



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

IMPLICACIONES DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE
PRECISIÓN EN EL ABORDAJE DE PACIENTES CON
NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

JULIA MARÍA ZUARTH VÁZQUEZ

TUTORA DE TESIS:

DRA. LAURA CRISTINA HERNÁNDEZ RAMÍREZ

ASESORA PRINCIPAL:

DRA. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA



CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO, SEPTIEMBRE 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
JUSTIFICACIÓN	22
HIPÓTESIS	24
OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	25
MATERIALES Y MÉTODOS	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO GENERAL	38
ASPECTOS ÉTICOS	39
RESULTADOS	40
DISCUSIÓN	73
CONCLUSIONES.....	80
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	81

RESUMEN

Antecedentes: las neoplasias neuroendocrinas (NENs) son un grupo heterogéneo de neoplasias relativamente raras, usualmente esporádicas, causadas por defectos genéticos somáticos. Sin embargo, hasta el 40%, dependiendo del tipo, pueden deberse a defectos en la línea germinal y presentarse como síndromes genéticos hereditarios.

Justificación: se ha observado que el fenotipo de las NENs puede ser muy heterogéneo, lo cual ha implicado mayor dificultad para diagnosticar a estos pacientes. La implementación de estudios genéticos ha mejorado la capacidad de diagnóstico temprano y preciso, sin embargo, una proporción considerable de médicos no tienen conocimiento al respecto.

Objetivos: dar a conocer, analizar y comparar el conocimiento y la percepción del personal médico dedicado a tratar pacientes con NENs en Latinoamérica sobre la utilidad de la realización de estudios genéticos en casos con fenotipos clínicos diversos.

Material y métodos: se realizó una encuesta a médicos especialistas graduados y residentes sobre casos clínicos de pacientes mexicanos con NENs obtenidos de una cohorte prospectiva a 15 años que inició en el 2022, procedentes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (HECMNSXXI-IMSS) y del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), que cuentan con diagnóstico genético obtenido mediante un panel de secuenciación de nueva generación (NGS)

diseñado *ad hoc* que incluye 53 genes previamente asociados con la tumorigénesis neuroendocrina.

Resultados: cincuenta y cinco médicos respondieron la encuesta, en su mayoría mexicanos del centro del país, 58% de hospitales de especialidades que son centros de referencia para NENs y 63.6% médicos especialistas graduados, principalmente de la especialidad endocrinología (89%, n= 49). La mediana de respuestas que coincidieron con el diagnóstico genético final fue de 3.64 ± 1.2 , con una media de 60.6 ± 19.6 . El porcentaje de impresiones correctas en total fue de 66.7% (rango intercuartílico de 50-66.7). No hubo diferencias en el tipo de centro de atención de procedencia ($p=0.241$) o en ser médico residente o especialista graduado ($p=0.316$), pero sí cuando se compararon los médicos que atienden consulta vs. otras áreas de ocupación principal ($p<0.001$). Más del 90% consideró que se requiere un estudio genético para completar la evaluación, excepto en el caso 4, en el cual sólo el 54.5% consideró necesario el estudio.

Conclusiones: el personal médico que atiende a pacientes con NENs en Latinoamérica, particularmente de México, se encuentra poco familiarizado con el uso y la utilidad de las pruebas de diagnóstico genético actualmente disponibles. Se requiere un equipo multidisciplinario altamente especializado para interpretar correctamente los resultados y el posible impacto clínico de estas pruebas genéticas, lo que que mejorará el manejo y seguimiento de estos pacientes y sus familiares.

INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO

Las neoplasias neuroendocrinas (NENs, por sus siglas en inglés) o tumores neuroendocrinos (NETs) son un grupo heterogéneo de neoplasias relativamente raras, aunque realmente son infradiagnosticadas por su presentación clínica variable y poco específica (1,2). Según su histología, se dividen en el tipo epitelial que se origina en órganos endocrinos y no endocrinos, y el tipo neural que se origina en estructuras neuronales (3).

Las células neuroendocrinas tienen la capacidad de secretar hormonas y péptidos que pueden desencadenar síndromes específicos de hipersecreción hormonal, como por ejemplo los síndromes de Cushing, Zollinger-Ellison y Verner-Morrison, entre otros (4). La clasificación dicotómica de “funcionantes” y “no funcionantes” se ha tornado compleja ya que las NENs pueden tener un comportamiento muy diferente de acuerdo al sitio y al método de medición de la hormona o péptido que secreten (5).

Anteriormente, las NENs epiteliales en los sistemas respiratorio, gastrointestinal, genitourinario y timo se denominaban "carcinoides" para describir a las indolentes y carcinoma de células pequeñas/ grandes a las agresivas. Sin embargo, dado su comportamiento impredecible, a menudo maligno, se decidió abandonar el término de "carcinoide" y desarrollar nuevos sistemas de clasificación específicos para la adecuada estratificación pronóstica (6).

En la última clasificación del 2022 de las NENs de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en conjunto con la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), que ahora incluye a NENs de órganos endocrinos y no endocrinos, se propuso estandarizar la nomenclatura con un sistema de clasificación universal basado en la diferenciación y la proliferación (7). En las tablas 1 y 2 se muestran las definiciones y clasificaciones de las NENs epiteliales de acuerdo al sitio anatómico del tumor primario, su morfología y su grado de diferenciación.

Tabla 1. Taxonomía universal de la OMS/IARC para las NENs epiteliales*.

Definición de categoría del tumor	Tipo de NEN	
	Familia/ clase	Bien diferenciada
Tipo	NET	Carcinoma neuroendocrino (NEC)
Subtipo	Dependiendo del sitio	NEC de células grandes o NEC de células pequeñas
Grado	G1, G2, G3	Alto grado

Tabla 2. Clasificación de NENs epiteliales de la OMS 2022 para diferentes sitios anatómicos.

NEN	Clasificación	Criterio diagnóstico
Gastrointestinal y pancreáticas	Bien diferenciadas	
	G1	< 2 mitosis/2 mm ² y/o Ki67 < 3%
	G2	2–20 mitosis/2 mm ² y/o Ki67 3–20%
	G3	> 20 mitosis/2 mm ² y/o Ki67 > 20%
	Poco diferenciadas	
	NEC de células pequeñas	> 20 mitosis/2 mm ² y/o Ki67 > 20%
	NEC de células grandes	> 20 mitosis/2 mm ² y/o Ki67 > 20%

Tracto aerodigestivo superior y glándulas salivales	Bien diferenciadas G1 G2 G3 Poco diferenciadas NEC de células pequeñas NEC de células grandes	< 2 mitosis/ 2 mm^2 sin necrosis, y Ki67 $< 20\%$ $2-10$ mitosis/ 2 mm^2 y/o necrosis, y Ki67 $< 20\%$ > 10 mitosis/ 2 mm^2 y/o Ki67 $> 20\%$ > 10 mitosis/ 2 mm^2 y/o Ki67 $> 20\%$ > 10 mitosis/ 2 mm^2 y/o Ki67 $> 20\%$
Pulmonares y tímicas	Bien diferenciadas Carcinoide típico, G1 Carcinoide atípico, G2 Carcinoides con cuenta mitótica o Ki67 elevados Poco diferenciadas Carcinoma de células pequeñas NEC de células grandes	< 2 mitosis/ 2 mm^2 sin necrosis $2-10$ mitosis/ 2 mm^2 y/o necrosis > 10 mitosis por 2 mm^2 y/o Ki67 $> 30\%$ y morfología carcinoide atípica. > 10 mitosis/ 2 mm^2 y necrosis > 10 mitosis/ 2 mm^2 y necrosis
Tiroideas (cáncer medular de tiroides, MTC)	MTC bajo grado MTC alto grado	< 5 mitosis/ 2 mm^2 sin necrosis y Ki67 $< 5\%$ Por lo menos 1 de los siguientes: ≥ 5 mitosis/ 2 mm^2 Necrosis Ki67 $\geq 5\%$

***Modificada de Rindi et al. (2022) (7).**

Asimismo, en la nueva clasificación de la OMS se propuso reclasificar a las NENs hipofisarias (PitNETs) cambiando la nomenclatura de “adenoma” y “carcinoma” por PitNET y PitNET metastásico, respectivamente (4,8). Además las subclasifica según el linaje y el tipo de célula junto con las hormonas adenohipofisarias: hormona de crecimiento (GH), prolactina (PRL), hormona estimulante de tiroides (TSH), corticotropina (ACTH), hormona luteinizante (LH) y

hormona folículo estimulante (FSH). Se implementó también el uso rutinario de los factores de transcripción (SF1, PIT1, TPIT, ER α , GATA3) en combinación con otros biomarcadores, como las queratinas y el Ki67 para su adecuada clasificación y manejo (9). Esta reclasificación probablemente cambiará de manera significativa la prevalencia de las NENs, ya que los PitNETs son tumores relativamente frecuentes que no se han reportado en la mayoría de estudios epidemiológicos sobre NENs (10,11).

Las NENs bien diferenciadas de órganos no endocrinos de los sistemas gastrointestinal, respiratorio, urogenital, mama y piel, no suelen causar síndromes de secreción hormonal clínicamente relevantes. Sin embargo, pueden ser multifocales y estar asociadas con síndromes hereditarios, los cuales son particularmente difíciles de diagnosticar debido a que pueden dar lugar a manifestaciones clínicas complejas con múltiples tumores primarios con diferentes perfiles hormonales (4).

La incidencia de las NENs ha aumentado de manera significativa en las últimas dos décadas gracias a la mayor sospecha clínica, mejores métodos diagnósticos tanto bioquímicos como de imagen y de patología. En particular, los estudios de imagen funcionales con análogos de somatostatina o gammagrafía de receptores de somatostatina (SSTR) con la tomografía, resonancia magnética (RMN) y tomografía por emisión de positrones (PET), se han convertido en herramientas fundamentales para detectar y estratificar de manera más confiable a las NENs, además de ayudar a la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas (12).

Se estima que cada año se diagnostican entre 3 a 5 casos por cada 100,000 habitantes de NENs gastrointestinales (GI-NENs), seguido de las broncopulmonares (BP-NETs) de 1.5 casos por cada 100,000 habitantes y las NENs de sitio primario desconocido de 0.84 por 100,000 (13). Sin embargo, resulta difícil comparar los datos, ya que los tipos de NENs varían en cada estudio epidemiológico. En un estudio grande de EUA se reportó que la incidencia fue mucho mayor, de hasta de 35 casos aproximadamente por 100,000 habitantes. Y en una revisión de base de datos de Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) mostró un aumento de cinco veces en la incidencia de NENs de 1.09 por 100,000 en 1973 a 5.25 por 100,000 en 2004 (1,14). La realidad es que se desconoce la verdadera frecuencia, sobre todo en nuestro país, debido a que la mayoría de los datos disponibles provienen de reportes o series de casos y estudios de cohorte de enfermedades específicas.

Las NENs gastrointestinales (GI-NENs) y las pancreáticas (Pan-NENs) son consideradas las más frecuentes en la mayoría de los estudios. Las Pan-NENs no funcionantes se detectan como incidentalomas hasta en el 40% de los casos (15) y en estudios *post mortem* se ha reportado una mayor incidencia de la estimada en estudios clínicos. Entre las PanNENs funcionantes, las más frecuentes son los insulinomas en un 70% (que suelen tener el mejor pronóstico), seguidas de los gastrinomas (25%) y las menos frecuentes son los vipomas, los glucagonomas y los somatostatínomas, con comportamiento más agresivo (4,16,17).

Las NENs no epiteliales derivadas de la médula suprarrenal se denominan feocromocitomas y las derivadas de los paraganglios autonómicos extraadrenales se conocen como paragangliomas (18). En la última clasificación de la OMS de tumores endocrinos y neuroendocrinos previamente

mencionada, se establece que las NENs no epiteliales son malignas por definición. Sin embargo, su pronóstico es muy variable y se basa en varios factores que aún se encuentran en discusión (7).

Aunque la mayoría de las NENs son de presentación esporádica y están causadas por defectos genéticos somáticos, 5-40%, dependiendo del tipo, pueden deberse a defectos en la línea germinal y presentarse como síndromes genéticos hereditarios como las neoplasias endocrinas múltiples (MEN 1, MEN2, MEN4 y MEN5), von Hippel-Lindau (VHL) y otros menos frecuentes como la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1), paraganglioma- feocromocitoma familiar (FPPGL) y el complejo o síndrome de Carney (1,19).

Una característica clave de las NENs asociadas a síndromes hereditarios, es que frecuentemente son multifocales o involucran múltiples órganos como las paratiroides y el páncreas en pacientes con MEN1, MEN4 y MEN5; el páncreas en pacientes con enfermedad de VHL; la tiroides y la médula suprarrenal en pacientes con síndromes de MEN2 y MEN5 (7). Además, el tumor y el sitio anatómico pueden proporcionar información adicional sobre una susceptibilidad germinal subyacente. Por ejemplo, las NENs de células D productoras de somatostatina duodenal de tipo ampular en NF1, los blastomas hipofisarios en el síndrome DICER1 y el cambio prominente de células claras con Pan-NENs multifocales y/o enfermedad quística pancreática subyacente en la enfermedad de VHL (7). En la tabla 3 se muestra un resumen de las características de los síndromes hereditarios asociados a NENs más conocidos actualmente.

Tabla 3. Síndromes hereditarios asociados a NENs más conocidos.

Síndrome	Defecto genético	MH	NENs asociados
Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1)	<i>MEN1</i> (germinal, mosaico o somático)	AD	PHTP, GI-NENs, BP-NENs, Pan-NENs, PitNETs (prolactinomas, somatotropinomas, corticotropinomas, NF-PitNETs), PPGLs, lipomas, angiofibromas, colagenomas
Síndrome similar a MEN1	<i>CDKN1A</i> , <i>CDKN2B</i> y <i>CDKN2C</i> (germinal)	Desconocido	Cualquiera de los componentes de MEN1
Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2), 2A (MEN2A), 2B (MEN2B) y cáncer medular de tiroides familiar (MTC)	<i>RET</i> (germinal o somático)	AD	MTC,, PPGLs, PHTP, PitNETs (corticotropinoma, NF-PitNETs, somatotropinomas)
Neoplasia endocrina múltiple tipo 4 (MEN4)	<i>CDKN1B</i> (germinal)	AD	PHTP, PitNETs, GI-NENs, otros
Neoplasia endocrina múltiple tipo 5 (MEN5)	<i>MAX</i> (germinal)	AD	PPGLs, ganglioneuromas, neuroblastomas, PitNETs, PHTP, condrosarcoma y adenocarcinoma de pulmón
Complejo de Carney (CSS)	<i>PRKAR1A</i> <i>PRKACB</i> (germinal)	AD	PitNETs (somatotropinomas) lentiginosis, nevo azul, mixomas en múltiples órganos, schwannomas, PPNAD, tumores de células grandes de Sertoli , nódulos tiroideos, cáncer de hígado, ovario, testículo y páncreas
Síndrome de McCune-Albright	<i>GNAS</i> (mosaico)	NA	PitNETs (somatotropinomas o cosecretor con PRL), displasia fibrosa polioestótica, manchas café con leche, BMN, hiperplasia suprarrenal multinodular y pubertad precoz

Síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario (FPPGL)	<i>MAX</i> , <i>SDHA</i> , <i>SDHB</i> , <i>SDHC</i> , <i>SDHD</i> , <i>RET</i> y otros (germinal)	AD	PPGLs, GIST t tumores renales. Raros casos de PitNETs (somatotropinomas, prolantinomas, NF-PitNETs y metastásicos),
Síndrome de DICER1	<i>DICER1</i> (germinal)	AD	Blastoma pleuropulmonar, rabdomiosarcoma, sarcoma genitourinario y otros. Baja penetrancia de enfermedad hipofisaria (blastoma hipofisario secretor de ACTH)
Síndrome de Lynch	<i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>MLH1</i> y <i>PMS2</i> (raro) (germinal)	ADA	Carcinoma colorrectal, endometrial, ovárico, gástrico, intestino delgado, urotelal, biliar, pancreático y glioblastoma. Baja penetrancia de enfermedad hipofisaria (macro corticotropinomas)
Enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL)	<i>VHL</i> (germinal)	AD	Hemangioblastomas de SNC y retina, cáncer renal, quistes renales y de epidídimo (hombres) o ligamento mayor (mujeres), Pan-NENs, PPGLs, ELST.
Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)	<i>NF1</i> (germinal o somático)	AD	PitNETs (corticotropinoma, NF-PitNETs, metastásicos, somatotropinomas), PPGLs, Pan-NENs, PHTP, manchas café con leche, nódulos de Lisch, neurofibromas cutáneos.

MH= Modo de herencia; AD= Autosómico dominante; BMN= bocio multinodular; GIST= tumores del estroma gastrointestinal; PHTP= hiperparatiroidismo primario por adenomas y/o hiperplasia paratiroidea; NF-PitNETs= PitNETs no funcionantes; PPNAD= enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria; SNC = sistema nervioso central; PPGLs= feocromocitomas o paragangliomas; ELST= tumores de saco endolinfático. *Modificada de Korbonits et al. 2020 (20).*

Aún cuando existen fenotipos característicos asociados con cada defecto genético, se ha observado que estos se pueden traslapar, lo cual ha implicado mayor dificultad para diagnosticar a los pacientes con NENs únicamente por su presentación clínica. Esto es relevante porque el tratamiento y la supervivencia de los pacientes con NENs depende de un diagnóstico temprano y preciso. Gracias a la implementación de estudios genéticos, ha aumentado la información sobre las bases moleculares de las NENs, contribuyendo al diagnóstico de temprano de pacientes con fenotipo característico y de portadores de asintomáticos de variantes en genes conocidos (21,22).

En 2004, la National Society of Genetic Counselors (NSGC) publicó la primera guía de evaluación de riesgo y el número de pruebas genéticas disponibles para predisposición a cáncer. Desde entonces las pruebas genéticas en oncología han aumentado sustancialmente, al igual que la identificación de condiciones asociadas con un mayor riesgo de desarrollar neoplasias (23,24).

Los aspectos que podrían hacer sospechar una neoplasia hereditaria son:

-
- Edad de presentación menor (por ejemplo, edad menor a 40 años en Pan-NENs y PPGLs).
 - Otras neoplasias de manera sincrónica en el mismo paciente o misma neoplasia con presentación múltiple.
 - Familiares de primera línea con una variante genética conocida.
-

Además, se deben realizar una historia clínica y exploración física completa enfocadas en la búsqueda dirigida de características sindrómicas asociadas con el tipo de NEN diagnosticada,

por ejemplo, las manchas café con leche en NF1, los lipomas, angiomas o máculas hipopigmentadas en MEN1 y los angiomas retinianos en VHL (25).

Una de las cuestiones más importantes que debe tomarse en cuenta al elegir una prueba genética es el tipo de estudio a utilizar. Actualmente, las técnicas más utilizadas para estudios genéticos de rutina son las basadas en secuenciación de nueva generación (NGS), incluyendo los paneles que incluyen un conjunto de genes asociados con la enfermedad (pNGS), la secuenciación del exoma (ES), y la secuenciación del genoma (GS) (26,27). La elección es crucial ya que de esta dependerán varias decisiones del diagnóstico y tratamiento para cada caso en particular. En la Tabla 4, se muestran las posibles ventajas y limitaciones de estas tres técnicas.

El pNGS representa la opción más económica y adecuada para aplicaciones clínicas y es en la actualidad la técnica más frecuentemente adoptada cuando se quieren identificar únicamente defectos en genes causales previamente conocidos (28). En comparación con la ES y GS utiliza menos recursos y menor tiempo para la secuenciación, además de ser más fácil de analizar y permite procesar un mayor número de muestras en cada corrida (29). Existen protocolos para detección de variantes de número de copias (CNVs) por este método, sin embargo, su detección se limita a regiones intragénicas y depende de la calidad y profundidad de secuenciación (30,31).

La ES es un método más rentable y menos costoso que la GS que se centra en la detección de variante de un solo nucleótido (SNVs) e inserciones y deleciones (indels) en genes que codifican proteínas y en otros elementos funcionales tales como secuencias de microRNA. Sin embargo, omite regiones reguladoras tales como promotores y potenciadores (32). Puede también tener

una aplicación clínica para el diagnóstico de condiciones hereditarias particulares que no están clínicamente bien definidas (33). Al igual que los pNGS, la ES puede detectar CNVs intragénicas (31,33,34). La GS se prefiere en centros con recursos y tiempo extensos, principalmente para aplicaciones de investigación, ya que permite identificar todas las variantes posibles, incluyendo CNVs intra y extragénicas y variantes estructurales (SV) (26,28).

Tabla 4. Principales aplicaciones, ventajas y desventajas de las diferentes estrategias de NGS*.

NGS	Principal aplicación	Ventajas	Desventajas
GS	Estudios de genómica de poblaciones	<ul style="list-style-type: none"> -Identificación de SNVs, indels, SVs y CNVs en regiones codificantes y no codificantes. -No se requiere amplificación por PCR. -Cobertura mayor y más homogénea, comparada con ES y pNGS. -Profundidad de lectura promedio generalmente más baja que con ES y pNGS. -No se afecta el rendimiento por los procedimientos de captura o amplificación. -No se requieren protocolos específicos de enriquecimiento. -Información completa sobre la variabilidad genética de cada muestra 	<ul style="list-style-type: none"> -Alto costo -Bajo número de muestras por corrida. -Gran cantidad de variantes genéticas identificadas. -Mayores recursos requeridos para la interpretación de datos. -Menor aplicación clínica en estudios de rutina. -Alto riesgo de hallazgos genéticos incidentales.
ES	Identificación de nuevos genes implicados en una determinada enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> -Identificación de SNVs, indels, SVs y CNVs en regiones de codificación. -Menor costo que GS. -En comparación con GS, menos variantes genéticas identificadas con menos recursos necesarios para su almacenamiento e interpretación. -Mayor número de muestras analizadas. -Aplicaciones clínicas. 	<ul style="list-style-type: none"> -Evaluación de la variabilidad genética solo en exones. -Cobertura heterogénea influenciada por los procedimientos de preparación de bibliotecas. -Interpretación más sencilla que para GS, pero más compleja comparada con pNGS.

			-Alto riesgo de hallazgos genéticos incidentales.
NGS dirigido (panel)	Análisis de genes conocidos causantes de una enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> -Mayor aplicación clínica. -Mayor cobertura y profundidad de secuenciación que ES. -Personalizable para diferentes tipos de muestras (tejidos fijados en parafina, DNA tumoral circulante o libre de células). -Mayor número de muestras por corrida. -Menor costo y menores requerimientos de recursos informáticos y de almacenamiento. -Menos riesgo de hallazgos incidentales debido a que la variabilidad genética se determina sólo para genes seleccionados. 	<ul style="list-style-type: none"> -Análisis genético restringido a regiones seleccionadas. -Cobertura variable y heterogénea. -Puede personalizarse, pero requiere optimización. -Sesgos de preparación de la biblioteca: variantes falsas positivas debido a duplicados de PCR o resultados falsos negativos debido a la eliminación alélica. -Difícil identificación de CNVs.

NGS= secuenciación de nueva generación; GS= secuenciación del genoma; ES= secuenciación del exoma; SNVs= variante de un solo nucleótido; SV= variantes estructurales; indels= inserciones y deleciones; DNA= ácido desoxirribonucleico; PCR= reacción en cadena de la polimerasa. *Modificada de Persani et al. 2018 (28).

Previamente se ha demostrado la utilidad de pNGS para estudiar enfermedades raras y complejas al identificar variantes causales de enfermedades monogénicas incluso con muestras de tamaño muy pequeño (26,33,34). La heterogeneidad en la presentación clínica en pacientes con el mismo diagnóstico clínico puede deberse a la presencia de diferentes variantes del mismo gen causal, o bien, a múltiples variantes en diferentes genes. Por otro lado, pacientes con un defecto genético común pueden manifestar un fenotipo variable por penetrancia incompleta, o bien, debido a otros factores genéticos, epigenéticos o ambientales coexistentes que pueden modificar su presentación. Por ello, la sospecha de la etiología genética específica puede resultar compleja (35).

En las últimas dos décadas, las técnicas de NGS han permitido conocer mejor las NENs tanto esporádicas como familiares, siendo de suma importancia en el manejo personalizado de estos pacientes con tratamientos dirigidos y seguimientos a largo plazo. De hecho, las aplicaciones de NGS se están convirtiendo en una parte integral del diagnóstico clínico de rutina en NENs.

Un ejemplo de un pNGS es el ThyroSeq v2, desarrollado por Nikiforov et al. para nódulos tiroideos con diagnóstico citológico indeterminado por biopsia. Esta es la técnica de referencia para el diagnóstico molecular prequirúrgico y para el perfil molecular del carcinoma tiroideo. Inicialmente incluía el análisis de SNVs, fusiones de genes y expresión génica anormal en 56 genes relacionados con cáncer de tiroides (36,37) y recientemente se amplió a 112 genes (ThyroSeq v3). Esta prueba ha demostrado su utilidad con menor tasa de lobectomías en pacientes con citología indeterminada y resultado histológico benigno (38).

Otro panorama relevante para el uso rutinario de NGS es el MTC, causado principalmente por variantes en el gen *RET* y, rara vez, en el *RAS*. Con esta prueba se ha logrado mejorar significativamente la detección de MTC familiar y el conocimiento de las alteraciones somáticas para planificar mejor el manejo y los tratamientos de los pacientes (39). Actualmente se recomienda el diagnóstico genético para todos los casos de PPGL ya que se han identificado variantes causales en aproximadamente el 40% de los casos. La lista de genes involucrados en la patogenia de PPGL está en constante expansión y el pNGS ha demostrado ser rápido, efectivo y rentable (40–42).

Los Pan-NENs son considerados biológicamente más agresivos en comparación con los NENs de otros sitios, suelen ser esporádicos, pero también pueden ocurrir como parte de síndromes hereditarios (67,68). Un estudio reciente, realizado en 90 pacientes con Pan-NENs por medio de un pNGS caracterizó la firma genética de cada tumor y señaló la importancia de contar con un pNGS dirigido a este tipo de NENs. Además, estos datos sugieren que las alteraciones de *MEN1* representan un evento clave en la progresión maligna (67).

La NGS también realizó avances clave en varios otros tumores endocrinos raros. Algunos estudios analizaron el panorama genómico y transcriptómico completo de muestras de tumores paratiroides primarios y recurrentes utilizando tecnologías de NGS. Los datos confirmaron el importante papel de los oncogenes *CCND1* y *RET* y de los supresores de tumores *MEN1* y *HRPT2*, pero también revelaron variantes en genes asociados a cáncer bien caracterizados como *mTOR*, *MLL2*, *CDKN2C*, *PIK3CA*, *POT1* y *PRUNE2* (69-71). También se encontró la participación de múltiples genes en el carcinoma adrenocortical (72-74), lo que puede conducir a una nueva clasificación (75). Finalmente, la ES de corticotropinomas identificó variantes somáticas en el gen de la deubiquitinasa *USP8* (76,77).

El aumento del uso de las pruebas genéticas ha traído nuevos desafíos en la interpretación de resultados. Desde el 2013, el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG), la Asociación de Patología Molecular (AMP) y el Colegio Americano de Patólogos (CAP) revisaron las guías para la interpretación de estas pruebas. Primero decidieron reemplazar los términos “mutación” o “polimorfismo” por “variante” para describir un defecto en la secuencia de nucleótidos entre una persona o grupo en estudio y la secuencia de referencia para evitar

confusión sobre el impacto del efecto. Posteriormente, se introdujo un sistema de clasificación de 5 grados para las variantes relevantes:

-
1. Benignas
 2. Probablemente benignas
 3. De significado incierto (VUS)
 4. Probablemente patogénicas
 5. Patogénicas
-

Asimismo, se recomienda que todas las variantes patogénicas o probablemente patogénicas se reporten de acuerdo con la enfermedad, patrón de herencia y el efecto específico sobre el gen afectado y la proteína que este codifica. Las variantes también pueden clasificarse como patogénicas o probablemente patogénicas con estudios funcionales o por cosegregación con el fenotipo familiar, así como si aparecen *de novo* en el caso índice. Además, las variantes comunes (>1 % en la población general) generalmente se clasifican como benignas, verificándose su frecuencia en bases de datos existentes, en la literatura científica y médica (43–45).

Tomando en cuenta que las técnicas de NGS pueden detectar de manera incidental variantes inesperadas en genes que no tienen relación con la enfermedad investigada, pero que pueden estar asociadas a enfermedades silentes, las preocupaciones éticas son algo importante a considerar en la identificación de una predisposición hereditaria al cáncer y la transmisión de esta información a estos pacientes y sus familiares. Por ello también existen recomendaciones para la orientación clínica y las implicaciones en el manejo médico de los mismos (46).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las pruebas genéticas constituyen actualmente parte de abordaje diagnóstico de rutina en los pacientes con múltiples tipos de NENs. Sin embargo, para que estas pruebas sean útiles son necesarias su correcta indicación e interpretación. Para que ello ocurra, el paciente debe ser valorado por personal médico familiarizado con las pruebas genéticas disponibles y su aplicación. En nuestro país, dichas pruebas no se encuentran disponibles ampliamente, de manera que sólo se realizan de rutina en un escaso número de pacientes. Pocos laboratorios realizan NGS para diagnóstico clínico dentro del país, por lo que la mayoría de las pruebas son enviadas al extranjero. Esto, obviamente significa un incremento en el costo de las mismas y no contribuye a la formación del personal especializado en dichas pruebas dentro del país. Por ello, a pesar de que la mayoría de los médicos que atienden pacientes con NENs conoce la utilidad de las pruebas genéticas, existen múltiples barreras para su implementación como pruebas de rutina. En consecuencia, el personal médico se encuentra poco familiarizado con dichas técnicas.

JUSTIFICACIÓN

El progreso en las tecnologías utilizadas para la realización de pruebas genéticas ha sido de gran impacto en la investigación y el diagnóstico de diversas enfermedades, especialmente en endocrinología y oncología. Gracias a la mayor disponibilidad y a la disminución de sus costos, se ha logrado aplicarlas en muchos países del mundo para identificar nuevos genes y comprender de mejor manera los genes ya conocidos asociados a ciertas enfermedades. Sin embargo, una proporción considerable de médicos no tienen conocimiento al respecto. Por otro lado, se requiere personal altamente especializado para interpretar correctamente sus resultados y su posible impacto clínico.

Tradicionalmente, las enfermedades endocrinas se diagnosticaban primordialmente con base en los hallazgos a la exploración física, pruebas bioquímicas y estudios de imagen disponibles; posteriormente se añadieron los análisis moleculares. Desde la introducción de NGS el tiempo necesario para secuenciar sistemáticamente un conjunto de genes candidatos se redujo de varias semanas a unos pocos días. Esto ha reducido progresivamente los costos de secuenciación, lo que permite integrar las pruebas genéticas al abordaje diagnóstico. Múltiples estudios han demostrado que no es posible predecir la causa genética en todos los pacientes con base solamente en la presentación clínica. Por otro lado, el diagnóstico genético de precisión permite implementar estrategias de tamizaje de posibles portadores que pudieran beneficiarse de diagnóstico y seguimiento temprano.

Por lo anterior, resulta primordial mejorar la educación del personal médico a cargo de pacientes con NENs, a fin de que conozcan la utilidad de las pruebas genéticas, sepan indicirlas e interpretarlas y las integren al abordaje de sus pacientes. Esto requiere un equipo multidisciplinario que incluya las especialidades tanto clínicas como quirúrgicas de endocrinología, oncología, neurología y gastroenterología, así como de patología y genética.

HIPÓTESIS

Los médicos especialistas en Latinoamérica no están familiarizados con el uso y la utilidad de las pruebas de diagnóstico genético actualmente disponibles para pacientes con NENs.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo general:

Analizar la percepción y el conocimiento del personal médico de Latinoamérica sobre la utilidad de la realización de estudios genéticos en pacientes con NENs con fenotipos clínicos diversos.

Objetivos específicos:

- Seleccionar casos de pacientes con fenotipos clínicos diversos de NENs que cuenten con diagnóstico genético para demostrar la complejidad del abordaje de casos con NENs.
- Elaborar una encuesta que incluya los resúmenes de los casos seleccionados de pacientes con NENs para determinar las consideraciones de diagnóstico clínico, decidir si realizar pruebas genéticas y seleccionar el tipo de prueba de mayor utilidad.
- Aplicar la encuesta a médicos especialistas graduados y residentes en formación de las especialidades tanto clínicas como quirúrgicas de endocrinología, oncología, neurología y gastroenterología, así como de patología y genética.
- Analizar los resultados, comparando entre los grupos de médicos y sus centros, para dar a conocer las diferentes perspectivas en cuanto a la utilidad de las pruebas genéticas disponibles y el manejo en cada caso específico de acuerdo al resultado genético obtenido.

MATERIALES Y MÉTODOS

Origen de los datos clínicos y genéticos.

El presente estudio emplea datos derivados del estudio de cohorte prospectivo a quince años “Bases genéticas de las neoplasias neuroendocrinas en pacientes mexicanos”, iniciado en 2022. Su objetivo es determinar el repertorio de defectos genéticos que conducen la tumorigénesis y determinan la presentación clínica de NENs en pacientes mexicanos. El estudio se lleva a cabo en los departamentos de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (HECMNSXXI-IMSS) y del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ). Incluye a pacientes ≥ 18 años con diagnóstico previo o nuevo de NENs, incluyendo PitNETs, tumores paratiroideos, MTC, PPGLs y GI-NENs, BP-NENs, tímicas y Pan-NENs. La autorización correspondiente fue otorgada por la Comisión Nacional de Investigación Científica (CNIC) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS, protocolo R-2022-785-011) y los comités de Investigación y de Ética en Investigación del INCMNSZ (protocolo 4090) bajo renovación anual, la cual se encuentre vigente. En una primera etapa, el estudio ha utilizado un panel de NGS diseñado *ad hoc* que incluye 53 genes previamente asociados con la tumorigénesis neuroendocrina.

Hasta el momento, 97 individuos, 71.1% de ellos mujeres, han sido reclutados para el estudio, 69 en el HECMNSXXI-IMSS y 28 en el INCMNSZ, con edad promedio de 48 ± 16.9 años. La presentación de la enfermedad fue esporádica en 48.5% de los participantes. Entre los casos con presentación hereditaria, el fenotipo familiar fue predisposición a cáncer en 40.4%,

síndrome similar a neoplasia endocrina múltiple (MEN-like) en 12.8%, MEN1 o adenoma hipofisario aislado familiar (FIPA) en 12.8% cada uno, VHL en 6.4%, MEN2 en 4.3% y síndrome de feocromocitoma, paraganglioma y tumor hipofisario, cáncer medular de tiroides familiar (MTC), síndrome similar a Li-Fraumeni, NF1 o FPPGLs en 2.1% cada uno. Los diagnósticos clínicos de los participantes fueron PitNET de inicio temprano en 26.6%, MEN1 en 18.1%, MEN-like en 13.8%, PPGLs múltiples en 11.7%, MTC en 8.5%, VHL en 4.3%, MEN2 en 3.2%, NENs gástricas múltiples en 2.1%, insulinoma en 2.1% y síndrome de Cushing ectópico, gastrinoma, gastrinomas múltiples, NF1, NEN pancreática y NEN tímica en 1.1% de los casos cada una.

Cuarenta y cinco muestras de DNA de sangre periférica han sido secuenciadas hasta el momento utilizando el panel de NGS personalizado (Twist Biosciences) y la plataforma MiSeq v2 de Illumina. Se obtuvieron buena cobertura y profundidad de secuenciación de ~300x para las regiones de interés, logrando identificar aparentes conductores de la enfermedad en la tercera parte de las muestras (n=15), incluyendo variantes de secuencia y CNVs. Las variantes de secuencia han sido confirmadas por secuenciación Sanger y las CNVs serán verificadas por reacción en cadena de la polimerasa en gotas (ddPCR). Adicionalmente, dos pacientes contaban con diagnóstico genético previo, obtenido por medio de laboratorios comerciales. Los siguientes pasos consisten en la validación funcional de variantes por estudios *in vitro*, la búsqueda de CNVs adicionales por medio de hibridación genómica comparativa basada en arreglos y de nuevas asociaciones genéticas por ES.

Métodos de desarrollo de la encuesta

La encuesta inicial fue diseñada y transferida a la plataforma Google Forms por una de las investigadoras. Se solicitaron datos demográficos de los respondientes en cuanto a su lugar de origen, si es médico de pregrado o posgrado, la especialidad en la que labora principalmente, el tipo de actividad que realiza (consulta, hospitalización, investigación, etc.) y si sabía si existen pruebas genéticas en el centro donde labora, así como su disponibilidad. Estas preguntas tuvieron respuestas preestablecidas de un menú desplegable.

Se escribieron casos clínicos breves, en el cual se presentaron los datos clínicos disponibles e historia familiar relevante. En algunos casos se presentaron resúmenes de los resultados de imagen o bioquímicos que apoyaran el diagnóstico clínico y que ayudaran a comprender el número, tamaño y localización de las NENs diagnosticadas. Se realizaron las preguntas iniciales para determinar las consideraciones de diagnóstico, así como las pruebas genéticas que el encuestado sugeriría realizar. Los casos presentados fueron casos reales del protocolo, en los que se tiene consentimiento informado para usar la información anonimizada de los participantes. Posteriormente se presentó el resultado genético obtenido en el caso específico y se realizaron preguntas respecto a si el resultado cambiaría en algo su manejo.

La mayoría de las preguntas se presentaron también con respuestas desplegables para uniformar los resultados. La última pregunta de cada caso “¿Por qué?” en seguimiento a la pregunta anterior de “¿Este resultado cambiaría su estrategia de tratamiento y seguimiento en este paciente?” se dejó como pregunta abierta para los respondientes.

La encuesta inicial fue revisada por las otras dos investigadoras clínicas, quienes decidieron modificar la sintaxis final de las preguntas para sintetizarlas, así como dejar las respuestas en menús preseleccionados con respuestas limitadas para facilitar la respuesta. El primer formato de encuesta tuvo 9 casos y fue evaluado como un piloto con 10 respondientes, los cuales respondieron completamente las preguntas, no mencionaron dudas respecto a la manera en la que se expresaron los casos y respuestas o sobre lo que estaba preguntando y tampoco tuvieron problemas en cuanto al funcionamiento de la plataforma de Google forms. Solamente mencionaron que el tiempo para responder la encuesta fue prolongado, por lo que la encuesta final se redujo a 6 casos.

El objetivo principal era aplicarla a médicos en el área de endocrinología, pero la invitación se hizo a todos los contactos de endocrinólogos con especialidades que estén en contacto con pacientes con neoplasias neuroendocrinas. No se contactó directamente a las sociedades médicas ni a listas de distribución oficiales de hospitales.

Casos clínicos:

- **Caso 1.** Hombre de 63 años, con antecedentes heredofamiliares de relevancia, su padre falleció de manera súbita a los 79 años, su madre padeció cáncer de mama, un hermano cardiopatía isquémica y otros tres hermanos diabetes mellitus tipo 2. Tiene tres hijos, la menor con antecedente de episodios recurrentes de epistaxis. El paciente con antecedentes de hipertensión, obesidad y diabetes mellitus tipo 2. Hace 20 años, fue diagnosticado con cáncer renal, tratado con nefrectomía y adrenalectomía izquierda; actualmente en remisión. Hace 7 años se le encontraron múltiples ectasias vasculares y

malformaciones arteriovenosas que involucran múltiples órganos. En una tomografía de tórax y abdomen realizada por seguimiento del cáncer renal, se observaron fibrosis pulmonar difusa bilateral, nódulos pulmonares bilaterales (<4 mm) y cuatro lesiones hiperdensas, redondeadas, de márgenes mal definidos en el páncreas, dos localizadas en la cabeza (6-8 mm) y dos en la cola (10 mm). Se documentó cromogranina A 4.5 veces por arriba del límite superior normal, con gastrina, metanefrinas y catecolaminas en plasma dentro de rangos normales. En SPECT-CT 99mTc-HYNIC-TOC se confirmó la presencia de lesiones con sobreexpresión de receptores de somatostatina en cabeza y cola del páncreas y en la pared posterior del estómago, sugestivas de neoplasias neuroendocrinas. En HYNIC TOC subsecuente, se encontró una tumoración compatible con paraganglioma abdominal paraaórtico, que por estudios de laboratorio disponibles, fue no funcionante. Actualmente se encuentra estable, en espera de resección quirúrgica de las lesiones pancreáticas.

- **Caso 2.** Hombre de 42 años. Su padre padeció cáncer de vejiga, su madre un quiste renal y un tío probable hipoplasia renal. Un año previo a su valoración, inició con hipertensión arterial de difícil control, cefalea, mareos, náusea y palpitaciones. Por datos clínicos de hipertensión intracraneal, se realizó resonancia magnética encontrándose hidrocefalia y edema cerebral difuso secundarios a una lesión en vérmix cerebeloso de 45x33x31 mm con efecto de masa y otra lesión de 19x21mm posterior al hemicerebelo derecho. Se le realizó craneotomía con resección de un hemangioblastoma cerebeloso vermiano y radiocirugía con 18 Gy a lesiones residuales de fosa posterior. La tomografía de tórax y abdomen mostró una lesión nodular pulmonar subpleural en segmento anterobasal

derecho de 2.5 mm, múltiples lesiones en páncreas ovoideas de bordes definidos y lobulados, de 19 a 72 UH, la mayor de ellas hiperdensa, con realce homogéneo de 27x33x24 mm sugestiva de neoplasia neuroendocrina, múltiples quistes renales y una lesión renal izquierda interpolar, endofítica, heterogénea e hiperdensa de 30x27x30 mm y 189 UH. En PET/CT se observó incremento de receptores de somatostatina en el proceso uncinado del páncreas, las lesiones renales bilaterales, las lesiones pancreáticas y un granuloma pulmonar calcificado. Los marcadores tumorales (antígeno carcinoembrionario y alfafetoproteína) fueron negativos. Se inició tratamiento con lanreótida 120 mg mensual y se resecó una lesión de 24x21 mm que correspondió a un carcinoma renal de células claras grado 1 de la clasificación de la ISUP. En su última valoración, la enfermedad se encontraba estable.

- **Caso 3.** Mujer de 49 años. Su padre falleció por linfoma no especificado, una prima materna presenta lipomas múltiples, otra prima materna fue diagnosticada con acromegalia y la hija de otra prima materna presenta datos compatibles con acromegalia. La paciente fue diagnosticada con acromegalia a los 15 años de edad en el contexto de amenorrea secundaria, cefalea, acrocrecimiento y niveles elevados de GH e IGF-1 para su edad y sexo. Fue tratada con bromocriptina por cinco años. Por persistencia de acromegalia activa, fue sometida a resección transesfenoidal de un macroadenoma hipofisario de 10x10x3 mm y posteriormente recibió radioterapia con acelerador lineal (54 Gy) dirigida a un remanente en el seno cavernoso derecho, desarrollando posteriormente panhipopituitarismo.

- **Caso 4.** Hombre de 18 años, dos años antes de su valoración presentó crecimiento acelerado. Posteriormente se agregaron disminución de la agudeza visual y hemianopsia bitemporal. Se demostraron hiperprolactinemia e hipersomatotropinemia, con carga de glucosa sin supresión de GH, así como hipogonadismo, hipotiroidismo e hipocortisolismo de origen central. Una resonancia magnética demostró una lesión tumoral hipofisaria de 32x26x27 mm con extensión infra, supra y paraselar de predominio izquierdo, heterogéneo por secuelas de hemorragia, con compresión del tallo hipofisario, quiasma óptico, piso del tercer ventrículo y parénquima cerebral adyacente (Knosp II). Inició tratamiento de sustitución hormonal, así como octreótida LAR 20 mg mensual. El reporte de patología después de la cirugía transesfenoidal confirmó inmunohistoquímica positiva para GH y PRL. Por persistencia de la enfermedad, se reinició tratamiento con octreótida LAR y se añadió cabergolina.

- **Caso 5.** Mujer de 35 años. Su padre padeció una enfermedad tiroidea no especificada, seis medios hermanos requirieron tiroidectomía total, uno de ellos por cáncer de tiroides de estirpe no especificada y el resto por causa desconocida. Inició cinco años previos a su valoración con crecimiento progresivo en la región anterior derecha del cuello, que le condicionaba disfagia a sólidos y ortopnea. Un ultrasonido de tiroides mostró bocio multinodular que requirió biopsia, reportando neoplasia folicular, Bethesda IV. Una tomografía reportó ganglios ovoideos con pérdida de su hilio graso en niveles IIA, IIB y III bilateral y VB izquierdo, así como un conglomerado de 15x16x18 mm. Se realizó tiroidectomía total y disección radical modificada bilateral con resultado histopatológico de carcinoma medular de tiroides con invasión linfática, perineural y extratiroidea a

músculos cervicales con inmunohistoquímica positiva para calcitonina y antígeno carcinoembrionario, negativa para tiroglobulina y Ki-67 +++. Se estadificó: IVA (T2 N1b M0) y actualmente se encuentra en vigilancia.

- **Caso 6.** Hombre de 54 años con historia familiar de consanguinidad. Su abuela paterna falleció por cáncer no especificado y su madre a los 48 años por causa desconocida. Mencionó el antecedente de presencia de manchas café con leche en su padre (que falleció a los 85 años), ocho de sus diez hermanos (tres fallecieron antes de los 65 años), y en su hija de 29 años (viva). Un hermano además desarrolló cirrosis biliar primaria y un sobrino falleció a los 28 años por complicaciones de epilepsia. El paciente cuenta con antecedentes de hipertensión arterial, prediabetes, dislipidemia, anemia perniciosa y trasplante de córnea del ojo derecho con amaurosis del mismo por desprendimiento de retina veinte años atrás. Cuatro meses previos a su valoración inició con alteración de la memoria a corto plazo, cefalea holocraneana y crisis convulsivas, por lo que se realizó una resonancia magnética con hallazgo incidental de una lesión hipofisaria parasagital izquierda, contactando la pared del seno cavernoso con realce homogéneo, de 15x16 mm, con desplazamiento del tallo hipofisario hacia la izquierda y el quiasma óptico anteriormente. Los estudios de laboratorio demostraron hiposomatotropinemia, mientras que el resto de las hormonas hipofisarias fueron normales. Actualmente se encuentra en espera de cirugía transesfenoidal.

Encuesta (aplicable a todos los casos):

1. ¿Qué síndrome clínico sospecha?

- a. Adenoma hipofisario aislado familiar
- b. Cáncer medular de tiroides familiar
- c. Enfermedad de Von Hippel-Lindau
- d. Neoplasia endocrina múltiple tipo 1
- e. Neoplasia endocrina múltiple tipo 2
- f. Neoplasia endocrina múltiple tipo 4
- g. Neurofibromatosis tipo 1
- h. Feocromocitoma/paraganglioma familiar
- i. Otro

2. ¿Estaría indicado realizar estudio genético a este paciente?

- a. Sí
- b. No
- c. No sé

3. En caso de solicitar estudio genético, ¿qué tipo de prueba consideraría de mayor utilidad?

- a. Secuenciación Sanger
- b. Secuenciación de nueva generación dirigida (panel)
- c. Secuenciación del exoma completo (ES)
- d. Secuenciación del genoma completo (GS)
- e. No sé
- f. Otra

4. En el estudio genético se reportó (aquí se agregó el diagnóstico genético de cada caso).

¿Este resultado cambiaría su estrategia de tratamiento y seguimiento en este paciente?

- a. Sí
- b. No
- c. No sé

5. ¿Por qué?

Mecanismo de distribución de la encuesta, universo y tamaño de muestra.

La encuesta fue transferida a la plataforma Google Forms mediante la liga: https://docs.google.com/forms/d/1GPeGY5Z6VSNB54nj9AHT_nBgvZLpxUHgOQI_AkIMkHQ/edit?hl=es y fue distribuida por los siguientes medios: grupos de WhatsApp de médicos especialistas y residentes, mensajes de texto o correo electrónico directos, y redes sociales (Facebook y Twitter). Los destinatarios de la encuesta incluyeron médicos endocrinólogos de adultos, endocrinólogos pediatras, internistas, oncólogos, gastroenterólogos y genetistas. Las respuestas fueron almacenadas en la plataforma en forma anónima y no se recolectaron datos personales identificables de los participantes. La recolección de datos por este método fue realizada del 15 al 31 de julio de 2023.

Cálculo de muestra para la encuesta

Ya que se trata de una encuesta de diseño nuevo, que no está basada en otras encuestas, no se puede realizar un cálculo de muestra. Se optó por un muestreo no probabilístico de

respondientes, con 10 encuestas para el estudio piloto y por lo menos 40 encuestas completas adicionales para la validación y análisis en el tiempo de duración del estudio.

Tabla 5. Definición de las variables.

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
Número de casos en los que se coincide con los investigadores	Cuantitativa continua	Número total de casos en los que el respondiente coincide con las respuestas del investigador	Número total de casos en los que el respondiente coincide con las respuestas del investigador	Números enteros	Encuesta autoaplicada
Especialidad del respondiente	Cualitativa nominal	Especialidad del médico respondiente	Especialidad del médico respondiente	Especialidad	Encuesta autoaplicada
Grado de estudios	Cualitativa nominal	Si el médico es graduado en una especialidad o no	Definir si el respondiente es de pregrado o graduado	Pregrado o posgrado	Encuesta autoaplicada
Estado de las pruebas genéticas en su centro	Cualitativa nominal	Definir si hay estudios genéticos en los centros de los respondientes y la disponibilidad	Definir si hay estudios genéticos en los centros de los respondientes y la disponibilidad	-No sé -No hay -Sólo en investigación -Disponibles siempre	Encuesta autoaplicada
Utilidad de la prueba en la práctica	Texto abierto	Describir la utilidad del resultado de una prueba genética	El respondiente debe indicar si encuentra utilidad del resultado de	Redacción libre en preguntas abiertas	Encuesta autoaplicada

		en la atención de un caso	una prueba genética en la atención de un caso, hablando sobre diagnóstico, tratamiento, seguimiento, consejería genética u otras áreas de manera libre		
--	--	---------------------------	--	--	--

ANÁLISIS ESTADÍSTICO GENERAL

Las variables cuantitativas se describieron utilizando medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con la distribución de los datos. Por la frecuencia de datos obtenidos, se describen principalmente en medianas con rangos intercuartílicos por ser no paramétricas. Las variables cualitativas se describieron utilizando frecuencias y/o porcentajes. Para establecer la normalidad en la distribución de las variables cuantitativas se usó la prueba de Shapiro-Wilk. Para las asociaciones entre las variables cualitativas se usó prueba de chi cuadrada, cuando los resultados fueron menores a 5 en cada casilla se usó prueba de Fisher y para las variables cuantitativas se usó prueba de U de Mann-Whitney. Se usó una $p < 0.05$ para establecer significancia estadística. Los datos fueron analizados utilizando el paquete estadístico SPSS versión 21.0. Se usaron técnicas de redes semánticas naturales modificadas para analizar las respuestas abiertas de la encuesta (Reyes Lagunes, 1993). El proceso se describe con mayor detalle en los resultados.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo se realizó en estricto apego a las normas éticas nacionales e internaciones de investigación en salud como son el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, al informe Belmont, a la Ley General de Salud (LGS), al Reglamento de la LGS en materia de investigación para la salud, y a la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos así como a los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. El desarrollo del presente protocolo se realizó siempre salvaguardando el respeto a las personas, la justicia, la beneficencia, la no maleficencia, la autonomía de cada uno de los sujetos que decidan participar en el estudio. Asimismo, los investigadores involucrados en la realización del presente trabajo declaramos que no existe conflicto de intereses que ponga en riesgo a los sujetos que participaron en el desarrollo del proyecto de investigación.

Se trata de un estudio que requiere de la aplicación de una encuesta que no implica un riesgo para los respondientes. La encuesta fue respondida por todos los participantes en forma anónima. Si los respondientes querían conocer más datos sobre la encuesta, la investigación o sus resultados, tuvieron la opción de contactar a los investigadores para recibir retroalimentación. Estos datos fueron almacenados solamente por una investigadora y el análisis se hizo de manera cegada por otros investigadores y sin acceso a los identificadores de los respondientes. El protocolo principal fue sometido al comité local de ética del INCMNSZ y a la CNIC del IMSS y se obtuvo autorización para realizarlo, tal y como se menciona en la sección “materiales y métodos”.

RESULTADOS

Datos sociodemográficos.

Cincuenta y cinco médicos respondieron la encuesta. El 90.9% (n= 50), fueron de México, 7.3% (n= 4) de Ecuador y 1.8% (n= 1) de Perú. La mayoría fueron de la ciudad de México (47.3%, n=26), seguido de otros estados de la república mexicana como Sinaloa (11%, n= 6), Jalisco (7.3%, n= 5), Veracruz (5.5%, n= 3), Sonora (3.6%, n= 2), Hidalgo (3.6%, n= 2), Coahuila (3.6%, n= 2), y 1.8% (n= 1) de cada uno del resto de los estados de México que se muestran en la Figura 1.



Figura 1. Mapa que muestra los estados de México de los cuales se recibieron respuestas.

El 58% (n= 32) laboran en hospitales de especialidades, que son centros de referencia para NENs, el 25.5% (n= 14) en hospitales generales y el 16.4% (n= 9) en el sector privado. De acuerdo con su puesto de trabajo, el 63.6% (n= 35) fueron médicos adscritos, el 31% (n= 17) médicos residentes y hubo un investigador 1.8%. Del total de participantes, su área de especialización principal fue Endocrinología en el 89% (n= 49), seguido de Medicina Interna y Oncología en 3.6%

(n= 2) cada una; y sólo uno de cada especialidad de Gastroenterología y Genética (1.8%, n=1).

(Figura 2).

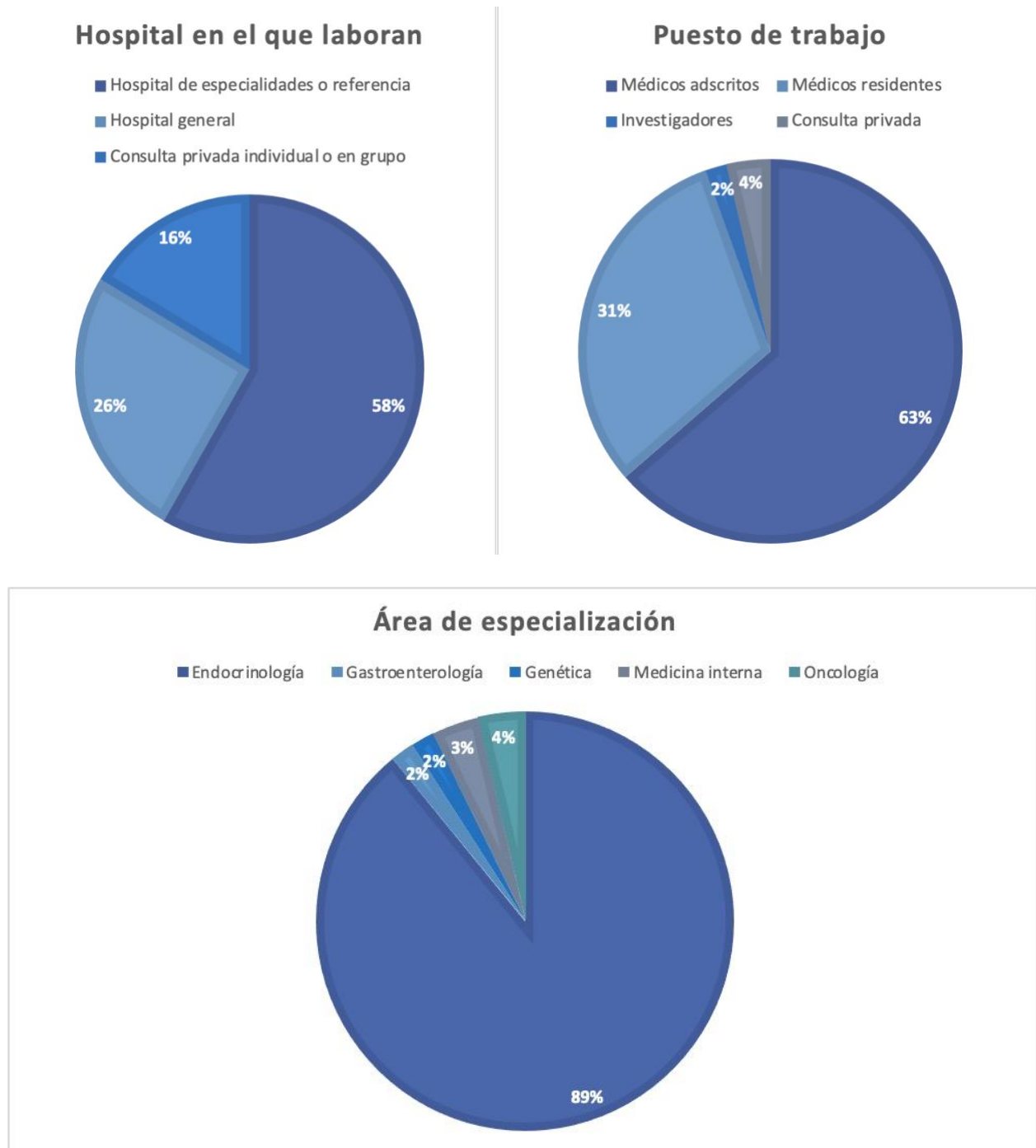


Figura 2. Tipo de centro, puesto de trabajo y área de especialización de los médicos que contestaron la encuesta.

En cuanto al cargo que ocupan en sus respectivos hospitales, el 86% (n= 48) mencionó dedicarse principalmente a la atención de pacientes en consulta externa, el 9% (n= 5) a tratar pacientes en hospitalización y el resto a realizar estudios de investigación (1.8%, n= 1) y docencia (1.8%, n= 1). En cuanto al conocimiento sobre la realización de pruebas genéticas en sus respectivos centros, el 62% (n= 34) mencionó que no se realizan, el 20% (n= 11) que sólo se realizan con fines de investigación, el 14.5% (n= 8) que sí se realizan de forma rutinaria y el 3.6% (n= 2) dijo desconocer si éstas se encuentran disponibles en su centro. (Figura 3).

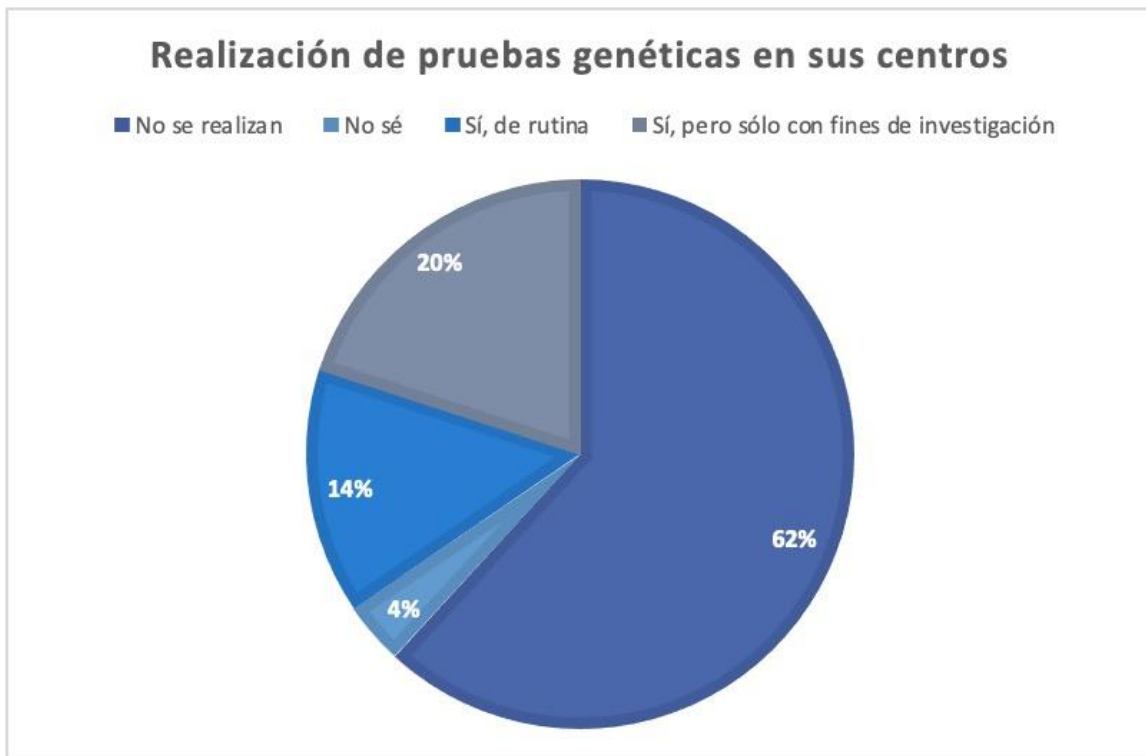


Figura 3. Realización de pruebas genéticas en los respectivos centros de los médicos que contestaron la encuesta.

Análisis de los casos.

En el caso 1, el diagnóstico clínico más frecuentemente sospechado por los participantes fue VHL, en un 40% (n= 22), seguido de FPPGL 36.4% (n= 20), MEN1 en el 11% (n= 6), MEN4 en el 5.5% (n= 3) y NF1 en el 3.6% (n= 2). (Figura 4).

En este paciente, los diagnósticos clínicos emitidos por Genética fueron enfermedad de VHL y síndrome de Rendu Osler Weber. En su estudio genético se identificó la delección de un exón en el gen *SDHA* a nivel germinal. Dicho diagnóstico no fue predecible por medio de la evaluación clínica, ya que el fenotipo del paciente no es el típicamente asociado con pérdida de función de *SDHA*.

El 94.5% (n= 52) seleccionó que sí solicitaría un estudio genético para este paciente y la prueba más frecuentemente elegida fue pNGS en un 34.5% (n= 19), seguida de ES en un 20% (n= 11). Sin embargo, el 33% (n= 18) mencionó que no sabría qué tipo de prueba realizar y el 67.3% (n= 37) mencionó que este resultado sí cambiaría su estrategia de tratamiento y el seguimiento en este paciente. (Figura 4).

En la figura 5 se muestra el porcentaje de las categorías del análisis de las respuestas abiertas en cuanto a la pregunta sobre el manejo médico y el resultado genético obtenido.

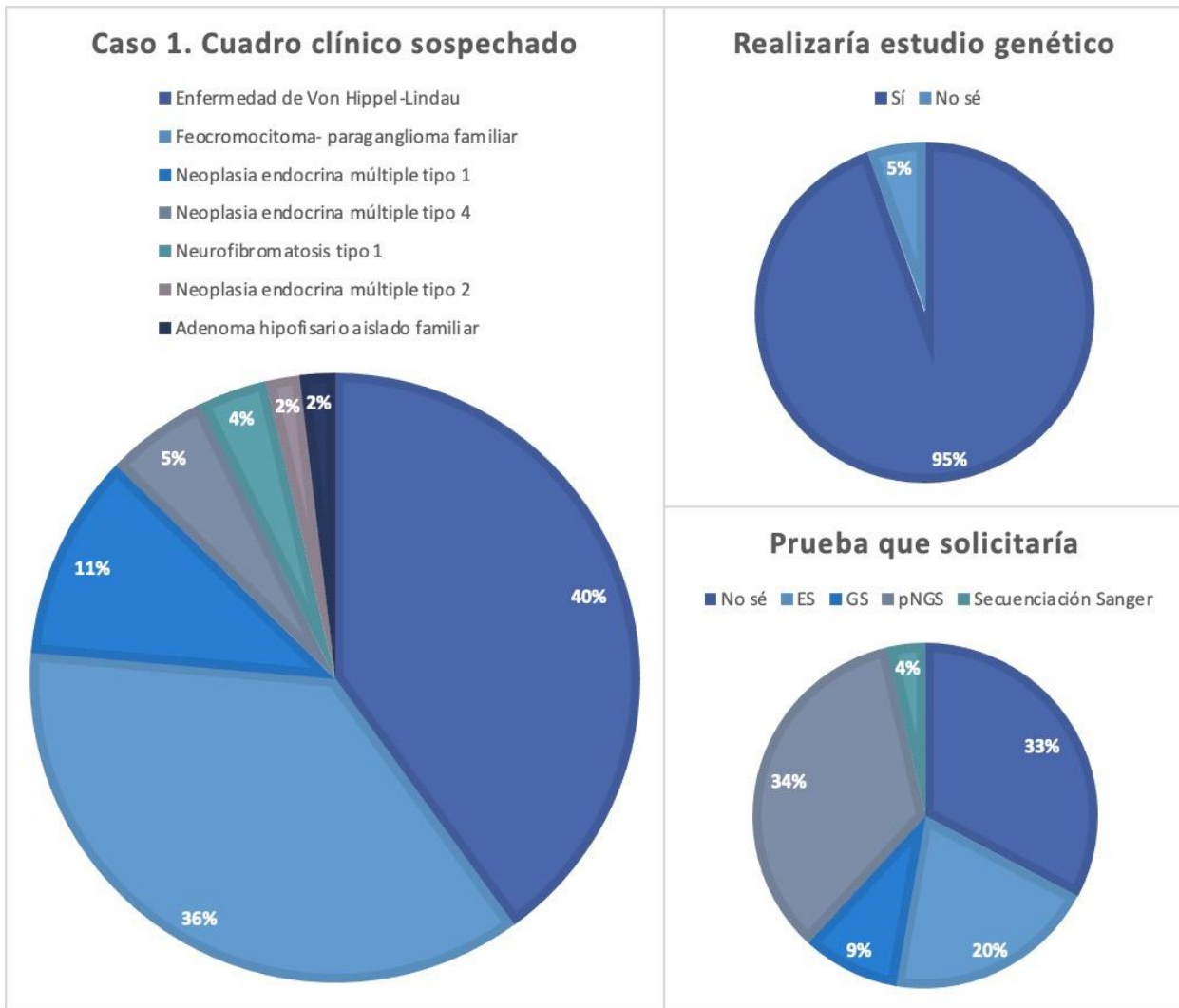


Figura 4. Gráficas de los porcentajes de respuestas a las preguntas sobre el caso 1.

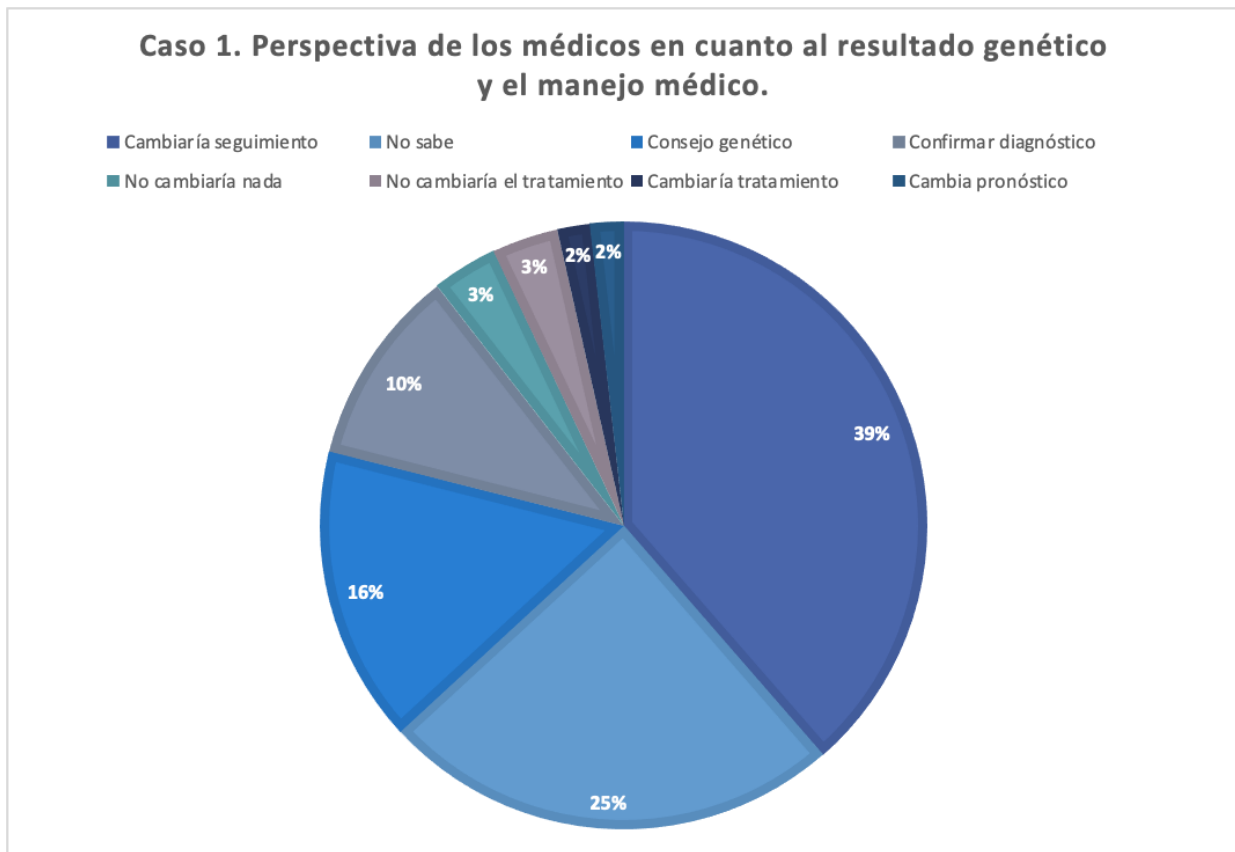


Figura 5. Perspectiva de los médicos en cuanto al resultado genético sobre el caso 1.

En este caso la prueba genética indicada es el pNGS. En realidad, existen guías de manejo clínico claras para pacientes con variantes que causan pérdida de función de *SDHA*. Las guías de la UKCGG (UK Cancer Genetics Group), recomiendan la evaluación clínica (presión arterial) y bioquímica anual (metanefrinas en plasma), y radiológica preferiblemente con RMN cada 3- 5 años de cuello, tórax, abdomen y pelvis (47). Lo más típico es que estas variantes patogénicas y probablemente patogénicas en *SDHA* se presenten en pacientes jóvenes (media al diagnóstico de 28 años, con un rango de 8- 76 años), (48) además de que pueden presentar PPGLs malignos y también se asocian a GIST (49). Las guías también recomiendan que las pruebas genéticas predictivas se consideren en familiares de primer grado de pacientes con un tumor asociado con

SDHA en quien se ha identificado una variante patogénica o probablemente patogénica en *SDHA*, o bien, en individuos con un tumor que normalmente no se asocia con *SDHA* pero con pérdida inmunohistoquímica (IHC) sugestiva o antecedentes familiares de tumores asociados con *SDHA* .

En el caso 2, el diagnóstico clínico más frecuentemente sospechado fue VHL en un 78% (n= 43), seguida de MEN2 en 7.3% (n=4). Este paciente tiene un cuadro clínico típico de VHL, por lo que la impresión diagnóstica de la mayoría de los participantes fue correcta. El 93% (n= 51) seleccionó que sí solicitaría un estudio genético para este paciente y la prueba que más eligieron fue pNGS en un 49% (n= 27), seguida de ES (18%, n= 10), y GS (13%, n= 7). Cinco médicos (9%) mencionaron que no sabrían qué tipo de prueba realizar (Figura 6).

En este caso podría realizarse secuenciación Sanger del gen *VHL*. Sin embargo, de no identificarse variantes por dicho método, habría que considerar otros diagnósticos genéticos. Esto implicaría realizar un panel multigénico que incluyera, además de *VHL*, otros genes de interés como *MAX*, *RET*, *SDHA*, *SDHAF2*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *TMEM127*, que podrían verse asociados en casos de PPGLs y MEN2. También se recomienda que se incluya análisis de delección/duplicación (50,51).

El 54.5% (n= 30) mencionó que este resultado sí cambiaría su estrategia de tratamiento y el seguimiento en el paciente. El 23.6% (n= 13) dijo no saber si este resultado cambiaría su manejo y el 22% (n= 12) mencionó que no lo cambiaría. En la figura 7 se muestra el porcentaje de las categorías del análisis de las respuestas abiertas en cuanto a la pregunta sobre el manejo médico y el resultado genético obtenido.

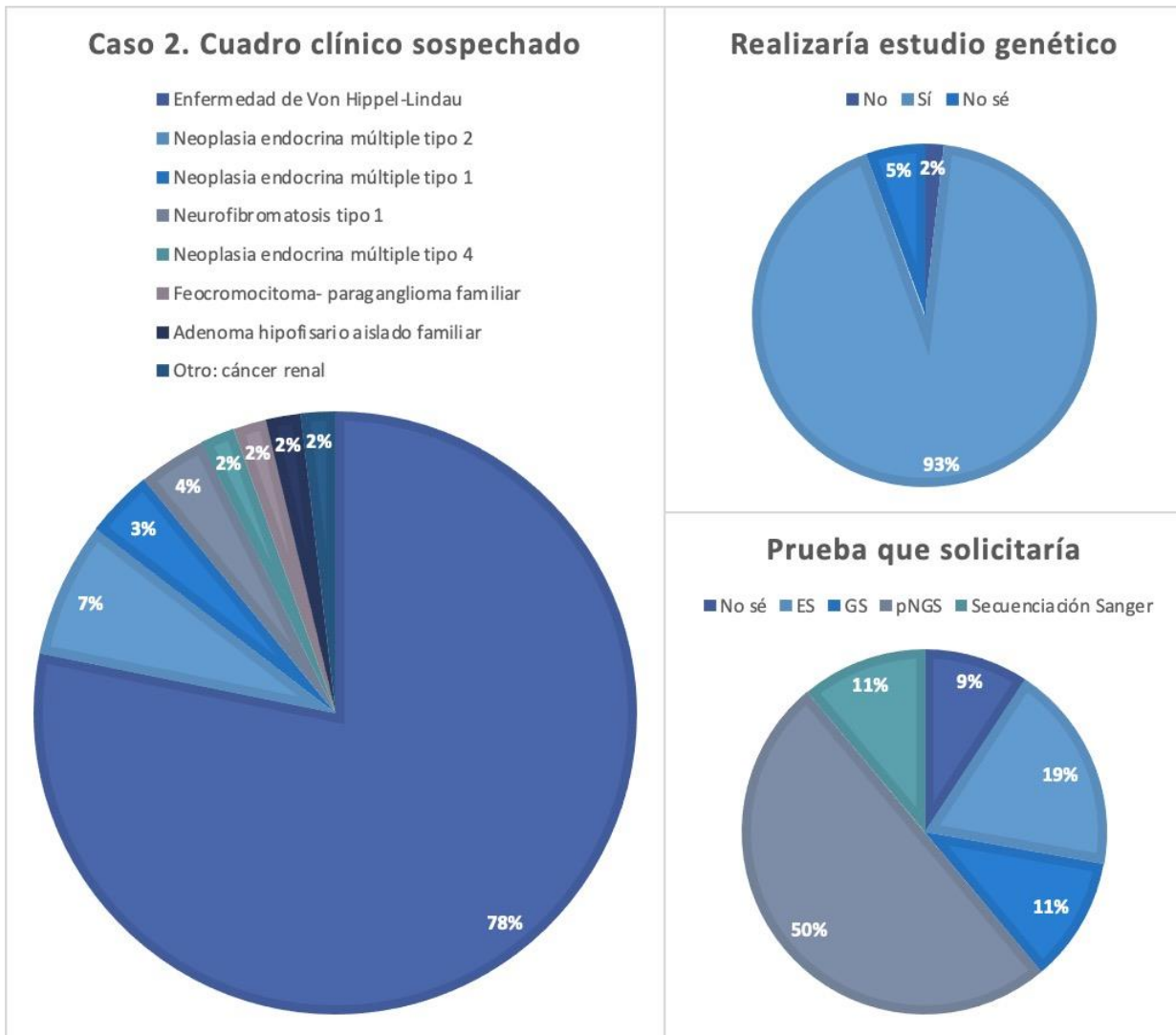


Figura 6. Gráficas de los porcentajes de respuestas a las preguntas sobre el caso 2.

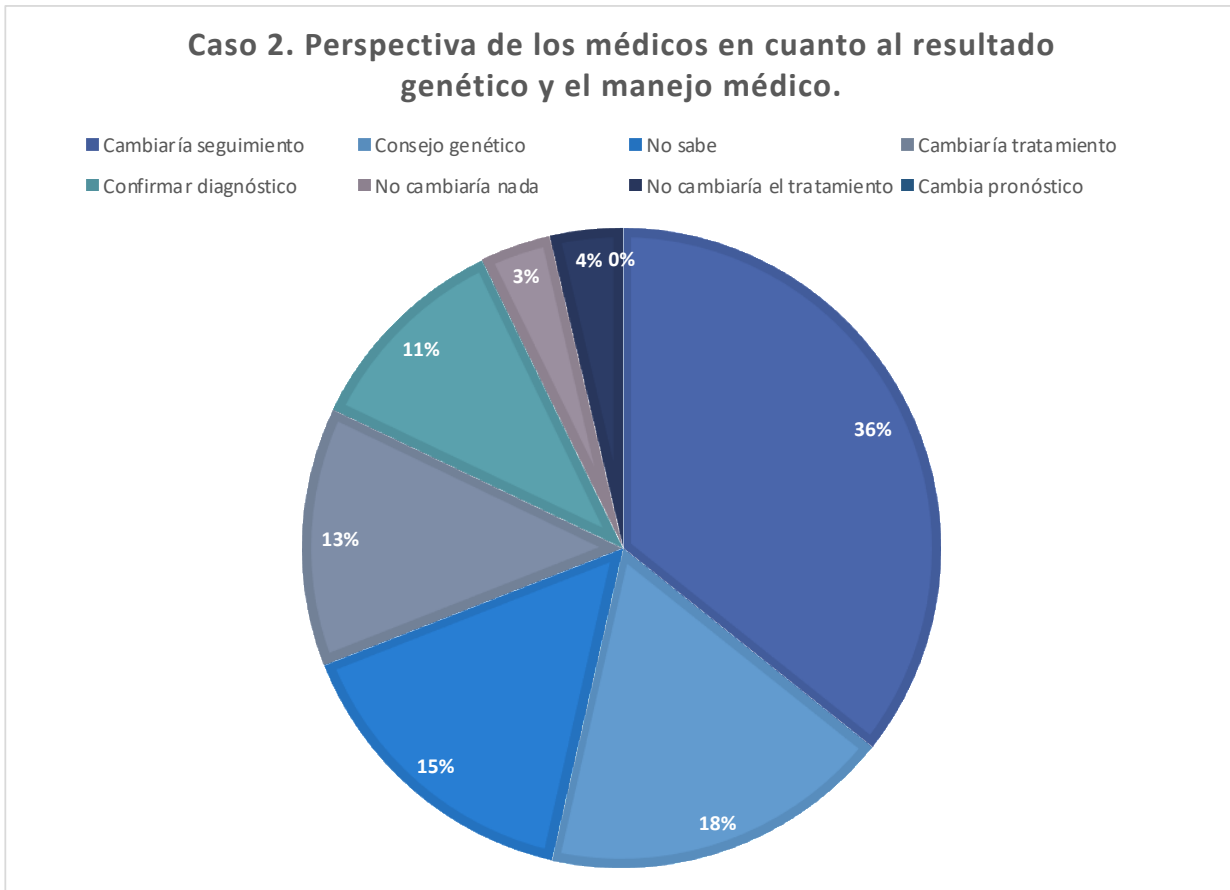


Figura 7. Perspectiva de los médicos en cuanto al resultado genético sobre el caso 2.

Existen guías bien establecidas sobre la vigilancia de personas con VHL o que son portadoras de defectos en *VHL* pero que aún no desarrollan síntomas, con o sin historia familiar. El protocolo de vigilancia incluye a un equipo médico multidisciplinario. Se recomienda la evaluación clínica y bioquímica (metanefrinas en plasma y en orina) anual en búsqueda del desarrollo de PPGLs, búsqueda de hemangioblastomas retinianos cada 6-12 meses mediante examen de fondo de ojo y cada 2 años con RMN de sistema nervioso central (que incluya cerebro, médula espinal y canal auditivo) y RMN de abdomen en búsqueda de carcinoma renal, Pan-NENS, PPGLs, y audiograma por lo menos una vez en la vida (52).

En el caso 3, el diagnóstico clínico más frecuentemente sospechado fue FIPA en un 82% (n= 45). Este porcentaje incluye a un participante que contestó “acromegalia familiar con mutación en *AIP*”, diagnóstico que se encuentra englobado en el fenotipo de FIPA. En segundo lugar, apareció MEN1, en 14.5% (n= 8). En el estudio genético de esta paciente se reportó una variante germinal probablemente patogénica con pérdida de sentido en el gen *AIP*, por lo cual la impresión diagnóstica de la mayoría de los participantes fue correcta.

El 87% (n= 48) seleccionó que sí solicitaría un estudio genético para esta paciente, el 7.3% (n= 4) no lo solicitaría y el 5.5% (n= 3) desconoció si debiera solicitarse. Aquí hubo discrepancias ya que hasta el 47.3% (n= 26) mencionó que no sabría qué prueba solicitar y dentro de las pruebas genéticas que más eligieron fue pNGS en un 31% (n= 17), seguida de ES en 14.5% (n= 8), y el 5.5% (n= 3) GS (Figura 8).

En la mayoría de los casos, FIPA es de etiología desconocida. Entre las causas genéticas conocidas, la más frecuente es la pérdida de función del gen *AIP*, aunque también puede ser causada por amplificación del gen *GPR101* (causal de acrogigantismo ligado al cromosoma X, X-LAG) en muy raros casos. Es factible también que pacientes con defectos genéticos causales de MEN1 pudieran presentarse con este fenotipo debido a penetrancia incompleta por lo que una vez más, el pNGS resulta más costo-eficiente (53).

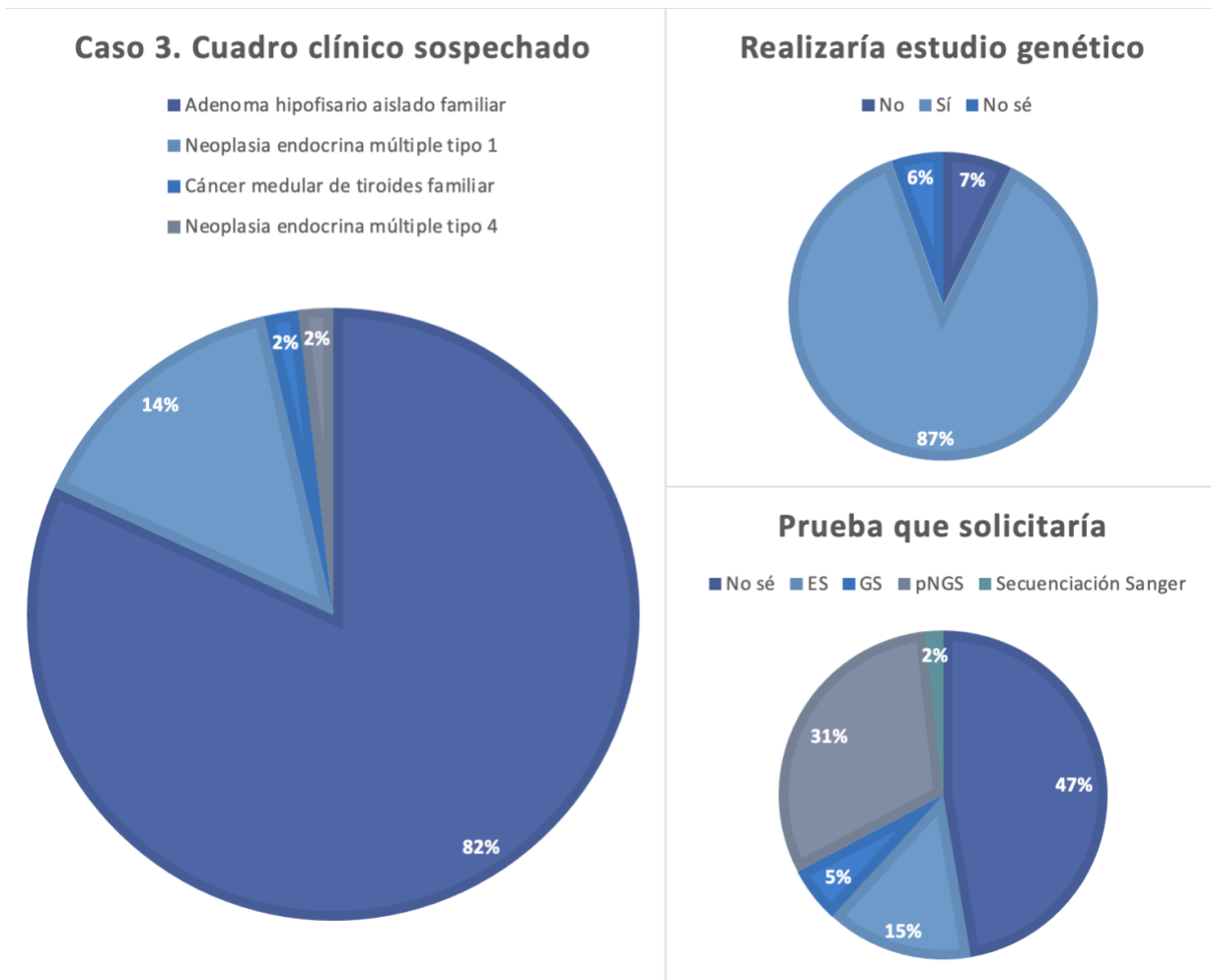


Figura 8. Gráficas de los porcentajes de respuestas a las preguntas sobre el caso 3.

Las familias con FIPA pueden tener fenotipos homogéneos de PitNETs (del mismo tipo) o heterogéneos (de diferentes tipos). En los casos en que no se identifica ninguna variante patogénica de *AIP* de línea germinal, pueden influir factores como la edad de inicio, el número familiares afectados, la relación hombre-mujer y tipos típicos de adenoma. Otras variables que pueden influir del tumor son el tamaño, la agresividad y la respuesta al tratamiento (54).

El 60% (n= 33) mencionó que este resultado sí cambiaría su estrategia de tratamiento y seguimiento en este paciente. El 20% (n= 11) dijo que no y el otro 20% (n= 11) no sabría si este resultado cambiaría el manejo de esta paciente. En la figura 9, se muestra el porcentaje de las categorías del análisis de las respuestas abiertas en cuanto a la pregunta sobre el manejo médico y el resultado genético obtenido.

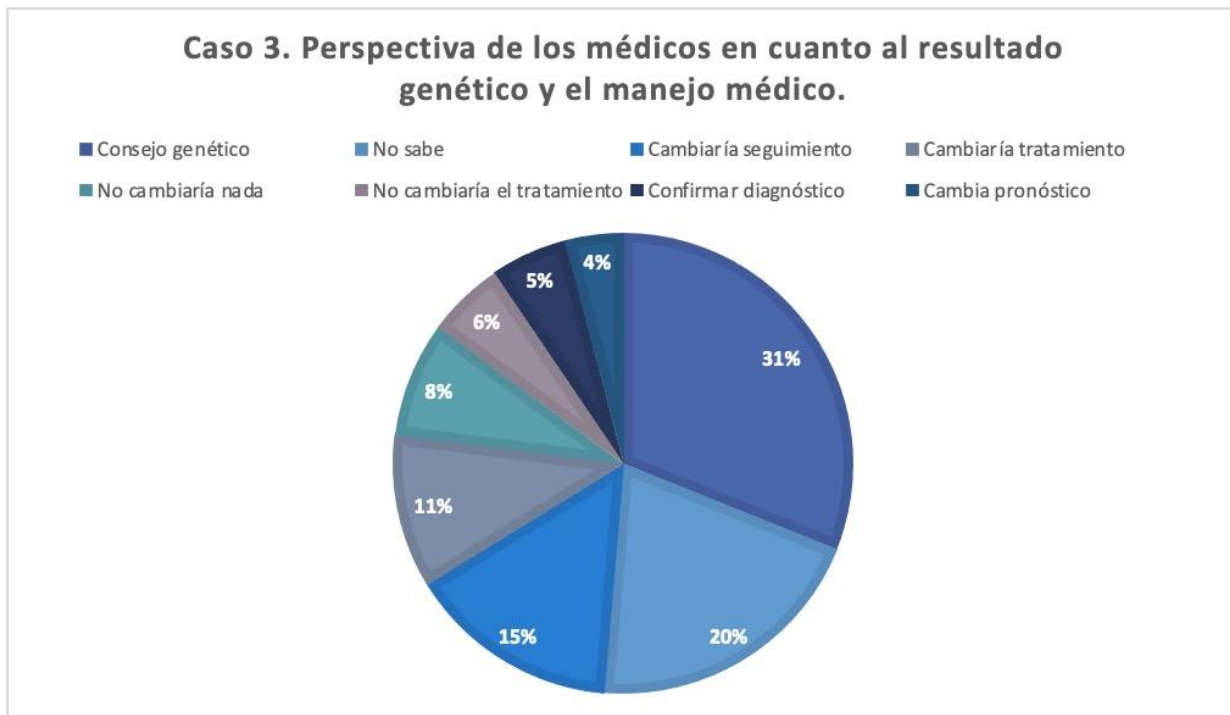


Figura 9. Perspectiva de los médicos en cuanto al resultado genético sobre el caso 3.

Actualmente no existen guías de manejo clínico para pacientes con variantes con pérdida de función de *AIP*. Sin embargo, las recomendaciones de expertos sugieren que se realicen pruebas genéticas para identificar variantes de línea germinal de *AIP* lo antes posible a los familiares de primer grado, en especial a los niños, debido a que la enfermedad puede manifestarse desde los 4 años de edad (55). Además, se sugiere una evaluación clínica y bioquímica completa

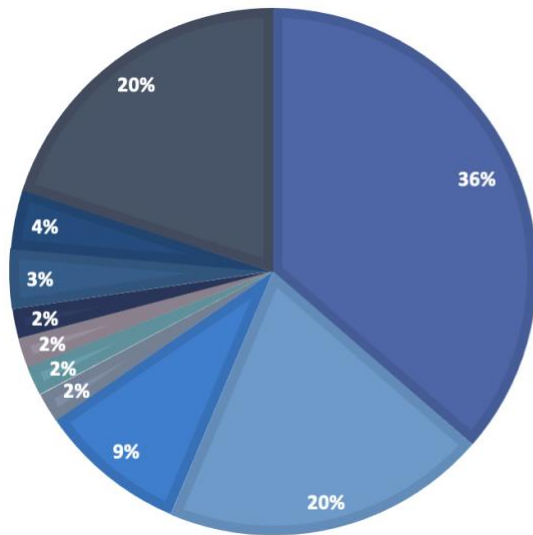
(medición de IGF-1 y PRL) y una RMN de hipófisis de manera basal y anual desde los 10 hasta los 20 años y posteriormente cada 5 años hasta los 30 años, edad después de la cual rara vez se desarrollan PitNETs en este contexto (54).

En el caso 4, el diagnóstico clínico más frecuentemente sospechado fue FIPA en el 36.4% (n= 20), seguido de MEN1 en 20% (n= 11). Llama la atención la frecuencia de sospecha de FIPA, dado que en el resumen no se mencionó el antecedente de otro familiar afectado con un PitNET; esta es una condición *sine qua non* para el diagnóstico de FIPA. El diagnóstico de este paciente era de gigantismo o PitNET productor de GH y PRL, ya que no había datos adicionales para integrar otro síndrome. En el estudio genético se reportó una variante germinal de significado incierto con pérdida de sentido en el gen *CDKN1B*. En realidad, no habría sido posible predecir un defecto en este gen directamente a partir de la presentación clínica.

El 55% (n= 30) seleccionó que sí solicitaría un estudio genético para este paciente, el 27.3% (n= 15) no lo solicitaría y el 18.2% (n= 10) desconoció si debiera solicitarse. El 56.4% (n= 31) seleccionó que no sabría qué estudio genético solicitar, el 27.3% (n= 15) solicitaría pNGS, seguida de ES en 9% (n= 5), y el 3.6% (n= 2) GS.

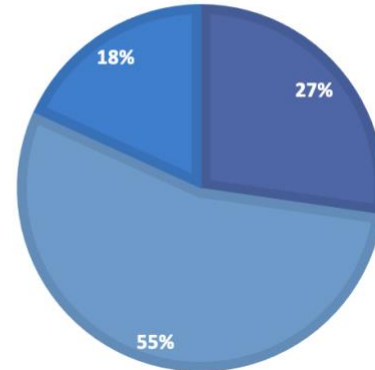
Caso 4. Cuadro clínico sospechado

- Adenoma hipofisario aislado familiar
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 1
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 4
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 2
- Neurofibromatosis tipo 1
- Feocromocitoma- paraganglioma familiar
- Acrogigantismo ligado al X
- Enfermedad de Von Hippel-Lindau
- Varios
- Ninguno



Realizaría estudio genético

- No
- Sí
- No sé



Prueba que solicitaría

- No sé
- ES
- GS
- pNGS
- Secuenciación Sanger
- Ninguno

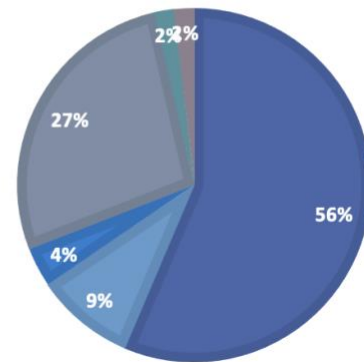


Figura 10. Gráficas de porcentajes de respuestas a las preguntas sobre el caso 4.

En este caso está indicado realizar una prueba genética porque el paciente padece gigantismo, el cual tiene una etiología genética conocida hasta en el 50% de los casos. En una cohorte de 208 pacientes con gigantismo, 143 de ellos con estudio genético, el 46% tuvieron una causa genética o síndrome hereditario; en el 29% se identificaron variantes en el gen *AIP* (56). Dicha cohorte incluyó 28 casos de FIPA (23 hombres), de los cuales 18 tuvieron variantes en *AIP*. Cuatro miembros de dos familias con FIPA tuvieron síndrome X-LAG, debido a

microduplicaciones del cromosoma Xq26.3 (10% de los casos estudiados genéticamente). Otras causas genéticas que ocurrieron con menor frecuencia (7%) fueron el síndrome de McCune-Albright, el complejo de Carney y MEN1. Aunque el gigantismo puede ocurrir en ambos sexos, afecta predominantemente a los hombres (78%)(57).

Este fenotipo puede ser causado por defectos en múltiples genes, por lo tanto, la prueba genética recomendada en primera instancia es el pNGS. El pNGS tendría la limitante de no ser la prueba más útil para diagnosticar X-LAG, sin embargo, en este paciente no se sospecha dicha etiología, dada la edad de presentación. El síndrome X-LAG suele tener inicio antes de los 5 años de edad, puede ser de presentación esporádica o en el contexto de FIPA y suele ser más predominante en mujeres que en hombres (58).

El 40% (n= 22) mencionó que este resultado sí cambiaría su estrategia de tratamiento y seguimiento en el paciente. La proporción de médicos que desconocieron si este resultado cambiaría su manejo fue de 38% (n= 21) y el 22% (n= 12) eligieron que esto no cambiaría su manejo. En la figura 11, se muestra el porcentaje de las categorías del análisis de las respuestas abiertas en cuanto a la pregunta sobre el manejo médico y el resultado genético obtenido.

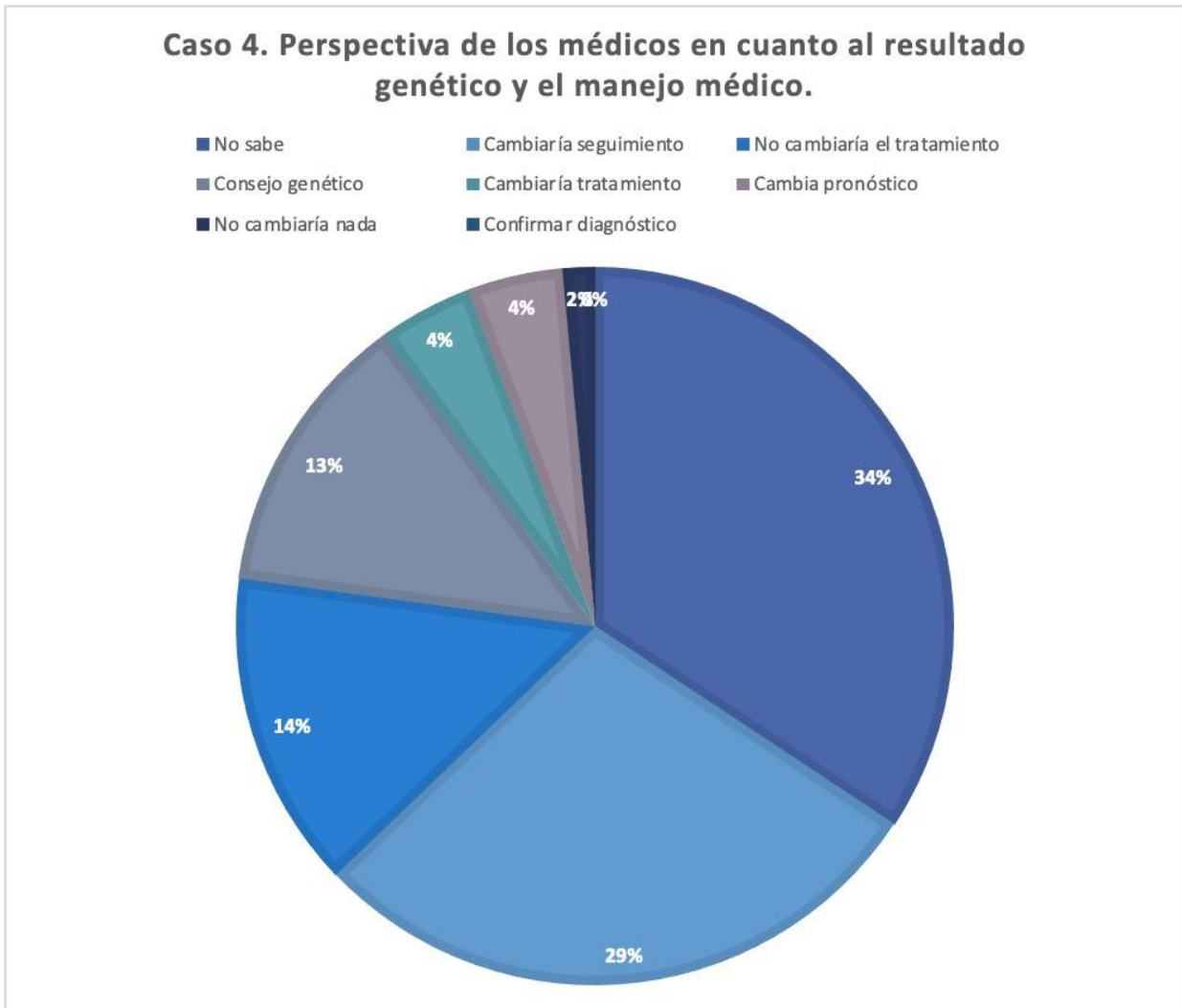


Figura 11. Perspectiva de los médicos en cuanto al resultado genético sobre el caso 4.

El defecto genético reportado en este caso no es una variante patogénica o probablemente patogénica, sino una variante de significado incierto. La pérdida de función del gen *CDKN1B* se asocia con el síndrome de MEN4. Sin embargo, con el resultado reportado, no es posible establecer con certeza que existe pérdida de función del gen. Por ello, los estudios de tamizaje adicional en el paciente y el estudio genético de su familia no están estrictamente indicados, aunque podrían realizarse en el contexto de un protocolo de investigación (45).

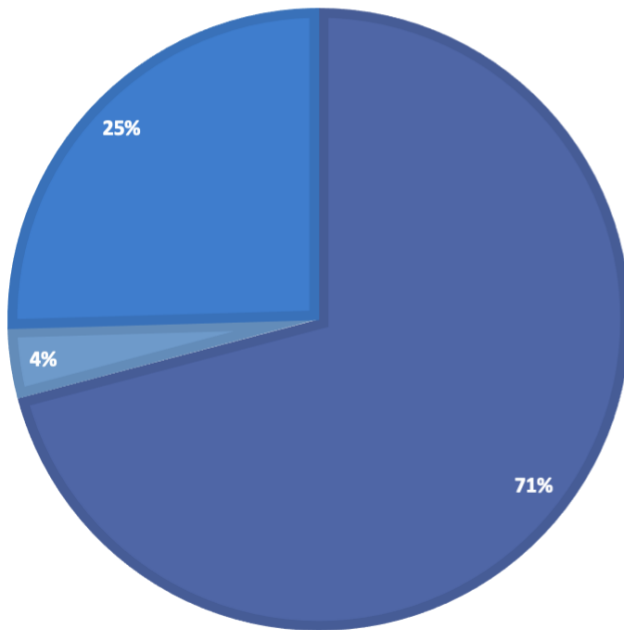
En el caso 5, el diagnóstico clínico más frecuentemente sospechado fue MTC familiar en el 71% (n= 39), seguido de MEN2 en el 25.5% (n= 14). En el estudio genético se reportó una variante germinal patogénica en el gen *RET*. Objetivamente hablando, el diagnóstico clínico es MTC familiar, ya que no se describe evidencia de otro componente de MEN2 en la paciente o en otro miembro de su familia. Esto no descarta que alguno de ellos pudiese desarrollar otro componente de MEN2 en el futuro.

El 94.5% (n= 52), seleccionó que sí solicitaría un estudio genético para esta paciente, sólo el 3.6% (n= 2) no sabría si lo solicitaría y uno no lo solicitaría (1.8%). La prueba más frecuentemente elegida fue el pNGS en el 36.4% (n= 20), el 34.5% (n= 19) no sabría qué prueba solicitar, el 11% (n= 6) solicitaría ES, el 9% (n= 5) eligió la opción de “otra” y mencionó que solicitaría sólo detección de la variante de *RET*, y finalmente el 3.6% (n=2) eligió GS (Figura 12).

El MTC familiar se sospecha en familias con más de un integrante con MTC en ausencia de otro NEN como feocromocitoma o adenoma/hiperplasia paratiroidea. Para su diagnóstico se requiere que cuatro o más casos de MTC se identifiquen en una misma familia, en ausencia de otro NEN (59). La prueba genética recomendada por la American Thyroid Association en casos de FMTC es la secuenciación del gen *RET*, aunque dicha guía clínica no ha sido actualizada desde 2015 (60). La mayoría de los casos de MTC familiar son causados por variantes de *RET*, en los exones 10, 11 y 13-16, sin embargo, hasta el 5% de los casos son negativos para defectos en dicho gen. Por tanto, el pNGS podría ser de utilidad para identificar defectos diferentes a variantes de *RET*.

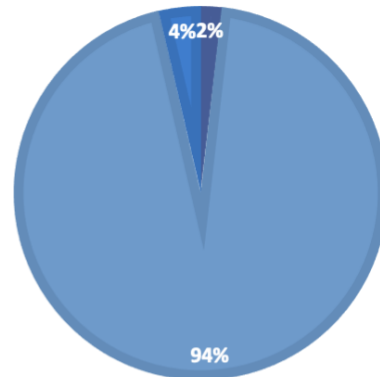
Caso 5. Cuadro clínico sospechado

- Cáncer medular de tiroides familiar
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 1
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 2



Realizaría estudio genético

- No
- Sí
- No sé



Prueba que solicitaría

- No sé
- ES
- GS
- pNGS
- Secuenciación Sanger
- Variante de RET

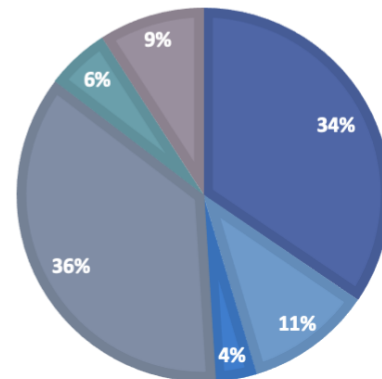


Figura 12. Gráficas de porcentajes de respuestas a las preguntas sobre el caso 5.

El 76.4% (n= 42) mencionó que este resultado sí cambiaría su estrategia de tratamiento y seguimiento en el paciente. El 16.4% (n= 9) dijo que esto no cambiaría su manejo. De acuerdo con estas respuestas, la mayoría de los participantes parecen estar familiarizados con las guías clínicas de manejo de MTC. En la figura 13, se muestra el porcentaje de las categorías del análisis

de las respuestas abiertas en cuanto a la pregunta sobre el manejo médico y el resultado genético obtenido.

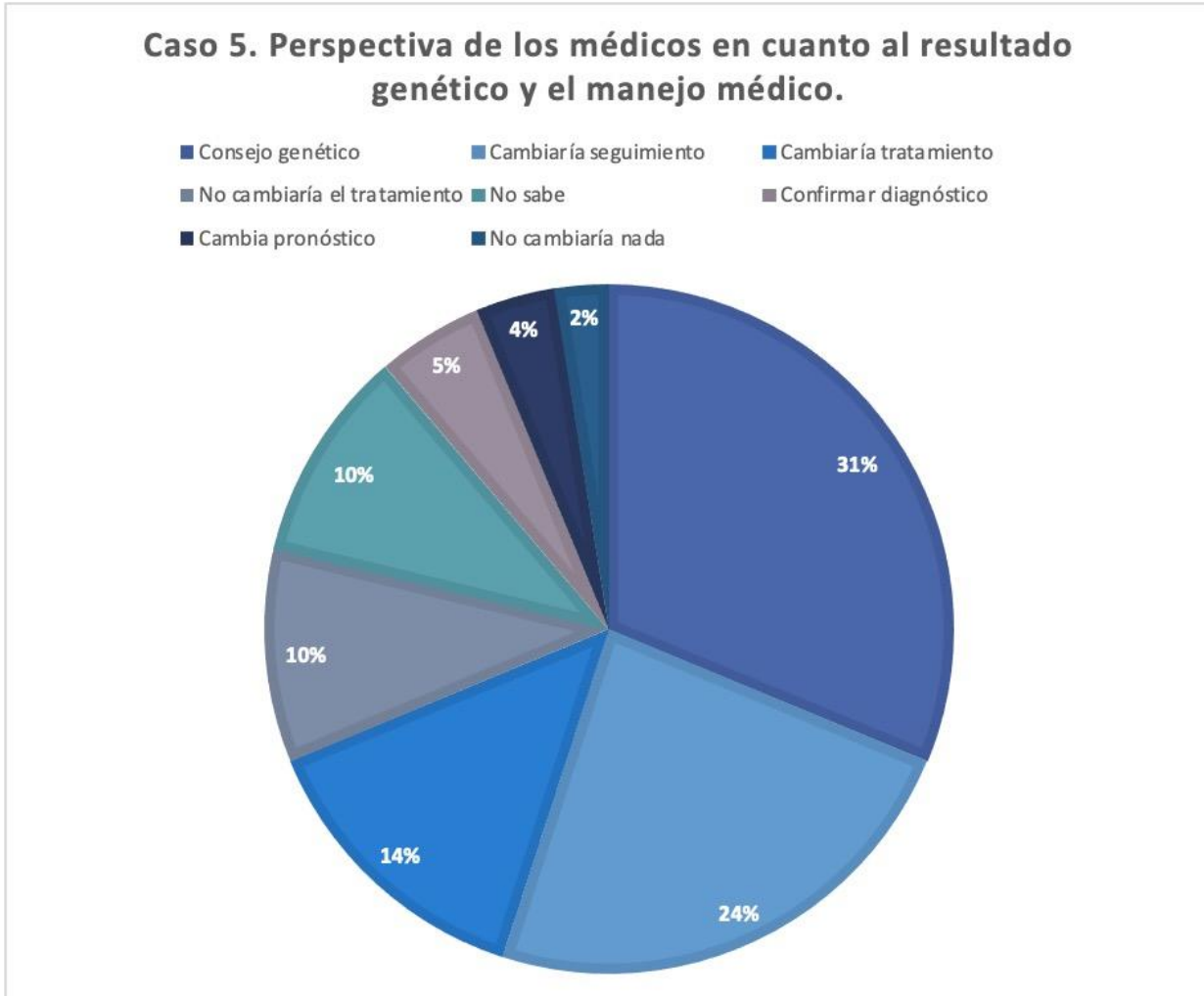


Figura 13. Perspectiva de los médicos en cuanto al resultado genético sobre el caso 5.

Finalmente en el caso 6, el diagnóstico clínico más frecuentemente sospechado fue NF1 en el 85.5% (n= 47) y FIPA en el 3.6% (n= 2). En el estudio genético de este paciente, se reportó una variante germinal patogénica sin sentido en el gen *NF1*. Este paciente tiene un cuadro clínico y una historia familiar típicos de NF1 (61).

El 91% (n= 50) seleccionó que sí solicitaría un estudio genético para esta paciente aunque el 44% (n= 24) no sabría qué prueba solicitar. De los que eligieron prueba genética, el 31% (n= 17) seleccionó pNGS, el 13% (n= 7) ES y el 5.5% (n= 3) GS (Figura 14).

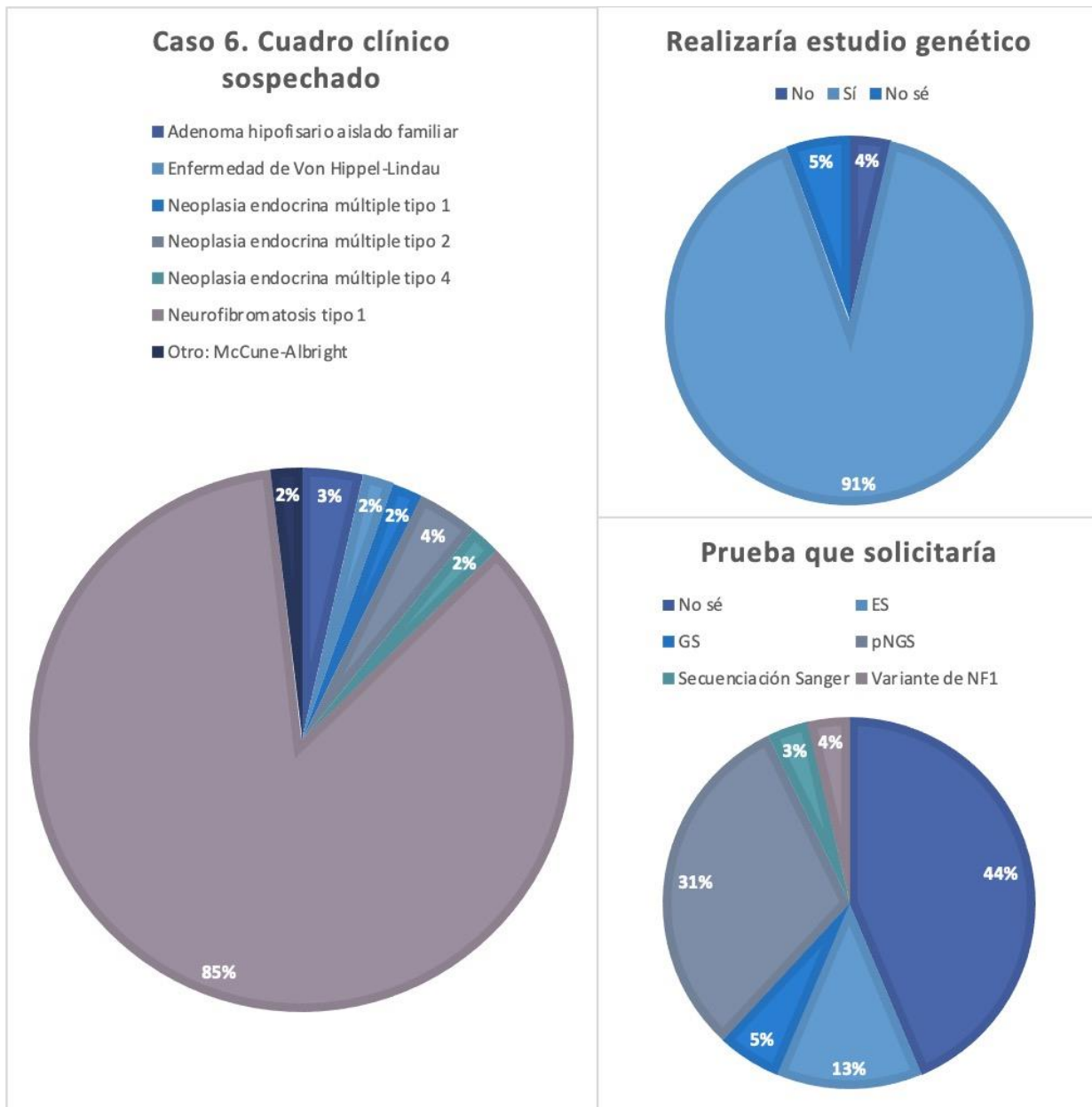


Figura 14. Gráficas de porcentajes de respuestas a las preguntas sobre el caso 6.

Dado que el diagnóstico reportado era completamente predecible dada la presentación clínica del caso, en teoría, hubiera sido posible establecer el diagnóstico por medio de secuenciación Sanger. Sin embargo, dicha técnica no resulta práctica para el gen *NF1*, debido a su longitud (su transcrito canónico, NM_000267.3, contiene 57 exones). En la actualidad, el diagnóstico de NF1 se realiza casi siempre por medio de un panel de NGS, aunque algunos casos requieren análisis adicionales para la identificación de CNVs (61).

El 64% (n= 35) de los participantes mencionaron que este resultado sí cambiaría su estrategia de tratamiento y seguimiento en el paciente. El 16.4% (n= 9) dijo que esto no cambiaría su manejo y el 20% (n= 11) no sabrían si este resultado lo cambiaría. En la Figura 15 se muestra el porcentaje de las categorías del análisis de las respuestas abiertas en cuanto a la pregunta sobre el manejo médico y el resultado genético obtenido.

Caso 6. Perspectiva de los médicos en cuanto al resultado genético y el manejo médico.

- Cambiaría seguimiento ■ Consejo genético ■ No sabe
- No cambiaría el tratamiento ■ Confirmar diagnóstico ■ Cambiaría tratamiento
- Cambia pronóstico ■ No cambiaría nada

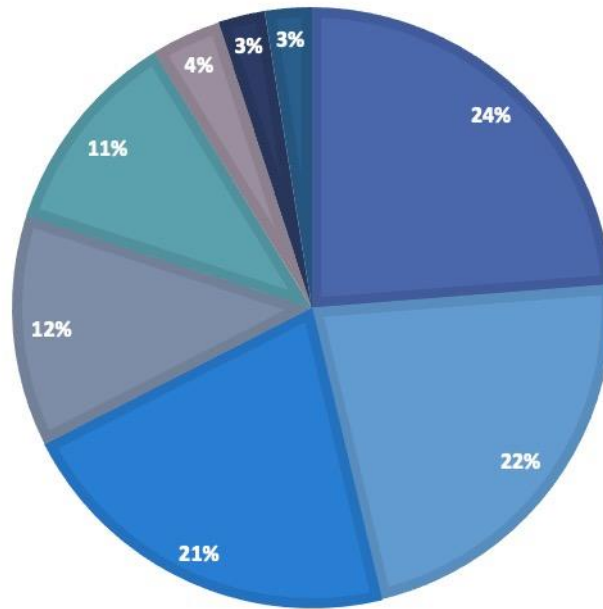


Figura 15. Perspectiva de los médicos en cuanto al resultado genético sobre el caso 6.

Existen guías de manejo clínico bien establecidas para pacientes con NF1, por lo que este paciente definitivamente requiere pruebas de tamizaje adicionales, así como pruebas genéticas para los familiares en riesgo. Debido a su herencia autosómica dominante y su alta penetrancia, el 50% aproximadamente tienen un padre afectado. También, el 50% pueden tener NF1 por una variante patogénica *de novo* de NF1 (61).

Comparación entre casos.

La mediana de respuestas que coincidieron con el diagnóstico genético final fue de 3.64 +- 1.2, con una media de 60.6 +- 19.6. El porcentaje de impresiones correctas en total fue de 66.7% (rangos intercuartílicos de 50-66.7%). En las Figuras 16, 17 y 18, se muestra la concordancia de la impresión diagnóstica de los médicos contra el diagnóstico final de cada caso.

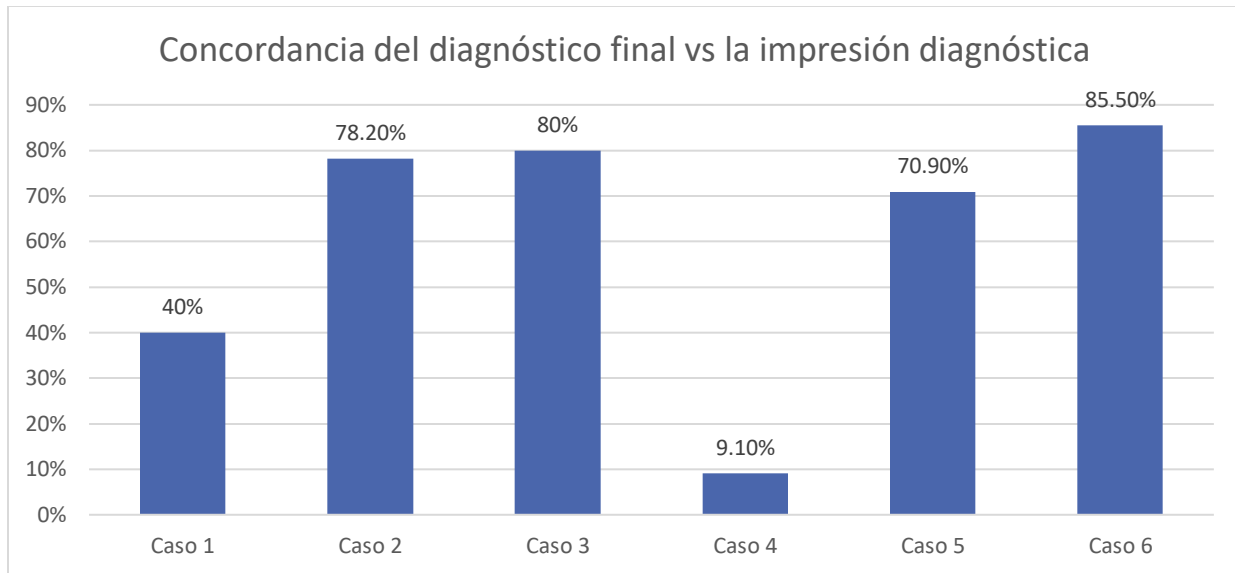


Figura 16. Concordancia del diagnóstico final vs la impresión diagnóstica en cada caso.

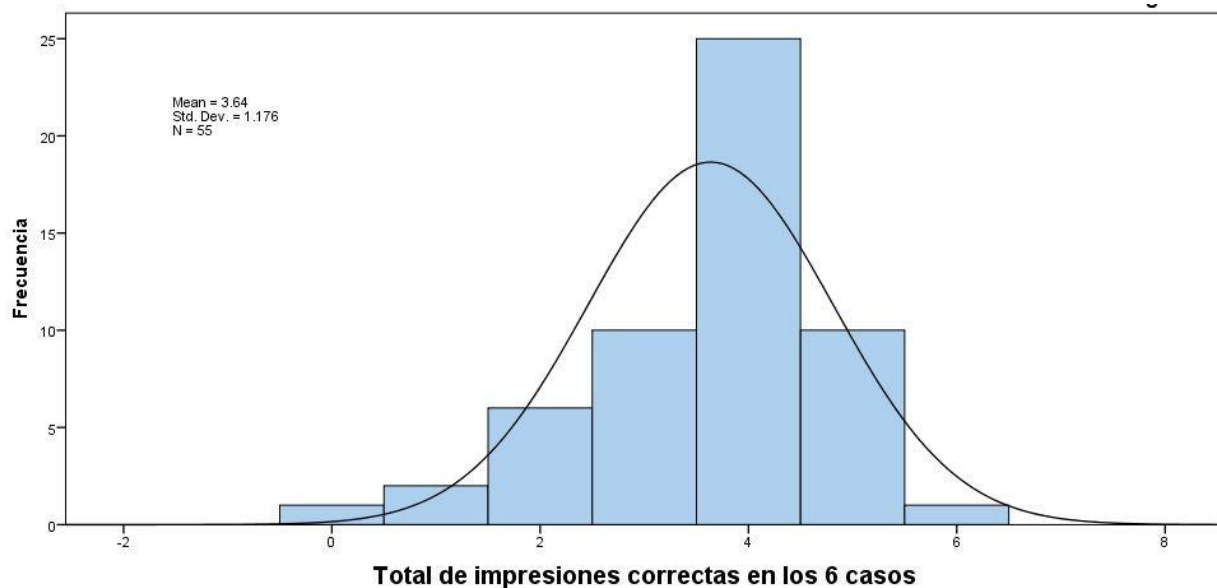


Figura 17. Gráfica del total de impresiones correctas en los 6 casos.

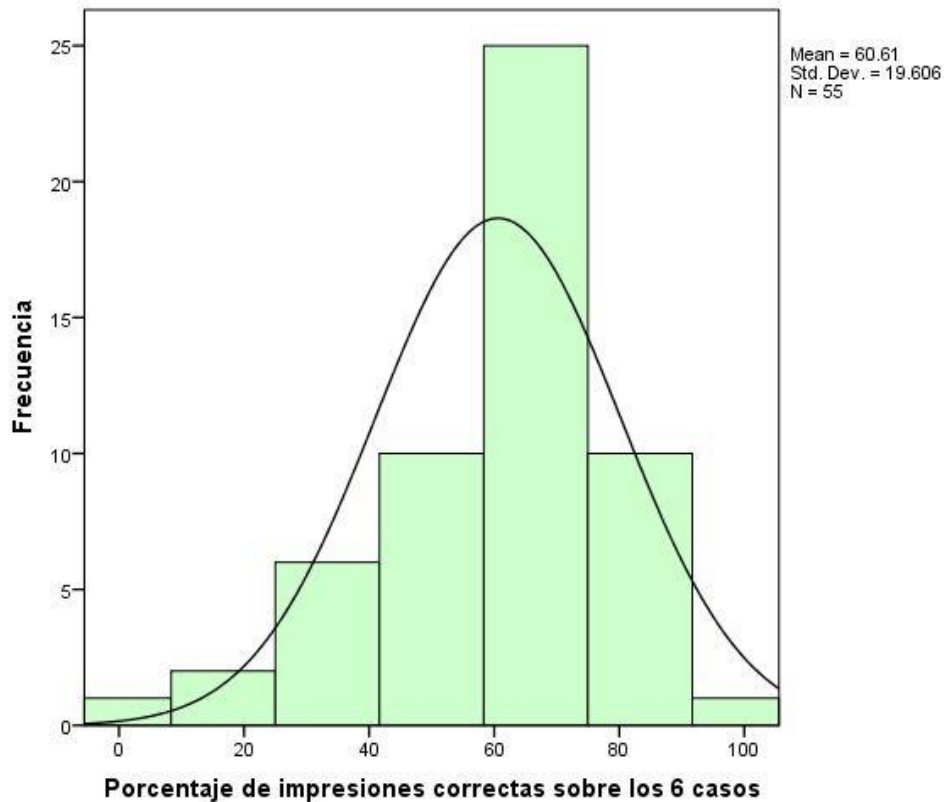


Figura 18. Gráfica del porcentaje de impresiones correctas sobre los 6 casos.

No hubo diferencias en el tipo de centro de atención en cuanto al porcentaje de respuestas que concordaron con el diagnóstico final ($p=0.241$), ni en ser médico residente o especialista graduado ($p=0.316$). Hubo pocas respuestas de diferentes especialidades a la endocrinología, por lo cual no se puede hacer un análisis respecto a cada una de las especialidades, pero se agruparon las respuestas entre los médicos endocrinólogos contra otras especialidades y el porcentaje de respuestas fue similar al comparar los dos grupos ($p=0.562$). Por otro lado, la frecuencia de respuestas que concordaron con el diagnóstico final entre los médicos que principalmente atienden consulta vs. otras áreas de ocupación principal en sus respectivos centros fue mayor ($p<0.001$). No hubo diferencias en el porcentaje de concordancia en el grupo

que sí conocía que se hacen pruebas genéticas en su centro ($p=0.148$), si estas se hacían de manera rutinaria o si sólo se hacían con fines de investigación ($p=0.959$).

En todos los casos, la mayoría de los encuestados consideran que estaría indicado hacer un estudio genético para completar el estudio de los casos, sin embargo, hubo diferentes opiniones en las respuestas abiertas. En la mayoría de los casos, más del 90% consideró que se requiere un estudio genético para completar la evaluación, excepto en el caso 4, en el cual sólo el 54.5% consideró necesario el estudio (Figura 19).

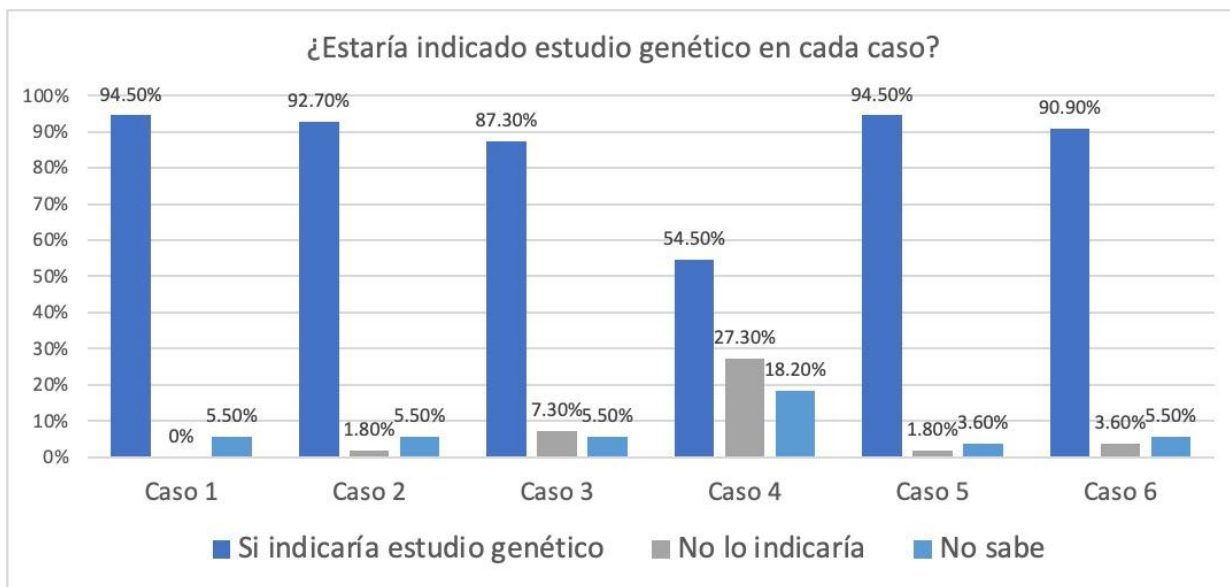


Figura 19. Gráfica de proporción de encuestados que indicarían un estudio genético para cada caso.

Al comparar las respuestas sobre el tipo de prueba que se sugiere en cada caso (pNGS) contra lo que se respondió, encontramos las diferencias que se muestran en la Figura 20.

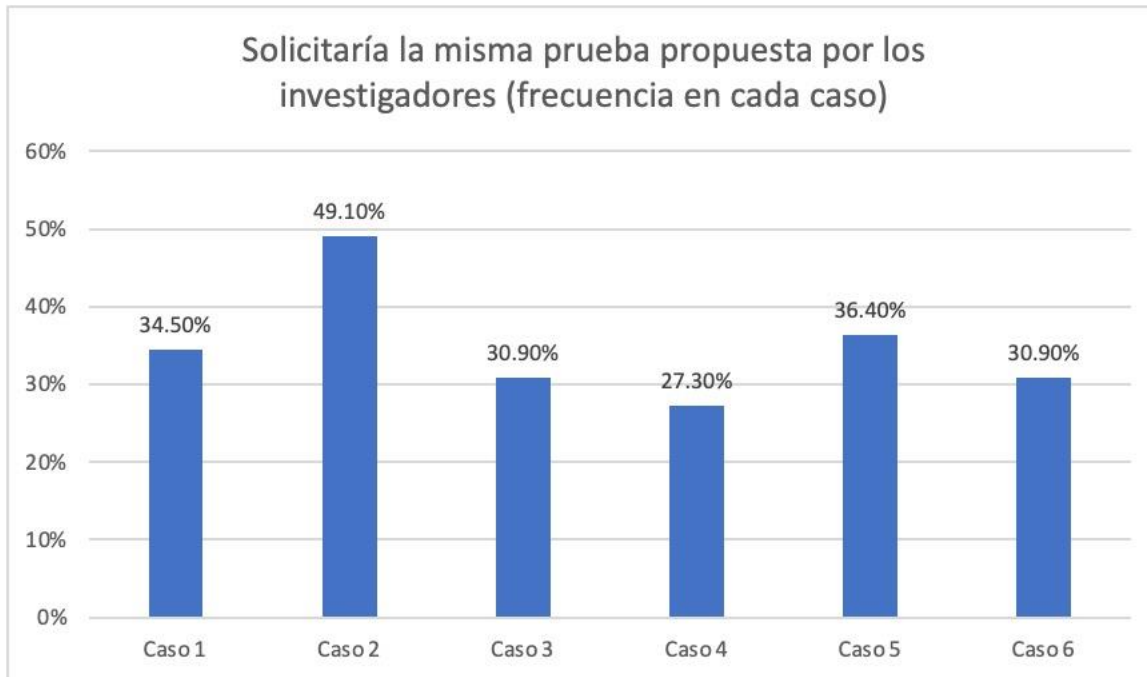


Figura 20. Frecuencia con la que los encuestados coincidirían al solicitar la misma prueba para detectar una alteración genética en cada caso.

Alrededor de un 30% de las veces los médicos coincidieron con los investigadores en que estaría indicado solicitar la misma prueba para cada uno de los casos presentados. En promedio, solamente coincidieron al solicitar la misma prueba en 2 de los 6 casos y hubo un 40% de los casos en los que no se coincidió con la misma prueba en ninguno de los casos.

Los participantes que coincidieron en todos los casos fueron endocrinólogos, pero no hubo diferencias significativas entre las respuestas de endocrinólogos y otras especialidades ($p=0.483$). Tampoco hubo diferencias en el número de coincidencias en el tipo de prueba que solicitarían entre los médicos residentes y los médicos especialistas graduados ($p=0.355$), ni por el centro en el que laboran ($p=0.535$). Finalmente, el saber si hacían pruebas genéticas en su

centro o no ($p=0.900$), si había pruebas disponibles en el centro de trabajo ($p=0.805$) o si estas estaban disponibles siempre o sólo para investigación ($p=0.756$) no se asociaron con diferencias significativas.

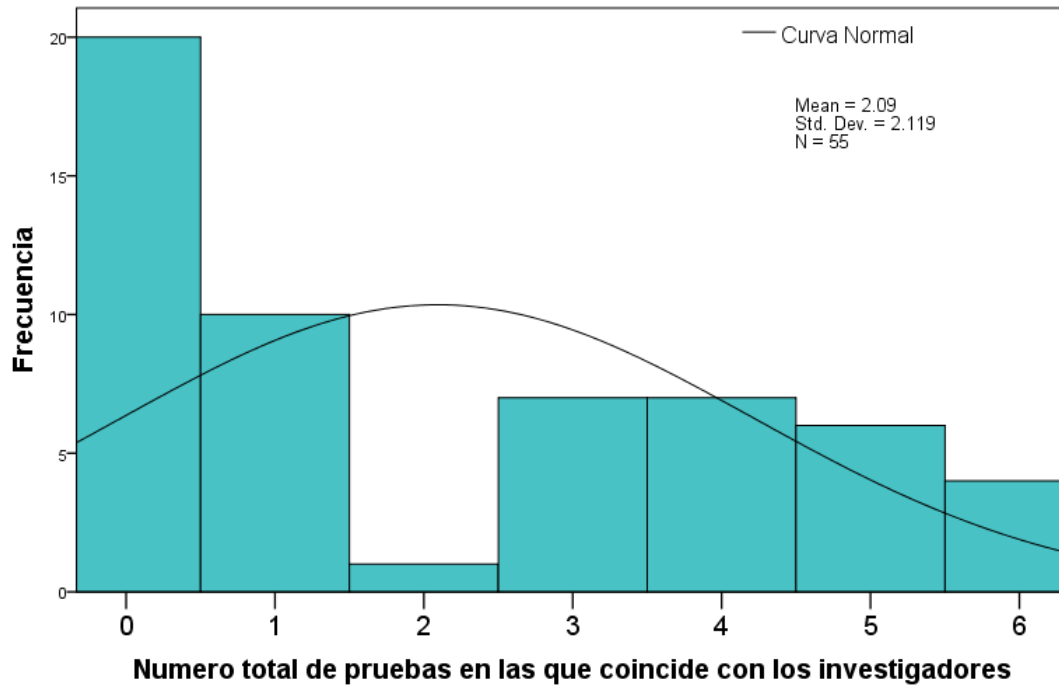


Figura 21. Histograma que presenta el número total de pruebas (una por cada caso) en las que coincidieron los investigadores y encuestados solicitando el mismo estudio.

De acuerdo al resultado genético dado en cada caso, la mayoría de los médicos respondieron que este sí cambiaría su estrategia de tratamiento o seguimiento (Tabla 6).

Tabla 6. Porcentaje de respuestas sobre el cambio de estrategia de manejo en relación al resultado genético.

	No	No sé	Sí
Caso 1	12.7%	20%	67.3%
Caso 2	21.8%	23.6%	54.5%
Caso 3	20%	20%	60%
Caso 4	21.8%	38.2%	40%
Caso 5	16.4%	7.3%	76.4%
Caso 6	16.4%	20%	63.4%

Resultados del análisis de las respuestas abiertas.

Se usaron técnicas de tede semánticas naturales modificadas para analizar las respuestas abiertas de la encuesta (Reyes Lagunes, 1993). La elicitación de conocimiento mediante definidoras libres está definida por la pregunta de la encuesta que invita a dar la respuesta con palabras o frases elegidas por el respondiente. Se enumeraron todas las categorías definidoras (excluyendo palabras como artículos, preposiciones, etc.). Se detectaron 2788 palabras usadas 1 vez o más, de las cuales 165 fueron relevantes o asociadas a las listas de palabras relacionadas al tema de las pruebas genéticas en NENs y solo 130 se repitieron en más de una ocasión. Las palabras que se repitieron con mayor frecuencia se enumeran en la tabla 7.

Tabla 7. Palabras más repetidas en las respuestas abiertas.

Términos	Frecuencia
Familia, herencia y miembros de la familia	72
Vigilar, seguimiento, evolución	78
Tumor o neoplasia o carcinoma	51
Genético, genetista o gen	46
Terapéutica o tratamiento o procedimiento	31
Consejería	28
Diagnosticar o detectar	25
Paciente	21

Otras palabras que se presentaron con frecuencia fueron las asociadas a neoplasia endocrina múltiple y sus subtipos, Von Hippel Lindau, feocromocitoma, paraganglioma, succinato, buscar, riesgo, tamiz, mutación, confirmar, desconocer. Con estas palabras se formaron 8 categorías principales de respuestas:

1. “Confirmar diagnóstico” es la categoría en la que se incluyeron las respuestas en las que se usaron estas palabras, igual que aquellas en las que se indicaron frases en las que se aclara que ya había “sospecha” o “explicación” de un “cuadro clínico”.
2. “Cambiaría el seguimiento” incluye a todas aquellas frases que indicaron directamente estas palabras, al igual que aquellas que indicaron que harían más o menos estudios, cambiarían la frecuencia de consultas o el tipo de estudios en el paciente, aquellas que citaron las guías de la enfermedad para el seguimiento y finalmente las frases que

indicaron que buscarían otras comorbilidades específicas, incluyendo neoplasias asociadas a un síndrome.

3. “Consejo genético” incluye aquellas respuestas que indicaron directamente estas palabras, así como las de evaluar familiares en general o específicos y las que indicaron la importancia de la herencia o genética. Se incluyeron las respuestas que indicaron “seguimiento”, “tamizaje” o “screening” de familiares.
4. “Cambiaría tratamiento” incluye a aquellos que contestaron con estas palabras, así como aquellos que mencionaron la posibilidad de usar “terapias específicas” o dieron nombres de tratamientos a los que podría ser candidato el paciente.
5. “No cambiaría tratamiento” incluye a quienes contestaron estas palabras, aludiendo específicamente al hecho de que el paciente no requeriría ningún cambio en su manejo aún con el resultado genético. Algunos contestaron con “ya recibió el tratamiento” otros con “ya tiene el tratamiento indicado”, en algunos casos afirmaron cambios en el seguimiento o consejo genético, pero específicamente aclararon que no se requieren cambios en el manejo del paciente.
6. “No cambiaría nada” incluye a los que aclararon con palabras textuales que el resultado genético no cambiaría aspectos diagnósticos, terapéuticos o de seguimiento. En estos casos no se aclaró tampoco nada sobre la utilidad para “consejo genético” y no se incluyó a los de la categoría “no sé”.
7. “No sé” conjunta a quienes respondieron directamente con estas palabras, así como quienes indicaron “desconozco”, “NA” o dejaron en blanco las respuestas, así como algunos participantes que dejaron un punto (.), puntos suspensivos (...) o indicaron “no

estoy seguro(a)” y no aclararon si el desconocimiento era en cuanto a diagnóstico, tratamiento o pronóstico.

8. “Pronóstico” indica aquellas respuestas en las que se comenta que habría cambios en la respuesta al tratamiento o la probabilidad de recurrencia del tumor, así como la palabra “pronóstico” o “evolución” sin implicar cambios en el seguimiento.

Los respondientes podrían dar más de una categoría de respuesta en su texto, por lo cual suman más de 55 en cada caso. Las categorías principales de las respuestas abiertas por cada caso se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Categorías principales de las respuestas abiertas por cada caso.

Caso 1	Caso 2	Caso 3
Cambiaría seguimiento 22	Cambiaría seguimiento 30	Consejo genético 23
No sabe 14	Consejo genético 15	No sabe 15
Consejo genético 9	No sabe 13	Cambiaría seguimiento 11
Confirmar diagnóstico 6	Cambiaría tratamiento 11	Cambiaría tratamiento 8
No cambiaría nada 2	Confirmar diagnóstico 9	No cambiaría nada 6
No cambiaría el tratamiento 2	No cambiaría nada 3	No cambiaría el tratamiento 4
Cambiaría tratamiento 1	No cambiaría el tratamiento 3	Confirmar diagnóstico 4
Cambiaría pronóstico 1	Cambiaría pronóstico 0	Cambiaría pronóstico 3
Otras palabras o frases que se repitieron:	Otras palabras o frases que se repitieron:	Otras palabras o frases que se repitieron:

<p>Feocromocitoma, paraganglioma, VHL (4), SHD, recurrencia</p>	<p>VHL, recurrencia, herencia, otros tumores, manejo oportuno</p>	<p>Ya recibió el tratamiento que necesitaba (3). No requiere buscar otras neoplasias. Seguimiento es parecido</p>
<p>Caso 4</p> <p>No sabe 24</p> <p>Cambiaría seguimiento 20</p> <p>No cambiaría tratamiento 10</p> <p>Consejo genético 9</p> <p>Cambiaría tratamiento 3</p> <p>Cambiaría pronóstico 3</p> <p>No cambiaría nada 1</p> <p>Confirmar diagnóstico 0</p>	<p>Caso 5</p> <p>Consejo genético 25</p> <p>Cambiaría seguimiento 19</p> <p>Cambiaría tratamiento 11</p> <p>No cambiaría tratamiento 8</p> <p>No sabe 8</p> <p>Confirmar diagnóstico 4</p> <p>Cambiaría pronóstico 3</p> <p>No cambiaría nada 2</p>	<p>Caso 6</p> <p>Cambiaría seguimiento 19</p> <p>Consejo genético 18</p> <p>No sabe 17</p> <p>No cambiaría tratamiento 10</p> <p>Confirmar diagnóstico 9</p> <p>Cambiaría tratamiento 3</p> <p>Cambia pronóstico 2</p> <p>No cambiaría nada 2</p>
<p>Otras palabras o frases que se repitieron:</p> <p>Buscar otros tumores</p> <p>Se vigilaría diferente pero el manejo sería igual para las neoplasias que aparezcan</p>	<p>Otras palabras o frases que se repitieron:</p> <p>No cambia tratamiento para la paciente, sólo a los familiares afectados. Podría hacerlo candidato a terapias específicas.</p>	<p>Otras palabras o frases que se repitieron:</p> <p>No cambia tratamiento para la paciente, sólo confirmaría la clínica.</p>

En el total de los casos, la categoría más frecuente fue que el resultado del estudio genético cambiaría el tratamiento, seguido de la categoría que incluye el consejo genético y en tercer lugar no saber qué efecto tendría el resultado. En la Figura 22 se muestra el total de respuestas por categoría en todos los casos.

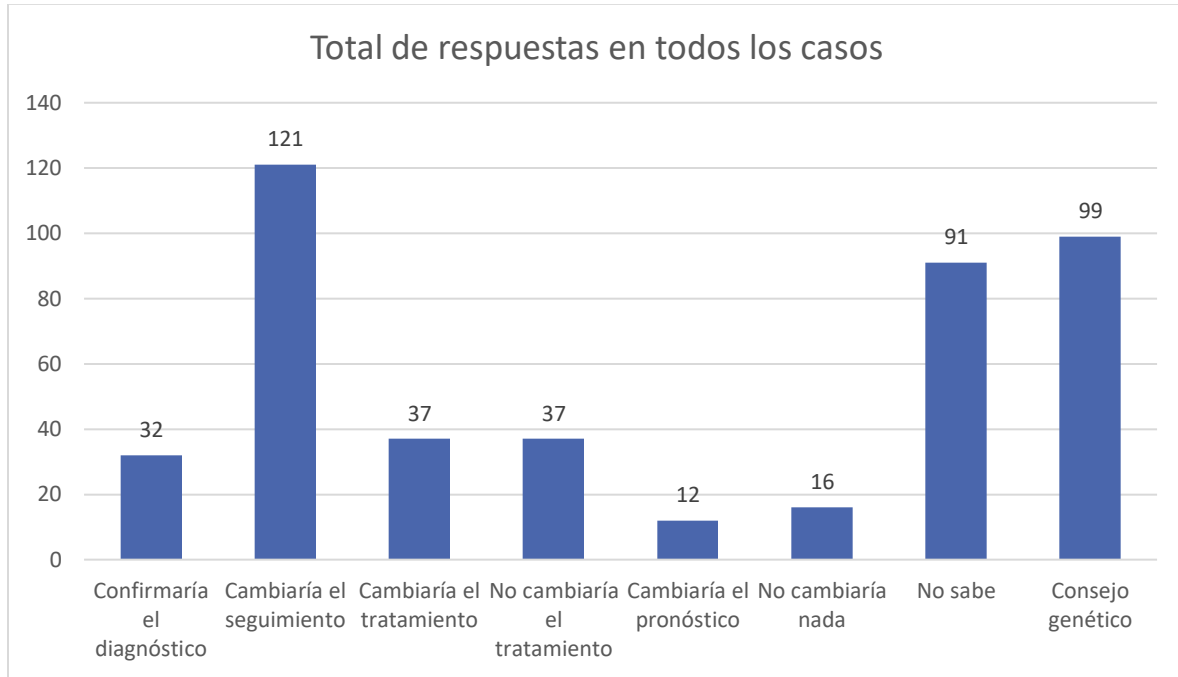


Figura 22. Respuestas por categoría en cada uno de los casos.

Impacto de los resultados en la conducta clínica.

La mayoría de los participantes respondió que haría tamizaje genético en otros miembros de la familia, pero existió poca atención hacia las pruebas adicionales que realizaría en el mismo paciente para diagnosticar tumores adicionales, o bien, si esperaban una respuesta al tratamiento particular con base en el diagnóstico identificado. Lo anterior es de suma importancia en pacientes con NENs asociados a síndromes hereditarios, en los cuales cambia el manejo clínico una vez recibido el diagnóstico genético.

DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados presentados en este estudio, podemos decir que no siempre es posible predecir el diagnóstico genético con base en la presentación clínica de los pacientes con NENs. El análisis de redes semánticas de los resultados de las preguntas abiertas indica que, a pesar de los diferentes centros y niveles de entrenamiento, los médicos consideran realizar estudios genéticos en el contexto de cada paciente o caso individual. Las categorías formadas con las respuestas se centran en los conceptos médicos habituales para los que se sugieren las pruebas genéticas (apoyo diagnóstico, cambios en tratamiento, consejería, etc.). Llama la atención que tanto en las preguntas estructuradas como en las abiertas, algunas de las respuestas más frecuentes fueron también relación al desconocimiento respecto a los tipos de pruebas y su utilidad una vez obtenidos resultados del estudio genético.

Los conceptos generales de modificar las evaluaciones y considerar la consejería genética, reflejan el conocimiento general sobre los procedimientos en las guías respecto a evaluaciones genéticas. Sin embargo, la mayoría de los participantes presentaron dudas respecto a la modificación del tratamiento y pronóstico, e incluso consideraron que no era necesario hacer ajustes al manejo. Las variaciones en las respuestas, agrupadas en estas categorías, sugieren que se podría diseñar una encuesta en la que estas categorías se presentaran como opciones. De esta manera, en las que se podrían señalar varias opciones para cada caso, lo cual generaría una encuesta más corta, con respuestas rápidas en las que se podrían considerar varios

escenarios con el mismo resultado. Sin embargo, dicha estructura claramente sesgaría las respuestas hacia las opciones propuestas.

Las respuestas abiertas generan opciones para realizar análisis adicionales sobre los ítems presentados. Indican además que, aún sin conocer claramente el desempeño de las pruebas específicas en casos idénticos, la encuesta permite adquirir información sobre el conocimiento de los participantes sobre la necesidad de realizar pruebas genéticas en los casos posiblemente sindrómicos o hereditarios.

Hasta muy recientemente existía el concepto de que un gen causaba una sola enfermedad. Sin embargo, ahora sabemos que algunos fenotipos muy característicos de una enfermedad pueden estar asociados a diversas variantes patogénicas de uno o más genes (28). Lo anterior ha permitido conocer mejor los diferentes mecanismos fisiopatológicos de muchas enfermedades, incluyendo las NENs.

Categorizar a las enfermedades es esencial y de utilidad para seleccionar tratamientos adecuados y estimar pronósticos. Sin embargo, la presentación de cada enfermedad puede ser muy diferente entre pacientes. Por ello, discutir sobre los diferentes enfoques en el estudio de enfermedades de presentación inusual, es de relevancia. Actualmente, el estudio de la relación genotipo-fenotipo, que suele ser heterogénea y compleja, es motivo de amplia investigación y sigue en evolución.

Se han descrito los enfoques fenotípico y genotípico. El enfoque “*phenotype first*” consiste en la selección de pacientes en función del fenotipo (manifestaciones clínicas particulares) y posteriormente la realización de estudios genéticos. En este puede haber un sesgo de determinación que altere la comprensión sobre la penetrancia, la expresividad y la patogenicidad de las variantes de interés, ya que se está buscando explicar un cuadro clínico en particular (62).

Por el contrario, el enfoque “*genotype first*”, selecciona pacientes en función de las variantes genómicas de interés, para probar una relación genotipo-fenotipo. Este ha sido útil cuando se buscan fenotipos específicos (raros) y se comparan con pacientes que tienen las mismas variantes identificadas, de una manera más amplia y económica. Este enfoque, sin embargo, requiere pruebas especializadas e implica realizar un interrogatorio más específico sobre antecedentes personales y familiares (63).

El estudio piloto ClinSeq, realizado por el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (NHGRI) en los Institutos Nacionales de Salud (NIH) en 2009 tuvo como objetivo investigar el uso de la GS como herramienta para investigación clínica. Para ello, se realizó GS en individuos sin una indicación clínica, a quienes se les solicitó información para ser contactados para futuras investigaciones. Del protocolo original se derivaron 13 estudios que incluyeron a 190 individuos que fueron contactados retrospectivamente para evaluación fenotípica de 60 enfermedades (63).

En México, aunque son pocos los estudios existentes sobre NENs que incluyen diagnóstico genético, se reconoce la necesidad de la evaluación genética, sobre todo en los pacientes con inicio temprano de la enfermedad. Teóricamente, esto facilitaría el reconocimiento de familiares portadores del mismo defecto genético y que probablemente desarrollarán la enfermedad (64).

En 2010 se publicó un estudio realizado en el Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana de la Ciudad de México, que estudió a dos familias y un caso de VHL aparentemente esporádico. Se identificaron cuatro generaciones afectadas en las dos familias. Siete de treinta y siete individuos en los que se realizó estudio genético portaban variantes del gen *VHL*. En la familia 1, se identificó una variante previamente reportada en el exón 1 de *VHL* (c.245G>C), p.R82P, en tres individuos afectados y en tres portadores aparentemente sanos. Los portadores, sin embargo, eran demasiado jóvenes para manifestar la enfermedad. En la familia 2, se identificó otra variante previamente reportada de *VHL* (c.266T>C, p.L89P) en seis individuos, cuatro de los cuales no mostraron manifestación clínica alguna de VHL (65).

Otra cohorte Mexicana en la que se estudió un solo gen en pacientes con NENs, fue de individuos jóvenes (inicio de la enfermedad antes de los 30 años) con acromegalia aparentemente esporádica. Los participantes fueron reclutados en la Clínica de Acromegalia del HECMNSXXI-IMSS y en el departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, entre enero de 2013 y agosto de 2015. El estudio reportó la presencia de variantes heterocigóticas de la línea germinal del gen *AIP* en cinco pacientes (7%), una truncante en dos de ellos (c.910C:T,p.R304*) y nuevas variantes en tres pacientes (c.976_977insC,

p.Gly326AfsTer), (c.872_877del, p.Val291_Leu292del) y (c.868A [T , p. Lys290Ter). Estudios *in silico* predijeron que las variantes nuevas eran patogénicas. Los pacientes con variantes en *AIP* tuvieron un inicio más temprano de acromegalia y tumores más grandes e invasivos, comparados con el resto de la cohorte (66,67). El estudio evidenció que la prevalencia de variantes de *AIP* en pacientes mexicanos jóvenes con acromegalia es similar a la de cohortes europeas.

En 2018, Enríquez-Vega et al realizaron detección de la variante de *SDHD* p.P81L por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real en 25 pacientes. Dichos individuos formaban parte de una cohorte de 144 pacientes operados de resección de tumores del cuerpo carotídeo entre enero de 2010 y junio de 2015. La variante fue identificada en el 16% de los casos, con una incidencia más alta que lo que se había reportado en EUA (8%). Todos los pacientes fueron heterocigotos para la variante, por lo que la probabilidad de herencia a sus hijos era del 50%. La mayoría fueron mujeres (92%), y 92% de los los casos fueron invasivos, 20% bilaterales y 16% multicéntricos (68).

Más recientemente, otra cohorte mexicana estudiada en el HECMNSXXI-IMSS de 2018 a 2021 demostró que los PGGLs ocurren más frecuentemente de lo esperado de acuerdo con las frecuencias poblacionales publicadas. De 246 pacientes con PGGLs de cabeza y cuello incluidos en el estudio, el 38.6% tuvieron factores para ser hereditarios y hasta un 53.7% eran candidatos a pruebas genéticas; sin embargo, estas no fueron realizadas por falta de disponibilidad. La mayoría de los casos fueron mujeres (90%), el 28.5% fueron menores de 50 años al diagnóstico,

38.6% de los tumores fueron grandes o invasores, 2% metastásicos, 2% de los casos fueron sindrómicos y el 2.4% presentó PGGLs en múltiples sitios (69).

La medicina de precisión en Latinoamérica presenta un rezago en comparación con lo que ocurre en países del primer mundo. Los profesionales de la salud encargados del asesoramiento genético principalmente son médicos genetistas, cuyo número es insuficiente y cuya localización geográfica está significativamente restringida a la Ciudad de México (70).

La mayoría de las veces, los pacientes son enviados al departamento de genética por otro médico especialista, ante la sospecha de alguna enfermedad de origen genético o de un padecimiento hereditario. Desafortunadamente, incluso los centros que cuentan con especialistas en genética en México rara vez cuentan con pruebas genéticas de rutina asequibles para la población.

Sabiendo que instituciones de tercer nivel como el HECMNSXXI-IMSS y el INCMNSZ son centros de referencia para el manejo de NENs en México, es importante realizar esfuerzos para incorporar las pruebas genéticas al manejo de rutina de dichos pacientes. Primero, se requiere conocer los recursos con los cuales se cuenta para realizar diagnóstico genético tanto en hospitales públicos como en el medio privado. Segundo, es necesario que los médicos pertenecientes a las diferentes especialidades involucradas en el manejo de pacientes con NENs reciban capacitación para conocer las pruebas genéticas disponibles para pacientes con enfermedades endocrinas. Un ejemplo de esto es la difusión de eventos como uno organizado por la Sociedad de Endocrinología en el Reino Unido, programado para septiembre de 2023,

dirigido a médicos endocrinólogos y con registro disponible en la liga:
<https://www.endocrinegeneticstesting.com/registration/>.

También la ACMG tiene cursos de actualización y certificación acreditados por el Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME) para médicos genetistas y otros profesionales de la salud sobre los fundamentos esenciales de las pruebas genéticas disponibles. Sin embargo, una limitante importante es el costo de estos cursos ya que los recursos económicos destinados a la educación de los médicos con este fin es muy escaso.

Esta información es importante no sólo para un adecuado consejo genético sino también para la aplicación de un plan que mejore el tratamiento y el pronóstico de estos pacientes, especialmente en quienes no es posible deducir por medios clínicos el diagnóstico, es importante reconocer el papel, la utilidad y la validez clínica de las variantes de interés identificadas en estudios genéticos, ya que cuando estas son inciertas, existen aspectos éticos a considerar sobre la transmisión de esta información con el paciente y sus familiares en el contexto de investigación. Esto implica ser cautelosos con la interpretación de los resultados, respetando el derecho del paciente de no conocer información genética no deseada (25,46).

CONCLUSIONES

El personal médico que atiende a pacientes con NENs se encuentra poco familiarizado con el uso y la utilidad de las pruebas de diagnóstico genético actualmente disponibles en Latinoamérica. Aunque son pocos los pacientes a los cuales se les realizan dichas pruebas para integrar un diagnóstico completo, la mayoría son enviadas al extranjero por lo que genera un círculo vicioso en cuanto al conocimiento, la aplicación y el costo de tales pruebas.

La medicina de precisión ha permitido desarrollar programas de prevención y detección temprana de enfermedades. Por ello, resulta esencial proponer e implementar programas de investigación y educación para médicos especialistas (graduados y en formación) sobre la realización de estudios genéticos disponibles para NENs. Dicha capacitación mejorará la comprensión de la capacidad predictiva de la medicina genómica, lo que que aumentará la oportunidad de brindar mejores estrategias de tratamiento y seguimiento para estos pacientes y sus familiares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Crona J, Skogseid B. GEP- NETS UPDATE: Genetics of neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol* 2016;174(6):R275–90.
2. Kalhan A, Rees A. Neuroendocrine tumours. *Pract Clin Oncol*. 2008;418–25.
3. Klöppel G, Rindi G, et al. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2007;451(SUPPL. 1):9–27.
4. Asa SL, Mete O, et al. Pituitary neuroendocrine tumors: a model for neuroendocrine tumor classification. *Mod Pathol*. 2021;34(9):1634–50.
5. Kim JY, Hong SM. Recent Updates on Neuroendocrine Tumors From the Gastrointestinal and Pancreatobiliary Tracts. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140(5):437–48.
6. Travis WD, Brambilla E, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2015;10(9):1243–60.
7. Rindi G, Mete O, Uccella S, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. Vol. 33, *Endocrine Pathology*. 2022. 115–154 p.
8. Asa SL. Challenges in the Diagnosis of Pituitary Neuroendocrine Tumors. *Endocr Pathol* 2021;32(2):222–7.
9. Mete O, Asa SL. Structure, Function, and Morphology in the Classification of Pituitary Neuroendocrine Tumors: the Importance of Routine Analysis of Pituitary Transcription Factors. *Endocr Pathol* 2020;31(4):330–6.
10. Aflorei ED, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *J*

Neurooncol. 2014;117(3):379–94.

11. Melmed S. Pituitary-Tumor Endocrinopathies. *N Engl J Med* 2020;382(10):937–50.
12. Buscombe JR. Evidence Base for the Use of PRRT. *Semin Nucl Med*. 2020;50(5):399–404.
13. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3(10):1335–42.
14. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after “carcinoid”: Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063–72.
15. Cienfuegos JA, Rotellar FF, Salguero J, et al. A single institution’s 21-year experience with surgically resected pancreatic neuroendocrine tumors: An analysis of survival and prognostic factors. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2016;108(11):689–96.
16. Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P, et al. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal. *Endocr Relat Cancer* 2017;24(4):C5–8.
17. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020;76(2):182–8.
18. Asa SL, Ezzat S, Mete O. The diagnosis and clinical significance of paragangliomas in unusual locations. *J Clin Med*. 2018;7(9):1–15.
19. Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, et al. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med* 2015;17(1):70–87.

20. Korbonits M, Kumar A V. AIP Familial Isolated Pituitary Adenomas. 1993;1–20.
21. Capdevila J, Casanovas O, Salazar R, et al. Translational research in neuroendocrine tumors: pitfalls and opportunities. *Oncogene* 2017;36(14):1899–907.
22. Buffet A, Burnichon N, Favier J, et al. An overview of 20 years of genetic studies in pheochromocytoma and paraganglioma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020;34(2):101416.
23. Benafif S, Eeles R. Diagnosis and management of hereditary carcinoids. *Recent Results Cancer Res* 2016;205:149–68.
24. Lu KH, Wood ME, Daniels M, et al. American society of clinical oncology expert statement: Collection and use of a cancer family history for oncology providers. *J Clin Oncol*. 2014;32(8):833–40.
25. O’Shea T, Druce M. When should genetic testing be performed in patients with neuroendocrine tumours? *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(4):499–515.
26. Dewey FE, Pan S, Wheeler MT, et al. DNA sequencing: Clinical applications of new DNA sequencing technologies. *Circulation* 2012;125(7):931.
27. Roy S, Coldren C, Karunamurthy A, et al. Standards and Guidelines for Validating Next-Generation Sequencing Bioinformatics Pipelines: A Joint Recommendation of the Association for Molecular Pathology and the College of American Pathologists. *J Mol Diagnostics* 2018;20(1):4–27.
28. Persani L, De Filippis T, Colombo C, et al. Genetics in Endocrinology: Genetic diagnosis of endocrine diseases by NGS: novel scenarios and unpredictable results and risks. *Eur J Endocrinol* 2018;179(3):R111–23.
29. Pareek CS, Smoczynski R, Tretyn A. Sequencing technologies and genome sequencing. *J*

Appl Genet 2011;52(4):413–35.

30. Lauer S, Gresham D. An evolving view of copy number variants. *Curr Genet*. 2019;65(6):1287–95.
31. Zhao M, Wang Q, Wang Q, et al. Computational tools for copy number variation (CNV) detection using next-generation sequencing data: Features and perspectives. *BMC Bioinformatics* 2013;14(SUPPL11):1–16.
32. Meienberg J, Bruggmann R, Oexle K, et al. Clinical sequencing: is WGS the better WES? *Hum Genet* 2016;135(3):359–62.
33. Bamshad MJ, Ng SB, Bigham AW, et al. Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nat Rev Genet* 2011;12(11):745–55.
34. Ku CS, Naidoo N, Pawitan Y. Revisiting Mendelian disorders through exome sequencing. *Hum Genet* 2011;129(4):351–70.
35. F. Sanger, S. Nicklen ARC. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Med Res Counc Lab Mol Biol Cambridge CB2 2QH, Engl.* 1977;74(12):5463–7.
36. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer* 2014;120(23):3627–34.
37. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the american association of clinical endocrinologists and the American thyroid association. *Endocr Pract* 2012;18(6):988–1028.
38. Nikiforova MN, Mercurio S, Wald AI, et al. Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules. *Cancer* 2018;124(8):1682–90.
39. Wei S, LiVolsi VA, Montone KT, Morrisette JJD, Baloch ZW. Detection of Molecular

Alterations in Medullary Thyroid Carcinoma Using Next-Generation Sequencing: an Institutional Experience. *Endocr Pathol* 2016;27(4):359–62.

40. Currás-Freixes M, Piñeiro-Yañez E, Montero-Conde C, et al. PheoSeq: A Targeted Next-Generation Sequencing Assay for Pheochromocytoma and Paraganglioma Diagnostics. *J Mol Diagnostics* 2017;19(4):575–88.
41. Rattenberry E, Vialard L, Yeung A, et al. A Comprehensive Next Generation Sequencing–Based Genetic Testing Strategy To Improve Diagnosis of Inherited Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(7):E1248–56.
42. Welander J, Andreasson A, Juhlin CC, et al. Rare Germline Mutations Identified by Targeted Next-Generation Sequencing of Susceptibility Genes in Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(7):E1352–60.
43. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–24.
44. Matthijs G, Souche E, Alders M, et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 2016;24(1):2–5.
45. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405–23.
46. Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 2013;15(7):565–74.

47. Hanson H, Durkie M, Lalloo F, et al. UK recommendations for SDHA germline genetic testing and surveillance in clinical practice. *J Med Genet.* 2022;107–11.
48. Bausch B, Schiavi F, Ni Y, et al. Clinical Characterization of the Pheochromocytoma and Paraganglioma Susceptibility Genes SDHA, TMEM127, MAX, and SDHAF2 for Gene-Informed Prevention. *JAMA Oncol* 2017;3(9):1204–12.
49. Tufton N, Ghelani R, Srirangalingam U, et al. SDHA mutated paragangliomas may be at high risk of metastasis. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(7):L43–9.
50. Nordstrom-O'Brien M, Van Der Luijt RB, et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat* 2010;31(5):521–37.
51. Leeuwaarde RS Van, Ahmad S, Links TP, Giles RH. Von Hippel-Lindau Syndrome Summary. 2023;1–31.
52. VHL Alliance. VHLA Suggested Active Surveillance Guidelines. VHL Alliance 2020;1–2. Disponible en: <https://www.vhl.org/wp-content/uploads/2020/10/Active-Surveillance-Guidelines-2020.pdf>
53. Vasilev V, Auriemma RS, Daly AF, Beckers A. AIP Familial Isolated Pituitary Adenomas. *Endocrinol Clin Pract Second Ed* 2020;59–67.
54. Hernández-Ramírez LC, Gabrovská P, Dénes J, et al. Landscape of familial isolated and young-onset pituitary adenomas: Prospective diagnosis in AIP mutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):E1242–54.
55. Marques P, Caimari F, Hernández-Ramírez LC, et al. Significant benefits of AIP testing and clinical screening in familial isolated and young-onset pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6):2247–60.
56. Rostomyan L, Daly AF, Petrossians P, et al. Clinical and genetic characterization of

pituitary gigantism: An international collaborative study in 208 patients. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(5):745–57.

57. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: An international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):373–83.
58. Rostomyan L, Beckers A. Screening for genetic causes of growth hormone hypersecretion. *Growth Horm IGF Res* 2016;30–31:52–7.
59. Eng C. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *GeneReviews*® 2019; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1257/>
60. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Eet al. Revised American thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567–610.
61. Friedman JM. Neurofibromatosis 1. Pagon RA, *GeneReviews* 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>
62. Biesecker LG, Adam MP, Alkuraya FS, et al. A dyadic approach to the delineation of diagnostic entities in clinical genomics. *Am J Hum Genet [Internet]*. 2021;108(1):8–15.
63. Wilczewski CM, Obasohan J, Paschall JE, Zhang S, Singh S, Maxwell GL, et al. Genotype first: Clinical genomics research through a reverse phenotyping approach. *Am J Hum Genet* 2023;110(1):3–12.
64. Medrano-Guzmán R, Ochoa-Carrillo F. Guías de diagnóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *Patologia (Mex)*. 2009;47(3):220–8.
65. Chacon-Camacho OF, Rodriguez-Dennen F, Camacho-Molina A, et al. Clinical and molecular features of familial and sporadic cases of von Hippel-Lindau disease from

Mexico. Clin Experiment Ophthalmol 2010;38(3):277–83.

66. Herder WW. Acromegaly and gigantism in the medical literature. Case descriptions in the era before and the early years after the initial publication of Pierre Marie (1886). Pituitary. 2009;12(3):236–44.
67. Ramírez-Rentería C, Hernández-Ramírez LC, Portocarrero-Ortiz L, Vargas G, Melgar V, Espinosa E, et al. AIP mutations in young patients with acromegaly and the Tampico Giant: the Mexican experience. Endocrine 2016;53(2):402–11.
68. Enríquez-Vega ME, Muñoz-Paredes JG, Cossío-Zazueta A Y et al. Mutación del gen SDHD en población mexicana con tumor del cuerpo carotídeo. Cir Cir. 2018;86(1):38–42.
69. Hernández-Calderón DE, Ferreira-Hermosillo A, Albarrán-Sánchez A, et al. Head and Neck Paragangliomas are not so Rare after All: A Single-Center Experience in 3 Years. Rev Mex Endocrinol Metab y Nutr. 2022;9(3):116–24.
70. Jara-Ettinger AC. El rezago del asesoramiento genético en México. Vol. 59, Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2021.