincera amistad.

A mis amigos, Patricia Rosado, Yessi Alcántara, José Silverio y Josué Nova por su amistad sincera y desinteresada en todo momento.

A la familia Villaman por sus buenos consejos, lecciones de vida y sobre todo por brindarme un amor puro y sincero.

A mis asesores, La Dra. Rosa Vasallo Veras y el Dr. Rubén Darío Pimentel por confiar en nosotros con este estudio y siempre mostrarnos su apoyo, sobre todo por dedicarnos parte de su tiempo para ayudarnos con sus correcciones y aportes.

A la Dra. Tamayra Cumba por sus enseñanzas, que fueron de gran motivación para la realización de este estudio.

Jadiel Nova Vásquez

## **DEDICATORIA.**

Se lo dedico a todas las personas el cual esté interesado en dicho tema y le pueda ser útil este estudio.

Dionis J. González Musseb

Dedico este trabajo a todas las personas que le pueda servir de ayuda para aplicarlo en su área profesional y también para aquellos que les pueda servir de punto de partida para realizar otras investigaciones; con el fin de que todo el que lo lea pueda ver algo positivo en él.

Jadiel Nova Vásquez

## **RESUMEN**

Se presentó un estudio observacional, descriptivo y transversal, de recolección prospectiva que se llevó a cabo en el instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter (IOHP), Santo Domingo, República Dominicana.

El universo estuvo conformado por 10 pacientes, que fueron los pacientes a los que tuvimos acceso con diagnóstico de leucemia mielocítica crónica que asistían al IOHP con fines de realizarse la prueba de QTPCR durante el periodo de agosto del 2016 hasta enero del 2017.

De los 10 pacientes, 6 procedían de Santo Domingo, el resto era procedente de, Azua, Bani, Barahona y Hato Mayor. De los 10 pacientes, 4 pertenecían al sexo masculino, donde el menor tenía 11 años y el mayor tenía 43 años; por otro lado, 6 pacientes pertenecían al sexo femenino donde el menor tenía 16 años y el mayor tenía 49 años.

En este estudio se destacó que la fatiga fue la manifestación clínica que más predominó en los pacientes. Todos los pacientes tenían diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica, a los cuales se les realizó un breve interrogatorio acompañado de, hemograma, química sanguínea y la prueba QTPCR, lo cual fue la base de los resultados obtenidos.

Un total de 8 pacientes estaba siendo tratado con imatinib y un total de 2 pacientes con hidroxiurea. De los 8 pacientes tratados con imatinib, 3 pacientes mantenían niveles de QTPCR mayor de 10 por ciento en la primera evaluación, y niveles entre 1 y 10 por ciento en la segunda evaluación, este fue el cambio más significativo reflejado en esta investigación, llegando a alcanzar una respuesta al tratamiento optima solo 1 de estos 3 pacientes. Los 2 pacientes que se encontraban en tratamiento con hidroxiurea no reportaron disminución significativa en los niveles de QTPCR en la segunda evaluación.

Se reflejaron cambios en los niveles de QTPCR en el 100 por ciento de los pacientes, aunque solo en 30 por ciento de estos se evidencio un cambio significativo.

**Palabras claves:** BCR-ABL, Leucemia, QTPCR, hidroxiurea, imatinib

## **ABSTRACT**

The analysis of hematological malignancies has been associated with the molecular analysis of chromosomal abnormalities, which highlights that there are rearrangements of genes involved in these pathologies. The polymerase chain reaction (PCR) is a tool used to detect the genetic affections in these cases, which allows us to carry out a better follow-up of these diseases. In chronic myeloid leukemia, a t (9; 22) (q34; q11) translocation is highlighted, and this results in a gene called BCR-ABL. Real-time PCR detects the BCR-ABL gene, which helps us to effectively monitor these patients.

We report the results of 10 patients diagnosed with chronic myeloid leukemia, who attended IOHP (Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter) with the purpose of being monitored with QTPCR, this was performed between August 2016 and January 2017.

Out of the 10 patients, 6 resided in Santo Domingo, the rest of them resided in Azua, Bani, Barahona and Hato Mayor. 4 of them were male, where the youngest was 11 years old and the oldest was 43 years old; and 6 patients were female where the youngest was 16 years old and the oldest was 49 years old.

In this study, it was emphasized that fatigue was the most common clinical manifestation in between the 10 patients. All patients were diagnosed with Chronic Myeloid Leukemia, to whom it was performed a brief interrogation, accompanied by blood count, blood chemistry test and the QTPCR.

8 patients were treated with imatinib and 2 patients were treated with hydroxyurea. 3 out of the 8 patients treated with imatinib had QTPCR levels above 10 percent on the first evaluation, and between 1 and 10 percent on the second evaluation, this was the most significant change reflected in this study, but only 1 out of these 3 patients presented an optimal treatment response. The 2 patients who were treated with hydroxyurea, did not report any significant variation on their QTPCR levels in the second evaluation.

Changes in QTPCR levels were reflected in 100 percent of the patients, although only 30 percent of these patients showed significant changes.

**Keywords:** BCR-ABL, hematological, QTPCR, hydroxyurea, imatinib