

## ARTÍCULO ORIGINAL



### PUBLICACIÓN ADELANTADA

## Isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1) como marcador diagnóstico: frecuencia e impacto pronóstico en pacientes con glioma difuso del departamento del Cauca, Colombia

Maribel Palencia-Palacios<sup>1</sup>, Héctor Javier Ardila-Molano<sup>2</sup>, María Ximena Meneses<sup>3</sup>, Rosa Amalia Dueñas-Cuellar<sup>4</sup>, Victoria Eugenia Niño-Castaño<sup>4</sup>, Diego Alejandro Vargas-Galván<sup>5</sup>, Harold Jofre Bolaños-Bravo<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Patóloga, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

<sup>2</sup>Investigador, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>3</sup>Investigador estadístico, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>4</sup>Docente investigador, grupo de investigación en Inmunología y Enfermedades Infecciosas, Departamento de Patología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

<sup>5</sup>Investigador, Laboratorio de Patología, Área de Neuropatología, Clínica Imbanaco (Grupo Quirónsalud), Cali, Colombia.

---

### INFORMACIÓN ARTÍCULO

#### PALABRAS CLAVE

*Astrocitoma;*

*Glioblastoma;*

*Glioma;*

*Isocitrato Deshidrogenasa;*

*Mutación*

**Recibido:** julio 29 de 2024

**Aceptado:** enero 22 de 2025

**Disponible en línea:** septiembre 9 de 2025

**Correspondencia:** Harold Jofre Bolaños-Bravo; [haroldbolanos@unicauca.edu.co](mailto:haroldbolanos@unicauca.edu.co)

---

### RESUMEN

**Introducción:** los gliomas, neoplasias del sistema nervioso central, están asociados con alta mortalidad y morbilidad; la mutación en el gen *IDH1*, especialmente la R132H, es un marcador clave de diagnóstico y pronóstico en estas neoplasias. A pesar de la relevancia de los gliomas en Colombia, la investigación sobre la relación entre la mutación de *IDH1* y la supervivencia global es escasa.

**Objetivos:** identificar la mutación R132H del gen *IDH1* en pacientes con gliomas en dos instituciones de salud, y analizar su relación con el grado histológico y la supervivencia.

**Cómo citar:** Palencia-Palacios M, Ardila-Molano HJ, Meneses MX, Dueñas-Cuellar RA, Niño-Castaño VE, Vargas-Galván DA, et al. Isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1) como marcador diagnóstico: frecuencia e impacto pronóstico en pacientes con glioma difuso del departamento del Cauca, Colombia. Iatreia [Internet]. 2025. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.344>



**Métodos:** se realizó un estudio de cohorte transversal, descriptivo y retrospectivo en pacientes diagnosticados con gliomas entre 2015 y 2021. Los datos clínicos y sociodemográficos se obtuvieron de las historias clínicas, y la mutación *R132H-IDH1* se identificó mediante inmunohistoquímica. La supervivencia global se analizó con el método Kaplan-Meier.

**Resultados:** de 75 pacientes con gliomas, 40 fueron seleccionados para el estudio; el 41,7 % eran hombres. Se identificaron 12 casos positivos para *R132H-IDH1*. La mediana de supervivencia fue de 23,2 meses para los pacientes con la mutación y de 3,8 meses para los casos sin la mutación.

**Conclusiones:** la mutación *R132H-IDH1* se asocia con mayor supervivencia, aunque en menor medida que en estudios previos, y es un marcador pronóstico útil para la orientación terapéutica.

Este manuscrito fue aprobado para publicación por parte de la Revista Iatreia teniendo en cuenta los conceptos dados por los pares evaluadores. **Esta es una edición preliminar, cuya versión final puede presentar cambios**



## AHEAD OF PRINT PUBLICATION

**Isocitrate-Dehydrogenase (IDH1) as a Diagnostic and Prognostic Marker in Patients with a Diagnosis of Diffuse Glioma from the department of Cauca, Colombia**

Maribel Palencia-Palacios<sup>1</sup>, Héctor Javier Ardila-Molano<sup>2</sup>, María Ximena Meneses<sup>3</sup>, Rosa Amalia Dueñas-Cuellar<sup>4</sup>, Victoria Eugenia Niño-Castaño<sup>4</sup>, Diego Alejandro Vargas-Galván<sup>5</sup>, Harold Jofre Bolaños-Bravo<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Pathologist, Faculty of Health Sciences, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

<sup>2</sup>Researcher, Institute of Human Genetics, Faculty of Medicine, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>3</sup>Statistical Researcher, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>4</sup>Lecturer and Researcher, Research Group on Immunology and Infectious Diseases, Department of Pathology, Faculty of Health Sciences, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

<sup>5</sup>Researcher, Pathology Laboratory, Neuropathology Area, Clínica Imbanaco (Quirónsalud Group), Cali, Colombia.

---

ARTICLE INFORMATION

**KEYWORDS**

*Astrocytoma;*

*Glioblastoma;*

*Glioma;*

*Isocitrate Dehydrogenase;*

*Mutation*

**Received:** July 29, 2024

**Accepted:** January 22, 2025

**Available online:** September 9, 2025

**Correspondence:** Harold Jofre Bolaños-Bravo; [haroldbolanos@unicauca.edu.co](mailto:haroldbolanos@unicauca.edu.co)

---

ABSTRACT

**Introduction:** Gliomas, neoplasms of the central nervous system, are associated with high mortality and morbidity; the *IDH1* gene mutation, particularly R132H, is a key diagnostic and prognostic marker in these neoplasms. Despite the relevance of gliomas in Colombia, research on the relationship between *IDH1* mutation and overall survival is scarce.

**Objectives:** To identify the R132H mutation in the *IDH1* gene in patients with gliomas from two healthcare institutions, and analyze its relationship with histological grade and survival.

**Methods:** A cross-sectional, descriptive, and retrospective cohort study was conducted on patients diagnosed with

**How to cite:** Palencia-Palacios M, Ardila-Molano HJ, Meneses MX, Dueñas-Cuellar RA, Niño-Castaño VE, Vargas-Galván DA, et al. Isocitrate-Dehydrogenase (IDH1) as a Diagnostic and Prognostic Marker in Patients with a Diagnosis of Diffuse Glioma from the department of Cauca, Colombia.

Iatreia [Internet]. 2025.  
<https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.344>



gliomas between 2015 and 2021. Clinical and sociodemographic data were obtained from medical records, and the *R132H-IDH1* mutation was identified by immunohistochemistry. Overall survival was analyzed using the Kaplan-Meier method.

**Results:** Of the 75 patients diagnosed with gliomas, 40 were selected; 41.7% were men. Twelve cases were positive for *R132H-IDH1*. The median survival was 23.2 months for mutated cases and 3.8 months for non-mutated cases.

**Conclusions:** The *R132H-IDH1* mutation is associated with longer survival, although lower than previously reported in other studies, and serves as a useful prognostic marker for therapeutic guidance.

## INTRODUCCIÓN

Dentro de los tumores más comunes del sistema nervioso central (SNC) se encuentran los gliomas; estos corresponden al 30 % de los tumores primarios del cerebro y se encuentran dentro del 80 % de todas las anomalías tumorales encefálicas que desencadenan la muerte (1). En Colombia, la prevalencia de tumores del SNC es de 14,2 casos por cada 100.000 habitantes en los últimos 5 años; la incidencia anual se estima en torno a 1969 casos, y la mortalidad, en 1636 de los afectados (2).

Tradicionalmente, los tumores del SNC se han clasificado según sus rasgos histológicos; no obstante, a partir de la edición actualizada de 2016 de la Clasificación de Tumores del SNC de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se comenzaron a utilizar las características moleculares y morfológicas para definir los grupos tumorales. Actualmente, la quinta edición publicada por la OMS en el 2021 (3), tiene en cuenta alteraciones moleculares de impacto clínico-patológico como: i) mutación de la IDH, ii) codelecciones cromosómicas 1p y 19q, iii) alteraciones en el gen *H3F3A*, iv) mutaciones en el gen *ATRX*, v) metilación del promotor del gen *MGMT*, vi) pérdida del gen *CDKN2A*, vii) amplificación del gen *EGFR*, viii) ganancia de cromosoma 7 y pérdida del cromosoma 10 y ix) mutaciones en el promotor del gen *TERT* (3).

Es de resaltar que la enzima IDH, codificada por los genes *IDH1* e *IDH2* ubicados en las regiones cromosómicas 2q33.3 y 15q26.1, respectivamente, cataliza la carboxilación del isocitrato a  $\alpha$ -cetoglutarato. Las mutaciones en el sitio 132 del *IDH1* y 172 del *IDH2* producen cambios estructurales en las proteínas que alteran su función metabólica debido a la débil unión al isocitrato, lo que conduce a la acumulación de D-2-hidroxiglutarato. Este último inhibe de forma competitiva las dioxigenasas, las hidroxilasas dependientes del  $\alpha$ -cetoglutarato y las desmetilasas de ADN, lo que resulta en hipermetilación, inhibición de la

expresión de genes clave en la diferenciación celular y desregulación del factor inducido por hipoxia-1-alfa, y promueve así el crecimiento tumoral y la angiogénesis (4). La mutación de los genes *IDH1* e *IDH2* no es exclusiva de los gliomas, pues también se ha visto vinculada a tumores hematolinfoides, colangiocarcinomas, melanomas y condrosarcomas (5).

La mutación canónica R132H en el gen *IDH1*, que implica la sustitución del aminoácido arginina (R) por histidina (H) en la posición 132 de la enzima, confiere a esta una ganancia de función aberrante. Según la clasificación de gliomas de la OMS, esta mutación es la más comúnmente observada en ellos, y por lo tanto es un biomarcador clave para su clasificación y diagnóstico (3); además, las mutaciones no canónicas en los genes *IDH1* o *IDH2* son poco frecuentes (6). En la evaluación de la frecuencia de estas mutaciones, el estudio de Ricaurte *et al.* (7) reporta que el 34 % de las biopsias de pacientes con gliomas presentaban mutación en *IDH1*, y fue prevalente la mutación R132H; además, en el 7,5 % de los casos se presentaron las mutaciones R172K y R172W en el gen *IDH2* (7). El estudio de Naranjo-Botero *et al.* (5) reportó que el 78,6 % de los pacientes con diagnóstico de glioma difuso en diferentes grados presentaban mutación de la enzima IDH; estos pacientes tuvieron una supervivencia promedio de 48 meses (5). De igual manera, el estudio de Faried *et al.* (8) reportó que, en una cohorte de 327 pacientes con gliomas astrocíticos, aquellos con la mutación R132H en el gen *IDH1* tuvieron una tasa de supervivencia del 63,87 %, frente a una tasa del 30,44 % en pacientes con *IDH1* de tipo salvaje (*IDH1 WT*), durante un seguimiento de 36 meses (8).

La mutación R132H en el gen *IDH1* se asocia con un mejor pronóstico en pacientes con glioma grado 2, según el estudio de Yan *et al.* (9); la supervivencia de los pacientes con el *IDH1* mutado fue de 31 meses en comparación con aquellos que tenían *IDH1 WT*, que tuvieron una supervivencia de 15 meses (9). Adicionalmente, las mutaciones en los genes

*IDH1* e *IDH2* se asocian con mejores resultados clínicos en pacientes con gliomas; el estudio de Gohil *et al.* (10) reportó que pacientes con *IDH1* o *IDH2* mutados, menores de 47 años y con tumores de grado 2, exhibieron una mayor supervivencia libre de progresión, supervivencia global y menor recurrencia, en comparación con los pacientes que tenían *IDH1/2 WT* y grados 3 y 4.

Dado que la investigación sobre la mutación en *IDH1* en gliomas en Colombia es escasa, este estudio tuvo como hipótesis que la mutación R132H del gen *IDH1* está asociada con una mayor supervivencia global y menor recurrencia de gliomas difusos en adultos, en comparación con aquellos sin dicha mutación. El objetivo principal de esta investigación fue analizar la presencia de la mutación R132H en gliomas difusos, evaluando su relación con el grado histológico y su impacto en la supervivencia global y utilizando muestras obtenidas de dos instituciones de salud. Teniendo en cuenta lo anterior, este estudio evaluó la frecuencia de la mutación R132H en *IDH1* en casos de gliomas de grados 2, 3 y 4 según la clasificación de la OMS, particularmente en gliomas difusos en adultos, incluyendo astrocitomas, oligodendrogliomas y glioblastomas, en una cohorte de pacientes del departamento del Cauca, Colombia.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes con gliomas grado 2, 3 y 4, según la clasificación de la OMS, en el Departamento del Cauca, Colombia, entre 2015 y 2021, utilizando datos de dos instituciones de salud, el Hospital Universitario San José y la Clínica la Estancia de la ciudad de Popayán. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con un diagnóstico confirmado de glioma, con viabilidad del tejido resecado y almacenado en

bloques de parafina. Se excluyeron los casos de tumores del sistema nervioso periférico intracraneales y otros tipos de tumores malignos no relacionados con gliomas.

El estudio evaluó variables como sexo, edad, procedencia, datos clínicos, índice de Karnofsky y ECOG, localización anatómica y características del tumor; se utilizaron datos tomados a partir de los reportes imagenológicos como resonancia magnética (RM) y tomografía computarizada (TC), tales como el tamaño, la localización, el patrón de contraste, la presencia de edema peritumoral, la invasión a estructuras vecinas y las características de necrosis. También se incluyó información sobre la supervivencia de los pacientes y la confirmación del diagnóstico morfológico mediante tinción con hematoxilina y eosina.

En los casos en que se contó con tejido embebido en parafina, se realizaron microarreglos utilizando cilindros de 5 mm de diámetro y seleccionando 10 cilindros por bloque. Se eligieron áreas tumorales celulares sin necrosis ni proliferación vascular para detectar la mutación R132H en *IDH1* mediante inmunohistoquímica; se utilizó el anticuerpo específico *Anti-IDH1 R132H (Hu) from Mouse (clon H09)* de Dianova, y el procesamiento de la técnica se realizó en la plataforma BenchMark de Ventana (ahora Roche). Se estableció como criterio de positividad una tinción citoplasmática en más del 10 % de las células tumorales, evaluando las diferentes intensidades de tinción (11–13).

Para el análisis estadístico, se utilizaron frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas, medidas de tendencia central y dispersión para variables numéricas. La supervivencia se analizó por el método Kaplan-Meier, calculando medias y medianas para el tiempo de supervivencia general y estratificado por grado de glioma y presencia de la mutación en *IDH1*. Finalmente, se realizó una caracterización cruzada de las principales variables, considerando el grado del glioma y la presencia de la mutación en *IDH1*.

## RESULTADOS

Se identificaron 40 casos de gliomas grado 2, 3 y 4, según la OMS, entre un total de 71 pacientes elegibles de las bases de datos de las dos instituciones de salud, bajo los criterios de selección que incluyeron a pacientes mayores de 18 años, cuyo diagnóstico de glioma fue inicialmente sugerido por imágenes y posteriormente confirmado por patología (biopsia o resección), disponibilidad de tejido tumoral obtenido mediante biopsia o resección y viabilidad del tejido de acuerdo al tiempo de isquemia fría.

Para los 71 casos totales, la media de edad para los gliomas grado 2 y 3 fue de 45 años, y para los gliomas grado 4 fue de 55 años. En comparación, para la población de 40 casos seleccionados, se obtuvo que la media de edad en los pacientes con gliomas grado 2 e *IDH1* mutado fue de 42 años, y en los pacientes con gliomas grado 2 e *IDH1* nativo fue de 45 años. No se identificó mutación en *IDH1* en los pacientes con gliomas grado 3; no obstante, la media de edad en aquellos pacientes con *IDH1* nativo fue de 44 años. En los pacientes con gliomas grado 4 e *IDH1* mutado la media de edad fue de 45 años, y para los pacientes con *IDH1* nativo fue de 53 años (Tabla 1). Además, se observó una proporción mujer: hombre de 0,8:1, los síntomas predominantes fueron cefalea, convulsiones y déficit neurológico, una localización anatómica frecuente en el lóbulo frontal, y un índice de Karnofsky previo a la cirugía con un promedio de 60 puntos.

**Tabla 1. Grupos seleccionados por grado OMS según el estado mutacional de la IDH1 R132H**

	Grado tumoral, clasificación OMS					
	2		3		4	
	IDH1 R132H		IDH1 R132H		IDH1 R132H	
Nº. casos	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Edad						
$\bar{X}$ - (SD)	42,4 (7,8)	45,2 (19)	-	44	45 (7)	53,5 (12,5)
Relación mujer: hombre	0,8	5	-		0,5	1,1

<b>Previo de glioma grado 2</b>	-	-	-	-	2	1
-------------------------------------	---	---	---	---	---	---

Fuente: elaboración propia

En la evaluación del grado tumoral de los gliomas, 24 casos presentaban grado 4, y entre estos, 3 casos con mutación R132H en *IDH1*; se encontró 1 caso con grado 3 sin mutación en *IDH1*; y 15 casos de gliomas eran de grado 2, de los cuales 9 presentaban la mutación R132H en *IDH1*. Solo dos casos de gliomas grado 4 se relacionaron con gliomas de bajo grado previamente (Tabla 1; Tabla 2).

Con respecto a los reportes imagenológicos de las lesiones y el tamaño tumoral observado, se documentó que con mayor frecuencia los gliomas con mutación en *IDH1* presentan un tamaño tumoral mayor, *i.e.* superior a 61 mm de diámetro mayor en el 33 % de los casos, seguido del 25 % con tamaños entre 31 y 40 mm, y el porcentaje restante con tumores de menos de 31 mm de diámetro mayor.

**Tabla 2. Grado histológico y patrón de tinción e intensidad de IDH1 R132H**

	Grado tumoral, clasificación OMS			
	2	3	4	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>IDH1 R132H</b>				
Negativos	6 (40)	1 (100)	21 (87,5)	28 (70)
Positivos	9 (60)		3 (12,5)	12 (30)
<b>Intensidad</b>				
Alta (+++)	5 (55,6)	-	1 (33,3)	6 (50)
Moderada (++)	0 (0)	-	1 (33,3)	1 (8,3)
Baja (+)	4 (44,4)	-	1 (33,3)	5 (41,7)
<b>Patrón de tinción</b>				
C/MN*	9 (100)	-	3 (100)	12 (100)

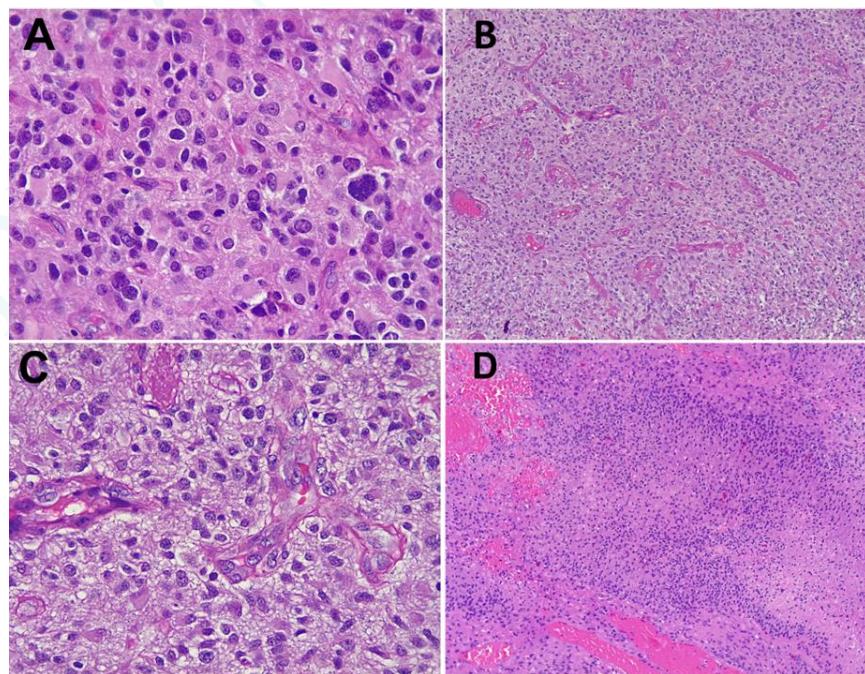
\*C/MN: citoplasmático/membrana nuclear

Fuente: elaboración propia

Por su parte, el 21,4 % de los pacientes con *IDH1* nativos presentaron un tamaño tumoral inferior a 40 mm de diámetro mayor, por lo que se podría inferir una asociación de

la mutación en *IDH1* con un tamaño tumoral mayor. Adicionalmente, la localización anatómica más predominante, tanto en los casos con mutación de *IDH1* como en los de *IDH1* nativo, fue la frontal, seguido de la localización temporal, con un patrón de crecimiento predominante focal.

En cuanto a las variables histológicas, en los gliomas de grado 4 se observaron más frecuentemente características morfológicas de naturaleza astrocitaria, oligodendrogial y oligoastrocitaria; en este grupo hubo 3 casos con mutación en *IDH1*, de los cuales 2 presentaban morfología astrocitaria y 1 morfología oligodendrogial. Por otra parte, en los casos sin la mutación, 11 presentaron morfología astrocitaria, 7 morfología oligoastrocitaria, y 3 morfología oligodendrogial (Tabla 3). Estas morfologías se caracterizan por su hipercelularidad, alta atipia citológica, necrosis, proliferación microvascular, células gigantes multinucleadas en más del 41 % de los casos y un conteo mitótico promedio de 15 mitosis en 10 campos de alto poder (SD = 12). Estos hallazgos están asociados con los criterios de alto grado de la OMS (Figura 1).



**Figura 1. Microfotografías con tinción de hematoxilina y eosina en 10x y 40x, en biopsias de una mujer de 49 años con diagnóstico de glioblastoma y estado molecular IDH1 R132H WT**

- A.** Criterios morfológicos de alto grado, astrocitos con núcleos aumentados de tamaño, hipercromáticos con membranas nucleares irregulares y figuras mitóticas frecuentes. **B.** Proliferación microvascular en 10x. **C.** Proliferación microvascular en 40x. **D.** Células perinecróticas en empalizada

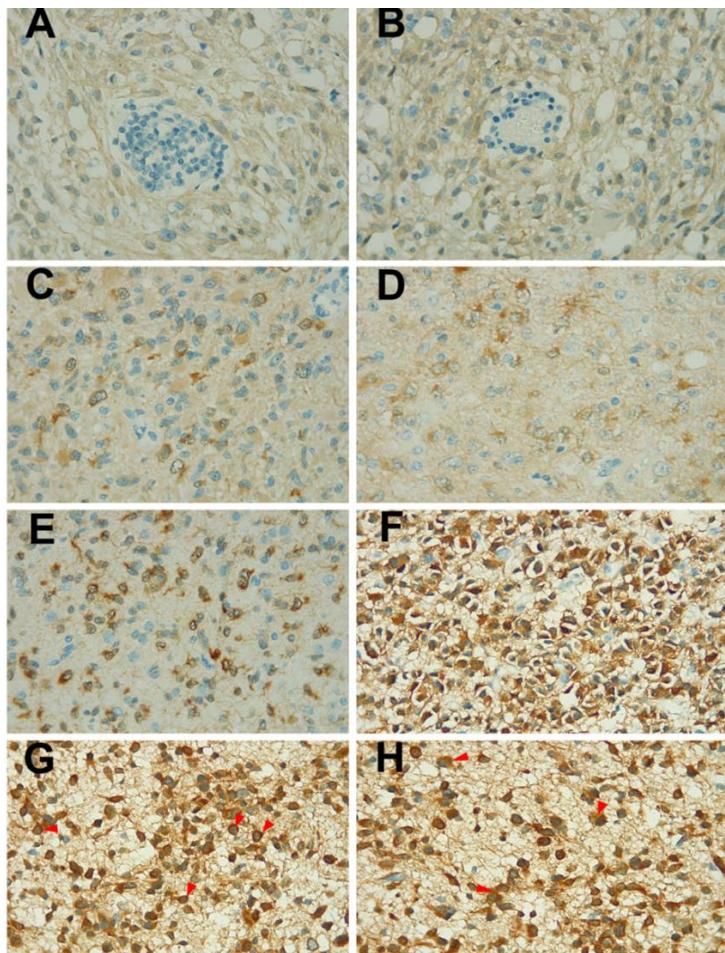
Fuente: elaboración propia

**Tabla 3. Relación de IDH1 con el grado del glioma, patrón morfológico y supervivencia**

	Grado tumoral, clasificación OMS					
	2		3		4	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
<b>Nº. casos</b>	9	6	-	1	3	21
<b>Morfología</b>						
Astrocitaria n (%)	4 (44)	4 (67)	-	-	-	11 (52)
Oligoastrocitaria n (%)	2 (22)	1 (17)	-	1 (100)	2 (67)	7 (33)
Oligodendrogrial n (%)	3 (33)	1 (17)	-	-	1 (33)	3 (14)
<b>Supervivencia en meses</b>						
Media	28,1	25,8	-	3,2	7,3	8,2
Desviación estándar	9	9,8	-	-	1,6	2,6
Mediana	23,2	23,3	-	3,2	8,1	3,8

Fuente: elaboración propia

En la evaluación de la inmunohistoquímica, conforme a la mutación R132H en *IDH1*, se observaron diversos patrones de tinción citoplasmática granular y de reforzamiento de membrana nuclear, sin evidencia del patrón nuclear en los casos analizados. Se evidenció que los gliomas grado 2 suelen mostrar una intensidad de tinción de intermedia a alta, mientras que los de grado 4 se distribuyen de manera similar en las diferentes intensidades de marcación, según se aprecia en la Figura 2.

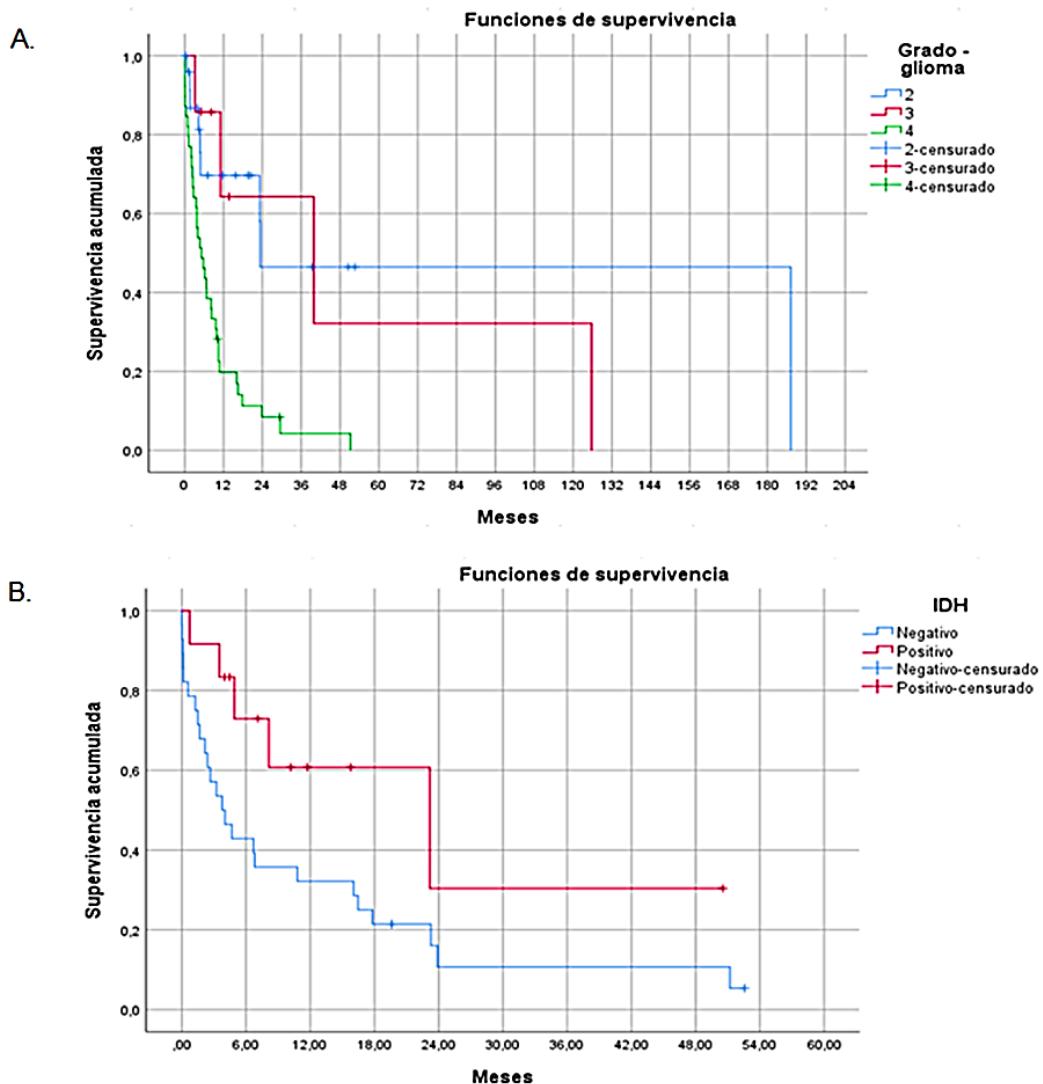


**Figura 2. Microfotografías a 40x, con patrones de inmunotinción positivos para IDH1 R132H**

**A-B.** Astrocitoma difuso, tinción citoplasmática granular de baja intensidad. **C.** Astrocitoma gemistocítico, tinción citoplasmática moderada, con refuerzo periférico en membrana nuclear. **D.** Oligodendroglioma grado 2, tinción citoplasmática con refuerzo periférico en membrana nuclear. **E.** Astrocitoma difuso grado 2, tinción citoplasmática intensa con refuerzo de membrana. **F.** Oligodendroglioma grado 2, tinción fuerte en citoplasma y membrana perinuclear homogénea. **F-G.** Astrocitoma difuso grado 2, tinción fuerte en membrana nuclear (puntas de flechas rojas) y de citoplasma (puntas de flechas negras)

Fuente: elaboración propia

Para evaluar la supervivencia, se establecieron subgrupos según la alteración molecular, encontrando que los pacientes con los gliomas con mutación R132H en *IDH1* tienen una mejor supervivencia en comparación con los no mutados o nativos, con una mediana de supervivencia de 23,2 meses y 3,8 meses, respectivamente. La mediana de supervivencia para pacientes con gliomas grado 4 fue de 5,2 meses, y para aquellos con grado 2 fue de 23,3 meses, como se muestra en la Figura 3.



**Figura 3. Supervivencia según el grado de glioma y la mutación de IDH1**

**A.** Curvas de Kaplan Meier de supervivencia global en 71 pacientes con gliomas grado 2, 3 y 4. **B.** Curvas de Kaplan Meier de 40 pacientes estratificados de acuerdo al estado mutacional de la IDH1 R132H y a los diferentes grupos por grado glioma

Fuente: elaboración propia

## DISCUSIÓN

Este estudio mostró que los gliomas más frecuentes en la población analizada fueron del grado 4, y que predominaron los pacientes con *IDH1* nativo o no mutado, especialmente hombres con una edad de 42 a 45 años. La proporción mujer: hombre en este estudio fue de 0,8:1, ligeramente mayor que la razón de 0,71:1 reportada por la Agencia Internacional para

la Investigación del Cáncer (IARC) de la OMS en 2020 (3); no obstante, en ambos casos se demuestra un predominio de neoplasias primarias del sistema nervioso central en hombres.

La morfología más frecuentemente asociada a los gliomas grado 4 con *IDH1 WT* fue de tipo astrocítico, con el 55 % de todos los casos, lo cual concuerda con las estadísticas del Grupo de Patología de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer y con el Registro de Tumores del Sistema Nervioso Central de los Estados Unidos (CBTRUS) entre 2014 y 2018, quienes reportan que las neoplasias gliales correspondía a tumores de grado 4 con *IDH1 WT* (14,15).

En el análisis de gliomas de grado 2, 3 y 4, el 30 % mostró la mutación R132H en *IDH1*. Al considerar la gradación según la OMS, el grado 4 presentó el 12,5 % de los casos con *IDH1* mutado en R132H, lo que concuerda con la clasificación de glioblastomas. La proporción de casos grado 3 no pudo ser discriminada debido a la escasa cantidad de pacientes, y en los de grado 2, el 60 % exhibió la mutación de *IDH1*, un porcentaje menor en comparación con otros estudios, uno de estos también realizado en Colombia (5,7,11,15,16).

El diagnóstico eficiente de astrocitomas y oligodendrogliomas se fundamenta en un enfoque integrado que combina inmunohistoquímica y análisis molecular. Inicialmente, se emplean técnicas inmunohistoquímicas para detectar mutaciones en *IDH1*, *TP53* y alteraciones en *ATRX*, seguidas de estudios moleculares como la evaluación de la codelección 1p/19q y la secuenciación de *IDH1* e *IDH2*, optimizando así la precisión diagnóstica (16). Un apoyo radiológico altamente específico para identificar astrocitomas con mutación en *IDH1* es el signo de *mismatch* en T2-FLAIR, el cual se caracteriza por una señal elevada en las imágenes ponderadas en T2 (T2w) y una señal reducida en FLAIR dentro del tumor sólido, frecuentemente acompañada de un borde periférico de hiperintensidad en FLAIR. Este signo es particularmente útil para diferenciar los astrocitomas con mutación en *IDH1*,

que no presentan codelección 1p/19q, de los oligodendrogliomas, los cuales suelen presentar mutación en *IDH1* junto con la codelección 1p/19q. Sin embargo, este signo tiene limitaciones; aunque es altamente específico, no siempre está presente en todos los casos de astrocitomas con mutación en IDH, por lo que su ausencia no hace que se descarte completamente este diagnóstico y debe ser complementado con estudios moleculares y genéticos (17).

El último informe de la OMS del 2021 sobre tumores del sistema nervioso central propone un diagnóstico integrado en siete líneas, que incluye ocho firmas genómicas y cinco proteínas, y que abarca aspectos como mutaciones de la *IDH1* e *IDH2*, del gen *ATRX*, codelección 1p/19q, delección homocigota de *CDKN2A* en 9p21, mutación del promotor *TERT*/amplificación del *EGFR* o ganancia del cromosoma 7 y/o pérdida del cromosoma, mutaciones de la histona H3 G34R/V, y mutaciones de la histona H3 K27M, lo cual sirve como guía para determinar el pronóstico y las opciones de tratamiento según las pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer de los Estados Unidos (NCCN), la Sociedad Coreana de Neurooncología (KSNO), y la Asociación Europea de Neurooncología (EANO) (18). Estas alteraciones mencionadas se correlacionan bien con los criterios morfológicos, como se observa en la Figura 1.

En algunas regiones de Latinoamérica, la inmunohistoquímica se utiliza de forma rutinaria con fines diagnósticos y pronóstico en neoplasias de tipo astrocitaria y oligodendroglial. Los principales marcadores son: *IDH1*, *ATRX* (alfa talasemia/síndrome de déficit intelectual ligado al cromosoma X), *GFAP* (proteína ácida glial fibrilar), *SYN* (sinaptofisina), *EGFR* (receptor del factor de crecimiento epidérmico), *p53* (proteína supresora de tumores P53) e índice de proliferación *Ki67* (3,19,20). De acuerdo a lo anterior, en este estudio, se empleó inmunohistoquímica con un anticuerpo específico para la mutación

R132H de la *IDH1*, lo que evidenció una intensidad de tinción moderada a alta en gliomas grado 2 y una intensidad heterogénea en gliomas grado 4. Se destacó que la intensidad de tinción baja requiere una evaluación detallada para discernir la marcación de fondo y confirmar la verdadera presencia de la marcación citoplasmática, utilizando la negatividad en los vasos como control de referencia.

Según el estado mutacional en referencia a *IDH1* y la supervivencia en pacientes de regiones como Colombia, se ha reportado un promedio de 48 meses de supervivencia (5), mientras que, en nuestro estudio, aquellos con *IDH1* mutado en R132H tuvieron una supervivencia de 23,2 meses, en contraste con los no mutados o nativos que presentaron 3,8 meses. La supervivencia observada en nuestra población está por debajo de lo reportado por la OMS y otras estadísticas publicadas (14,15), lo que subraya la importancia crítica de determinar el pronóstico basado en el estatus mutacional de la IDH, especialmente en el departamento del Cauca, donde la adherencia al seguimiento puede ser desafiante.

En referencia al estudio de Yan *et al.* (9), la secuenciación de los genes *IDH1* e *IDH2* en tumores del sistema nervioso central, y fuera de él, reveló que la patogenia de los gliomas con IDH mutada difiere clínica y genéticamente de los gliomas con tipo IDH silvestre, especialmente en subtipos de gliomas de grado 2 a 3 de la OMS, como astrocimas y oligodendrogliomas, que a menudo presentan la IDH mutada como un hallazgo temprano en el desarrollo del glioma, a partir de una célula madre con capacidad de diferenciación hacia astrocitos y oligodendrocitos (9), lo que explica en parte la concordancia con los resultados descritos entre los diferentes tipos de glioma y la importancia de la patogénesis como diagnóstico y pronóstico.

Las estrategias de tratamiento basadas en las características moleculares, como la mutación de los genes *IDH1* e *IDH2*, la codelección 1p/19q y la mutación de *ATRX* son

fundamentales. El impacto positivo del tratamiento con ivosidenib (AG-120), un inhibidor de *IDH1* para pacientes adultos con leucemias mieloides agudas, ha permitido la aprobación del tratamiento con este fármaco en estudios de fase 1 en pacientes con tumores sólidos (gliomas) con *IDH1* mutado (21). Adicionalmente, el medicamento vorasidenib dirigido contra gliomas de grado 2 con mutación en IDH, ha mostrado resultados positivos al prolongar significativamente la supervivencia libre de progresión, con una mediana de 27,7 meses en comparación con los 11,1 meses del grupo placebo (22). Además de la disponibilidad limitada de inhibidores de *IDH1* e *IDH2* en Colombia, destaca la necesidad de investigaciones adicionales sobre perfiles de expresión génica y de metilación para una mejor categorización de la población (18,23).

Por último, este estudio presentó algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta. No se logró establecer una relación clara entre el estatus mutacional y la gestión clínica de los gliomas de bajo grado, en parte debido a dificultades para realizar un seguimiento terapéutico. Además, el número de biopsias analizadas fue reducida, y estos incluían gliomas de diferentes grados según los criterios histopatológicos de la OMS. Tampoco se incluyeron análisis basados en la nueva clasificación molecular ni se consideraron mutaciones no canónicas, como las de *TP53*, *ATRX* o *BRAF*, que también podrían tener un impacto relevante. Finalmente, el estudio se basa en un análisis transversal, lo que limitó la evaluación de la evolución temporal de los tumores. A pesar de las limitaciones del estudio, este trabajo pone en evidencia los desafíos sociales y las barreras de acceso a la atención médica en la población colombiana. Dentro de este contexto, la inmunohistoquímica para *IDH1* se resalta como una herramienta de gran utilidad, que destaca por su alta especificidad, sensibilidad y eficiencia en costos, lo que la posiciona como un punto clave de intervención en el abordaje de estas neoplasias.

## CONCLUSIONES

Este estudio abordó la mutación de *IDH1* en pacientes con glioblastoma y proporcionó evidencia de que la supervivencia en este grupo es más corta que lo publicado en poblaciones de Norteamérica, Europa y Asia. Además, la frecuencia de gliomas IDH mutados por grado fue similar a lo publicado previamente, y resalta la utilidad de la identificación de la mutación R132H del *IDH1* en la clasificación molecular de gliomas, lo que subraya la importancia de inhibidores selectivos y terapias dirigidas a la mutación puntual (21), como la vacunación para *IDH1* en gliomas recién diagnosticados (23).

La menor supervivencia observada en los pacientes con gliomas puede atribuirse a varios factores, entre los cuales se destaca el acceso limitado a tratamientos adecuados como la quimioterapia. En el contexto colombiano, las barreras geográficas y socioeconómicas dificultan el acceso a centros de atención de alta complejidad, donde se realizan diagnósticos precisos y se ofrece un tratamiento integral. Estas limitaciones no solo impactan la calidad de la atención médica, sino que también pueden influir en la oportunidad de recibir intervenciones terapéuticas efectivas.

## FINANCIACIÓN

La investigación fue financiada parcialmente con recursos de las entidades participantes y recursos propios de los investigadores.

## ASPECTOS ÉTICOS

El estudio siguió los principios éticos de la Declaración de Helsinki en el manejo de los casos y fue aprobado por los comités de los centros de salud, Hospital Universitario San José y Clínica la Estancia de la ciudad de Popayán.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no tenemos ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Śledzińska P, Bebyn MG, Furtak J, Kowalewski J, Lewandowska MA. Prognostic and predictive biomarkers in gliomas. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(19):10373. <https://doi.org/10.3390/ijms221910373>
2. International Agency for Research on Cancer. Colombia fact sheet. Source: GLOBOCAN 2022. Lyon, France: IARC. Brain, central nervous system [Internet]. 2022 [citado 2025 Feb 25]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/31-Brain-central-nervous-system-fact-sheet.pdf>
3. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol* [Internet]. 2021;23(8):1231-1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
4. Hartmann C, Meyer J, Balss J, Capper D, Mueller W, Christians A, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta neuropathol* [Internet]. 2009;118(4):469-474. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0561-9>
5. Naranjo-Botero P, Medina-Zuluáica LA, Muñetón-Peña CM, Arango-Viana JC, Ospina-Ospina S. Detección de la mutación de la enzima isocitrato deshidrogenasa en gliomas difusos grados II, III y IV. *Med Lab* [Internet]. 2021;25(4):709-719. Disponible en: <https://www.mediographic.com/pdfs/medlab/myl-2021/myl214d.pdf>
6. Di Nunno V, Franceschi E, Tosoni A, Gatto L, Maggio I, Lodi R, et al. Clinical and molecular features of patients with gliomas harboring IDH1 non-canonical mutations: a

systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* [Internet]. 2022;39(1):165-177.

<https://doi.org/10.1007/s12325-021-01977-3>

7. Ricaurte O, Neita K, Valero D, Ortega-Rojas J, Arboleda-Bustos CE, Zubieta C, et al. Estudio de mutaciones en los genes IDH1 e IDH2 en una muestra de gliomas de población colombiana. *Biomédica* [Internet]. 2018;38(Suppl 1):86-92.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3708>

8. Faried A, Hermanto Y, Gill AS, Firdaus M, July J, Priambada D, et al. The Overall Survival Rate Prognosis in Diffuse Astrocytic Patients Based on Isocitrate Dehydrogenase-1 Mutation Status (IDH1 R132H): An Indonesian Multicenter Study. *Res Sq* [Internet]. 2023.

Available from: <https://bit.ly/4meHjXG>

9. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* [Internet]. 2009;360(8):765-73.

<https://doi.org/10.1056/nejmoa0808710>

10. Gohil N, Bhalala N, Mistry M, Trivedi TI. Mutations in IDH1/2 Genes Predict Better Disease Outcome of Glioma Patients-A Study From Western India. *Basic Clin Cancer Res* [Internet]. 2023;1(4):202-12. <https://doi.org/10.18502/bccr.v1i4.14674>

11. Takano S, Ishikawa E, Sakamoto N, Matsuda M, Akutsu H, Noguchi M, et al. Immunohistochemistry on IDH 1/2, ATRX, p53 and Ki-67 substitute molecular genetic testing and predict patient prognosis in grade III adult diffuse gliomas. *Brain Tumor Pathol* [Internet]. 2016;33(2):107-116. <https://doi.org/10.1007/s10014-016-0260-x>

12. Gondim DD, Gener MA, Curless KL, Cohen-Gadol AA, Hatab EM, Cheng L. Determining IDH-mutational status in gliomas using IDH1-R132H antibody and polymerase

chain reaction. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* [Internet]. 2019;27(10):722-725.

<https://doi.org/10.1097/pai.0000000000000702>

13. Li J, Zhang H, Wang L, Yang C, Lai H, Zhang W, et al. Comparative study of IDH1 mutations in gliomas by high resolution melting analysis, immunohistochemistry and direct DNA sequencing. *Mol Med Rep* [Internet]. 2015;12(3):4376-4381.

<https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3987>

14. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* [Internet]. 2005;64(6):479-489. <https://doi.org/10.1093/jnen/64.6.479>

15. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol* [Internet]. 2021 Oct 5;23(12 Suppl 2):iii1-iii105.

<https://doi.org/10.1093/neuonc/noab200>

16. Reuss DE, Sahm F, Schrimpf D, Wiestler B, Capper D, Koelsche C, et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an “integrated” diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendrogloma and glioblastoma. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2015;129(1):133-146.

<https://doi.org/10.1007/s00401-014-1370-3>

17. Pons-Escoda A, Majos C, Smits M, Oleaga L. Presurgical diagnosis of diffuse gliomas in adults: Post-WHO 2021 practical perspectives from radiologists in neuro-oncology units. *Radiología* (Engl Ed) [Internet]. 2024;66(3):260-277.

<https://doi.org/10.1016/j.rxeng.2024.03.002>

18. Kim YZ, Kim CY, Lim DH. The overview of practical guidelines for gliomas by KSNO, NCCN, and EANO. *Brain Tumor Res Treat* [Internet]. 2022;10(2):83-93. <https://doi.org/10.14791/btrt.2022.0001>
19. Santosh V, Sravya P, Gupta T, Muzumdar D, Chacko G, Suri V, et al. ISNO consensus guidelines for practical adaptation of the WHO 2016 classification of adult diffuse gliomas. *Neurol India* [Internet]. 2019;67(1):173-82. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.253572>
20. Brat DJ, Aldape K, Colman H, Figarella-Branger D, Fuller GN, Giannini C, et al. IMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2020;139(3):603-608. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02127-9>
21. Tejera D, Kushnirsky M, Gultekin SH, Lu M, Steelman L, de la Fuente MI. Ivosidenib, an IDH1 inhibitor, in a patient with recurrent, IDH1-mutant glioblastoma: A case report from a Phase I study. *CNS Oncol* [Internet]. 2020;9(3):CNS62. <https://doi.org/10.2217/cns-2020-0014>
22. Mellinghoff IK, Van Den Bent MJ, Blumenthal DT, Touat M, Peters KB, Clarke J, et al. Vorasidenib in IDH1-or IDH2-mutant low-grade glioma. *N Engl J Med* [Internet]. 2023;389(7):589-601. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2304194>
23. Platten M, Bunse L, Wick A, Bunse T, Le Cornet L, Harting I, et al. A vaccine targeting mutant IDH1 in newly diagnosed glioma. *Nature* [Internet]. 2021;592(7854):463-468. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03363-z>