

Universidad San Francisco de Quito USFQ

Colegio de Posgrados

**Condición clínica y progresión de enfermedad de pacientes ecuatorianos
adultos con tumores gliales, con y sin mutaciones en el gen IDH**

Luis Alfredo Llerena Ruiz, Md

**Dr. Fabricio González Andrade, MD, PhD.
Director de Trabajo de Titulación**

Trabajo de titulación de posgrado presentado como requisito
para la obtención del título de especialista en Neurocirugía

Quito, 12 septiembre 2021

Universidad San Francisco de Quito USFQ

Colegio de Posgrados

Hoja de aprobación de trabajo de titulación

**Condición clínica y progresión de enfermedad de pacientes ecuatorianos
adultos con tumores gliales, con y sin mutaciones en el gen IDH**

Luis Alfredo Llerena Ruiz

Nombre del Director del Programa: Dr. Julio Enríquez Viteri, MD.
Título académico: Director del programa de postgrado en
especialización en neurocirugía
Director del programa de: Escuela de especialidades médicas,
Colegio de ciencias de la Salud, USFQ

Nombre del Decano del colegio Académico: Edison Iván Cevallos Miranda, MD
Título académico: Director Académico de la Escuela
Decano del Colegio: de Especialidades Médicas, USFQ

Nombre del Decano del Colegio de Posgrados: Hugo Demetrio Burgos Yanez, PhD
Título académico: Decano del Colegio de Posgrados, USFQ

Quito, 12 septiembre 2021

© Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Educación Superior del Ecuador.

Nombre del estudiante: Luis Alfredo Llerena Ruiz

Código de estudiante: 00140400

C.I.: 1803809183

Lugar y fecha: Quito, 12 septiembre 2021

Aclaración para publicación

Nota: El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETheses>.

Unpublished document

Note: The following graduation project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETheses>.

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado a mi familia y todas las personas que me han apoyado a lo largo de toda la vida. A mi esposa Sandra que iniciamos nuestros sueños de formar una familia y ser profesionales hace 15 años, ser ese apoyo incondicional y por estar siempre a mi lado en los momentos más difíciles de mi vida junto con mis hijas Saori y Danna, son la mayor felicidad de mi vida; a mi abuelita Hortensia que es como mi madre de quien siempre recibí los mejores consejos, la confianza y el cariño; a mis padres Jorge y María de quien aprendí a luchar por ser quien realmente quieres ser en la vida; a mis tíos Solano, Olger que son como mis hermanos mayores que siempre han creído en mí y estuvieron pendientes en los momentos más difíciles de mi vida; a mis tías Carmelina, y Mery que son como mi segunda madre, gracias por esa confianza y esa virtud de consejos que me ha llegado a triunfar desde que inicie la escuela, el colegio, la carrera de medicina hasta que llegar a la especialidad. A mis hermanos Jorge, Galo y Kevin que supieron animarme y decirles que los sueños siempre se cumplen solo depende de uno mismo; a mis grande y eterno amigo Guido y mi tío Marcelo siempre les viviré agradecidos por su apoyo incondicional cuando empezaba la dura y difícil carrera de Medicina y ahora que soy especialista de Neurocirugía les mando un fuerte abrazo al cielo; a mis primas Mary, Soraya, Jessica y a toda mis familiares tías, tíos y primos que aunque lejos siempre han estado pendientes y velando por mí. Todos y cada uno son parte de este logro.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco de corazón al profesor Rezzio Renella quien me guio en los primeros pasos como residente de neurocirugía junto con la Dra. Laura Bottani quienes, con su sabiduría, paciencia, consejos y críticas constructivas, lograron formar un médico con carácter de vocación en el campo de la neurocirugía. Este logro de ser Neurocirujano es para usted profesor Renella que desde el cielo sabrá guiarme para siempre hacer el bien en el campo neuroquirurgico.

A mis profesores, todos los médicos, enfermeras y todo el personal de salud que conocí en todas las instituciones por las que tuve la oportunidad de pasar a lo largo de estos años, por todas sus enseñanzas.

A todas las personas que hicieron posible este postgrado.

RESUMEN

Objetivo:

Analizar la epidemiología y los hallazgos clínicos-radiológicos de los tumores gliales asociado a la mutación del gen IDH1/IDH2 y su supervivencia libre de progresión en pacientes ecuatorianos

Métodos:

Se realizó un estudio epidemiológico, descriptivo/observacional, transversal con dos cohortes de pacientes mestizos, recolectados en el Hospital Eugenio Espejo de Quito, Ecuador, entre mayo de 2017 y mayo de 2021, un total de 132 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión del diagnóstico de tumores gliales del sistema nervioso asociado al biomarcador molecular IDH. Se tomaron cambios en relación al biomarcador del gen IDH1/IDH2 sea mutante o no mutante para su seguimiento en relación al tratamiento adyuvante de oncología.

Resultados:

El grupo 1 con mutación se caracterizó por un 54,69% de mujeres con una edad media de 35 años que en el 51,56% de los casos presento crisis convulsivas. En el 75,9% de los casos disponían de una RM al momento del diagnóstico, mostrando la localización más frecuente en el lóbulo frontal derecho con el 29,69% y lóbulo frontal izquierdo con el 26,5% de los casos, el tratamiento de elección en la mayoría es la cirugía con el 64,06% casos se realizó la máxima resección quirúrgica, con un diagnóstico histopatológico del 43,75 % de glioblastoma seguido del 17,19% oligodendroglioma, con una mutación más frecuente en IDH1(R132H). El grupo 2 sin mutación se caracterizó por un 51,47% de hombres con una edad media de 35 años que en el 35,29% de los casos presento cefalea seguido con el 32,35% de crisis convulsivas. En el 77,94% de los casos disponían de una RM al momento del diagnóstico,

mostrando la localización más frecuente en el lóbulo frontal derecho con el 14,71% y lóbulo frontal izquierdo con el 22,0% de los casos, el tratamiento de elección en la mayoría es la cirugía con el 63,24% casos se realizó la máxima resección quirúrgica, con un diagnóstico histopatológico del 54,41 % de glioblastoma seguido del 17,65% astrocitoma difuso. Siendo estadísticamente significativo el ECOG 0 asintomático en ambos grupos durante los primeros 6 meses del tratamiento oncológico.

Conclusión

Existe menor riesgo de discapacidad en la escala de ECOG 0 en pacientes jóvenes con mutación en el gen IDH1/IDH2 asociándose con mayor supervivencia del 57% para el evento discapacidad. Los cuales tienen ventajas significativas en la supervivencia global y en la prolongación de la supervivencia libre de progresión. Siendo el principal objetivo de estas mutaciones actuar en el tratamiento de la quimioterapia ocasionando una mejor respuesta a los agentes alquilantes como la temozolamida.

Palabras clave (MESH): tumor cerebral, glioblastoma, astrocitoma cerebral del adulto, oligodendroglioma del adulto, isocitrato deshidrogenasa 1, isocitrato deshidrogenasa 2.

Abstract**Objective:**

To analyze the epidemiology and clinical-radiological findings of glial tumors associated with IDH1/IDH2 mutation and their progression-free survival in Ecuadorian patients.

Methods:

We performed an epidemiological, descriptive/observational, and cross-sectional study with two cohorts. Data from medical records were collected at Hospital Eugenio Espejo, Quito - Ecuador, between May 2017 and May 2021. The study includes a total of 132 patients meeting the diagnosis criteria of brain glioma. IDH1 / IDH2 gene mutation changes were taken as an adjuvant oncology treatment follow-up biomarker.

Outcomes:

The average age of the women (54,69%) in Group 1 (mutation) was 35 years and 51.56% debuted with seizures. MRI was available in 75.9% of the cases. The most frequent tumor location was the frontal lobe (right: 29.69%; left: 26.5%). Surgery was the first choice in most cases: 64.06% achieved gross total resection. Histopathology showed 43.75% glioblastoma followed by 17.19% oligodendroglioma; the most frequent mutation was IDH1 (R132H). In Group 2 (no mutation), men represented 51.47% (mean age of 35 years). They complained of headaches (35.29%) and seizures (32.35%). MRI was available in 77.94% of the cases by the diagnosis. The most frequent tumor location was the frontal lobe as well (right:14.71%; left 22.0%). Surgery was the first choice: 63.24% got gross total resection. Histopathology diagnosed 54.41% of glioblastoma followed by 17.65% diffuse astrocytoma; the most frequent mutation was IDH1 (R132H). The ECOG 0 score was statistically significant in both groups during the first 6-month follow-up.

Conclusion:

There is a lower risk of disability (ECOG 0 scale) in young patients with an IDH1/IDH2 gene mutation. Higher overall survival (57%) and better progression-free survival were reported in this group. The presence of these mutations improves the treatment response to alkylating agents such as temozolomide.

Keywords: brain tumor, glioblastoma, adult cerebral astrocytoma, adult oligodendroglioma, isocitrate deshydroganase 1, isocitrate deshydroganase 2.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	7
ABSTRACT	9
INTRODUCCIÓN	14
MÉTODOS	18
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIÓN	36
REFERENCIAS	37
ÍNDICE DE ANEXOS	42

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON TUMORES GLIALES POR GRUPO CON O SIN MUTACIÓN SEGÚN CARACTERÍSTICAS BASALES.....22

TABLA 2. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON TUMORES GLIALES POR GRUPO CON O SIN MUTACIÓN SEGÚN CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....23

TABLA 3. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON TUMORES GLIALES POR GRUPO CON O SIN MUTACIÓN SEGÚN TRATAMIENTO.....25

TABLA 4. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON TUMORES GLIALES POR GRUPO CON O SIN MUTACIÓN SEGÚN SEGUIMIENTO.....26

TABLA 5. RELACIÓN ENTRE DISCAPACIDAD Y PRESENCIA DE MUTACIÓN DE LOS PACIENTES CON TUMORES GLIALES..... 29

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. COMPARACIÓN DE DISCAPACIDAD (ECOG) POR GRUPO CON O SIN MUTACIÓN EN LOS DISTINTOS MOMENTOS DE SEGUIMIENTO..... 30

FIGURA 2. SUPERVIVENCIA PARA EL EVENTO DISCAPACIDAD POR GRUPO CON O SIN MUTACIÓN.....31

Introducción

Los gliomas son los tumores intracraneales primarios más comunes y representan el 81% de los tumores cerebrales malignos. Son un grupo heterogéneo de tumores cuya clasificación varía de acuerdo a su agresividad y genotipo de I a IV según la OMS. El tumor glial depende del origen astrocítico, oligodendroglial y ependimario. Las tasas de incidencia varían significativamente según el tipo histológico, la edad, diagnóstico, género, raza y país. Los Oligodendrogliomas y los oligoastrocitomas son más comunes en la edad de 35 a 44 años. Mientras los astrocitoma anaplásico y el glioblastoma aumentan en incidencia con la edad, alcanzando su punto máximo en el grupo de edad de 75 a 84 años. En general, los gliomas son más comunes en los hombres que las mujeres [1].

La mutación (IDH) es un evento temprano en la formación de algunos gliomas difusos y es el mecanismo mejor entendido de su desregulación epigenética. La reprogramación metabólica permite que los gliomas prosperen en microambientes hostiles como la hipoxia, la acidez y el agotamiento de nutrientes, que contribuyen a la iniciación, el mantenimiento y la resistencia al tratamiento del tumor. [2]. Tang y colaboradores describen que la adquisición de la mutación *IDH1* da como resultado la interrupción del equilibrio $\text{NADP}^+ / \text{NADPH}$ y una mayor demanda de metabolismo del glutatión [3]. En los gliomas, las mutaciones de IDH se detectan principalmente en tumores de grado II-III-IV de la OMS y representan un biomarcador importante con implicaciones diagnósticas, pronósticas y predictivas [4]. Los tumores con mutaciones de IDH se localizaron comúnmente en el lóbulo frontal y los tumores de tipo salvaje IDH en los lóbulos parietal y temporal [6].

Los gliomas difusos, como el oligodendroglioma (anaplásico) requiere la presencia tanto de una mutación IDH, como de una codeleción 1p/19q, Mientras el astrocitoma anaplásico es un tumor cerebral primario maligno de infiltración difusa que se divide en tumores IDH de tipo salvaje e IDH mutante [7]. El tratamiento estándar para los gliomas de grado III consiste en la máxima resección quirúrgica acompañado de la radioterapia y quimioterapia los cuales mejoran la supervivencia libre de progresión [8].

El glioblastoma es el tumor cerebral primario maligno más común, con una incidencia de 3,19 casos por 100.000 personas /año, con una tasa de supervivencia a 5 años del 4-5%. La prevalencia aumenta con la edad, los hombres se ven afectados con mayor frecuencia [9]. El glioblastoma primario se desarrolla *de novo* sin evidencia clínica o histológica de una lesión precursora de bajo grado, mientras que el glioblastoma secundario se desarrolla a partir de un glioma de bajo grado. [10]. La presencia del IDH mutante es en el 10% y el resto que corresponde al 90% es de tipo salvaje. Además, la mutación IDH aumentan de la supervivencia libre de progresión en comparación con el tipo salvaje [11]. La presencia del gen R132H, predice un mejor pronóstico al Glioblastoma, debido a que se asocia el IDH1-R132H con un aumento en la expresión del factor 1 α inducible por hipoxia (HIF-1 α) en los glioblastomas [12]. Estos tumores tienen un pronóstico devastador con una tasa de supervivencia general a 2 años de solo el 26% después del tratamiento estándar, que incluye cirugía, radiación y quimioterapia adyuvante con temozolomida.

La extensión de la resección y el volumen tumoral residual son dos predictores fundamentales que influyen en la supervivencia de los pacientes con glioblastoma en adultos de nueva aparición basándose en la resonancia magnética (MRI) ponderada en T1 con contraste y la MRI de recuperación de inversión ponderada en T2 / atenuada por líquido [13].

Uno de los principios innovadores en la cirugía del glioblastoma consiste en hacer que el tumor sea fluorescente para que sea más fácil de visualizar durante el procedimiento. El ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) sufre una transformación enzimática, transformándose en otra molécula, la protoporfirina IX cuya propiedad es la fluorescencia [14]. Los avances significativos en la comprensión de la patología molecular del glioblastoma y las vías de señalización celular asociadas han abierto oportunidades para nuevas terapias para enfermedades recurrentes y recién diagnosticadas brindan esperanzas de una mejor supervivencia [15].

A pesar del tratamiento multimodal, prácticamente todos los glioblastomas recaen. Una vez que los tumores progresan después de la terapia de primera línea, las opciones de tratamiento son limitadas y el manejo del glioblastoma recurrente sigue siendo un desafío [16]. En la recurrencia del glioblastoma, no existe un estándar de atención; sin embargo, la cirugía, la radioterapia y la terapia sistémica con quimioterapia o bevacizumab son opciones potenciales, según las circunstancias del paciente. Los cuidados paliativos y de apoyo siguen siendo consideraciones importantes a lo largo del curso de la enfermedad en el enfoque multimodal de tratamiento. [17]. Stupp y colaboradores demostraron en este estudio aleatorizado el uso de temozolomida junto con la radioterapia seguido de temozolomida adyuvante significativamente mejoró la supervivencia media, a 2 y 5 años en [18].

REVISIÓN DE LA LITERATURA

La búsqueda se realizó en las bases de datos internacionales pubmed / medline, lilacs y scopus. Se analizaron estudios entre 2010 y 2021. Todos los términos elegidos están catalogados por la base de términos de medical subjects headings (mesh).

Los criterios de selección fueron los siguientes: a) incluir solo individuos adultos en su muestra; b) publicarse en inglés y español; c) han sido publicados entre 2010 y 2021. Se excluyeron los textos repetidos entre las bases.

A continuación, se analizaron en su totalidad todos los artículos con texto completo referentes a la búsqueda final

MÉTODOS

Diseño del estudio: Es un estudio epidemiológico, observacional, transversal con dos cohortes de pacientes.

Número de participantes: n= 132

Escenarios: Hospital Eugenio Espejo de Quito, Ecuador, entre mayo de 2017 y mayo de 2021, un total de 132 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión del diagnóstico de tumores gliales del sistema nervioso asociado al biomarcador molecular IDH. Se tomaron cambios en relación al biomarcador del gen IDH1/IDH2 sea mutante o no mutante para su seguimiento en relación al tratamiento adyuvante de oncología.

Participantes: Se incluyeron pacientes residentes en Ecuador con diagnóstico de tumores gliales del sistema nervioso asociado al biomarcador molecular IDH. Entre 18 y 70 años de edad, de ambos sexos y de cualquier grupo étnico asistidos en el HEE. Se trata de pacientes con tumores gliales del sistema nervioso, que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico (biopsia, resección parcial y total).

Incluimos 132 pacientes con tumores gliales con la realización del biomarcador molecular IDH 1/ IDH2 (64 pacientes con mutación en gen IDH1(52) /IDH2 (12) y 68 pacientes sin mutación en gen IDH1/IDH2). La mutación del gen IDH1/IDH2 fueron realizados mediante biología molecular de los tumores gliales determinados por estudios de resonancia magnética pre quirúrgica.

Variables: Las características demográficas incorporaron edad, etnia, sintomatología neurológica, escalas de Karnofsky, ECOG, clasificación por localización de tumores gliales según la resonancia magnética, tipo de tratamiento quirúrgico realizado (biopsia, extirpación parcial o radical), grado histopatológico según la OMS, biomarcadores moleculares IDH1/IDH2, tipo de tratamiento oncológico (quimioterapia, radioterapia), criterios R.A.N.O

de seguimiento tanto clínicos y por resonancia magnética, complicaciones postquirúrgicas.

Fuentes de datos: Accedimos a los datos para la investigación de las historias clínicas del HEE Quito, Ecuador.

Mediciones: Se clasificó los tumores gliales del sistema nervioso central según la OMS por histopatología y biología molecular, además resumimos todas las escalas (Karnofsky, RANO, ECOG) como criterios de ingreso y seguimiento por el servicio de Neurocirugía oncológica del HEE, que fueron evaluadas por los mismos médicos especialistas tanto de neurocirugía y oncología.

Control del sesgo: Una sola persona organizó la información para su análisis. Se utilizó una hoja de recolección de datos estandarizada. La clasificación de los tumores gliales fue realizada por el mismo médico de neuropatología y biología molecular del HEE. Los pacientes fueron evaluados y operados por el mismo equipo quirúrgico de neurocirugía oncológica, con más de 20 años de experiencia.

Tamaño del estudio: n= 132, 64 con mutación en gen IDH1 y 68 pacientes sin mutación

Variables cuantitativas: Las variables cuantitativas incluidas fueron la edad, escalas de Karnofsky (mide la actividad funcional diaria), ECOG (mide la calidad de vida), criterios RANO (Mide pronóstico de recidivas), grado histopatológico según la OMS, biomarcadores moleculares IDH1/IDH2.

Análisis molecular: La extracción de ADN genómico fue realizada con los kits *DNA Sample Preparation Kit* (Roche Molecular Systems©, Germany) y *High Pure PCR Template Preparation Kit* (Roche Molecular Systems©, Germany) para tejido FFPE y fresco respectivamente. Se siguieron las recomendaciones del fabricante. La cuantificación del ADN (ng/ μ L) y su pureza por relación OD (A260/A280), fueron calculadas promediando dos lecturas obtenidas de un espectrofotómetro (Jenway Genova Nano©, Reino Unido) de

acuerdo a las instrucciones del fabricante. Para la amplificación de los genes IDH1 e IDH2, se emplearon los siguientes cebadores:

Gen	Primers (Sequence 5' -> 3')	Tamaño del producto (pb)
IDH1	Fw. 5'-CGG TCT TCA GAG AAG CCA TT -3'	129
	Rv. 5'-GCA AAA TCA CAT TAT TGC CAA C -3'	
IDH1	Fw. 5'-ACC AAA TGG CAC CAT ACG A -3'	254
	Rv. 5'-TTC ATA CCT TGC TTA ATG GGT GT -3'	
IDH2	Fw. 5'-AGC CCA TCA TCT GCA AAA AC -3'	150
	Rv. 5'-CTA GGC GAG GAG CTC CAG T -3'	
IDH2	Fw. 5'-GCT GCA GTG GGA CCA CTA TT -3'	293
	Rv. 5'-TGT GGC CTT GTA CTG CAG AG -3'	

La concentración de los cebadores empleados para la amplificación de los respectivos genes fue de 2 μ M, bajo las siguientes condiciones de ciclado para el gen IDH1: 95°C durante 10 minutos, 40 ciclos a 95°C durante 45 segundos, a 57°C durante 45 segundos y a 72°C durante 45 segundos, y un ciclo final a 72°C durante 10 minutos. Mientras que para el gen IDH2 el ciclado desarrollado fue: 95°C durante 10 minutos, 40 ciclos a 95°C durante 45 segundos, a 58.5°C durante 45 segundos y a 72°C durante 45 segundos, y un ciclo final a 72°C durante 10 minutos. A continuación, se comprobó la amplificación de los genes mediante electroforesis en geles de agarosa al 1.5% de Tris-Borato-EDTA (TBE 1x), empleando SYBR SafeDNA Gel Stain™ (Thermo Fisher Scientific, USA) como revelador. Finalmente, los fragmentos fueron purificados con ExoSAP-IT™ PCR Product Clean-up Reagent (Applied Biosystems, USA) según las recomendaciones del inserto. Para la secuenciación de ADN se usó los mismos cebadores anteriormente nombrados se procede a la amplificación por duplicado de cada secuencia. El volumen total de las PCR fue 9.8 μ L (1.6 μ L cebador y 2 μ L del fragmento amplificado) usando el kit de secuenciación *BigDye Terminator*™, 3.1 v. (Applied Biosystems, USA). Los fragmentos fueron purificados con *BigDye XTerminator*™ Purification Kit según el inserto. La electroforesis capilar se realizó en el analizador genético

ABI PRISM 3500™ (Applied Biosystems, USA). Finalmente, las secuencias fueron analizadas con SeqScape™ Software v3.0 (Applied Biosystems, USA) frente a las secuencias de referencia NG_023319 y NG_020332 para IDH 1 e IDH2 respectivamente dándose lectura de por lo menos 20 bases antes y después de los puntos de interés (hot spots) de la secuencia. Cada secuencia fue analizada por duplicado con los dos juegos de cebadores en sentido forward y reverse.

Métodos estadísticos: Los análisis se realizaron con los paquetes estadísticos R e IBM SPSS® versión 25, se utilizaron estadísticas descriptivas utilizando tablas, representando valores absolutos y relativos de las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central y de variabilidad para las variables cuantitativas. En estadística inferencial se realizaron análisis bivariantes para determinar las variables a considerar en el análisis multivariante, en este sentido para las variables cualitativas se aplicó la prueba chi cuadrado, para las variables cuantitativas se realizó la prueba de t de muestras independientes. Se empleó el análisis multivariado de regresión logística para determinar la relación de las variables con la incapacidad. La significancia estadística para comparar proporciones y medias se estableció para p-valor <0,05; el Odds Ratio se consideró significativo observando los límites del intervalo de confianza del 95%, donde se consideró factor de riesgo si el límite inferior fue >1 o factor protector si límite superior fue <1.

Aspectos éticos: Todos los pacientes proporcionaron los datos de forma voluntaria y firmaron un consentimiento informado. La información obtenida es confidencial y fueron anónimos todos los datos individuales. Nuestro grupo de investigación conserva los datos. Recibimos la aprobación del Comité de Ética en Investigación con Seres Humanos de la Universidad San Francisco de Quito (CEISH-USFQ), con la aprobación No informe 082.2021-CA.P20.040TPG-CEISH-USFQ del 20 de mayo de 2021.

Resultados

Se evaluaron 132 pacientes con tumores gliales del sistema nervioso central atendidos en el Hospital Eugenio Espejo, en el periodo 2017 al 2021. Cohorte 1 con 64 pacientes con mutaciones en gen IDH1(52) /IDH2 (12), Cohorte 2 sin mutación en el gen IDH1/IDH2 con 68 pacientes.

Tabla 1. Distribución de los pacientes con tumores gliales por grupo con o sin mutación según características basales.

Características basales	Total	Grupo		p-valor
		Con mutación	Sin mutación	
Edad (media (DE)) ^{1/}	46 (12,82)	43 (12,09)	49 (12,94)	0,009*
Sexo (n (%)) ^{2/}				
Masculino	64 (48,48)	29 (45,31)	35 (51,47)	0,479
Femenino	68 (51,52)	35 (54,69)	33 (48,53)	
Razón de ingreso (n (%)) ^{2/}				
Crisis epiléptica	55 (41,67)	33 (51,56)	22 (32,35)	0,145
Cefalea aguda	42 (31,82)	18 (28,13)	24 (35,29)	
Hemiparesia	12 (9,09)	2 (3,13)	10 (14,71)	
Deterioro del estado de conciencia	9 (6,82)	4 (6,25)	5 (7,35)	
Disfasia/afasia	8 (6,06)	3 (4,69)	5 (7,35)	
Hemianopsia	3 (2,27)	2 (3,13)	1 (1,47)	
Amaurosis	3 (2,27)	2 (3,13)	1 (1,47)	
Estudio de imagen (n (%)) ^{2/}				
TAC encéfalo	31 (23,48)	16 (25)	15 (22,06)	0,838
TAC Y RMN	101 (76,52)	48 (75)	53 (77,94)	
Escala de Karnofsky (n (%)) ^{2/}				
70%	2 (1,52)	1 (1,56)	1 (1,47)	0,960
80%	12 (9,09)	5 (7,81)	7 (10,29)	
90%	46 (34,85)	22 (34,38)	24 (35,29)	
100%	72 (54,55)	36 (56,25)	36 (52,94)	
Escala de ECOG (n (%)) ^{2/}				
ECOG 0	96 (72,73)	54 (84,38) ^a	42 (61,76) ^b	0,007*
ECOG 1	27 (20,45)	6 (9,38) ^a	21 (30,88) ^b	
ECOG 2	9 (6,82)	4 (6,25)	5 (7,35)	

Nota: DE=Desviación Estándar; * diferencias significativas en las proporciones basada, superíndices distintos indican categorías que difieren; 1/basada en la prueba t muestras independientes; 2/ basada en la prueba Chi-cuadrado.

Fuente: Hospitales estudiados; elaboración de los autores

La **tabla 1** presenta la relación de las características basales de los pacientes con tumores gliales por grupo con o sin mutación. La edad promedio se ubicó en 46 años, esta presentó diferencias significativas por grupo, donde la media de edad fueron 43 años grupo con mutación vs 49 años grupo sin mutación. Por sexo, 48,48% masculino y 51,52% femenino; mientras las principales razones de ingreso fueron crisis epiléptica 41,67%, seguido de cefalea aguda 31,82%, hemiparesia 9,09%, deterioro del estado de conciencia 6,82%, disfasia/afasia 6,06%, entre otras. El 76,52% se le realizó TAC y RM. En cuanto a la valoración mediante la escala de estado funcional de Karnofsky, se observó 54,55% normal, no hay molestias, sin evidencia de enfermedad, 34,85% capaz de realizar actividad normal con signos y síntomas menores de enfermedad, 9,09% actividad normal con esfuerzo, algunos signos y síntomas de enfermedad y 1,52% cuida de sí mismo, pero incapaz de realizar actividad normal o de realizar trabajo activo. Sobre la evaluación de la escala ECOG, se observó 72,73% en escala ECOG 0 (completamente activo, capaz realizar todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción), 20,85% ECOG 1 (restringido en actividad física extrema, capaz de caminar y realizar trabajos livianos) y 6,25% ECOG 2 (capaz de caminar y de autocuidado, pero incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo, deambula más de 50% de las horas que está despierto). Esta escala presentó diferencias significativas entre pacientes con o sin mutación con p-valor 0,007. Las categorías donde se observaron las diferencias fueron ECOG 0 con proporciones de 84,38% en el grupo con mutación vs 61,76% en el grupo sin mutación; también se observó diferencias en ECOG 1 con proporciones 9,38% en el grupo con mutación vs 30,88% en el grupo sin mutación.

Tabla 2. Distribución de los pacientes con tumores gliales por grupo con o sin mutación según características clínicas.

Características clínicas	Total	Grupo		p-valor
		Con mutación	Sin mutación	
Orientación (n (%))				

Orientado en TEP	89 (67,42)	46a (71,88)	43a (63,24)	
Desorientación en E y P	31 (23,48)	15a (23,44)	16a (23,53)	0,349
Desorientación en P Y T	1 (0,76)	0a (0)	1a (1,47)	
Desorientación en TEP	11 (8,33)	3a (4,69)	8a (11,76)	
Afasia (n (%))				
Normal	112 (84,85)	56 (87,5)	56 (82,35)	
Disfasia motora	7 (5,3)	3 (4,69)	4 (5,88)	
Disfasia sensitiva	2 (1,52)	2 (3,13)	0 (0)	0,219
Afasia motora	6 (4,55)	3 (4,69)	3 (4,41)	
Afasia sensitiva	2 (1,52)	0 (0)	2 (2,94)	
Afasia mixta	3 (2,27)	0 (0)	3 (4,41)	
Visión (n (%))				
Normal	124 (93,94)	61 (95,31)	63 (92,65)	
Ambliopía	2 (1,52)	1 (1,56)	1 (1,47)	
Amaurosis	4 (3,03)	2 (3,13)	2 (2,94)	0,752
Hemianopsia homónima	1 (0,76)	0 (0)	1 (1,47)	
Hemianopsia bitemporal	1 (0,76)	0 (0)	1 (1,47)	
Nervios craneales (n (%))				
Normal	122 (92,42)	60 (93,75)	62 (91,18)	
Déficit I	1 (0,76)	0 (0)	1 (1,47)	
Déficit II	5 (3,79)	2 (3,13)	3 (4,41)	0,654
Déficit III	1 (0,76)	0 (0)	1 (1,47)	
Déficit VII	3 (2,27)	2 (3,13)	1 (1,47)	
Focalidad neurológica (n (%))				
Normal	81 (61,36)	43 (67,19)	38 (55,88)	
Hemiparesia proporcional derecha	21 (15,91)	12 (18,75)	9 (13,24)	
Hemiparesia no proporcional derecha	1 (0,76)	0 (0)	1 (1,47)	
Hemiplejia derecha	1 (0,76)	0 (0)	1 (1,47)	0,168
Hemiparesia proporcional izquierda	17 (12,88)	6 (9,38)	11 (16,18)	
Hemiparesia no proporcional izquierda	6 (4,55)	3 (4,69)	3 (4,41)	
Hemiplejia izquierda	5 (3,79)	0 (0)	5 (7,35)	
Localización del tumor glial (n (%))				
Lóbulo frontal derecho	29 (21,97)	19 (29,69) ^a	10 (14,71) ^b	
Lóbulo frontal izquierdo	32 (24,24)	17 (26,56)	15 (22,06)	
Lóbulo parietal derecho	10 (7,58)	4 (6,25)	6 (8,82)	
Lóbulo parietal izquierdo	9 (6,82)	5 (7,81)	4 (5,88)	
Lóbulo occipital derecho	3 (2,27)	3 (4,69)	0 (0)	
Lóbulo occipital izquierdo	4 (3,03)	2 (3,13)	2 (2,94)	0,018*
Lóbulo temporal derecho	12 (9,09)	3 (4,69)	9 (13,24)	
Lóbulo temporal izquierdo	9 (6,82)	3 (4,69)	6 (8,82)	
Ínsula derecha	2 (1,52)	1 (1,56)	1 (1,47)	
Ínsula izquierda	3 (2,27)	3 (4,69)	0 (0)	
Cuerpo calloso bifrontal	12 (9,09)	3 (4,69)	9 (13,24)	
Fosa posterior	2 (1,52)	1 (1,56)	1 (1,47)	

Septo pelúcido intraventricular	1 (0,76)	0 (0)	1 (1,47)	
Talamica	4 (3,03)	0 (0)	4 (5,88)	
Mortalidad (n (%))	7 (5,74)	3 (4,69)	4 (6,9)	0,707

Nota: * diferencias significativas en las proporciones, superíndices distintos indican categorías que difieren; basada en la prueba Chi-cuadrado.

Fuente: Hospitales estudiados; elaboración de los autores

La **tabla 2** presenta la relación de las características clínicas de los pacientes con tumores gliales por grupo de pacientes con o sin mutación. La localización del tumor presentó diferencias significativas al comparar entre pacientes con o sin mutación con p-valor 0,018, siendo las diferencias para lóbulo frontal derecho con proporción de 29,69% pacientes con mutación vs 14,71% pacientes sin mutación.

Tabla 3. Distribución de los pacientes con tumores gliales por grupo con o sin mutación según tratamiento.

Tratamiento	Total	Grupo		p-valor
		Con mutación	Sin mutación	
Cirugía (n (%))				
Biopsia abierta	5 (3,79)	4 (6,25)	1 (1,47)	
Biopsia NN	38 (28,79)	15 (23,44)	23 (33,82)	0,157
Extirpación parcial	5 (3,79)	4 (6,25)	1 (1,47)	
Extirpación radical	84 (63,64)	41 (64,06)	43 (63,24)	
Diagnóstico histopatológico (n (%))				
Astrocitoma difuso	18 (13,64)	6 (9,38)	12 (17,65)	
Astrocitoma pilomixoide	4 (3,03)	2 (3,13)	2 (2,94)	
Oligodendroglioma	15 (11,36)	11 (17,19)	4 (5,88)	
Oligoastrocitoma	9 (6,82)	6 (9,38)	3 (4,41)	0,236
Astrocitoma anaplasico	12 (9,09)	5 (7,81)	7 (10,29)	
Oligodendroglioma anaplasico	8 (6,06)	5 (7,81)	3 (4,41)	
Oligoastrocitoma anaplasico	1 (0,76)	1 (1,56)	0 (0)	
Glioblastoma	65 (49,24)	28 (43,75)	37 (54,41)	
Decisión del comité neuroncológico (n (%))				
Radioterapia	1 (0,8)	1 (1,64)	0 (0)	
Radioterapia + quimioterapia	104 (83,2)	50 (81,97)	54 (84,38)	0,347
Seguimiento neurocirugía	18 (14,4)	10 (16,39)	8 (12,5)	
Cuidados paliativos	2 (1,6)	0 (0)	2 (3,13)	
Tiempo quimioterapia (n (%))				
mes 1	70 (65,42)	27 (51,92) ^a	43 (78,18) ^b	0,023*
mes 2	25 (23,36)	16 (30,77)	9 (16,36)	

mes 3	9 (8,41)	6 (11,54)	3 (5,45)	
mes 4	3 (2,8)	3 (5,77)	0 (0)	
Tiempo radioterapia (n (%))				
mes 1	71 (65,74)	28 (52,83) ^a	43 (78,18) ^b	
mes 2	25 (23,15)	16 (30,19)	9 (16,36)	0,028*
mes 3	9 (8,33)	6 (11,32)	3 (5,45)	
mes 4	3 (2,78)	3 (5,66)	0 (0)	
Línea quimioterapia (n (%))				
Primera menor 65 sin comorbilidades	3 (2,4)	3 (4,92)	0 (0)	
Mantenimiento	105 (84)	50 (81,97)	55 (85,94)	0,199
Ninguna	17 (13,6)	8 (13,11)	9 (14,06)	

Nota: * diferencias significativas en las proporciones, superíndices distintos indican categorías que difieren; basada en la prueba Chi-cuadrado.

Fuente: Hospitales estudiados; elaboración de los autores

La **tabla 3** presenta la relación del tratamiento de los pacientes con tumores gliales por grupo de pacientes con o sin mutación. El tiempo con quimioterapia presentó diferencias significativas al comparar entre pacientes con o sin mutación con p-valor 0,023, donde las diferencias fueron para el mes uno con proporciones 51,92% pacientes con mutación vs 78,18% pacientes sin mutación. El tiempo con radioterapia presentó diferencias significativas al comparar entre pacientes con o sin mutación con p-valor 0,028, donde las diferencias fueron para el mes uno con proporciones 52,83% pacientes con mutación vs 78,18% pacientes sin mutación.

Tabla 4. Distribución de los pacientes con tumores gliales por grupo con o sin mutación según seguimiento.

Seguimiento	Total	Grupo		p-valor
		Con mutación	Sin mutación	
Reoperación recidiva (n (%))	97 (96,04)	48 (96)	49 (96,08)	0,513
Mes 1				
Escala de Karnofsky (n (%)) ^{2/}				
70%	2 (1,6)	2 (3,28)	0 (0)	
80%	9 (7,2)	3 (4,92)	6 (9,38)	0,355
90%	38 (30,4)	20 (32,79)	18 (28,13)	
100%	76 (60,8)	36 (59,02)	40 (62,5)	
Escala de ECOG (n (%)) ^{2/}				

ECOG 0	98 (78,4)	53 (86,89) ^a	45 (70,31) ^b	
ECOG 1	17 (13,6)	3 (4,92) ^a	14 (21,88) ^b	0,021*
ECOG 2	10 (8)	5 (8,2)	5 (7,81)	
Mes 3				
Escala de Karnofsky (n (%))				
70%	3 (2,54)	2 (3,33)	1 (1,72)	
80%	7 (5,93)	3 (5)	4 (6,9)	
90%	41 (34,75)	22 (36,67)	19 (32,76)	0,879
100%	67 (56,78)	33 (55)	34 (58,62)	
Escala de ECOG (n (%))				
ECOG 0	91 (77,12)	52 (86,67) ^a	39 (67,24) ^b	
ECOG 1	18 (15,25)	3 (5) ^a	15 (25,86) ^b	0,010*
ECOG 2	8 (6,78)	5 (8,33)	3 (5,17)	
ECOG 3	1 (0,85)	0 (0)	1 (1,72)	
R.A.N.O (n (%))				
Respuesta completa	75 (63,56)	39 (65)	36 (62,07)	
Respuesta Parcial	9 (7,63)	6 (10)	3 (5,17)	
Enfermedad Estable	31 (26,27)	14 (23,33)	17 (29,31)	0,635
Progresión	3 (2,54)	1 (1,67)	2 (3,45)	
Mes 6				
Escala de karnofsky (n (%))				
70%	7 (6,6)	4 (7,55)	3 (5,66)	
80%	5 (4,72)	2 (3,77)	3 (5,66)	
90%	35 (33,02)	18 (33,96)	17 (32,08)	0,943
100%	59 (55,66)	29 (54,72)	30 (56,6)	
Escala de E.C.O.G (n (%))				
ECOG 0	79 (74,53)	45 (84,91) ^a	34 (64,15) ^b	
ECOG 1	16 (15,09)	2 (3,77) ^a	14 (26,42) ^b	0,013*
ECOG 2	5 (4,72)	3 (5,66)	2 (3,77)	
ECOG 3	6 (5,66)	3 (5,66)	3 (5,66)	
R.A.N.O (n (%))				
Respuesta completa	58 (54,72)	29 (54,72)	29 (54,72)	
Respuesta Parcial	9 (8,49)	7 (13,21)	2 (3,77)	
Enfermedad Estable	29 (27,36)	13 (24,53)	16 (30,19)	0,322
Progresión	10 (9,43)	4 (7,55)	6 (11,32)	
Mes 12				
Escala de karnofsky (n (%))				
70%	8 (7,92)	5 (10)	3 (5,88)	
80%	3 (2,97)	1 (2)	2 (3,92)	
90%	30 (29,7)	18 (36)	12 (23,53)	0,378
100%	60 (59,41)	26 (52)	34 (66,67)	
Escala de E.C.O.G (n (%))				
ECOG 0	78 (77,23)	42 (84)	36 (70,59)	
ECOG 1	12 (11,88)	2 (4)	10 (19,61)	0,085
ECOG 2	3 (2,97)	1 (2)	2 (3,92)	

ECOG 3	8 (7,92)	5 (10)	3 (5,88)	
R.A.N.O (n (%))				
Respuesta completa	50 (49,5)	25 (50)	25 (49,02)	
Respuesta Parcial	12 (11,88)	7 (14)	5 (9,8)	
Enfermedad Estable	27 (26,73)	12 (24)	15 (29,41)	0,883
Progresión	12 (11,88)	6 (12)	6 (11,76)	

Nota: * diferencias significativas en las proporciones, superíndices distintos indican categorías que difieren; basada en la prueba Chi-cuadrado.

Fuente: Hospitales estudiados; elaboración de los autores

La **tabla 4** presenta la relación del seguimiento de los pacientes con tumores gliales por grupo de pacientes con o sin mutación. En el mes uno, la escala ECOG presentó diferencias significativas entre pacientes con o sin mutación con p-valor 0,021. Las categorías donde se observaron las diferencias fueron ECOG-0 con proporciones de 86,89% en el grupo con mutación vs 70,31% en el grupo sin mutación; también se observó diferencias en ECOG-1 con proporciones 4,92% en el grupo con mutación vs 21,88% en el grupo sin mutación. En el mes tres la escala ECOG presentó diferencias significativas entre pacientes con o sin mutación con p-valor 0,010. Las categorías donde se observaron las diferencias fueron ECOG-0 con proporciones de 86,67% en el grupo con mutación vs 67,24% en el grupo sin mutación; también se observó diferencias en ECOG-1 con proporciones 5% en el grupo con mutación vs 25,86% en el grupo sin mutación. En el mes seis, la escala ECOG presentó diferencias significativas entre pacientes con o sin mutación con p-valor 0,013. Las categorías donde se observaron las diferencias fueron ECOG-0 con proporciones de 84,91% en el grupo con mutación vs 64,15% en el grupo sin mutación; también se observó diferencias en ECOG-1 con proporciones 3,77% en el grupo con mutación vs 26,42% en el grupo sin mutación. Teniendo en cuenta que la escala ECOG presentó diferencias significativas por grupo de pacientes con o sin mutación, en los momentos basal y a los meses 1, 3 y 6, se definió la variable asintomática (ECOG-0) y discapacidad (ECOG-1 a ECOG-3).

Tabla 5. Relación entre discapacidad y presencia de mutación de los pacientes con tumores gliales.

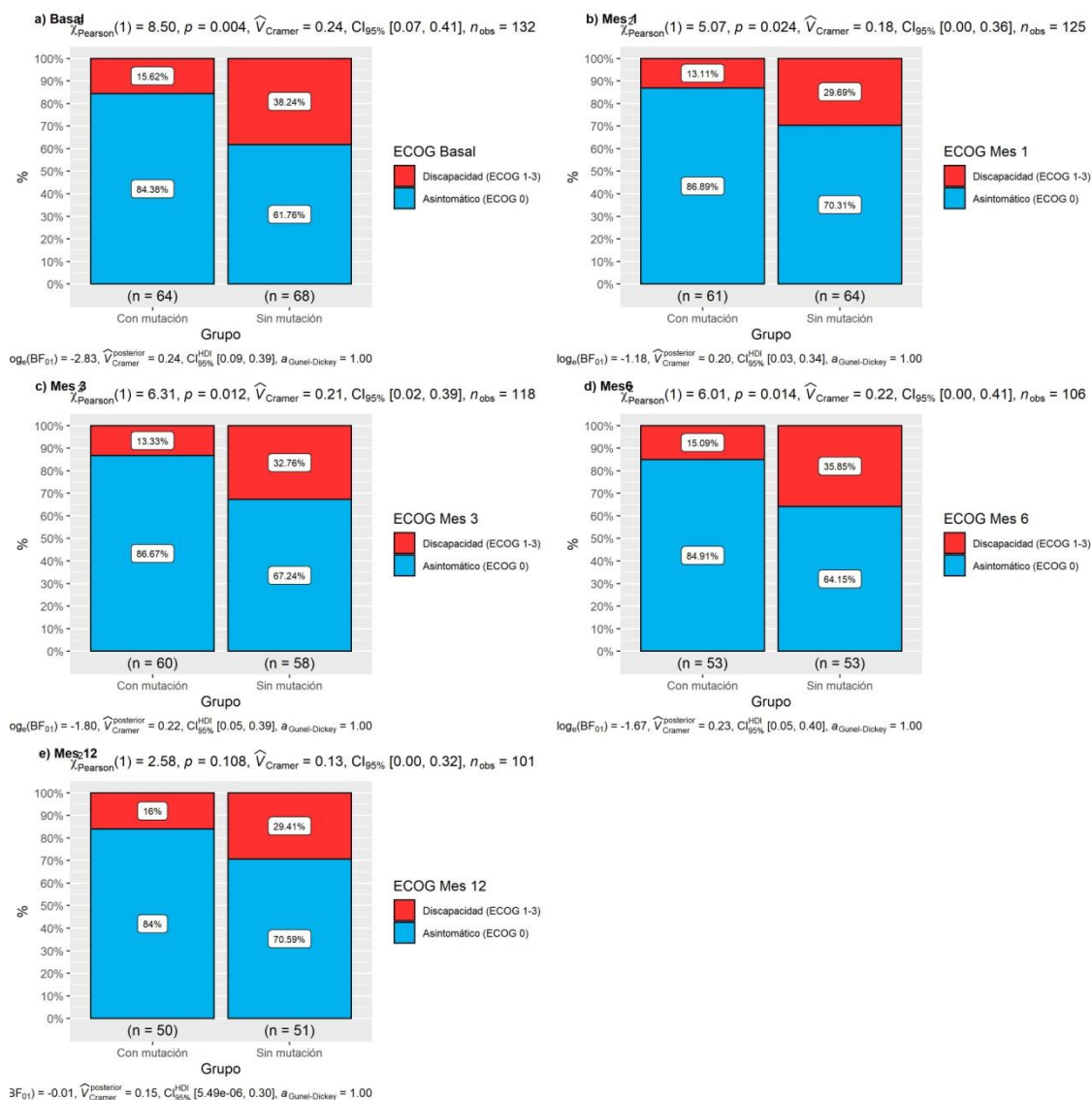
Tiempo de evaluación-variable	B	p-valor	OR	IC-OR 95%		
				Inferior	Superior	
Basal (incapacidad)	-1,21	0,005*	0,30**	0,13	0,69	
Mes 1 (incapacidad)	-1,03	0,028*	0,36**	0,14	0,89	
Mes 3 (incapacidad)	Con mutación	-1,15	0,015*	0,32**	0,13	0,80
Mes 6 (incapacidad)		-1,15	0,017*	0,32**	0,12	0,81
Mes 12 (incapacidad)		-0,78	0,112	0,46	0,17	1,20

Nota: * variable significativa p-valor<0,05, ** factor protector

Fuente: Hospitales estudiados; elaboración de los autores.

En la **tabla 5** se presentan la relación entre discapacidad y presencia de mutación. Se realizó modelo de regresión logística ajustando las variables de manera de obtener un modelo correcto. La presencia de mutación se presentó significativa para los distintos momentos de evaluación de la discapacidad con p-valores <0,05, donde la presencia de mutación se presentó como un factor protector ante la discapacidad; los pacientes con mutación tuvieron para el momento basal 70% (1-0.30); al mes uno 64%, al mes tres 68% y al mes seis 68% menos probabilidad de presentar discapacidad.

Gráfico 1. Comparación de discapacidad (ECOG) por grupo con o sin mutación en los distintos momentos de seguimiento

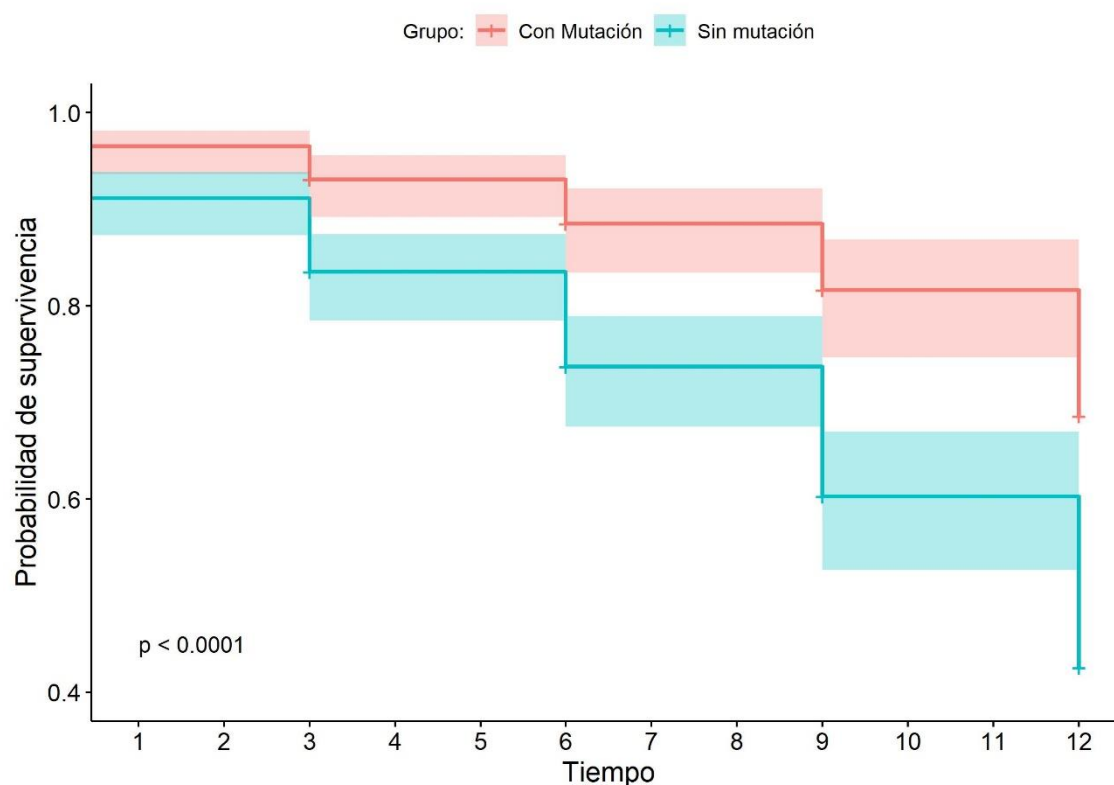


Fuente: Hospitales estudiados; elaboración de los autores

En el **gráfico 1** se presenta la comparación de la discapacidad de los pacientes según grupo con o sin mutación, donde se observó diferencias significativas en la proporción de pacientes con discapacidad al comparar entre los grupos con o sin mutación, el mes 12 no presentó significancia. Las proporciones de discapacidad fueron en el basal 15,62% para pacientes con mutación vs 38,24 pacientes sin mutación; al mes uno 13,11% para pacientes

con mutación vs 29,69 pacientes sin mutación; mes 3 13,33% para pacientes con mutación vs 32,76 pacientes sin mutación; mes 6 15,09% para pacientes con mutación vs 35,85 pacientes sin mutación.

Gráfico 2. Supervivencia para el evento discapacidad por grupo con o sin mutación.



Fuente: Hospitales estudiados; elaboración de los autores

La **gráfica 2** presenta las curvas de supervivencia para la discapacidad entre los grupos con o sin mutación, observándose diferencias significativas en las curvas de supervivencia con p -valor $< 0,0001$, donde el grupo con mutación presentó mejor supervivencia para el evento discapacidad con respecto al grupo no mutación.

DISCUSIÓN

La media de edad en el grupo 1, es de 6 años menos que en el grupo 2, debido a que, a menor edad, se asocia con mayor alteración en los genes que codifican el IDH 1 o 2, esta mutación genética en los gliomas grado II-III-IV es uno de los factores que más contribuye a tener una mejor calidad de vida. Esto es debido a la sobreexpresión del gen IDH1-R132H la cual disminuye la proliferación celular, aumenta la apoptosis, disminuye la migración y la invasión, aumentando citotoxicidad inducida por temozolomida (TMZ) y finalmente reduce el crecimiento tumoral [19]. Además, los trastornos genéticos hereditarios son factores atribuibles en un pequeño número de casos, pero el factor más importante en los gliomas es debido a la exposición a radiación ionizante [20]. La radiación puede tener interacciones sinérgicas con agentes quimioterapéuticos o factores genéticos que están involucrados en el desarrollo de gliomas secundarios, debido a que inducen la oncogénesis por ionización [21].

La razón de hospitalización es las crisis convulsivas, que predomina en ambos grupos, las convulsiones son con frecuencia el primer síntoma de un tumor cerebral, en el momento del diagnóstico, el 89,9% de los pacientes presentaba crisis epilépticas. Esto es debido a que la epilepsia está relacionada con niveles elevados de glutamato extracelular presentes en los gliomas mutados con el gen IDH1. Además, la epilepsia como signo de presentación se asocia con una supervivencia más prolongada en los gliomas de grado bajo y alto, en particular con la mutación IDH1 [22]. De acuerdo a las características de presentación las convulsiones parciales simples generalmente se asocian con gliomas supratentoriales de bajo grado, mientras que las convulsiones generalizadas estaban presentes en los gliomas de alto grado [23]. Por sexo, 48,48% masculino y 51,52% femenino, No existe diferencia estadística entre los grupos.

La escala de la calidad de vida realizada por *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), es una medida funcional de la enfermedad oncológica siendo frecuente en 2 grupos; Sin embargo, hay una diferencia significativa entre los mismos, siendo mayor en grupo 1 con el 22.62% en ECOG 0; Esto es debido a que la población en este grupo es más joven. Siendo, el índice nutricional un factor protector de supervivencia promedio favorable para pacientes con gliomas de alto grado [23]. Mientras en el grupo 2 es frecuente el ECOG 1 con el 21.5%. Esto es debido a que la población en este grupo es adulta, debido a que la incidencia de gliomas de alto grado se relaciona con la edad avanzada. Otros autores mostraron que el índice nutricional inadecuado se presente en gliomas de alto grado, además se asocia significativamente con una supervivencia promedio corta en pacientes con gliomas. [24].

En relación a la localización de los tumores gliales, existe una diferencia estadística entre los grupos, siendo mayor en el grupo 1 con el 29.69 % en relación al grupo 2 con el 14.71 %, debido a que el grupo 1 predominan las crisis convulsivas. Es debido a que el lóbulo frontal es una zona altamente epileptogena del cerebro. Esto se atribuye a que los tumores con mutación IDH1 se localizaron en los lóbulos frontales en el 50,0%, mientras que sólo el 20,3% de los tumores IDH1 de tipo salvaje se localizaron en el lóbulo frontal [26]. La dominancia es más frecuente en grupo 1 en el lado derecho y en grupo 2 en lado izquierdo. Algunos autores describen un valor predictivo más alto para el lóbulo frontal derecho en los tumores mutantes IDH1. [27].

El estándar de tratamiento de los tumores gliales es la cirugía, y como opción terapéutica va a depender de su ubicación para realizar una biopsia, resección parcial o radical. Dependiendo el resultado histopatológico se continua con el tratamiento adyuvante que es la combinación de quimioterapia y Radioterapia. En ambos grupos el tumor más

frecuente es glioblastoma siendo mayor en grupo 2 con el 54.41 y el grupo 1 con el 43.75%. prevalece la resección radical en ambos grupos siendo ligeramente superior en grupo 1 con el 64.06% debido a su localización frontal derecha, lo que nos permite realizar cirugías seguras y con mejores resultados quirúrgicos con mínimos riesgos debido a que se encuentra menos áreas elocuentes del cerebro. Las pautas de la National Comprehensive Cancer Network abogan por la resección quirúrgica máxima segura de gliomas de alto grado. Lo que sugieren una mejor calidad de vida a largo plazo [28]. Además, los resultados de ensayos de fase III apoyan el uso de radioterapia y quimioterapia como tratamiento estándar para Glioblastoma [29].

En relación al tratamiento oncológico en los gliomas predomina en ambos grupos tanto para quimioterapia y radioterapia con el 78.18%. Esto es debido a que en ambos grupos el número de los casos de tumores gliales de alto grado es más frecuente, que concuerda con el manejo oncológico complementario combinado con quimioterapia y radioterapia. Por lo general los estudios sugieren que el estado de la mutación de IDH puede influir en la sensibilidad del glioblastoma a temozolamida. En este contexto, analizaron la cohorte de pacientes tratados con temozolamida más radioterapia y demostraron que la eficacia de temozolamida es notablemente mejor contra los glioblastomas de IDH de tipo salvaje en comparación con los tumores mutados de IDH. De acuerdo con esta observación, concluyeron los autores que la mutación de IDH conduce a una mayor resistencia a temozolamida [30].

El seguimiento de los pacientes con tumores gliales con la escala ECOG 0 como variable asintomática presentó diferencias significativas entre los grupos. Siendo más frecuente en grupo 1 el ECOG 0 con el 86,89% en el primer mes, 86,67% a los 3 meses y 84,91% 6 meses. Esto se explica a que su proceso inflamatorio a nivel de la barrera

hematoencefalica se va controlando con la terapia de esteroides y posteriormente resección quirúrgica. Además, los factores de inicio de la enfermedad como la edad y el estado nutricional influyen directamente en el proceso de la respuesta inflamatoria y cicatrización. El análisis multivariado mostró que la supervivencia general se correlacionó significativamente con la respuesta inflamatoria sistémica según la proporción de neutrófilos a linfocitos (HR: 2,41) y el estado funcional ECOG (HR: 1,53) [30]. Un buen estado funcional inicial se relacionó con un buen estado funcional durante y después del tratamiento [31].

La presencia de mutación en los tumores gliales presenta diferencias estadísticas significativas como un factor protector ante la discapacidad; teniendo una frecuencia del 68% en los primeros seis meses del tratamiento con quimioterapia y radioterapia. Esto es debido a la presencia de la mutación IDH1/IDH2 tiene una mejor respuesta a la quimioterapia en especial a la temozolamida que se utiliza en tratamiento adyuvante. Las mutaciones IDH1/IDH2 se asocian con un mejor factor pronóstico y una mejor respuesta a la quimioterapia en el glioma mutado debido a que sobreviven significativamente más tiempo que aquellos con un tumor IDH de tipo salvaje [32].

En el grafico 1 las proporciones de discapacidad fueron significativas en el grupo sin mutación del gen IDH, a los 3 meses 32,76 y a los seis meses con el 35,85. Esto es debido a que en este grupo el factor que influye en la discapacidad, es el índice de Karnofsky el cual es superior al 90% durante los primeros meses del tratamiento oncológico. Lo que se relaciona directamente con **las** buenas escalas funcionales iniciales tienen de 4 a 5 veces la probabilidad de tener un resultado favorable 2 meses después de la cirugía [33].

En el grafico 2 la supervivencia para el evento discapacidad se observa diferencias significativas en el grupo con mutación en gen IDH, asociándose con mayor supervivencia del 57% para el evento discapacidad. Esto es debido a que la mayoría de tumores de este grupo son tumores gliales grado II, III, y IV. Franceschi y colaboradores describieron que los pacientes con glioma de grado II y III mutado en IDH1 que presentan un polimorfismo de un solo nucleótido tenían una sobrevida libre de progresión más prolongada independientemente del tratamiento adyuvante recibido y la extensión de la cirugía primaria. Esto se explica que el polimorfismo de un solo nucleótido IDH1 105GGT silencioso (rs11554137) es tres veces mayor que la población normal [34].

Las mutaciones IDH1/2 con la presencia del gen IDH1-R132H y IDH2- R174 presentes en mayor número en los glioblastomas, predice un mejor pronóstico debido a que se asocia el gen precursor con un aumento en la expresión del factor 1α inducible por hipoxia (HIF- 1α), lo que ocasiona la carcinogénesis en los glioblastomas. Los cuales tienen ventajas significativas en la supervivencia global y en la prolongación de la supervivencia libre de progresión. Siendo el principal objetivo de estas mutaciones actuar en el tratamiento de la quimioterapia ocasionando una mejor respuesta a los agentes alquilantes como la temozolamida [35].

CONCLUSIÓN

Existe menor riesgo de discapacidad en la escala de ECOG 0 en pacientes jóvenes con mutación en el gen IDH1/IDH2 asociándose con mayor supervivencia del 57% para el evento discapacidad. Los cuales tienen ventajas significativas en la supervivencia global y en la prolongación de la supervivencia libre de progresión. Siendo el principal objetivo de estas

mutaciones actuar en el tratamiento de la quimioterapia ocasionando una mejor respuesta a los agentes alquilantes como la temozolamida.

REFERENCIAS

1. Morgan LL. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro Oncol.* 2015;17(4):623-624. doi:10.1093/neuonc/nou358
2. Waker CA, Lober RM. Brain Tumors of Glial Origin. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1190:281-297. doi:10.1007/978-981-32-9636-7_18
3. Picca A, Berzero G, Di Stefano AL, Sanson M. The clinical use of IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018;18(12):1041-1051. doi:10.1080/14737159.2018.1548935
4. Xing Y, Wang X. Which Parameter Is More Important for the Prognosis of New-Onset Adult Glioblastoma: Residual Tumor Volume or Extent of Resection? *World Neurosurg.* 2018;116: e444-e451. doi: 10.1016/j.wneu.2018.05.003
5. Tang X, Fu X, Liu Y, Yu D, Cai SJ, Yang C. Blockade of Glutathione Metabolism in IDH1-Mutated Glioma. *Mol Cancer Ther.* 2020;19(1):221-230. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0103
6. Caccese M, Padovan M, D'Avella D, et al. Anaplastic Astrocytoma: State of the art and future directions. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020; 153:103062. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103062
7. van den Bent MJ, Chang SM. Grade II and III Oligodendroglioma and Astrocytoma. *Neurol Clin.* 2018;36(3):467-484. doi: 10.1016/j.ncl.2018.04.005
8. Batash R, Asna N, Schaffer P, Francis N, Schaffer M. Glioblastoma Multiforme, Diagnosis and Treatment; Recent Literature Review. *Curr Med Chem.* 2017;24(27):3002-3009. doi:10.2174/0929867324666170516123206

9. Yoon BH, Park JS, Kang S, Kwon NJ, Lee KS, Kim CY, Choe G. *IDH*-wildtype secondary glioblastoma arising in *IDH*-mutant diffuse astrocytoma: a case report. *Br J Neurosurg*. 2020 Oct 23;1-4. doi: 10.1080/02688697.2020.1837733. Epub ahead of print. PMID: 33095064.
10. Yoon BH, Park JS, Kang S, et al. *IDH*-wildtype secondary glioblastoma arising in *IDH*-mutant diffuse astrocytoma: a case report [published online ahead of print, 2020 Oct 23]. *Br J Neurosurg*. 2020;1-4. doi:10.1080/02688697.2020.1837733
11. Maus A, Peters GJ. Glutamate and α -ketoglutarate: key players in glioma metabolism [published correction appears in *Amino Acids*. 2017 Jun;49(6):1143]. *Amino Acids*. 2017;49(1):21-32. doi:10.1007/s00726-016-2342-9
12. Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, Virk S, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of Intracranial Gliomas. *Prog Neurol Surg*. 2018; 30:1-11. doi:10.1159/000464374
13. Picart T, Guyotat J. Glioblastome, des innovations en chirurgie [Glioblastoma, innovations in surgery]. *Rev Infirm*. 2017 Feb;66(228):31-32. French. doi: 10.1016/j.revinf.2016.12.008. PMID: 28160831.
14. Davis ME. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clin J Oncol Nurs*. 2016;20(5 Suppl):S2-S8. doi: 10.1188/16.CJON.S1.2-8
15. Birzu C, French P, Caccese M, Cerretti G, Idbaih A, Zagonel V, Lombardi G. Recurrent Glioblastoma: From Molecular Landscape to New Treatment Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2020 Dec 26;13(1):47. doi: 10.3390/cancers13010047. PMID: 33375286; PMCID: PMC7794906.
16. Birzu C, French P, Caccese M, et al. Recurrent Glioblastoma: From Molecular Landscape to New Treatment Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2020;13(1):47. Published 2020 Dec 26. doi:10.3390/cancers13010047

17. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459-466. doi:10.1016/S1470-2045(09)70025-7
18. Wirsching HG, Galanis E, Weller M. Glioblastoma. *Handb Clin Neurol.* 2016; 134:381-397. doi:10.1016/B978-0-12-802997-8.00023-2
19. Li LC, Zhang M, Feng YK, Wang XJ. IDH1-R132H Suppresses Glioblastoma Malignancy through FAT1-ROS-HIF-1 α Signaling. *Neurol India.* 2020;68(5):1050-1058. doi:10.4103/0028-3886.294557
20. Vecht C, Royer-Perron L, Houillier C, Huberfeld G. Seizures and Anticonvulsants in Brain Tumours: Frequency, Mechanisms and Anti-Epileptic Management. *Curr Pharm Des.* 2017;23(42):6464-6487. doi:10.2174/1381612823666171027130003
21. Salvati M, Frati A, Russo N, et al. Radiation-induced gliomas: report of 10 cases and review of the literature. *Surg Neurol.* 2003;60(1):60-67. doi:10.1016/s0090-3019(03)00137-x
22. Pallud J, Audureau E, Blonski M, et al. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain.* 2014;137(Pt 2):449-462. doi:10.1093/brain/awt345
23. Liu M, Wang L. Prognostic significance of preoperative serum albumin, albumin-to-globulin ratio, and prognostic nutritional index for patients with glioma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(27): e20927. doi:10.1097/MD.00000000000020927
24. Wang DP, Kang K, Lin Q, Hai J. Prognostic Significance of Preoperative Systemic Cellular Inflammatory Markers in Gliomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Sci.* 2020;13(1):179-188. doi:10.1111/cts.12700

25. Paldor I, Pearce FC, Drummond KJ, Kaye AH. Frontal glioblastoma multiforme may be biologically distinct from non-frontal and multilobar tumors. *J Clin Neurosci*. 2016; 34:128-132. doi: 10.1016/j.jocn.2016.05.017
26. Altieri R, Zenga F, Ducati A, et al. Tumor location and patient age predict biological signatures of high-grade gliomas. *Neurosurg Rev*. 2018;41(2):599-604. doi:10.1007/s10143-017-0899-8
27. Lukas RV, Nicholas MK. Update in the treatment of high-grade Gliomas. *Neurol Clin*. 2013;31(3):847-867. doi: 10.1016/j.ncl.2013.03.005.
28. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients with Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in JAMA. 2018 May 1;319(17):1824]. *JAMA*. 2017;318(23):2306-2316. doi:10.1001/jama.2017.18718
29. Yang P, Zhang W, Wang Y y col. Mutación IDH y metilación del promotor MGMT en glioblastoma: resultados de un registro prospectivo. *Oncotarget*. 2015; 6 (38): 40896-40906. doi: 10.18632 / oncotarget.5683
30. Kaya V, Yıldırım M, Yazıcı G, Yalçın AY, Orhan N, Güzel A. Prognostic Significance of Indicators of Systemic Inflammatory Responses in Glioblastoma Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(12):3287-3291. Published 2017 Dec 29. doi:10.22034/APJCP.2017.18.12.3287
31. Lee JH, Jung TY, Jung S, et al. Performance status during and after radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma multiforme. *J Clin Neurosci*. 2013;20(4):503-508. doi: 10.1016/j.jocn.2012.03.044
32. Gunawan PY, Islam AA, July J, Patellongi I, Nasrum M, Aninditha T. Karnofsky Performance Scale and Neurological Assessment of Neuro-Oncology Scale as Early

- Predictor in Glioma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21(11):3387-3392. Published 2020 Nov 1. doi:10.31557/APJCP.2020.21.11.3387
33. Zhang C, Moore LM, Li X, Yung WK, Zhang W. IDH1/2 mutations target a key hallmark of cancer by deregulating cellular metabolism in glioma. *Neuro Oncol.* 2013;15(9):1114-1126. doi:10.1093/neuonc/not087
34. Franceschi E, Biase D, Di Nunno V, et al. IDH1^{105GGT} single nucleotide polymorphism improves progression free survival in patients with IDH mutated grade II and III gliomas. *Pathol Res Pract.* 2021; 221:153445. doi:10.1016/j.prp.2021.153445.
35. Xia L, Wu B, Fu Z, et al. Prognostic role of IDH mutations in gliomas: a meta-analysis of 55 observational studies. *Oncotarget.* 2015;6(19):17354-17365. doi:10.18632/oncotarget.4008

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo A: Tabla suplementaria 1. Distribución de pacientes con mutaciones IDH

Ítem	Código de muestra	Edad	sexo	Tipo de tumor OMS 2016	Localización de tumor (Lóbulos)	Grado OMS 2016	Estadio OMS 2016	IDH1	IDH2
1	BM18-733	46	M	Astrocitoma pilomixoide	Parietal derecho	II	Bajo		R174K
2	BM18-1323	42	M	Astrocitoma anaplasico	Cuerpo caloso	III	Alto	R132H	
3	BM19-107	43	F	Glioblastoma	Frontal derecho	IV	Alto	R132H	
4	BM19-111	29	M	Oligodendroglioma anaplasico	Frontal derecho	III	Alto	R132H	
5	BM19-169	62	F	Oligodendroglioma anaplasico	Ínsula izquierda	III	Alto	R132H	
6	BM19-172	54	M	Oligoastrocitoma	Frontal derecho	II	Bajo	R132H	
7	BM19-274	36	M	Astrocitoma anaplasico	Frontal izquierdo	III	Alto	R132H	
8	BM19-325	34	M	Oligoastrocitoma	Frontal derecho	II	Bajo	R132H	
9	BM19-404	63	M	Glioblastoma	Occipital derecho	IV	Alto		R172K
10	BM19-420	42	F	Glioblastoma	Ínsula izquierda	IV	Alto	R132H	
11	BM19-455	45	F	Astrocitoma difuso	Frontal derecho	II	Bajo	R132H	R174K
12	BM19-539	18	F	Oligodendroglioma	Occipital derecho	II	Bajo	R132H	
13	BM19-588	48	M	Astrocitoma difuso	Temporal izquierdo	II	Bajo	R132H	
14	BM19-596	60	F	Oligodendroglioma	Cuerpo caloso	II	Bajo	R132H	
15	BM19-615	58	F	Astrocitoma anaplasico	Parietal izquierdo	III	Alto	R132H	
16	BM19-665	31	M	Astrocitoma difuso	Parietal derecho	II	Bajo	R132H	
17	BM19-853	28	F	Glioblastoma	Occipital izquierdo	IV	Alto	R132H	
18	BM19-855	45	F	Oligodendroglioma	Frontal izquierdo	II	Bajo	R132H	
19	BM19-898	33	F	Glioblastoma	Frontal izquierdo	IV	Alto	R132H	
20	BM19-1086	52	F	Glioblastoma	Frontal derecho	IV	Alto	R132H	

21	BM19-1192	34	M	Astrocitoma difuso	Frontal derecho	II	Bajo	R132H	
22	BM19-1301	44	M	Astrocitoma anaplasico	Parietal izquierdo	III	Alto	R132H	
23	BM19-1331	39	F	Glioblastoma	Frontal izquierdo	IV	Alto	R132H	
24	BM19-1435	45	F	Oligodendroglioma	Frontal izquierdo	II	Bajo	R132H	
25	BM19-1779	53	M	Oligodendroglioma anaplasico	Frontal izquierdo	III	Alto	R132H	
26	BM20-0217	27	F	Oligodendroglioma	Cuerpo calloso	II	Bajo	R132H	
27	BM20-0244	28	M	Glioblastoma	Frontal derecho	IV	Alto	R132H	
28	BM20-0245	35	F	Glioblastoma	Frontal derecho	IV	Alto	R132H	
29	BM18-822	26	F	Oligoastrocitoma	Parietal izquierdo	II	Bajo	R132H	
30	BM18-920	43	F	Oligodendroglioma	Occipital izquierdo	II	Bajo	R132H	
31	BM17 - 564	43	F	Astrocitoma anaplasico	Parietal derecho	III	Alto	R132H	
32	BM17 - 595	43	M	Oligodendroglioma anaplasico	Frontal derecho	III	Alto	R132H	
33	BM17 - 686	30	F	Oligoastrocitoma anaplasico	Temporal derecho	III	Alto	R132H	
34	BM17 - 687	57	M	Glioblastoma	Frontal derecho	IV	Alto	R132H	
35	BM18-137	50	M	Glioblastoma	Frontal izquierdo	IV	Alto	R132H	
36	BM18-138	26	M	Oligodendroglioma	Ínsula derecha	II	Bajo	R132H	
37	BM18-205	56	M	Glioblastoma	Occipital derecho	IV	Alto	R132H	
38	BM18-206	54	F	Oligoastrocitoma	Frontal derecho	II	Bajo	R132H	
39	BM21-869	22	F	Oligodendroglioma	Frontal izquierdo	II	Bajo	R132H	
40	BM18-235	64	F	Glioblastoma	Frontal izquierdo	IV	Alto	R132H	
41	BM18-250	58	F	Glioblastoma	Frontal derecho	IV	Alto	R132H	
42	BM18-263	57	M	Glioblastoma	Fosa posterior	IV	Alto	R132H	
43	BM18-316	62	M	Glioblastoma	Frontal derecho	IV	Alto		R174K
44	BM18-468	37	F	Astrocitoma difuso	Frontal izquierdo	II	Bajo	R132H	
45	BM18-551	29	M	Astrocitoma	Ínsula	II	Bajo	R132H	

				pilomixoide	izquierda				
46	BM18-627	45	F	Glioblastoma	Parietal derecho	IV	Alto		R174K
47	BM18-673	49	F	Oligodendroglioma anaplasico	Frontal izquierdo	III	Alto	R132H	
48	BM18-818	52	F	Oligoastrocitoma	Frontal izquierdo	II	Bajo	R132H	
49	BM18-963	36	M	Glioblastoma	Temporal izquierdo	IV	Alto		R174S
50	BM20-559	66	M	Glioblastoma	Temporal derecho	IV	Alto	R132H	
51	BM20-841	43	F	Oligodendroglioma	Parietal izquierdo	II	Bajo		R174K
52	BM20-876	43	F	Glioblastoma	Frontal derecho	IV	Alto		R174K
53	BM21-367	44	M	Glioblastoma	Frontal derecho	IV	Alto	R132H	
54	BM20-877	69	M	Glioblastoma	Temporal izquierdo	IV	Alto		R174K
55	BM21-061	31	F	Glioblastoma	Frontal derecho	IV	Alto	R132H	
56	BM21-235	41	M	Oligodendroglioma	Frontal izquierdo	II	Bajo	R132H	
57	BM21-552	20	F	Glioblastoma	Frontal izquierdo	IV	Alto	R132H	
58	BM21-662	37	F	Oligodendroglioma	Frontal derecho	II	Bajo		R174K
59	BM21-870	40	M	Glioblastoma	Frontal izquierdo	IV	Alto	R132H	
60	BM21-871	49	M	Oligoastrocitoma	Frontal derecho	II	Bajo	R132H	
61	BM21-877	32	F	Astrocitoma difuso	Frontal izquierdo	II	Bajo		R174K
62	BM19-053	50	M	Glioblastoma	Frontal izquierdo	IV	Alto	R132H	
63	BM19-423	41	F	Glioblastoma	Temporal derecho	IV	Alto	R132H	
64	BM21-1102	50	F	Glioblastoma	Parietal izquierdo	IV	Alto		R174K

Fuente: datos del estudio. Elaboración: autores

Anexo B: Carta de aprobación de CEISH- USFQ



UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ



Oficio N° 082.2021-CA.P20.040TPG-CEISH-USFQ
20 de mayo de 2021

Doctor
Luis Alfredo Llerena Ruiz
Investigador Principal
Universidad San Francisco de Quito USFQ
Presente

Asunto: Aprobación del estudio
Referencia: Protocolo 2020-040TPG

De nuestra consideración:

El Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad San Francisco de Quito "CEISH-USFQ", notifica a usted que con el informe de evaluación IE02-E102.2020-CEISH-USFQ se analizaron los aspectos éticos, metodológicos y jurídicos de la investigación: *Evaluación clínica, patológica, radiológica y molecular con IDH 1 e IDH 2, de pacientes ecuatorianos con tumores gliales del hospital Eugenio Espejo, 2016 a 2020, para determinar supervivencia, pronóstico y condición terapéutica*, acordando aprobar el estudio registrado con los siguientes datos:

A. DATOS DE LA INVESTIGACIÓN				
Código CEISH-USFQ	2020-040TPG			
No. Informe de evaluación	IE02-E102.2020-CEISH-USFQ	Fecha	20 mayo 2021	
Título de la investigación	Evaluación clínica, patológica, radiológica y molecular con IDH 1 e IDH 2, de pacientes ecuatorianos con tumores gliales del hospital Eugenio Espejo, 2016 a 2020, para determinar supervivencia, pronóstico y condición terapéutica.			
Investigadores + afiliación institucional	Investigador		Institución	Rol en la investigación
	1. Luis Alfredo Llerena Ruiz 2. Fabricio González		USFQ, Neurocirugía USFQ, Posgrados	Investigador principal Director de trabajo de titulación
	3. Laura Botani 4. Andrea Paola Moreno Ocampo 5. Gabriela Fernanda Jaramillo K.		MSP	Investigadores + Líderes técnicos
Lugar de implementación	Zona	Provincia	Ciudad	Centro de investigación
	09	Pichincha	DMQ	Hospital de especialidades Eugenio Espejo.
Tipo de estudio	Estudio retrospectivo con datos secundarios; Epidemiológico, Descriptivo/observacional, ambispectivo (antes y después), dos cohortes de pacientes.			
Duración de la investigación	Un año (inicia mayo 2021 hasta mayo 2022)			
Breve resumen del estudio	Trabajo de titulación interno, posgrado de Neurocirugía V2. Muestra: un mínimo de 141 sujetos adultos (18-70 años)			



Documentos aprobados para esta investigación:

Documentos aprobados		Idioma Versión	Fecha	# pgs.
1	Protocolo de investigación	E03	24 oct 2020	09
2	Formulario de consentimiento para uso de información clínica.	E03	24 oct 2020	03
3	Instrumentos a ser utilizados para el desarrollo de la investigación: Matriz para registro de datos recolectados (6 bloques de información)	E01	02 jun 2020	05

Para la aprobación de esta investigación, se ha tomado en consideración la pertinencia y/o relevancia científica de la investigación, la idoneidad del equipo de investigación, la factibilidad de la investigación y la idoneidad de los recursos de la investigación.

La vigencia de aprobación de la investigación es de un año calendario (365 días) **desde el 21 de mayo de 2021 hasta el 20 de mayo de 2022**, tomando en consideración el tiempo de duración del estudio descrito en la versión VE03, del 24 de octubre de 2020, que se aprueba con esta carta.

Recordamos que, usted deberá notificar al CEISH-USFQ del inicio y finalización de la investigación y cumplir con los demás compromisos contraídos con el CEISH-USFQ en la "Carta compromiso del investigador principal".

El CEISH-USFQ deslinda cualquier responsabilidad en cuanto a la veracidad de la información presentada.

Atentamente,

Iván F. Sisa Caiza, MD, MPH, MS
Presidente CEISH-USFQ
comitebioetica@usfq.edu.ec



Adjunto: Informe de evaluación del estudio
cc: archivos digitales
IS:smm

Anexo C: Carta autorización para uso de datos hospital Eugenio Espejo

Quito, 21 mayo del 2021

Doctor
Fabricio Gonzales Andrade
Coordinador tutor de investigación USFQ

En relación al estudio "CONDICIÓN CLÍNICA Y PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD DE PACIENTES ECUATORIANOS ADULTOS CON TUMORES GLIALES, CON Y SIN MUTACIONES EN EL GEN IDH" realizado por el Dr. Luis Alfredo Llerena Ruiz del colegio de ciencias médicas postgrado Neurocirugía de la Universidad San Francisco de Quito; autorizo presentar los datos recolectados del servicio de neurocirugía del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

H. E. E. E.
Dra. Laura Bottahi
NEUROCIJURIA
Cod. YA 0852882

Dra. Laura Bottahi
Medico Neurocirujano Líder de Servicio

Anexo D: Carta de aprobación de trabajo de investigación para titulación



Universidad San Francisco de Quito
Colegio de Ciencias de la Salud
Escuela de Especialidades Médicas

Certificado de aprobación de protocolo de investigación

La Escuela de Especialidades Médicas del CoCSa-USFQ CERTIFICA que el protocolo de investigación, que se describe a continuación, fue aprobado por cumplir con los requisitos metodológicos y éticos exigidos por la normativa existente de la Universidad San Francisco de Quito y del Consejo de Educación Superior (CES). El presente certificado cumple además con el requisito exigido por los establecimientos de salud, tanto de la Red Pública Integral de Salud (RPIS) como de la red privada, con el fin de facilitar el acceso a la información de los pacientes y a los pacientes, según lo propuesto en cada protocolo.

Nombres completos	Luis Alfredo Llerena Ruiz
Especialización	Neurocirugía
Año de posgrado	R5
Tema aprobado	Evaluación clínica, patológica, radiológica y molecular con IDH 1 e IDH 2, de pacientes ecuatorianos con tumores gliales del hospital Eugenio Espejo, 2016 a 2020, para determinar supervivencia, pronóstico y condición terapéutica.
Lugar de realización	Quito (Hospital Eugenio Espejo)
Diseño del estudio	Epidemiológico, descriptivo/observacional, ambispectivo (antes y después), 2 cohortes de pacientes.
Fecha de aprobación	03 de septiembre del 2018

Dicha aprobación incluye lo siguiente:

1. El respaldo institucional de la USFQ al mencionado proyecto de investigación, para facilitar la coordinación intra y extra institucional.
2. La autorización para que otros investigadores asociados puedan participar de las actividades vinculadas en la investigación.
3. La aplicación de la metodología propuesta en los sujetos de estudio.

Atentamente,

**JORGE
FABRICIO
GONZALEZ
ANDRADE**

Firmado
digitalmente por
JORGE FABRICIO
GONZALEZ
ANDRADE
Fecha: 2021.07.12
11:42:08 -05'00'

Coordinador de Investigación de la
Escuela de Especialidades Médicas
CoCSa-USFQ