

# PROYECTO FINAL DE INGENIERÍA

**DESARROLLO DE UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA NARRATIVA  
SOBRE BIOMARCADORES PRONÓSTICOS Y/O PREDICTIVOS EN  
CÁNCER TESTICULAR Y VALORACIÓN DE ESTA METODOLOGÍA  
EN EL ÁREA DE INFORMACIÓN MÉDICA COMO ESTRATEGIA DE  
DIFERENCIACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

Herrera, Natalia Naiquén – LU 1082344

**Licenciatura en Biotecnología**

***Tutor:***

*Gadaleta Patricia, UADE*

*03 de diciembre del 2021*



**UNIVERSIDAD ARGENTINA DE LA EMPRESA  
FACULTAD DE INGENIERÍA Y CIENCIAS EXACTAS**

1. <u>Contenido</u>	
1. <b>Contenido</b> .....	2
2. <b>Agradecimientos</b> .....	4
3. <b>Resumen</b> .....	5
4. <b>Introducción</b> .....	6
5. <b>Antecedentes</b> .....	13
5.1. Breve historia de las Revisiones .....	13
5.2. Características de las Revisiones Sistemáticas .....	14
5.2.1 Pregunta PICO .....	16
5.2.2 Protocolo Cochrane .....	17
5.2.3 Protocolo PRISMA .....	19
5.3. Herramientas informáticas .....	22
5.3.1 RevMan .....	22
5.3.2 Covidence .....	23
5.3.3 Parsifal: .....	23
5.4. Bases de datos .....	25
5.4.1 PubMed y sus operadores: .....	25
5.4.2 Cochrane Library: CENTRAL y CDRS .....	26
5.4.3 ELSEVIER: Scopus, ScienceDirect y Embase .....	27
5.4.4 Google Scholar .....	29
5.4.5 ResearchGate .....	30
5.4.6 GBD Compare: .....	30
5.4.7 ClinicalTrials.gov: .....	31
5.5. Revisiones Sistemáticas en Información Médica .....	33
5.6. Sobre Información Médica en la Industria Farmacéutica .....	34
5.6.1 Por qué MI da valor competitivo .....	37
5.6.2 Conflictos de interés .....	40
6. <b>Recursos utilizados y Metodología</b> .....	43
6.1. Bases de datos .....	43
6.2. Protocolo para la Revisión .....	43
6.2.1 Definición de la pregunta de interés .....	44

6.2.2	Búsqueda, identificación y selección de los estudios primarios	45
6.2.3	Extracción de datos	46
6.2.4	Presentación de resultados de la Revisión	47
6.2.5	Elaboración de Conclusiones a la respuesta incógnita	48
6.3.	Metodología para Covidence, Parsifal y RevMan.....	48
6.3.1	Parsifal	48
6.3.2	Covidence	49
6.3.3	RevMan	51
<b>7.</b>	<b>Resultados</b> .....	<b>52</b>
7.1.	Pasos de la Revisión Sistemática .....	52
7.1.1	Definición de la pregunta de interés para esta revisión sistemática.	52
7.1.2	Búsqueda, identificación y selección de los estudios primarios.	56
7.1.3	Extracción de datos.	61
7.1.4	Presentación de resultados de la Revisión	62
7.2	Hallazgos de Covidence, Parsifal y RevMan .....	63
<b>8.</b>	<b>Discusión y Conclusiones</b> .....	<b>68</b>
8.1.	Conclusiones de la Revisión Sistemática .....	68
8.2.	Conclusiones del Uso de las Bases de datos y Herramientas informáticas.....	71
8.3.	¿Se pueden aplicar las Revisiones en Información Médica?.....	73
<b>9.</b>	<b>Bibliografía</b> .....	<b>75</b>
<b>10.</b>	<b>Anexos</b> .....	<b>83</b>
10.1.	Anexo I: Revisión Sistemática – versión pre-publicación.....	84
10.2.	Anexo II: Tabla MeSH .....	95
10.3.	Anexo III: Metodología de las herramientas.....	96
13.4.	Anexo IV: Datos extraídos de los artículos.....	107

## 2. Agradecimientos

A mi familia: por ser el apoyo incondicional y constante, el soporte emocional y el escape de la rutina tan necesario. Gracias por estar siempre presentes y acompañarme en cada paso.

A Patricia, por la infinita paciencia y disponibilidad. Gracias por el apoyo y los consejos con los que pude llevar a cabo este trabajo.

A Federico, por la disponibilidad y buena predisposición en cada momento durante mi paso por la Universidad. A todos los profesores de la Licenciatura en Biotecnología en UADE, por los conocimientos transmitidos y la excelente experiencia académica durante los años cursados, que me permitieron llegar a donde estoy y querer ir por más. Gracias infinitas.

A Valeria por el acompañamiento en los altibajos de la carrera y la vida.

### **3. Resumen**

En este trabajo se desarrollará una Revisión Sistemática narrativa, la cual se considera un tipo de artículo científico que resume información publicada en artículos primarios y publicaciones de estudios originales. El tema sobre el cual se desarrollará será Sensibilidad de biomarcadores pronósticos y/o predictivos en cáncer testicular de células germinales.

Se evaluará la utilización de Revisiones como herramienta de respuesta dentro del servicio de Información Médica, un área en auge dentro de la Industria Farmacéutica dedicada principalmente a la generación de respuestas a consultas médicas específicas. Se valorará adicionalmente, la potencialidad de esta área como estrategia de diferenciación en el mercado.

### **Abstract**

We developed a narrative systematic review, a scientific article that summarizes information published in primary articles and publications of original studies. The topic is Sensitivity of prognostic and/or predictive biomarkers in germ cell testicular cancer.

We assess the use of Reviews as a tool within the Medical Information service, an area within the Pharmaceutical Industry dedicated to generate responses to specific medical inquiries. We assess the potential of this area as a differentiation strategy, as well.

## 4. Introducción

En las últimas décadas, los avances en tecnología y ciencia permitieron que cada vez sea más fácil generar y almacenar información: datos electrónicos, contenido audiovisual, redes sociales, y lo que compete al presente trabajo, investigaciones y desarrollos científicos. Generar y plasmar los resultados en internet, han hecho surgir cambios radicales tanto en la vida cotidiana como en la economía y la política (Lee, 2002). Esta creciente generación de material conforma un inmenso mar de conocimientos, constantemente disponible en internet, fortaleciendo una cultura de sobreinformación inherente a la sociedad actual, que se evidencia, principal y especialmente, en la necesidad de información médica por parte de los pacientes y los profesionales de la salud.

En el campo de investigación y desarrollo en la medicina, la generación constante de información a través de investigaciones médicas requiere que los Profesionales de la Salud o HCP's (*Health Care Professionals* por sus siglas en inglés, y corresponde a los profesionales médicos, enfermeras, acompañantes terapéuticos, entre otros) se actualicen regularmente, y conozcan los nuevos métodos de diagnóstico, tratamientos, patologías y síntomas que puede presentar el cuadro de un paciente. El aumento en la cantidad de ensayos clínicos derivó en un mayor interés en generar resúmenes de esos ensayos, que sintetizaran información de varias investigaciones similares en un solo artículo, siguiendo un protocolo reproducible.

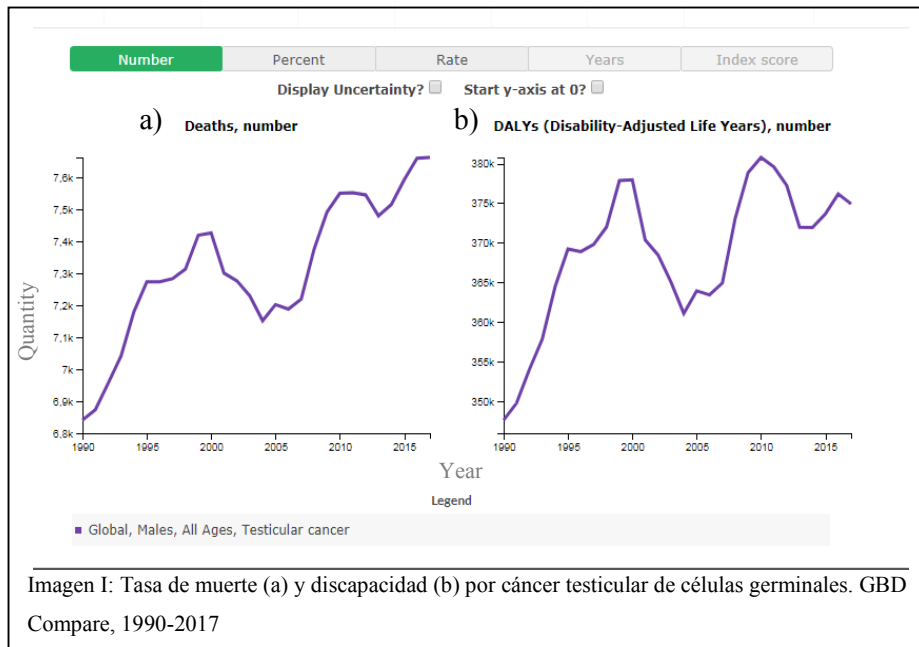
Como solución a esto, a fines de la década de los 80, comenzaron a surgir las Revisiones Sistemáticas y los metaanálisis, un tipo de investigación secundaria, que intenta unificar y resumir información de varios estudios para obtener un resultado común entre ellos. Es decir, se sintetizan los resultados de investigaciones primarias mediante estrategias y protocolos, que limitan la subjetividad y el sesgo mediante:

- la **búsqueda sistemática** y exhaustiva de todos los artículos potencialmente relevantes;
- la **selección** mediante criterios explícitos de los artículos que serán incluidos;
- la **descripción del diseño y la inclusión** de los estudios originales;
- el **análisis de los datos** obtenidos y
- la **interpretación de los resultados**, que da una respuesta sobre el tema estudiado.

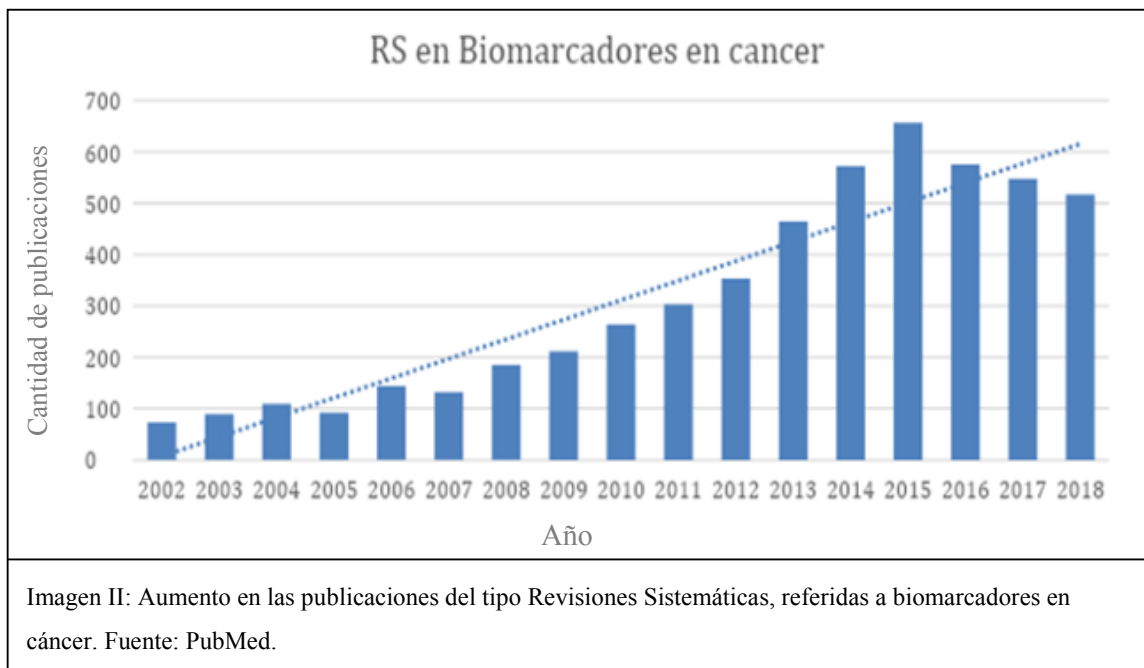
Para dar soporte a este protocolo, y con el avance de la tecnología, se desarrollaron herramientas informáticas que permiten ordenar cada paso y unificar el trabajo de los revisores o autores. Las herramientas informáticas (que se utilizarán en este PFI) son: RevMan, una plataforma desarrollada para la realización de Revisiones Sistemáticas, muy similar a un procesador de texto especializado; Covidence, una herramienta online que permite la sistematización del protocolo en su conjunto y que puede complementarse con RevMan; y Parsifal, una herramienta en línea alternativa, diseñada para ayudar a los investigadores a realizar Revisiones Sistemáticas de la literatura. Estas tres herramientas ayudan en el proceso en general, al proveer un marco de sistematización amigable y fácil de usar, con diferentes características que pueden resultar útiles –o no- a las necesidades de cada investigador.

Las Revisiones Sistemáticas son, entonces, el resultado de la búsqueda de herramientas que permitan acceder a los HCP's, a los puntos clave de toda la información disponible, novedosa y relevante, con el objetivo de tomar decisiones médicas certeras basadas en la evidencia (Medwave, 2018). Sin embargo, no siempre es posible presentar resumidamente los resultados de los estudios primarios. Cuando estos no se combinan estadísticamente, la Revisión se denomina **cuantitativa**. Por el contrario, una Revisión **cuantitativa** usa métodos estadísticos para combinar los resultados de los estudios y se suele denominar metaanálisis (Ferreira *et al.*, 2011).

Año a año, la cantidad de Revisiones Sistemáticas aumenta, particularmente sobre el estudio del cáncer en general, debido a que es la enfermedad más estudiada (según las bases de datos ClinicalTrial.gov y PubMed, ver Antecedentes), y es la segunda causa de muerte a nivel mundial, dentro de las enfermedades no contagiosas según el Estudio de la Carga Global de Enfermedades, Lesiones y Factores de Riesgo (GBD Compare, por sus siglas en inglés). Sin embargo, el **cáncer testicular** conforma la última causa de muerte dentro de este grupo, pero **las cifras de muerte y discapacidad se mantienen constantes**, con una leve tendencia en aumento en el tiempo, según los datos presentados entre 1990 y 2017 (Imagen I).



Por esto, es de imperiosa necesidad seguir investigando métodos de diagnóstico y pronosis de esta enfermedad, siendo un buen avance el descubrimiento de biomarcadores más acertados para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad (Dieckmann *et al.*, 2019). Desde el descubrimiento de los biomarcadores como una medida cuantificable del proceso interno





celular en determinada patología, existe una tendencia en aumento en el interés en las Revisiones Sistemáticas sobre biomarcadores sensibles y específicos en cáncer (Imagen II).

Actualmente, existen diversos biomarcadores para diferentes cánceres: el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2, por sus siglas en inglés) para mama, el antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés) para próstata, o mutaciones del gen BRAF (gen que codifica para la proteína-quinasa serina/treonina B-raf) para melanoma o el gen ALK (gen que codifica el receptor de la tirosina quinasa) para pulmón. Para cáncer testicular, están bien establecidos la  $\beta$ -gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -HCG), la alfa-fetoproteína (AFP) y la lactato deshidrogenasa (LDH). Sin embargo, la especificidad de estos tres marcadores es menor al 50%, además de ser marcadores poco sensibles para cáncer testicular y que son utilizados para otras patologías (Zhao *et al.*, 2021).

Cabe destacar que en los últimos años se comenzó a estudiar el ligando 1 de muerte programada (PD-L1, por sus siglas en inglés) como posible marcador y *target* de inmunoterapia, en cáncer testicular. PD-L1 es una molécula transmembrana de tipo 1, de la familia de proteínas con funciones estimuladoras / co-inhibitorias de la presentación de antígenos a linfocitos T. En células normales, se une a su receptor PD-1, inhibiendo la proliferación celular y detiene la respuesta inmunitaria. En células cancerígenas, sin embargo, favorece su proliferación mediante la cascada de señalización mTOR. De esta manera, cuanto más nivel de PD-L1 exprese una célula, más agresivo es el tumor.

Fankhauser y colegas ya habían reportado en el 2015, que PD-L1 se expresaba en tumores de células germinales (no seminomatoso y seminomatoso) pero no en tejido sano (Fankhauser *et al.*, 2015), y varios estudios de los últimos años apuntan al estudio de la expresión PD-1/PD-L1 en tumores de células germinales metastásicos y resistentes a quimioterapias. Esta mayor expresión que en otras muestras testiculares puede, potencialmente, indicar si el paciente responderá a inhibidores PD-L1, como ya lo ha demostrado en otros tipos de cáncer (Al-Hogbani *et al.*, 2021).

Incluso, se reportó la potencialidad de PD-L1 como biomarcador pronóstico, ya que una expresión baja indica una sobrevida libre de enfermedad, en contraste con una alta expresión que indica, especialmente en tumores no seminomatosos, peor pronóstico. Esto se debe a que

la inmunotolerancia mediada por altos niveles de PD-L1 facilita la diseminación del tumor primario, aumentando los sitios de metástasis, los niveles de marcadores séricos e interrumpiendo la respuesta terapéutica (Cierna *et al.*, 2016).

Con toda esta información disponible, una Revisión Sistemática sería una buena herramienta para sintetizar la información sobre **biomarcadores en cáncer testicular** surgida en los últimos años, y así ser una fuente de información confiable sobre los marcadores con mayor potencial y efectividad, en las terapias para cáncer testicular, como es el caso de PD-L1, y esclarecer el curso que las investigaciones sobre este tema están tomando. Así, los HCP podrían tener acceso a un resumen objetivo y relevante, para mantenerse al día respecto a los últimos avances.

Siendo la educación continua un punto clave en la profesión de los HCP, se incluyen, además de la asistencia a cursos universitarios y educación convencional, la asistencia a Congresos de medicina, talleres internacionales y acceso a artículos científicos. Esto viene facilitado, mayormente, por la Industria Farmacéutica (Gómez Córdoba *et al.*, 2007), a través del área de **Información Médica** (MI, por sus siglas en inglés).

Información Médica se especializa en **ofrecer información de manera reactiva**. Es decir, dar respuestas a preguntas espontáneas recibidas, ya sea de pacientes que consultan sobre los productos de la empresa, o de profesionales de la salud que consultan sobre temas médico-científicos, sobre las patologías para las que se desarrollaron los productos de la empresa. Estas respuestas se caracterizan por ser específicas y rápidas, con información relevante, con el fin de educar al médico y fomentar una buena decisión médica basada en la evidencia. Muy similar al objetivo de una Revisión Sistemática.

Así mismo, el área de Información Médica se involucra en varios aspectos dentro de la empresa, encontrándose en un punto de cruce entre los intereses comerciales y los intereses científicos; ya que a través de sus canales de contacto con los HCP se pone a disposición de la educación y el avance de las investigaciones en determinados campos; y, por otro lado, los datos de campo que recoge, provenientes de estas interacciones, resultan de gran importancia para el moldeado de la estrategia comercial del negocio.

Siendo Información Médica un área con potencial tanto científico como estratégico, es interesante pensar en incluir a las Revisiones Sistemáticas como respuestas reactivas de éste área. Esto puede generar una diferenciación para la empresa, mediante el aumento del interés de la comunidad médica en la empresa, gracias a la disponibilidad de información sintetizada, y el crecimiento mismo del área de Información Médica. Lo que puede llevar a alcanzar mayores análisis de necesidades no satisfechas, por ejemplo, que ayuden a mejorar el moldeado de la estrategia comercial.

## **Objetivos**

- Desarrollar los pasos de una **Revisión Sistemática** y las diferentes partes de su protocolo, para lograr una Revisión Sistemática narrativa de calidad.
- Evaluar la implementación de **3 herramientas informáticas** para la realización de una Revisión, en función de su utilidad.
- Valorar la **implementación de Revisiones Sistemáticas** como respuestas ofrecidas por Información Médica, desde un aspecto productivo; evaluar si existen **posibles conflictos** éticos del uso de Revisiones Sistemáticas en el área de Información Médica de la Industria Farmacéutica en Argentina y estimar la función de esta área como **estrategia de diferenciación comercial**.

En este Proyecto Final Integrador, se pretende realizar una **Revisión Sistemática narrativa de intervención**, para evaluar el protocolo o proceso de su generación, a fin de confirmar su potencial como respuesta dentro del servicio de Información Médica. Y se evaluará la relevancia de esta área como estrategia de diferenciación en el mercado (Evers *et al.*, 2018), y los conflictos éticos que la involucran, si los hubiere.

El tema de la Revisión Sistemática será la ***sensibilidad de los biomarcadores predictivos y/o pronósticos en cáncer testicular de células germinales*** (TGCT, por sus siglas en inglés); tomando como el punto de conflicto inicial el interés en encontrar nuevos biomarcadores con mayor sensibilidad y especificidad. La Revisión será de intervención, ya que los estudios incluidos realizan alguna intervención en las cohortes estudiadas (medición de biomarcadores

durante el transcurso del tratamiento), y además del tipo cualitativa, específicamente narrativa, ya que la finalidad es describir los avances alcanzados y dar una respuesta concreta, más no realizar un análisis estadístico con los nuevos biomarcadores estudiados.

Como parte del mismo objetivo de evaluación, se hará especial énfasis en la utilización de las herramientas informáticas mencionadas –RevMan, Covidence y Parsifal-, a fin de establecer el proceso de aprendizaje y utilización, que un revisor utilizaría para realizar una Revisión. Esto forma parte del protocolo de la Revisión evaluado.

Se describirá también, el alcance y objetivos del área de Información Médica y la posible ventaja que ofrecería incluir las Revisiones Sistemáticas dentro de las respuestas disponibles, desde un punto de vista de divulgación científico-médica hacia el médico, y cómo esto puede influir en una estrategia comercial. Se desarrollará brevemente los aspectos éticos relevantes que involucra la interacción de los profesionales de la salud y la Industria Farmacéutica, en cuanto a la información utilizada y su objetivo para generar utilidades.

## 5. Antecedentes

### 5.1. Breve historia de las Revisiones

La llegada del siglo XXI, con el avance de la tecnología e internet, permitió el desarrollo de las bases de datos electrónicas que, con cada año, fueron **acumulando grandes cantidades de información**, dando lugar a mayor conocimiento, pero también mayor **omisión de los datos**, que terminan sin ser filtrados, sintetizados y utilizados.

Las Revisiones Sistemáticas, desde los '80, vienen a cubrir este bache, al ser un tipo de investigación que reúne y analiza estudios primarios, para sintetizar gran parte de la información disponible, en la cantidad creciente de estudios publicados (Bastian *et al.*, 2010); con el fin de **resolver una incógnita** de manera estandarizada y objetiva, manteniendo un formato de artículo científico. Se desarrolla dentro de un marco metodológico explícito y reproducible (protocolo), para dar una respuesta con la evidencia disponible hasta el momento. Especialmente en las ciencias médicas, tanto médicos como profesionales de la salud, en general, y entes gubernamentales de salud pública, utilizan las Revisiones Sistemáticas como una **herramienta eficiente de mantenerse al día con los últimos descubrimientos** (Higgins *et al.*, 2019).



Ya para el año 1993, se inauguró la Colaboración Cochrane, una organización global sin fines de lucro, que reúne a profesionales de la salud y asistencia social, investigadores, defensores de pacientes, entre otros; con el objetivo de promover la toma de decisiones basadas en la evidencia, produciendo Revisiones Sistemáticas actualizadas, accesibles, relevantes y de alta calidad a un nivel internacional. La Colaboración Cochrane es la principal generadora de Revisiones Sistemáticas actualmente, pero este tipo de artículo puede ser realizado y publicado en revistas científicas, por investigadores particulares e independientes, con apoyo público o privado, de la Industria Farmacéutica o no.

## 5.2. Características de las Revisiones Sistemáticas

Existen varios tipos de Revisiones Sistemáticas, según la Colaboración Cochrane y las divide en:

### Revisiones de los efectos de las intervenciones:

Son aquellas que analizan la evidencia de los efectos de las intervenciones en la salud, (como un tratamiento médico con determinada droga), centrándose en estudios aleatorizados donde se distinguen los efectos de cada intervención. De manera menos general, se incluyen estudios médicos, o *trials*, no aleatorizados, cuando los efectos adversos a estudiar son raros o se desea estudiar los efectos a gran escala. Además, se incluyen en esta categoría las revisiones que se enfocan en el aspecto económico o la calidad de vida del paciente.

### Revisiones de la precisión de una prueba de diagnóstico:

Estas revisiones evalúan la forma en que una prueba detecta la presencia o ausencia de una condición, como afecciones en la salud y los tratamientos indicados para cada uno. Se incluyen todo tipo de pruebas: síntomas de la patología, examen médico, cuestionarios, reglas de decisión, pruebas de laboratorio, entre otras. La manera en que cada prueba tiene una influencia directa sobre la mejoría del paciente se estudia en ensayos, pero estos estudios son menos frecuentes.

### Revisiones de pronóstico:

Proporcionan información sobre la salud y bienestar a futuro de los pacientes. Es decir, la probabilidad de un resultado o recurrencia de la enfermedad en una población, sin intervención alguna. Esta categoría está en sus inicios, por lo que la Colaboración Cochrane se encuentra en el desarrollo de herramientas para este tipo de revisiones.

Resumen de revisiones:

Llamadas también *Overviews*, son revisiones que analizan revisiones y no artículos primarios. Se enfocan en recopilar revisiones de un mismo conjunto (de intervenciones, de pronóstico, de resultados), abordando preguntas que pueden resultar demasiado amplias para una sola revisión.

Revisiones de metodología:

Son revisiones que tienen como objetivo responder preguntas sobre la metodología en sí, ya sea un protocolo para una revisión o un ensayo aleatorio. Dan evidencia y una base a los métodos, ofreciendo descripciones como, por ejemplo, una mirada a los problemas que se enfrentan los investigadores al momento de plantear un estudio y cómo otros colegas los resolvieron.

El tema elegido para desarrollar la Revisión de Intervención en este trabajo es el **cáncer testicular de células germinales** (TGCT, por sus siglas en inglés), ya que es la última causa de muerte a nivel mundial dentro de las enfermedades no contagiosas y el 98% de los pacientes con cáncer testicular presenta el subtipo de células germinales (Cierna *et al.*, 2016). Además, si bien el TGCT es un tipo de cáncer relativamente fácil de tratar con terapias agresivas basadas en cis-platino y cirugía (Oechsle *et al.*, 2008), las cifras de muerte no parecen disminuir.

Las guías clínicas establecen que la  $\beta$ -HCG, AFP y la LDH son los marcadores séricos más usados en TGCT tanto para diagnóstico como para monitoreo del tratamiento. Como indicó Mann en 1990, los valores altos de  $\beta$ -HCG al inicio del tratamiento indicaban un muy mal pronóstico, mientras que valores altos de LDH indicaban una enfermedad avanzada. Aun siendo marcadores ampliamente usados, no se podía justificar su aplicación de manera general, con los datos disponibles en aquel momento.

La especificidad de estos biomarcadores es baja, y estudios actuales sugieren que menos del 60% de pacientes con cáncer testicular expresan efectivamente estos marcadores (Barlow *et al.*, 2010). Además,  $\beta$ -HCG, LDH y AFP son marcadores utilizados para muchos otros tipos de cáncer –hepatocelular, de páncreas, gástrico, entre otros- lo que indica baja especificidad para TGCT.

Por lo tanto, como indican Dieckmann 2012 y Zhao 2021, es de gran importancia seguir investigando nuevos biomarcadores más específicos y sensibles para el TGCT.

El primer paso para una Revisión es establecer el punto de partida: la Pregunta Inicial o PICO, en este caso aplicada a cáncer testicular.

### 5.2.1 Pregunta PICO

En 1995, en la editorial de la revista *ACP Journal club*, se señaló que una pregunta bien elaborada viene respaldada por dos premisas. En primer lugar, la pregunta debe ser relevante al problema identificado, es decir, estar centrada en la cuestión que realmente interesa. Segundo, debe articularse de modo que facilite la búsqueda de una respuesta precisa y exhaustiva (Richardson *et al.*, 1995).

Para alcanzar estos objetivos, los autores propusieron una estructura especial integrada por cuatro elementos bien diferenciados en la pregunta, a la que denominaron con el acrónimo PICO:

- **P:** Población, paciente o problema de interés: características del paciente o cohorte, patología o condición;
- **I:** intervención: intervención principal a considerar (terapéutica, preventiva, diagnóstica, exposición de riesgo, etc.);
- **C:** Comparación: intervención de comparación: alternativa con la que comparar la intervención principal (hay que tener en cuenta, que en ocasiones no se dispone de una intervención con la que comparar);



- **O:** Outcome o resultados: efectos de la intervención, en términos de mejora, efectos secundarios, etc.

En la actualidad, el formato PICO es el más empleado en la construcción de preguntas de indagación, no sólo en el ámbito de la medicina basada en la evidencia, sino en otras disciplinas de ciencias de la salud y en disciplinas no afines (Díaz *et al.*, 2016).

Desde el comienzo de una Revisión Sistemática se debe ser minucioso y objetivo, a fin de realizar una búsqueda acertada, seleccionar los artículos correctos y descartar los “defectuosos” con justa razón. Es decir, realizar este descarte porque no cumplen con los criterios de selección establecidos, y no solo porque su resultado no condice con el esperado por el investigador. La pregunta PICO introduce los criterios de inclusión y exclusión, al establecer los puntos más relevantes para obtener respuestas.

Teniendo el tema elegido, se establece un estructurado plan y estrategia de búsqueda, comenzando con la pregunta inicial PICO a resolver, para luego buscar y reducir progresivamente la selección de estudios primarios (Uman, 2011) y así proporcionar resultados más confiables, que llevan a una conclusión objetiva. El término “sistemática” hace referencia una metodología consensuada.

Para ello, existen guías de lectura y herramientas para mejorar la precisión en cada paso del proceso de generación. Existen, por ejemplo, la iniciativa QUOROM, generada para metaanálisis y predecesora de la declaración PRISMA, para el reporte de Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis; y el Protocolo Cochrane, entre otros.

### 5.2.2 Protocolo Cochrane

Inspirados por el Dr. Archie Cochrane que indicaba: *"es una gran crítica de nuestra profesión que no hayamos organizado un resumen crítico, por especialidad, regularmente adaptado, de todos los ensayos controlados aleatorios relevantes que existen"* (Cochrane, 1979); se fundó como resultado del trabajo de 77 personas de 9 países, la primera base de datos en Oxford sobre *Perinatal Trials* en 1989. En 1993, se convirtió en la base de datos Cochrane

de embarazo y parto, regularmente actualizada, que hoy en día es la organización más grande a nivel mundial dedicada exclusivamente a la realización de Revisiones Sistemáticas.

Estos trabajos son utilizados tanto por profesionales de la salud, como por formuladores de políticas y organizaciones internacionales, tales como la Organización Mundial de la Salud (OMS). Su fin es impulsar y apoyar el desarrollo de directrices, basadas en la evidencia científica actual. Como ejemplos, se pueden citar decisiones de la OMS sobre problemas críticos de salud pública de la lactancia materna en 2017 y la malaria en 2015, donde se utilizaron Revisiones Sistemáticas Cochrane (Higgins *et al.*, 2019)

Los trabajos se basan en la cooperación global y el trabajo en equipo de varios investigadores, evitando la duplicación de esfuerzos mediante la comunicación efectiva y minimización de sesgos. Abarcan diversos enfoques y varios especialistas con este fin, para mantener la información ofrecida al día. Actualmente, muchas publicaciones siguen el ejemplo de Cochrane, al producir y publicar Revisiones Sistemáticas.

Cochrane se distingue por sus métodos rigurosos y el desarrollo de una metodología certera para Revisiones Sistemáticas. Cuenta con colaboraciones voluntarias de expertos investigadores, metodológicos, estadísticos, tecnólogos de la información -entre otros- que aseguran el desarrollo de una metodología óptima y eficiente, realizando un análisis objetivo de los resultados (Chandler *et al.*, 2013; McKenzie *et al.*, 2015)

Este protocolo es complejo, ya que todas las Revisiones Cochrane deben tener un protocolo por escrito, donde se especifique el alcance y los métodos a ser utilizados. Así mismo, como con cualquier estudio, los cambios deben verse reflejados en este protocolo y debe estar disponible una actualización de cada versión. Cochrane ofrece un listado (Imagen IV) como protocolo estándar para los investigadores. Sin embargo, este difiere levemente del esquema final de la Revisión a publicar.

La metodología de la Revisión de este trabajo se basará en este protocolo, junto con otros protocolos alternativos.

<p><b>Título*</b> <b>Información del protocolo:</b> Autores* Persona de contacto* Fechas Novedades Historial</p>	<p><b>Título*</b> <b>Información de la revisión:</b> Autores* Persona de contacto* Fechas* Novedades Historial</p>
<p><b>Protocolo:</b> Antecedentes* Objetivos* Métodos:     Criterios de selección de los estudios:         Tipos de estudios*         Tipos de participantes*         Tipos de intervenciones*         Tipos de medidas de desenlace*      Métodos de búsqueda para la identificación de los estudios* Extracción y análisis de los datos* Agradecimientos Referencias:     Otras referencias:         Referencias adicionales         Otras versiones publicadas de esta revisión Tablas y figuras:     Tablas adicionales     Figuras</p>	<p><b>Resumen:</b> Antecedentes* Objetivos* Estrategia de búsqueda* Extracción y análisis de los datos* Resultados* Conclusiones de los autores*</p> <p><b>Resumen en términos sencillos:</b> Título en términos sencillos* Texto resumido*</p>
<p><b>Información complementaria:</b> Apéndices Comentarios:     Título     Resumen     Respuesta     Contribuciones</p>	<p><b>La revisión:</b> Antecedentes* Objetivos* Métodos:     Criterios de selección de estudios para esta revisión:         Tipos de estudios*         Tipos de participantes*         Tipos de intervenciones*         Tipos de medidas de desenlace*     Métodos de búsqueda para la identificación de estudios* Extracción y análisis de los datos* Resultados:     Descripción de los estudios*     Riesgo de sesgo de los estudios incluidos*     Efecto de las intervenciones* Discusión* Conclusiones de los autores:     Implicaciones para la práctica*     Implicaciones para la investigación* Agradecimientos Referencias:     Referencias a los estudios:         Estudios incluidos         Estudios excluidos         Estudios pendientes de clasificación         Estudios en curso.     Otras referencias:         Referencias adicionales         Otras versiones publicadas de esta revisión Tablas y figuras:     Características de los estudios:         Características de los estudios incluidos (incluye las tablas 'Riesgo de sesgo')         Características de los estudios excluidos         Características de los estudios pendientes de evaluación         Características de los estudios en curso     Tablas de 'Resumen de los resultados'     Tablas adicionales     Figuras</p>
<p><b>Sobre el artículo:</b> Contribuciones de los autores Declaraciones de interés* Financiación:     Fuentes internas     Fuentes externas Notas publicadas</p>	<p><b>Información complementaria:</b> Datos y análisis Anexos Comentarios:     Título     Resumen     Respuestas     Colaboradores</p> <p><b>Sobre el artículo:</b> Contribuciones de los autores Declaraciones de interés* Diferencias entre el protocolo y la revisión Financiación:     Fuentes internas     Fuentes externas Notas publicadas</p>

Imagen IV: protocolo Cochrane para Revisiones Sistemáticas. Obtenido del Manual Cochrane 2012.

### 5.2.3 Protocolo PRISMA

Desde 1987, cuando se comenzaron a evaluar las Revisiones Sistemáticas, se descubrió que ningún artículo incluido en las Revisiones, o muy pocos, cumplían los criterios científicos explícitos para un artículo científico de calidad. Esto generaba sesgos a la hora de comparar los datos obtenidos de cada artículo y analizarlos como un conjunto.

Pasó más de una década hasta que, en 1999, un grupo internacional de expertos elaboró una guía alternativa al Protocolo Cochrane, llamada Declaración QUOROM (Calidad del informe de los metaanálisis, por sus siglas en inglés) (Moher *et al.*, 1999), centrando esta declaración en el informe de los metaanálisis. Para el 2009, la guía se actualizó abordando varios avances conceptuales y prácticos en la ciencia de las Revisiones Sistemáticas. Constituyendo una lista de verificación y un diagrama de flujo, pasó a llamarse PRISMA ([www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org)).

PRISMA se aplica a Revisiones que evalúan ensayos aleatorios, pero también puede usarse como base para informar Revisiones Sistemáticas de otros tipos de investigación, como es este trabajo. La lista se distribuye en secciones similares a las de un artículo científico (Tabla I). Esta plantilla también se tomará en cuenta para el desarrollo de un protocolo personalizado.

<b>TÍTULO</b>		
Título	1	Identificación del informe como una revisión sistemática, metaanálisis o ambos.
<b>RESUMEN</b>		
Resumen estructurado	2	Resumen estructurado que incluya: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; estudiar criterios de elegibilidad, participantes e intervenciones; estudio de evaluación y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; Número de registro de revisión sistemática.
<b>INTRODUCCIÓN</b>		
Razón fundamental	3	Descripción de los fundamentos de la revisión en el conocimiento actual.
Objetivos	4	Declaración explícita de las preguntas a resolver, con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICO).
<b>MÉTODOS</b>		
Protocolo y registro	5	Indicación del protocolo de la revisión, si se puede acceder a él (y dónde) (por ejemplo, dirección web) y si está disponible. Proporcione información de registro, incluido el número de registro.
Criterio de elegibilidad	6	Caracterización del estudio (p. Ej., PICO, duración del seguimiento) y del informe (p. Ej., Años considerados, idioma). Estos se utilizan como criterios de elegibilidad, dando una justificación.
Fuentes de información	7	Descripción las fuentes de información (p. Ej., Bases de datos con fechas de cobertura) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda.
Buscar	8	Presentación de una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados.
Selección de estudio	9	Presentación del proceso para seleccionar estudios (es decir, detección, elegibilidad, incluidos en la revisión)
Proceso de recogida de datos	10	Descripción del método de extracción de datos de los informes (formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos de los investigadores.

Elementos de datos	11	Definición de las variables para las cuales se buscaron datos (PICO, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada.
Riesgo de sesgo en estudios individuales	12	Descripción de los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos.
Resumen de medidas	13	Indicación principales medidas de resumen (p. Ej., Razón de riesgo, diferencia de medias).
Síntesis de resultados.	14	Descripción de los métodos de manejo de datos y la combinación de los resultados de los estudios, si se realiza, incluidas las medidas de consistencia (por ejemplo, $I^2$ ) para cada metaanálisis.
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificación de cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (p. Ej., Sesgo de publicación, informe selectivo dentro de los estudios).
Análisis adicionales	16	Descripción de los métodos de análisis adicionales, si se realizó, indicando cuáles fueron especificados previamente.
<b>RESULTADOS</b>		
Selección de estudio	17	Proporcione un número de estudios seleccionados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con razones de exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.
Características del estudio	18	Descripción de las características de cada estudio para las cuales se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICO, periodo de seguimiento).
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentación de datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación a nivel de resultado (ver el Ítem 12).
Resultados de estudios individuales	20	Presentación para todos los resultados considerados: (a) datos de resumen simples para cada grupo de intervención y (b) estimaciones de efecto e intervalos de confianza, idealmente con una parcela forestal.
Síntesis de resultados	21	Presentación de los resultados de cada metaanálisis realizado, incluidos los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentación de los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ítem 15).
Análisis adicional	23	Presentación de resultados de análisis adicionales, si se realizan (p. Ej., Análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta regresión [ítem 16]).
<b>DISCUSIÓN</b>		
Resumen de evidencia	24	Resumen de los principales hallazgos, incluida la fuerza de la evidencia para cada resultado principal; considere su relevancia para grupos clave.
Limitaciones	25	Discusión de las limitaciones a nivel de estudio y resultado (p. Ej., Riesgo de sesgo) y a nivel de revisión (p. Ej., Recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de informe).
Conclusiones	26	Interpretación general de los resultados en el contexto de otra evidencia, y las implicaciones para futuras investigaciones.
<b>FONDOS</b>		
Fondos	27	Descripción de las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, suministro de datos); papel de los financiadores para la revisión sistemática.
Tabla I: Elementos básicos en una revisión sistemática. Obtenida de Liberati et al., 2009.		

Una vez establecido el protocolo a seguir, surge uno de los mayores desafíos de las Revisiones Sistemáticas: el tiempo que se requiere para completarlas y publicar la versión final. Es un limitante, tanto para los autores, cuyo trabajo por lo general es voluntario, como para los

profesionales de la salud, que deben tomar decisiones lo más rápido posible. Es por esto, que se desarrollan continuamente herramientas informáticas de colaboración *on line* entre los autores, y de automatización de cada parte del proceso, a fin de evitar la constante rivalidad entre rigor y velocidad.

### 5.3. **Herramientas informáticas**

#### 5.3.1 RevMan

Es el Software Cochrane que brinda soporte a autores de Revisiones Sistemáticas y apoyo editorial a los Grupos Cochrane de Revisión. Es un software para la redacción de Revisiones, que forma parte de la infraestructura electrónica del sistema de manejo de información Cochrane. En su versión *on line*, se complementa con un servidor central en la nube, llamado Archie, con el objetivo de mantener el trabajo actualizado en su última versión y así llevar a cabo un proceso continuo y/o simultáneo de consulta o de intercambio entre los revisores. Esto permite aportar métodos de análisis mejorados *on line*, mecanismos para la detección de errores o chequeo de versiones antiguas del protocolo o la Revisión. El uso de RevMan es obligatorio para los autores que desean realizar una Revisión Cochrane, ya que puede utilizarse tanto para la preparación de una Revisión Cochrane de Intervención, como para la preparación de Revisiones Cochrane sobre metodología, rendimiento de pruebas diagnósticas y *overviews* de revisiones.

Tiene una versión gratuita, para autores que preparan una revisión Cochrane y para instituciones académicas. Las empresas comerciales, en cambio, deben comprar una licencia, que incluye un servicio de apoyo técnico para el software. Por otro lado, RevMan 5 es la versión para escritorio, que carece de la conexión con Archie y permite realizar revisiones Cochrane, revisiones no Cochrane y trabajar sin conexión. Desde el 2019, RevMan 5 no es actualizado regularmente, ni está siendo desarrollado, pero se puede realizar una complementación con RevMan Web de ser necesario.

### 5.3.2 Covidence

Es una herramienta *on line* enfocada en mejorar la calidad en las Revisiones. Tiene un formato altamente intuitivo y está adaptada a los métodos de Cochrane, ya que es una de las principales herramientas acopladas a RevMan. Es utilizada en todo el mundo, contando con más de 2.500 usuarios y 200 universidades en más de 100 países, y es utilizada para acelerar el flujo de trabajo de una Revisión Sistemática. Tiene una versión *trial* gratuita que permite trabajar hasta con 500 artículos por Revisión, y una versión alternativa paga, que trabaja con una cantidad ilimitada.

Permite la carga de búsquedas realizadas en bases de datos, archivos con artículos completos, y la detección y extracción de datos. Da soporte en cada paso del proceso, reduciendo el riesgo de sesgo, particularmente, en los pasos de selección de archivos por Título y *Abstract* primero, y por texto completo al final; dando lugar a la extracción de datos para posteriores análisis. Para esto, trabaja con administradores de referencias, como *EndNote*, *Zotero*, *Refworks* y *Mendeley*, aceptando archivos en formatos RIS, CSV o PubMedXML.

Covidence es una de las herramientas gratuitas recomendadas por la Colaboración Cochrane, ya que permite recopilar datos y realizar evaluaciones de riesgo de sesgo utilizando plantillas disponibles, y ofrece, además, el almacenamiento de informes para la revisión por pares, trabajo en equipo, tablas de población automática y exportación de datos en archivos Excel. Se enlaza con RevMan, lo que permite maximizar la eficiencia de la revisión y ahorra tiempo en el proceso, un 35% según su página web [www.covidence.org](http://www.covidence.org).

Ha sido diseñado para soportar desde la importación de citas a incluir, hasta el metaanálisis, por lo que no soporta la carga de Revisiones ya realizadas, o la actualización de Revisiones existentes.

### 5.3.3 Parsifal

Dentro de la Ingeniería de software, se desarrolló en 2014 Parsifal, una herramienta en línea diseñada para ayudar a los investigadores a realizar Revisiones Sistemáticas.

Permite el trabajo en conjunto dentro de un espacio compartido, diseñando el protocolo y realizando la investigación de artículos y citas, sin importar la ubicación geográfica de los colaboradores. Permite documentar el proceso, haciendo énfasis en las partes básicas de una Revisión y su planificación: la pregunta PICO, el proceso de investigación o la realización de la búsqueda de artículos y la estrategia utilizada, etc.

Una de las características que destacan en Parsifal, es la posibilidad de crear una lista de aspectos importantes a la hora de verificar la calidad de la Revisión, y un formulario para la extracción de datos. Además, permite importar los archivos que resultaron de las búsquedas realizadas por los autores en formato bib o bibtex, y la posterior selección de artículos, para descartar duplicados y analizar los resultados.

La herramienta brinda soporte en recordar lo que es importante durante todo el proceso, dividiendo el protocolo en varias fases; **planificación, realización e información**. Durante la fase de planificación, se establecen los objetivos, las preguntas de investigación, las palabras clave y sus sinónimos, y la cadena de búsqueda. Se seleccionan las fuentes y establecen los criterios de inclusión y exclusión, para hacer una selección de los estudios o artículos encontrados.

Durante la fase de realización, se importan archivos *bibtex* y se seleccionan los estudios, se encuentran posibles duplicados entre las diferentes fuentes, se ejecutan la evaluación de calidad y se extraen finalmente los datos de cada artículo. Durante la última fase, la herramienta permite exportar los resultados de las fases anteriores a un archivo en formato Word (Sedano, 2019).

Aun teniendo estas herramientas, existe otro aspecto que es un limitante: la capacidad de tener el acceso, lo suficientemente amplio, a las bases de datos y los artículos completos. Poder tener acceso tanto a informes de estudios clínicos no publicados (investigaciones privadas producidas dentro de la Industria Farmacéutica) como informes publicados recientemente, por ejemplo, conforma el primer paso para una Revisión exitosa. Muchas bases de datos son de acceso público, otras requieren suscripción, y hay artículos que, si bien se encuentran mediante búsquedas, no son públicos. Esto influye en la calidad de la Revisión: la inclusión de artículos



no importantes disminuye la calidad, la no inclusión de artículos relevantes por omisión o descuido, es igual de dañina.

La utilización de diferentes bases de datos es, entonces, la piedra fundamental del proceso de una Revisión. Conocer su funcionamiento, los algoritmos y operadores que utilizan resulta de gran ayuda para hacer las búsquedas y alcanzar la mayor cantidad de citas y artículos potencialmente relevantes.

#### 5.4. **Bases de datos**

##### 5.4.1 PubMed y sus operadores:

PubMed es uno de los proveedores de la mayor base de datos científica de acceso público, desarrollada y mantenida por el Instituto Nacional de Información Biotecnológica (NCBI, por sus siglas en inglés), en la Librería Nacional de Medicina de Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés). Recopila e indexa información de más de 30 millones de citas biomédicas de diferentes fuentes como MEDLINE (la base de datos de la NLM), publicaciones científicas y libros en línea. Además, provee datos relevantes de la publicación como, por ejemplo, la revista donde se publicó cada artículo, fecha, identificador único o DOI, publicaciones similares o relacionadas, entre otros.

PubMed ofrece la posibilidad de realizar búsquedas por **estrategias**. Es decir, utiliza operadores lógicos booleanos (AND, OR y NOT, conectores que unen conjuntos matemáticos), para realizar la búsqueda por algoritmos y relacionar cada término de la estrategia. Estos operadores pueden utilizarse para formar un **tesauro**, es decir, una lista controlada y dinámica de conceptos que guardan relación entre sí, y que se encuentran contenidos en el título, resumen o cuerpo del texto de un artículo.

Pueden combinarse, también, con “**descriptores de conjunto**”, que son abreviaciones médicas de subíndices (términos MeSH por sus siglas en inglés, ver anexo II), que permiten la modificación de términos o “truncación”, para incluir no solo una palabra sino también sus derivaciones. En PubMed, por ejemplo, se realiza una lectura comprensiva de los términos MeSH en el artículo y se indexa según la información contenida en el título, en el resumen y/o

el objeto del artículo. Cualquier información sobre tipo de publicación, edad, sexo y organismos modelo o incluso datos en la sección *Resultados*, son datos indexables, así como las palabras clave proporcionadas por el autor. De esta manera, el tema central del artículo y sus puntos relevantes están indexados, al menos, a un encabezado MeSH, lo que facilita su rastreabilidad ([www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html)). Pueden además establecerse frases como un solo término, escribiéndolas entre comillas, para desarrollar la estrategia de búsqueda.

Así, se puede ir “moldeando” la estrategia de búsqueda para enfocarla y acotar la cantidad de publicaciones obtenidas. PubMed en particular, dispone también de filtros que permiten limitar y refinar la búsqueda por edad de los pacientes, sexo, tipo de artículo, enfermedad principal, entre otros; sin necesidad de que se encuentren en la estrategia. Esta base de datos se utilizó en este trabajo, para diseñar la estrategia de búsqueda base y obtener los artículos a trabajar en la Revisión Sistemática.

Queda claro, entonces, que es de suma importancia conocer los operadores lógicos que cada base de datos utiliza, para saber si se puede diseñar una estrategia con operadores de lógica booleana (que funcionan más bien como conectores que unen conjuntos de búsqueda) indicados con términos aislados en la estrategia de búsqueda; o si, en cambio, es mejor utilizar operadores de lógica difusa, que procesan una pregunta completa, como el buscador Google. Este último es recomendable para usuarios sin entrenamiento en búsquedas bibliográficas.

#### 5.4.2 Cochrane Library: CENTRAL y CDRS

CENTRAL (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*) es el registro de la Colaboración Cochrane que centraliza informes de ensayos aleatorios controlados, que provienen de bases de datos como PubMed, Embase, ClinicalTrial.gov, KoreaMed (Asociación Coreana de Editores de Revistas Médicas) y la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos (ICTRP), de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Comenzó a publicarse en 1996, e incluye el título y resumen de cada artículo, fecha de publicación y autores, pero no el texto completo.

Los registros que componen CENTRAL son especializados, mantenidos por colaboradores que los revisan e incluyen en la base de datos; y pueden ser únicos, lo que

significa que no están publicados al momento en PubMed. CENTRAL identifica los artículos en otras bases de datos como 'ensayo controlado aleatorio' y/o 'ensayo clínico controlado' en humanos, utilizando los términos MeSH (de PubMed), términos Emtree (análogo de MeSH), o mediante clasificación sistematizada (como ClinicalTrials.gov); y mantiene el vínculo con la base de datos original, para no duplicar resultados.

Cochrane también dispone de una base de datos de Revisiones Sistemáticas (CDSR, por sus siglas en inglés) y es el principal repositorio de las Revisiones Sistemáticas sobre medicina, preparadas y editadas por grupos de Revisión Cochrane. Contiene además de Revisiones, protocolos, editoriales (solo en inglés, que tienen como objetivo estimular el debate y desarrollo de la síntesis de la evidencia, para promover la toma de buenas decisiones en la atención clínica y las políticas de salud), y resúmenes de coloquios y congresos que se publican en suplementos desde el 2009. Las Revisiones y editoriales Cochrane están indexados en PubMed y en otras bases de datos, como Scopus (ver siguiente).

#### 5.4.3 ELSEVIER: Scopus, ScienceDirect y Embase

Scopus es una base de datos de citas y resúmenes de más de 24.600 títulos de revistas, editada por Elsevier, la casa editorial líder en Ciencia, Tecnología y Medicina a escala mundial. Utiliza operadores lógicos booleanos para indexar cada título (igual que PubMed), que permite ver cuáles son los artículos citados. Cuenta con la herramienta “*CiteScore tracker*”, que ofrece la posibilidad de ver la evolución mes a mes, de cada revista en el año actual. Si bien es una herramienta útil para la comparación de revistas científicas y su impacto, no provee título de artículos particulares ([www.elsevier.com/solutions/scopus](http://www.elsevier.com/solutions/scopus)).

Una base de datos alternativa que Elsevier provee es ScienceDirect, que será utilizada en este trabajo como reemplazo de Scopus, ya que permite el acceso a cada artículo. ScienceDirect permite el acceso a más de 16 millones de artículos *full text*, de 2.500 publicaciones científicas, clasificadas en ciencias físicas e ingeniería, ciencias de la vida, ciencias de la salud y ciencias sociales y humanidades.

Funciona sin operadores booleanos, pero permite la búsqueda mediante términos clave y filtros, en la opción ‘búsqueda avanzada’. La herramienta es sumamente intuitiva, permite caracterizar cada término para buscar palabras específicas, en secciones determinadas del texto. Otra metodología que permite es comenzar por la publicación: el algoritmo determina de manera automática el tema de interés y redirecciona las publicaciones, según la relevancia. Esto permite ahorrar tiempo a la hora de considerar publicaciones similares, pero puede dar lugar al sesgo, pasando por alto publicaciones que tienen artículos relevantes para una Revisión ([www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)).

“Embase” es una base de datos de literatura médica, con la indexación Emtree (conjunto de términos poli jerárquico que utiliza Elsevier, análogo y basado en MeSH) de contenido de texto completo y términos de búsqueda. Incluye términos sobre enfermedades, terminología médica, dispositivos médicos y conceptos básicos de las biociencias. Embase contiene resultados relevantes y actuales, incluida información que puede no estar cubierta en otras bases de datos.

En comparación con MEDLINE (PubMed), Embase incluye todas las revistas incluidas en esa y más de 11,500 conferencias adicionales. Contiene el doble de términos preferidos, incluidos los términos MeSH. Es particularmente especial para los investigadores biomédicos y los informáticos que utilizan métodos sistemáticos, no sesgados y reproducibles, para identificar y evaluar críticamente la evidencia. Su búsqueda bibliográfica puede basarse en estos mismos métodos de investigación exhaustivos, ya que Embase se guía en el uso del método PICO en una búsqueda, y puede formular rápidamente una consulta avanzada para explorar contenido profundamente indexado. Sus resultados tienen el potencial de incorporarse a una sólida Revisión Sistemática ([www.elsevier.com](http://www.elsevier.com)).

Sin embargo, el acceso a Embase no es gratuito, por lo que lamentablemente no se podrá incluir en este trabajo.

#### 5.4.4 Google Scholar

Google Scholar es un servicio gratuito lanzado en 2004, con una interfaz similar al tan conocido buscador Google. Es un motor de búsqueda que ofrece una forma sencilla de buscar literatura académica, de manera difusa, pudiendo encontrar desde artículos científicos publicados hasta tesis, resúmenes y opiniones. Entre sus fuentes se encuentran editoriales académicas, sociedades profesionales, repositorios en línea y de universidades, además de las bases de datos científicas mencionadas. Uno de sus principales fines es clasificar los documentos, relevando información específica como lugar de publicación, autores, citas recientes o frecuencia de revisiones.

Es destacable que Google Scholar ofrece resultados exclusivamente científicos, restricción que aún no ha sido implementada en otros motores de búsqueda similares. Además, permite el acceso al resumen y citas y, en la mayoría de los casos, al texto completo. Existe la posibilidad de adquirir aquellos artículos que no están disponibles públicamente, abonando una tarifa.

El análisis implementado por Google y la clasificación del documento, si bien es desconocido, se basa en varios criterios para dar valor y prioridad a la cita. La extracción y análisis automático de referencias (ACI, *Autonomous Citation Indexing*), asegura que los trabajos científicos **citados con mayor frecuencia**, se posicionen más alto en la lista de resultados, haciéndolos más visibles para el usuario. Este procedimiento también permite presentar referencias adicionales, no encontradas en los servidores web indexados (Mayr *et al.*, 2007). Esta manera de presentar los resultados puede llevar a un sesgo importante a la hora de buscar todos los artículos relevantes para un tema, ya que no se indexan con términos concretos como en PubMed o Embase.

Google Scholar ofrece una herramienta valiosa para la búsqueda de citas, pero flaquea a la hora de buscar artículos particulares (Beel *et al.*, 2009). Sin embargo, permite la extracción de las listas en formato txt utilizable para este trabajo.

#### 5.4.5 ResearchGate

ResearchGate es una red fundada en el 2008, conformada por más de 17 millones de miembros, profesionales científicos e investigadores de todo el mundo. Con el objetivo de conectar a nivel mundial todos los trabajos e investigaciones de manera abierta. Da la posibilidad de compartir, descubrir y discutir las investigaciones, funcionando simultáneamente como repositorio de artículos y red social. Esto, para facilitar el intercambio y la colaboración con colegas en diferentes partes del mundo.

Su motor de búsqueda incluye bases de datos como PubMed y permite hallar resultados más precisos procesando resúmenes científicos, mediante el análisis de una mayor cantidad de términos utilizados en la búsqueda. Su sistematización y búsqueda por palabras clave, permite analizar cada término y lo aplica a resúmenes científicos, a fin de enfocar la búsqueda y obtener un resultado más preciso (*ResearchGATE: Una red social con tecnología web 3.0 para científicos e investigadores*).

Esta red, además, da la posibilidad de recibir avisos de nuevas publicaciones, debates o grupos, partiendo de un término de búsqueda realizado previamente. Así como también ofrece la posibilidad de contactar directamente con un investigador en particular, y establecer un vínculo profesional.

Lamentablemente, su función está destinada a ser una red social profesional y no una base de datos *per se*. Por esto, al no poder obtenerse las citas en formatos txt, se desistió de su utilización en este trabajo. Sin embargo, fue útil a la hora de contactar a los investigadores para la solicitud de artículos con texto completos.

#### 5.4.6 GBD Compare:

El Estudio de la Carga Global de Enfermedades, Lesiones y Factores de Riesgo (GBD, por sus siglas en inglés) es una herramienta interactiva, desarrollada por el *Institute for Health Metrics and Evaluation* en Washington, EE.UU. Auspiciada por una de las más prestigiosas revistas médicas “*The Lancet*”, incorpora información sobre la prevalencia de una enfermedad o el factor de riesgo, así como el daño relativo que causa. Con datos recopilados y analizados

por más de 3.600 investigadores en más de 145 países, capturan la muerte prematura y la discapacidad de más de 369 enfermedades y 89 factores de riesgo en 195 países; y ofrece la oportunidad de diferenciarlos a través de filtros, por edad y sexo, desde 1990 hasta el presente.

Esto permite realizar comparaciones y análisis gráficos de la evolución epidemiológica, a lo largo del tiempo, por país, comparando tendencias, etc. A fin de estudiar qué causas de muerte o discapacidad tienen mayor impacto.

Algunos de sus objetivos son alinear los sistemas de salud con la realidad de su sociedad, para la generación de políticas adecuadas y certeras; que los responsables de la toma de decisiones puedan comparar los efectos de diferentes enfermedades; y que investigadores puedan comparar el progreso de salud de sus países, comprendiendo las principales causas de pérdida de salud que podrían evitarse (*Institute for Health Metrics and Evaluation*).

Esta base de datos resulta de especial importancia para Información Médica en general, ya que es de libre acceso. En este trabajo se utilizó para identificar y confirmar el tema de estudio sobre el cáncer testicular, así como compararlo con otras enfermedades, la tendencia en la tasa de muerte y el porcentaje a nivel mundial de afectados por esta patología

#### 5.4.7 ClinicalTrials.gov:

ClinicalTrials.gov es una base de datos de registro y resultado, que da un recurso de información a pacientes, familiares, profesionales de la salud, investigadores y al público en general, sobre ensayos clínicos en humanos voluntarios.

Es mantenido por la NLM, y cada registro se actualiza regularmente, por el investigador principal de cada estudio clínico. Aun siendo la mayor base de datos de estudios clínicos, no contiene el 100% de los ensayos que se realizan, ya que no es obligatorio registrarlos. Sin embargo, la tasa de registro de estudios ha aumentado con el tiempo, a medida que se promulgaron más políticas y leyes que requieren su registro, llevando a que más investigadores registraran voluntariamente sus estudios.

ClinicalTrials.gov fue creado en 1997 como resultado de la Ley de Modernización de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDAMA, por sus siglas en inglés), que requirió

que el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU. (HHS, por sus siglas en inglés), a través del Instituto Nacional de salud (NIH, por sus siglas en inglés), estableciera un registro de información de ensayos clínicos para ensayos financiados con fondos federales y privados. Estos estudios eran realizados bajo aplicaciones de nuevos medicamentos en investigación, cuya finalidad era la efectividad de los medicamentos para casos graves o de por vida. En el 2000, este sitio se puso a disposición pública.

Los requisitos para el registro en ClinicalTrials.gov se ampliaron después de la aprobación en 2007 de la Ley de Enmiendas de la FDA, que indicaba una necesidad en cuanto a que se registren más tipos de ensayos y que se presente información adicional sobre la investigación, por ejemplo, exigiendo la presentación de resultados para potenciales decisiones médicas. Esta ley también estableció sanciones por no registrarse o no enviar los resultados de los ensayos ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Esto llevó, en el 2008, al desarrollo de la base de datos de resultados de ClinicalTrials.gov, para contener información de manera resumida, sobre los participantes del estudio y los resultados, incluidos los eventos adversos.

En 2016, el HHS emitió una Norma (#42 CFR Parte11), para el registro de ensayos clínicos y la presentación de información de resultados. Los objetivos de esta regla final son aclarar los requisitos para la comunidad regulada, interpretar disposiciones clave ambiguas y tomar decisiones sobre los requisitos de informes adicionales necesarios, independiente de su publicación en revistas científicas (Zarin *et al.*, 2016).

La búsqueda en ClinicalTrials.gov no requiere registro ni identificación personal. Dado que ClinicalTrials.gov es un sitio web del gobierno, no aloja ni recibe fondos ni publicidad de entidades comerciales ni muestra contenido comercial. Se utilizó en este trabajo para complementar los datos y confirmar el avance de las investigaciones, enfocados al estudio de biomarcadores en cáncer testicular.

Estas bases de datos, entre otras, conforman los recursos utilizados por un revisor a la hora de comenzar una Revisión. Son las bases de datos que los integrantes de un equipo de



Información Médica deberán conocer para realizar una, si se quiere integrar este tipo de informes en el servicio ofrecido por el área.

### 5.5. Revisiones Sistemáticas en Información Médica

La mayoría de la información científica y médica que se utiliza en el área de Información Médica (MI, por sus siglas en inglés), está disponible en diferentes bases de datos, como artículo en alguna publicación científica (*papers*), y que conforman la materia prima de Información Médica. Cada uno de los *papers* es analizado por el área, para extraer y analizar los datos relevantes para dar respuesta a una pregunta. Habitualmente, estos equipos se constituyen de profesionales de la salud como enfermeras, farmacéuticos o médicos.

Es aquí, donde las Revisiones Sistemáticas entran en escena, con gran potencial para ser incluidas como respuestas dentro del repertorio de MI. Aunque a diferencia de la información brindada por el área de MI, las Revisiones Sistemáticas **no son reactivas**, es decir, no se inician como respuesta a una consulta realizada por parte de un profesional; sino que esclarecen un punto de discusión o **una incógnita generalizada** en la ciencia

Actualmente, los equipos de MI utilizan Revisiones Sistemáticas publicadas como fuente de información para dar respuesta a una consulta; **pero no existen empresas farmacéuticas que generen Revisiones Sistemáticas a través de sus equipos de Información Médica**. Las empresas farmacéuticas pueden apoyar económicamente a grupos de investigadores para realizar Revisiones Sistemáticas si éstos solicitan apoyo mediante donaciones (por ejemplo), pero generalmente las Revisiones son publicadas por grupos de investigadores particulares, muchas veces independientes a la Industria, como es el caso de la Colaboración Cochrane. Por este motivo resulta interesante explorar y evaluar la potencialidad de aplicar la generación de este tipo de artículos como respuesta a las consultas médicas.

Así, se puede potencialmente elevar la calidad del servicio y de la información brindada, a fin de potenciar el negocio. Esto en base a las premisas:

- que las Revisiones tienen el objetivo de resolver incógnitas, mediante la síntesis y resumen de estudios similares, y el análisis e **interpretación objetiva de los datos** resultantes (Ferreira *et al.*, 2011).;
- que MI tiene como principal objetivo satisfacer la demanda de los HCPs, de información precisa, actual, relevante y eficaz, para la **toma rápida de decisiones** médicas.
- Que el equipo de MI tiene el potencial de **impactar en el negocio**, gracias a la generación de valiosos *Insights*, como llenar huecos de información de campo o identificar conceptos clave de producto que influyan en la estrategia de comercialización.

De esta manera, incluir la Revisiones Sistemáticas como herramienta en MI, potencialmente podría hacer que MI tomara una mayor relevancia entre la comunidad médica, formándose como un recurso importante al que los HCP recurran habitualmente, en búsqueda de información. Por otro lado, esta mayor relevancia obtenida de MI en el ámbito científico, **deriva en una mayor presencia científica de la Empresa Farmacéutica y en una mayor recolección de datos**, que ayuden a identificar necesidades no cubiertas. Estos datos tienen el potencial de moldear la **estrategia de negocio** para, finalmente, alcanzar una mayor **diferenciación comercial**.

#### 5.6. **Sobre Información Médica en la Industria Farmacéutica**

El área de MI es una interfaz vital de comunicación, entre los profesionales de la salud y organizaciones del sistema de salud con una compañía farmacéutica (Guillot *et al.*, 2010). Brindan experiencia científica, terapéutica y de productos, para ayudar a los profesionales de la salud, a los pacientes y a los pagadores, a tomar decisiones informadas sobre la atención del paciente y su tratamiento (Curran, 2000; Hopkins *et al.*, 1999).

Las respuestas ofrecidas suelen responder a consultas concernientes a productos de la empresa o a las áreas terapéuticas de éstos, y solo ofrecen información sin interpretaciones, opiniones ni recomendaciones (Albano *et al.*, 2021), pero sí información más allá del prospecto que solo la compañía tiene. Esta información ofrecida después de haber recibido la consulta

(respuesta reactiva), es utilizada por los HCPs, según Fung *et al.*, para: manejar el tratamiento de pacientes (30%-64%), decidir la prescripción de un medicamento (23%-60%), ayudar a guiar discusiones con los pacientes (32%-50%), para futuras discusiones o decisiones (35%-51%) o para educación personal (42%-62%) (Fung *et al.*, 2020).

Dentro de las tareas de Información Médica se encuentra, en primera instancia, la de **responder consultas espontáneas** provenientes de los HCP, organizaciones de la salud (como asociaciones de pacientes, grupos de apoyo, ministerios o entes reguladores) o pacientes, con información actualizada y basada en evidencia. Esto, con el fin de impartir confianza para tomar decisiones sobre el curso del tratamiento (Fung *et al.*, 2016). Cumple así, un rol importante al mantener disposición por la **educación continua** de los médicos y profesionales de la salud.

Según una encuesta realizada por phactMI™ (Colaboración Farmacéutica para la Transparencia en Información Médica, por sus siglas en inglés), una organización sin fines de lucro con el fin de discutir los temas de acceso a la información médica, el área de MI gestiona de manera eficaz la respuesta a las consultas recibidas. Muchos departamentos resaltan el volumen y los tipos de consultas que se manejan por MI, y la mayoría de los departamentos en diferentes farmacéuticas miran especialmente la **rapidez de completar las consultas** y de quién provienen, tanto como optimizar los recursos para responderlas (Byun *et al.*, 2020).

En segunda instancia, MI lleva un **registro actualizado** de estas consultas, que tiene como fin generar una base de datos que permita identificar **necesidades no cubiertas** de pacientes y médicos (Fung *et al.*, 2020). Por ejemplo, puntos de mejora en cuestiones recurrentes o análisis del trabajo de campo, realizado por la fuerza de ventas. Para ayudar en la toma de decisiones comerciales, la mayoría de las empresas utilizan indicadores clave de rendimiento (denominados KPI, KPIs en plural), que son utilizados por MI para transmitir la eficiencia y la gestión de la carga de trabajo, tanto a las áreas comerciales de producto como a la alta dirección (Shah *et al.*, 2020). Estas métricas o *Insights* permiten a los departamentos tomar decisiones sobre la asignación de recursos y el soporte para otros servicios, desde el desarrollo y lanzamiento de un producto hasta su maduración. De esta manera, MI tiene gran **potencial** a la hora de acompañar **al desarrollo del negocio y moldear su estrategia**.

Al proveer respuestas rápidas sobre información relacionada con productos, es habitual y de suma importancia, la estrecha **comunicación con el sector de Farmacovigilancia** (Hristoskova *et al.*, 2020). Esta interacción tiene, como fin primero, entregar los reportes de eventos adversos a los entes Regulatorios Nacionales en tiempo y forma. El intercambio constante y en primera persona de MI con el paciente, es una oportunidad de recolección de datos de primera mano, relacionados con los eventos adversos, sean estos cualquier reacción no esperada durante el tratamiento con determinado medicamento. Como fin segundo, asegurar que la información disponible ofrecida a través de MI, esté acorde a la posición de la empresa.

Por último, los equipos de MI a menudo deben **mantenerse actualizados** con las últimas publicaciones y literatura sobre los medicamentos de la compañía, ya que también participan en convenciones y reuniones científicas, teniendo contacto personal con los HCP; o revisan el material promocional, para verificar la exactitud de la información médica utilizada. También, deben **realizar entrenamientos** sobre las áreas terapéuticas dentro de la misma empresa: capacitar a la fuerza de ventas y el personal que deba hacer uso de conocimientos científicos, sobre la función de los medicamentos y las patologías indicadas a cada uno.

El crecimiento y desarrollo de la práctica de MI a lo largo de los años se produjo dentro de un panorama de atención médica en rápida evolución, incluidos los aumentos en el número de consultas médicas. Los novedosos agentes terapéuticos, las expectativas en cuanto a brindar respuestas rápidas, los avances en la tecnología digital y, sobre todo, en cuanto a pacientes y cuidadores con mayor educación y conocimiento, conforman hoy en día la complejidad de los temas de consulta. Por lo que las **actividades del MI se vieron obligadas a centrarse en el conocimiento y la experiencia que tiene el especialista** (o técnico) en MI, en relación con el producto o área terapéutica, a lo largo de todo el ciclo de vida y desarrollo de un producto (Shah *et al.*, 2020).

A pesar de esto, **los especialistas del equipo de MI no realizan exclusivamente tareas de MI**, sino que realizan múltiples actividades, dejando solo un 23% de su tiempo exclusivamente a actividades de MI (Evers *et al.*, 2019). Por esto, el valor o impacto de estos servicios transversalmente a todas las compañías farmacéuticas, no ha sido completamente elucidado (Albano *et al.*, 2021). Es imperioso que dentro de la compañía farmacéutica, los

equipos de MI muestren la relevancia de su trabajo para las partes interesadas o actores internos (*stakeholders*), así como para aumentar su visibilidad en la comunidad médica.

### 5.6.1 Por qué MI da valor competitivo

La Industria Farmacéutica tiene la obligación y responsabilidad de proporcionar información exacta sobre sus productos, a fin de ofrecer una comprensión clara de su uso. Es por esta razón que existe el área de MI. También forman parte de este objetivo los Agentes de Propaganda Médica (APM o fuerza de ventas) y los Medical Science Liaison (MSL, por sus siglas en inglés), que se vinculan con los médicos, siendo un canal muy útil de información.

El Código de Promoción (ética) de la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEMe), establece los márgenes en que la información científica se incluye dentro del ámbito comercial, y a las que se apegan las empresas miembros. Por ejemplo, al promocionar un medicamento, la información científica del mismo se deberá sustentar en estudios científicos y en las cualidades del medicamento en sí, y no en las debilidades de los competidores. **La capacitación que MI ofrezca a la fuerza de ventas y a los MSL, es un punto clave en este tema**, y denota la importancia del trabajo en conjunto con MI. Por esto, no solo ofrecer información científica es responsabilidad de MI, sino colaborar en la **promoción comercial honesta**, con datos verídicos para que la comparación con otras marcas sea objetiva y veraz, sin implicancias que afecten el buen nombre de terceros.

Si bien las comparaciones deben realizarse sobre productos análogos o comparables y tener respaldo científico en una publicación, es importante destacar que, según las encuestas, un 24% de los HCP opinó que los APM proveen información útil y precisa acerca de las drogas que promocionan, y el 35% refirió que los materiales de promoción entregados fueron útiles (Castresana *et al.*, 2005). Esto posiciona a la fuerza de ventas como un canal alternativo para hacer llegar información al médico, que tiene origen en el área de MI.

Dentro de la empresa, se valoran a los equipos de MI como los grupos que están asumiendo roles más activos para garantizar la integridad de los datos clínicos en los materiales promocionales (ofrecidos por APMs), los materiales del equipo médico de campo (MSL) y los

prospectos de productos. McKinsey&Co. indica, según un estudio realizado en el 2007, que se estimaba un crecimiento de la Industria durante los siguientes 10 años, donde la relación entre la Industria y sus clientes seguiría evolucionando incluso después del 2020. Este crecimiento iría acompañado de la tendencia en aumento de involucrar cada vez más al paciente en las decisiones médicas y el curso del tratamiento (Evers *et al.*, 2018). La generación de datos debido a las crecientes tecnologías y estudios, hacen que no solo los médicos se conviertan en consumidores de información médica, sino también pacientes y familiares.

Entonces, mientras continúa cumpliendo con su objetivo central de brindar información a la comunidad médica a través de diversos canales, el área de MI se enfrenta a una serie de desafíos internos y externos de la empresa, que requieren que los equipos respondan con agilidad, y que evolucionen adaptándose al cambio empresarial, incluyendo nuevas actividades que resalten su trabajo. Estos desafíos incluyen: mayores riesgos de cumplimiento (sobre todo, reducir el tiempo en dar una respuesta), mayores obligaciones regulatorias locales, mayor complejidad de la información, cambios en las preferencias y expectativas de los canales de comunicación, y una intensa presión económica en la carrera comercial.

Queda así en una posición “de puente” con una ventaja única, respecto a identificar y satisfacer las necesidades no cubiertas. Según McKinsey&Co. *“Lejos de ser solo una función de investigación o generación de datos, Información Médica puede ser una fuente de diferenciación si se usa estratégicamente, especialmente si los equipos están dispuestos a ir más allá de lo que se espera de ellos.”* (Evers *et al.*, 2018). Desde el lanzamiento de un producto hasta su maduración, MI se encuentra entre los principales actores, siendo su apoyo una constante que no decrece hasta que el producto se encuentre maduro.

Para asistir con la toma de decisiones, los indicadores de rendimiento o KPIs ofrecidos por los equipos de MI permiten a los departamentos de alta dirección y producto, tomar decisiones que garanticen la eficacia de comercialización, disminuyendo los recursos y colaborando con otras áreas. Así, mostrando eficiencia en recoger KPIs, generando *Insights* y ofreciendo información de calidad, MI puede asistir en otros servicios para aumentar su propio valor dentro de la empresa (Patel *et al.*, 2020).

Analizar los KPIs no son solo la única actividad con la que los departamentos de MI pueden mejorar sus procesos para brindar un apoyo óptimo a sus organizaciones. Desarrollar nuevos servicios y actividades que permitan tomar mejores decisiones sobre el tratamiento del paciente, es imperativo. **La mayor potencialidad comercial de MI es la de llegar a mejorar la calidad de los procesos, productos y programas de la empresa** (Shah *et al.*, 2016); desempeñando así un papel importante en la propuesta de valor para pacientes y HCPs, reforzando al mismo tiempo la confiabilidad y la imagen de la compañía en el público.

Con este objetivo, MI puede generar impacto en la compañía y alcanzar ventajas competitivas, mediante:

- Respuestas Reactivas y Eficientes:
  - Mantener el estándar de calidad y eficacia en las respuestas brindadas a las consultas de los HCPs, que afiancen la credibilidad científica de la empresa.
  - Generar vínculos con nuevos profesionales, a fin de aumentar el alcance del trabajo generado, que continúe mejorando la imagen de la empresa.
- Generación de *Insights*:
  - Los datos de las preguntas relacionadas con eventos adversos son enviados al equipo de Farmacovigilancia, quienes los utilizan para publicar detalles de gestión del producto.
  - Los datos de preguntas sobre el inicio y duración de eventos adversos, pueden ser incluidos en prospectos y/o en protocolos para futuros ensayos clínicos.
  - Datos sobre el aumento de consultas específicas sobre un producto, puede ser útil para el Equipo Comercial, a la hora de encontrar la causa del descenso en ventas de ese producto o del cambio de los pacientes al competidor. Con esta información, potencialmente se pueden salvar errores de diseño en productos, o desarrollar mejoras a la hora de difundir su correcto uso, entre otros, para finalmente, volver a tener la confianza perdida del cliente (HCP o paciente).
- Globalización:
  - Los datos respecto a la cantidad de consultas similares recibidas por distintos canales, ya sean canales electrónicos, consultas presenciales en congresos o

llamadas telefónicas, pueden guiar al quipo global de MI de la compañía a generar documentos estándar para esta consulta, normalizando la información ofrecida por las distintas sucursales. Esto ofrece una única y sólida imagen científica de la compañía en los distintos países en los que se encuentra.

- Actividades de lanzamiento:
  - Antes del lanzamiento de un producto o cuando aún está en investigación, las consultas recibidas pueden guiar a las áreas de negocio a cubrir necesidades o a implementar estrategias que cubran necesidades que los pacientes o HCPs expresaron. Por ejemplo, el diseño de un producto o la información necesaria sobre su uso y dosificación (a ofrecer por los MSL), o incluso, la generación de Guías dirigidas a enfermeras y cuidadores.
  - Después de su aprobación, evaluar el buen o mal recibimiento del producto en la comunidad médica o de pacientes, evaluar el trabajo de campo realizado por los APM y el Equipo Comercial, identificar *gaps* en la información ofrecida, identificar necesidades que los médicos expresen, identificar eventos adversos, etc. Básicamente, los puntos mencionados anteriormente.

El conocimiento que tiene el equipo de MI de información sobre el cliente, debe ser comunicado internamente vía discusiones *cross-functional* para impactar en las estrategias del departamento de Asuntos Médicos (*Medical Affairs*), en el planeamiento del ciclo de vida, portfolio, niveles de producción o eventos promocionales. Los *Insights* y KPIs pueden iniciar un cambio en el producto, que signifique un cambio en la compañía para obtener la ventaja competitiva.

### 5.6.2 Conflictos de interés

Para que un médico obre bajo la *lex artis*<sup>1</sup> debe mantenerse constantemente informado, a través del estudio y la lectura, la asistencia a congresos y eventos médicos, cursos de

<sup>1</sup> Latín. Conjunto de reglas técnicas a que ha de ajustarse la actuación de un profesional en ejercicio de su arte u oficio.



educación continuada en universidades, entre otros. Estas actividades extra a las realizadas en la consulta médica, requieren apoyo tanto logístico y financiero como intelectual y, por lo tanto, el apoyo de la Industria Farmacéutica resulta clave para una gran cantidad de médicos que, de otra manera, no tendrían posibilidades de seguir en la ruta de la educación continua. (Gómez Córdoba *et al.*, 2007).

Es en este proceso que se propone un dilema ético: gran parte de la literatura que un médico lee, es patrocinada de una u otra manera por la Industria Farmacéutica. Esto significa que hay riesgos en la garantía de la objetividad en la información que se ofrece a través de MI.

Si bien MI utiliza fuentes oficiales de información, base de datos científicas y publicaciones mundialmente importantes, desarrollando respuestas objetivas y basadas en la evidencia; estas publicaciones suelen publicar aquellos estudios que muestran resultados positivos, especialmente si fueron patrocinados; dejando de lado el valor de la información negativa. Desde el 2004, por ejemplo, la Administración de comida y drogas de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) les exige a los laboratorios farmacéuticos que publiquen en la Web los resultados de todos sus estudios, incluyendo aquellos que han fracasado. El fin es proteger al médico de información sesgada y motivar a la investigación en áreas sensibles, de manera transparente (Gómez Córdoba *et al.*, 2007).

Las Empresas Farmacéuticas, entonces, deben tener en cuenta este aspecto para desarrollar un proceso interno para el área de MI, que garantice la buena información al médico. Incluyendo, principalmente, las regulaciones nacionales e internacionales pertinentes sobre el adecuado control en el intercambio de información médica y la manera en que se la maneja, para evitar subjetividades.

En Argentina, CAEMe indica que “*las empresas miembros son responsables por ofrecer información precisa, equilibrada y científicamente válida sobre los productos*”. Al aceptar este código, las empresas miembros deben mantener los niveles éticos y cumplir con requisitos a nivel legal, regulatorio y profesional para con los médicos y el personal de salud.

**La alianza responsable y transparente** entre los profesionales de la salud y la Industria Farmacéutica es, entonces, necesaria para el bienestar de los pacientes, la viabilidad del Sistema

de Salud y el desarrollo continuo de los médicos; y, por lo tanto, es un llamado de atención para mantener la objetividad, sobre todo desde el área de MI.

La Industria Farmacéutica en general tiene como finalidad generar productos que mejoren y prolonguen la vida humana, a través de la innovación e investigación permanente en ciencias básicas y clínicas, para la generación de nuevas moléculas, por un lado. Por otro, debe rendir utilidades a quienes han invertido sus recursos financieros en las empresas que investigan y producen estos productos. He aquí el gran dilema ético entre la razón de ser de la empresa (generar utilidades con la venta de medicamentos) y el compromiso para con la sociedad (invertir en Investigación y desarrollo, I+D, para mejorar la calidad de vida de los pacientes).

Si bien, este conflicto no se relaciona directamente con las actividades del área de MI, sí influye en las actividades de la Empresa en general y su imagen pública. La importancia de **MI radica en la objetividad de mantener un puente que conecte ambas finalidades.**

## 6. Recursos utilizados y Metodología

Se describirá el **proceso de generación de una Revisión**. En este caso, como fue indicado en la sección Introducción, se enfocará al estudio de TGCT y la sensibilidad de los biomarcadores predictivos y pronósticos. A continuación, se describen los recursos utilizados y la metodología.

### 6.1. Bases de datos

- **GDB Compare:** Se utilizó para comparar el cáncer testicular frente a otras enfermedades a nivel mundial.
- **ClinicalTrials.gov:** Se utilizó para establecer el cáncer testicular como el tipo de cáncer menos estudiado según los estudios clínicos registrados.
- **PubMed:** Fue la base de datos de referencia, para la búsqueda sobre cáncer testicular y biomarcadores, y la tendencia en su estudio. Base principal para la búsqueda de artículos y determinación de una estrategia de búsqueda.
- **ScienceDirect, Researchgate y Google Scholar:** Bases de datos para la búsqueda de artículos.

### 6.2. Protocolo para la Revisión

Se estableció la siguiente estructura metodológica (Tabla II), como denominador común, para la generación de una Revisión Sistemática; siguiendo las guías del protocolo de la Colaboración Cochrane (Manual Cochrane, 2011), PRISMA y artículos referentes a la creación de una Revisión Sistemática (Ferreira *et al.*, 2011; Manterola *et al.* 2011; Uman, 2011).

	Sección	Detalle
1	Definición de la pregunta de interés.	Confirmación del tema Biomarcadores en TCGT. Generación de la pregunta PICO.

2	Búsqueda, identificación y selección de los estudios primarios.	Estrategia de búsqueda. Determinación de criterios de inclusión y exclusión. Selección de artículos.
3	Extracción de datos	Generación de tabla de datos a analizar.
4	Presentación de resultados de la Revisión	Análisis de datos resultantes.
5	Conclusiones	Respuesta a la pregunta de interés.
Tabla II: Protocolo personalizado para la Revisión Sistemática de este trabajo.		

### 6.2.1 Definición de la pregunta de interés.

Se tomó como punto de debate en la medicina, la incógnita que plantean los estudios Mann, 1990, Dieckmann *et al.*, 2012 y luego Zhao *et al.*, 2021, en cuanto a que los **biomarcadores y su sensibilidad** conforman efectivamente un punto de conflicto en la medicina actual.

Se corroboró primero utilizando ClinicalTrials.gov y diferenciando por tópicos, todos los estudios registrados dentro de la categoría *Cancers and other Neoplasms*. Se identificó el cáncer más y menos estudiado, y la cantidad de estudios sobre cáncer testicular como primera patología. Luego, se comparó en *GBD Compare*, incluyendo todas las edades y ambos sexos, las causas de muerte a nivel mundial. Se utilizó la gráfica *Treemap*, entre los años 1990 y 2017 (datos disponibles al momento) y se estableció el porcentaje de muertes para cáncer testicular, y mesotelioma<sup>2</sup> y pulmonar como comparadores, dentro del grupo “enfermedades no contagiosas”.

Se utilizó PubMed para buscar todos los artículos publicados sobre biomarcadores pronósticos y predictivos, y establecer si existe efectivamente, interés en ellos. La búsqueda se

---

<sup>2</sup> Tumor del tejido que recubre los órganos como pulmones, corazón y estómago.

realizó bajo la estrategia: [biomarkers AND (prognostic OR predictive)]. Se indicó el año 2002 como año inicial.

Finalmente, se aplicó el método PICO para establecer la pregunta principal, a dar respuesta. Se determinaron los criterios de inclusión y exclusión de los *papers* a ser incluidos en la Revisión, para establecer homogeneidad y minimizar sesgos.

### 6.2.2 Búsqueda, identificación y selección de los estudios primarios.

Se utilizó una primera estrategia tentativa en PubMed utilizando operadores booleanos, y se fueron modificando los términos para obtener un mayor enfoque de los resultados. La estrategia más certera se utilizó en las demás bases de datos, adaptando los operadores según cada algoritmo. Por cada base de datos, se extrajo un archivo de texto (txt o xml) con la lista de citas resultante de cada búsqueda.

Solo para PubMed se realizaron 6 estrategias diferentes utilizando las herramientas de conjunto, operadores y sinónimos que ofrece la plataforma. Se determinó *enfoque* al porcentaje de artículos que cumplían con los términos “Cáncer testicular y biomarcadores predictivos o pronósticos”, en su título y/o *abstract*. Se realizó de manera manual.

Siguiendo el diagrama de la Imagen V, para la Selección de artículos se utilizaron las herramientas Covidence y Parsifal. Se cargaron las listas de citas obtenidas como archivos txt, y se eliminaron automáticamente las citas duplicadas. Luego, se seleccionaron los artículos por título y *abstract* en una primera ronda de selección. Se realizó una segunda ronda, por criterios de exclusión en el texto completo. Ambas selecciones fueron de manera manual.

Se obtuvieron los textos completos de los artículos mediante descarga gratuita disponible o contacto directo con el investigador. Así mismo, se solicitaron a través de intermediarios como el área de Información Médica o similares, de diferentes compañías farmacéuticas o de investigación con acceso a éstos.



### 6.2.3 Extracción de datos

Los datos se extrajeron utilizando una plantilla de extracción de datos personalizada, dentro de la herramienta.

Estos datos permiten el análisis y visualización de la información en un conjunto, útil para el análisis de la información y de uso estadístico, si la Revisión fuera cuantitativa. La información acerca del estudio, incluidos los detalles de los participantes, los biomarcadores, los resultados y las conclusiones, fue extraída de manera manual en cada artículo, según la plantilla diseñada (Tabla III).

Artículo	Tipo
	Año
	Idioma
	Objetivo
Pacientes	Edad
	Cantidad
Enfermedad primaria	Tipo de tumor
	Estadio
Biomarcador	Nombre
	Antes tratamiento
	Durante tratamiento
	Después tratamiento
Resultados	Comparación
	Niveles
Conclusiones	Pronóstico
	Predictivo

Tabla III: Planilla diseñada para la extracción de datos.

#### 6.2.4 Presentación de resultados de la Revisión

Con los datos obtenidos, se realizó un análisis en función a la pregunta original, reagrupando los datos de cada artículo.

Se realizaron dos tablas según la mala o buena prognosis de cada biomarcador, además del comparador utilizado y el estado de la enfermedad en el que se tomó la muestra. Esto se

realizó con el fin de obtener de manera resumida la información relevante para responder a la pregunta incógnita.

#### 6.2.5 Elaboración de Conclusiones a la respuesta incógnita

Se realizó una conclusión para dar respuesta a la incógnita inicial, en base a los resultados obtenidos y con la finalidad de dar apoyo a la toma de decisiones médicas.

### 6.3. Metodología para Covidence, Parsifal y RevMan

Se describirá de manera general, el paso a paso seguido en cada herramienta. Los *prints* de pantalla de cada herramienta se pueden ver en el Anexo III.

- **RevMan:** Se utilizó la versión para escritorio RevMan 5, previamente descargada y sin conexión a Internet, como herramienta informática para la estructura y redacción de la Revisión Sistemática.
- **Covidence y Parsifal:** Se utilizaron de manera simultánea para poder compararlas como soporte informático para la carga y selección de artículos, la extracción de datos y la generación de una tabla de datos.

#### 6.3.1 Parsifal

Se utilizó esta herramienta de manera online y en idioma inglés ([www.parsif.al](http://www.parsif.al)), generando un usuario y contraseña. Se siguieron las instrucciones en cada parte del protocolo, divididas en 4 secciones: *Review*, *Planning*, *Conducting* y *Reporting*.

En la sección *Review*, se creó el título y la descripción sencilla de la Revisión a realizar. Se indicó a los autores de la revisión, en este caso solo la estudiante.

En *Planning*, la herramienta ofrece espacios para establecer el objetivo y la pregunta en formato PICO, preguntas para la investigación y la búsqueda de artículos en la base de datos, así como también sinónimos y palabras clave. La estrategia de búsqueda, los criterios de



inclusión y exclusión se ingresaron en esta sección, junto con la indexación a las bases de datos a utilizar, mediante el link a cada una.

Se ingresaron los parámetros de calidad, tal como preguntas clave para la extracción de datos, y se estableció el formulario de extracción de datos, donde se indicó el término a buscar (por ejemplo, edad, sexo, etc.) y el tipo de dato (operador booleano, dato textual, etc.) para que este paso se realice de manera automática por la herramienta.

En *Conducting*, se indicó la estrategia de búsqueda para cada base de datos, previamente vinculadas, y se buscó en las bases de datos exitosamente integradas, los artículos que respondían a la pregunta incógnita. Seguidamente se intentaron subir los archivos de texto extraídos de manera externa en las bases de datos, pero al ser de un formato no compatible, no se pudo seguir investigando esta herramienta.

### 6.3.2 Covidence

Se utilizó la herramienta de manera *on line* y en inglés, creando un usuario y contraseña. Se generó el proyecto, siguiendo las instrucciones ofrecidas. Se indicó el tipo de *Review* no Cochrane y el título.

En la sección de configuración, se escribió un breve resumen y la cantidad de revisores necesarios para la selección de archivos y la extracción de datos. Se indicaron además los contactos de los revisores, los criterios de inclusión y exclusión para una posible automatización de las siguientes selecciones. En este trabajo, los datos ingresados son solo los de la alumna.

Una vez generado el proyecto, se muestra en 4 secciones en inglés: Importar referencias, Selección por título y *abstract*, Revisión de texto completo y Extracción de datos.

Se importaron las referencias en la sección importar referencias *-Import References-*, cargando los archivos de texto con la lista de citas obtenidas en las búsquedas previas, en cada una de las bases de datos. La herramienta eliminó automáticamente las citas duplicadas, sin importar la cantidad de archivos cargados.

En la primera ronda de selección –*Title and abstract screening*- se seleccionaron uno a uno los artículos que cumplían con los criterios de inclusión en primera instancia, y de exclusión después. Esto se realizó manualmente, utilizando las opciones de la herramienta.

El proceso de selección por texto completo –*Full text screening*- se realizó de la misma manera, cargando el artículo en la cita correspondiente. La exclusión de los artículos se realizó indicando la razón de exclusión, tal como cohortes con niños, tumor primario distinto a TCGT, idioma, entre otros (Imagen VI). Al ser solo una la revisora de este trabajo, no hubo necesidad de resolver conflictos entre artículos seleccionados.



Para la extracción de datos –*Extraction*-, se personalizó una plantilla (ver sección 7.3.3). La planilla utilizada para los datos relevantes extraídos, se diseñó en base a lo indicado por Cochrane, adaptada al objetivo de la revisión y, si bien la finalidad de la plantilla es el orden de la información y puede realizarse una extracción de manera automatizada, en este trabajo se realizó la extracción de manera manual.

Se extrajeron los datos en la misma plataforma, que ofrece un formato intuitivo y fácil a este fin. Esto se realizó manualmente y es recomendable, según la Colaboración Cochrane, hacerlo de a dos o más revisores, para evitar sesgos relacionados con la subjetividad de cada persona.

Finalmente, se extrajo un archivo como planilla de datos en formato xml y en formato csv, para luego poder cargarlo en la herramienta RevMan. La planilla de datos se utilizó como fuente para realizar el análisis de la información obtenida, a fin de responder la incógnita inicial sobre la sensibilidad de los biomarcadores.

### 6.3.3 RevMan

Se utilizó la versión 5 para escritorio en idioma inglés, descargada previamente de la página oficial de RevMan ([www.training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-5-download](http://www.training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-5-download)). Se recurrió a un correo corporativo para obtener el permiso de su utilización, ya que exige indicar la finalidad del uso. En ese caso, estudio.

El programa ofrece las indicaciones y pasos a seguir, cuando se crea una nueva *review*. Se indicó el tipo de Revisión como narrativa, el título y el formato de *full review* o Revisión completa. La Revisión se generó como archivo compatible con RevMan al finalizar, en formato rm4.

Se abrió una ventana con los accesos a cada parte de la Revisión y el panel correspondiente para la redacción del artículo. Desde este punto, es muy similar a un procesador de textos tipo Word, con herramientas similares.

Una vez finalizada la redacción del artículo, se incluyeron las referencias utilizando las opciones de RevMan. Ingresando *File* → *Import* → *References* se adjuntó un archivo de texto, con las citas. Se imprimió el texto completo en formato PDF, según las opciones de la herramienta y la PC (ver Anexo III).

## 7. Resultados

El texto completo de la Revisión Sistemática puede verse en el Anexo I. Aquí se describirán en el siguiente orden, los resultados de:

- 7.1) Pasos de la Revisión Sistemática,
- 7.2) Hallazgos de las herramientas utilizadas Parsifal, Covidence y RevMan.

### 7.1. Pasos de la Revisión Sistemática

#### 7.1.1 Definición de la pregunta de interés para esta Revisión Sistemática.

Para corroborar el interés en la incógnita sobre el cáncer testicular y los biomarcadores, se recurrió a los datos publicados en ClinicalTrials.gov. Los datos extraídos indican que el cáncer, en sus diferentes subdivisiones, constituyen un 14% del total de estudios clínicos que se llevan a cabo y que se encuentran registrados en la plataforma, convirtiéndolo en la enfermedad más estudiada y registrada (Imagen VII).

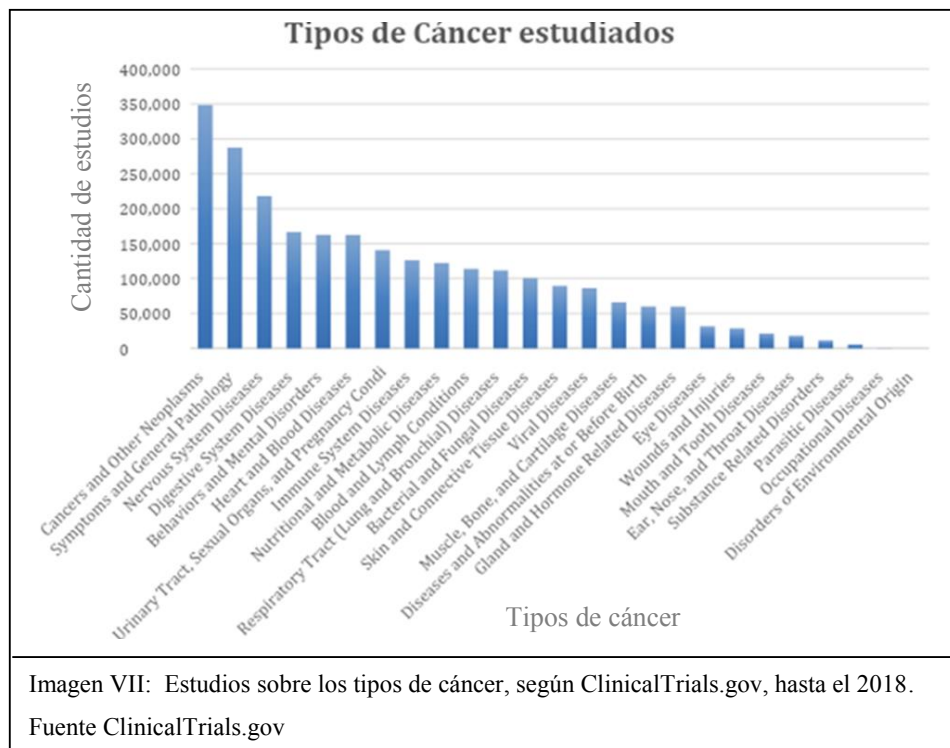


Imagen VII: Estudios sobre los tipos de cáncer, según ClinicalTrials.gov, hasta el 2018.

Fuente ClinicalTrials.gov

Por otro lado, con GBD Compare se comparó el cáncer con las diferentes causas de muerte a nivel mundial; resultando el cáncer la 2da causa dentro de las enfermedades no transmisibles (Imagen VIIIa).

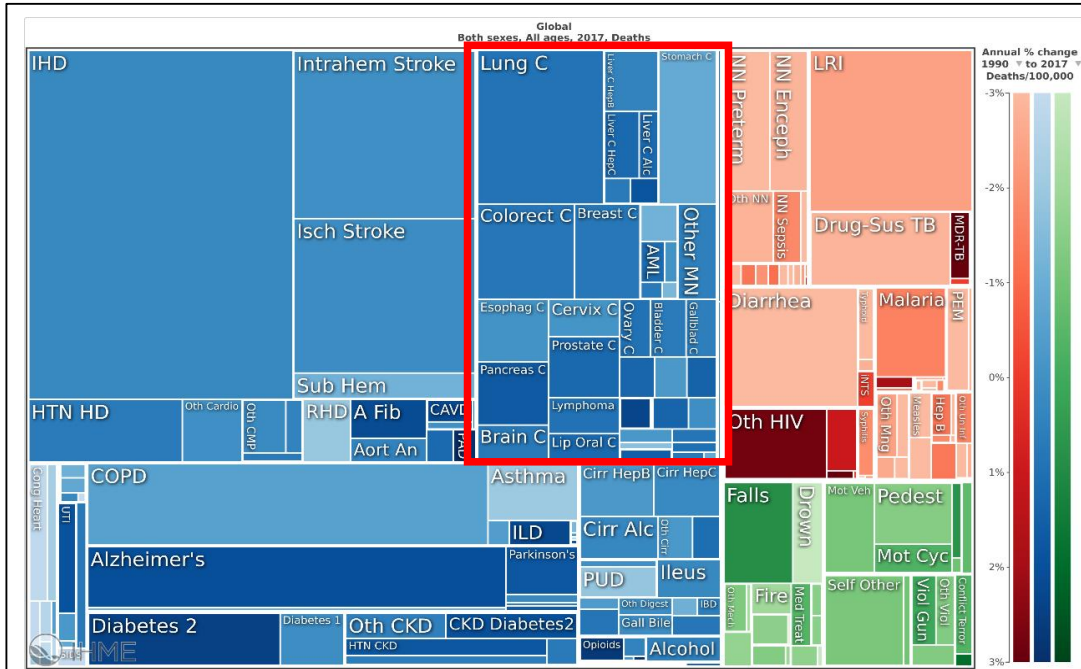


Imagen VIIIa: Distribución de enfermedades causa de muerte a nivel mundial. Cada cuadro corresponde a una enfermedad. En recuadro rojo, todos los tipos de cáncer. Referencia: Azul: enfermedades no transmisibles, Naranja: enfermedades transmisibles, maternas, neonatales y nutricionales, Verde: lesiones. Cuanto más oscuro, mayor porcentaje de muertes anuales. Fuente: GBD Compare.

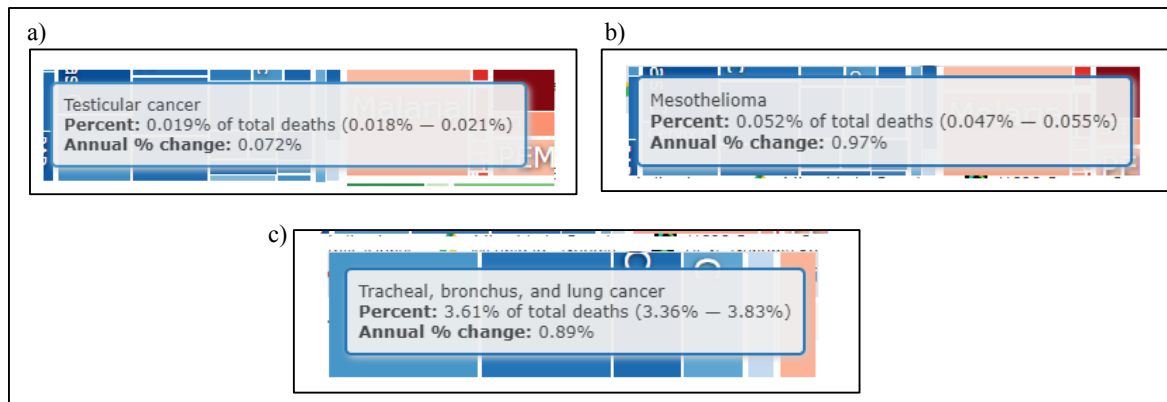


Imagen IX: Porcentajes de muerte y porcentaje anual de a) Cáncer Testicular, b) Mesotelioma y c) Cáncer pulmonar. Fuente GBD Compare. Imágenes obtenidas desde GBD Compare, estos datos se muestran al pasar el cursor sobre el recuadro correspondiente a cada enfermedad.

El porcentaje de muertes a nivel mundial debido al cáncer testicular es de 0.019%, siendo el tipo de cáncer con la menor tasa de muerte. El cáncer pulmonar es el mayor causante con 3.61% y el mesotelioma con 0.052% el segundo con menor porcentaje (Imagen IX).

También, se comprobó en PubMed, bajo la búsqueda [*neoplasms OR cancer*] y [*“testicular neoplasms” OR “testicular cancer”*], que los artículos dedicados a cáncer testicular ocupan sólo un 0.79% de los artículos sobre cáncer en general (Tabla IV). Con esta información, se encontró que en Clinicaltrials.gov el cáncer testicular, en comparación con mesotelioma, tiene menor porcentaje de estudios clínicos, siendo 8.6% y 0.13%, respectivamente (Gráfico no incluido).

Búsqueda	Resultados
("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields])	4.035.576
("testicular neoplasms"[MeSH Terms] OR ("testicular"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "testicular neoplasms"[All Fields] OR ("testicular"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "testicular cancer"[All Fields])	31910 (0,79%)

Tabla IV: Cantidad de artículos resultantes de cada estrategia de búsqueda. Fuente: PubMed.

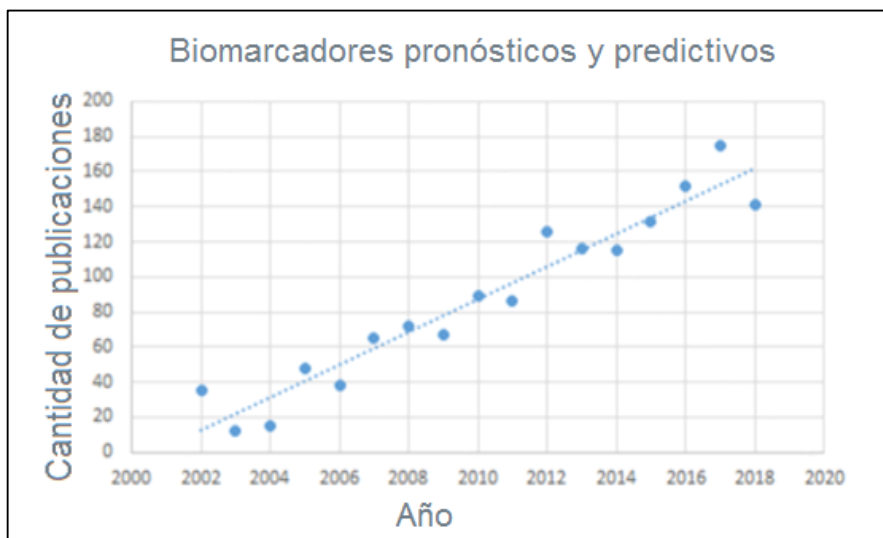


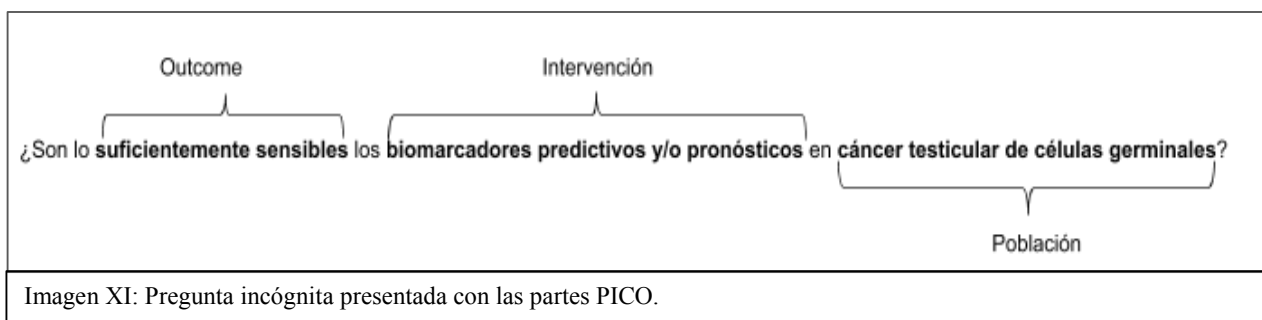
Imagen X: Tendencia en el estudio de Biomarcadores predictivos y pronósticos. Fuente: PubMed.

A través de PubMed, también se comprobó que, desde el 2002 (siendo este año en el que se comenzaron a estudiar más sólidamente los biomarcadores), se muestra un constante aumento en la publicación de artículos referidos a biomarcadores en cáncer (Imagen X).

Estos datos establecen que **el cáncer testicular, a pesar de tener poco porcentaje de muertes a nivel mundial, es efectivamente un punto con poca investigación registrada en relación a otros tipos de cáncer**, y que continúa siendo una causa de muerte constante, a pesar de ser uno de los tipos de cáncer relativamente más fácil de tratar. Se decidió acotar este trabajo a cáncer testicular de células germinales, porque el 98% de los neoplasmas testiculares son TGCT (Cierna *et al.*, 2016).

Se desglosó la incógnita utilizando el método PICO. Se identificaron las partes importantes de la incógnita y se estableció finalmente la pregunta de interés, de la siguiente manera:

- **P:** Población: pacientes masculinos, adultos, con cáncer testicular de células germinales.
- **I:** intervención: biomarcadores, pronósticos y/o predictivos.
- **C:** Comparación: Ausencia de biomarcador (no figura en la pregunta, en este caso).
- **O:** Outcome o resultados: Sensibilidad adecuada.



Con la pregunta establecida, se determinaron los criterios de inclusión y exclusión, para la selección de los artículos. Estos criterios establecen los parámetros necesarios para minimizar el sesgo entre los estudios elegidos.

Los criterios de inclusión:

- Cáncer testicular de células germinales como enfermedad primaria.
- Biomarcadores predictivos o pronósticos, antes, durante o después del tratamiento.
- Comparación con ausencia u otros biomarcadores.
- Idioma inglés o español.
- Pacientes masculinos adultos (mayores 18 años), en todas las cohortes, durante todo el estudio.

Los criterios de exclusión:

- Cualquier otro tipo de cáncer o patología como enfermedad principal
- Pacientes femeninos.
- Estudios pre-clínicos en animales.
- Estudios de diagnóstico.
- Estudios para la optimización de métodos o tratamiento.
- Enfoque en otro aspecto de la enfermedad (incidencia, presentación de casos).
- Idioma que no sea inglés o español.

7.1.2 Búsqueda, identificación y selección de los estudios primarios.

Para la búsqueda de artículos, se diseñó un gráfico conceptual para establecer la estrategia (Imagen XII).

La búsqueda se realizó pensando en estos “conjuntos” para unirlos con los operadores (AND, OR). Se utilizaron los términos “Células Germinales Testiculares”, “Cáncer”, “biomarcadores”, “Pronósticos o Predictivos”, “Sensibles”, separando cada conjunto de términos con “()”. Resultaron 78 artículos.

Una revisión manual detallada de los resultados, mostró que otros operadores podrían estar limitando la búsqueda al no estar incluidos. Se realizó entonces un segundo intento, resultando en 519.247 artículos, pero la búsqueda no fue específica. Se volvieron a realizar búsquedas seriadas modificando términos, sin filtros y con la única condición de “*best match*” que ofrece PubMed, hasta que la combinación resultó en 225 artículos (Tabla V).



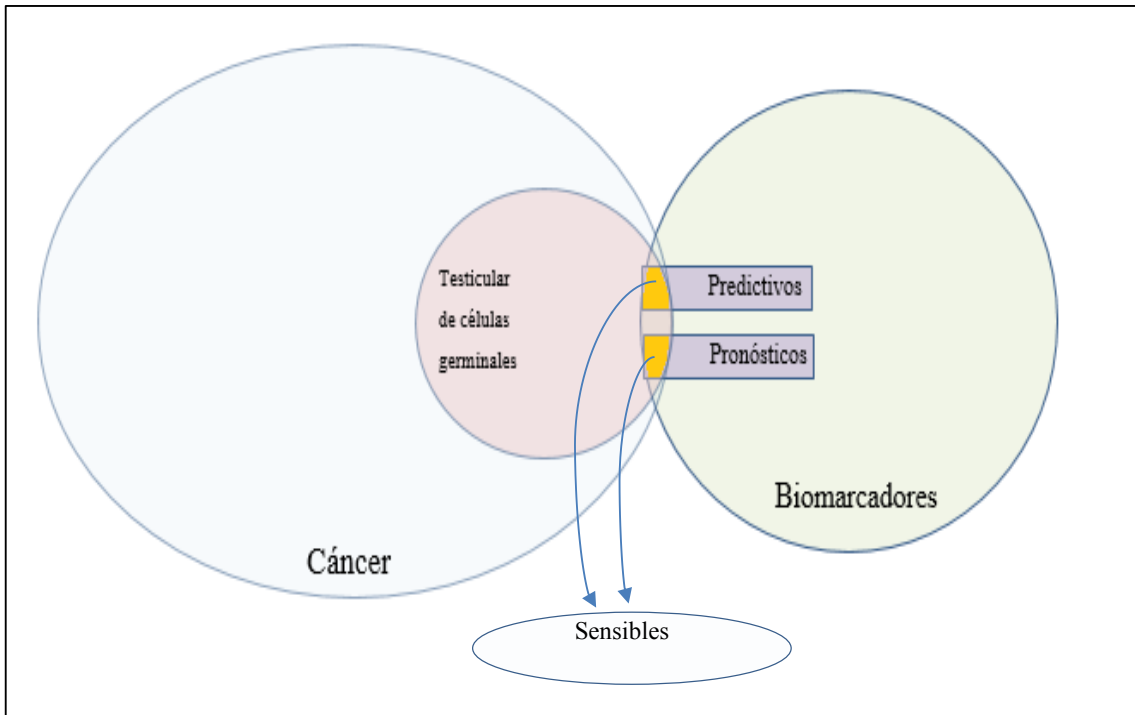


Imagen XII: Cuadro conceptual de los conjuntos a incluir en la estrategia de búsqueda.

Base de datos	Estrategia	Resultado
PUBMED	((testicular cancer) AND germ line) AND (predictive OR prognostic) biomarkers)	78
	((testicular germ cell) AND (cancer OR neoplasm OR carcinoma OR tumour)) AND prognostic OR predictive AND (biomarkers OR factor)	519,247
	((prognostic OR predictive) AND (biomarkers OR factor))) AND (((testicular germ cell) AND (cancer OR neoplasm OR carcinoma OR tumour)))	669
	(((((prognostic OR predictive) AND (biomarkers OR factor))) AND (sensitive OR specific))) AND (((testicular germ cell) AND (cancer OR neoplasm OR carcinoma OR tumour)))	225

Tabla V: Búsquedas seriadas en PubMed, para adecuar el enfoque de la estrategia.

Solo para PubMed se realizaron 6 estrategias diferentes (Tabla VI). La estrategia utilizada fue la #6 con 138 resultados, ya que contiene los resultados de la mayoría de las

búsquedas anteriores, y es el que mayor porcentaje de enfoque logró con mayor cantidad de estudios incluidos.

#	Término	Resultado	Positivos		Enfoque	
			Título	Abstract	Título	Abstract
1	(((sensi* AND ((prognos* AND predic*))) AND biomarker)) AND ((germ cell testicular) AND cancer)	23	16	16	70%	70%
2	Conference[ptyp] OR Clinical Study[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Congress[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Journal Article[ptyp] OR Observational Study[ptyp] ) AND Humans[Mesh] AND ( English[lang] OR Spanish[lang] ) AND Male[MeSH Terms] AND medline[sb] AND adult[MeSH])) OR (prognos* AND ( ( Case Reports[ptyp] OR Classical Article[ptyp] OR Clinical Conference[ptyp] OR Clinical	39	18	23	46%	59%
3	('germ cell testicular' AND cancer) AND (sensi* AND (((incidence[MeSH:noexp] OR mortality[MeSH Terms] OR follow up studies[MeSH:noexp] OR prognos*[Text Word] OR predict*[Text Word] OR course*[Text Word]) OR (prognos*[Title/Abstract] OR (first[Title/Abstract] AND episode[Title/Abstract] OR cohort[Title/Abstract])) OR ((predict*[tiab] OR predictive value of tests[mh] OR score[tiab] OR scores[tiab] OR scoring system[tiab] OR scoring systems[tiab] OR observ*[tiab] OR observer	121	67	69	55%	57%
4	('germ cell testicular' AND cancer) AND (sensitiv* AND (((prognos*[Text Word] OR predict*[Text Word] OR course*[Text Word]) OR (prognos*[Title/Abstract])) OR ((predict*[tiab] OR predictive value [mh]))) AND biomarker)	99	57	64	57%	64%
5	((((((prognostic OR predictive) AND (biomarkers))) AND sensitive)) AND (((testicular germ cell) AND (cancer OR neoplasm OR carcinoma OR tumour)))	113	58	65	51%	58%
6	((((((((prognos*[Text Word] OR predict*[Text Word] OR course*[Text Word]) OR (prognos*[Title/Abstract])) OR ((predict*[tiab] OR predictive value [mh]))) AND (biomarkers))) AND sensitive)) AND (((testicular germ cell) AND (cancer OR neoplasm OR carcinoma OR tumour)))	138	72	83	52%	60%

Tabla VI: Estrategias de búsqueda seriadas con leves cambios en los términos y conjuntos incluidos.

Esta estrategia se utilizó luego en Google Scholar, ResearchGate, ScienceDirect y CENTRAL modificando los operadores respectivos en cada base de datos.

Base de datos	N° artículos
Pubmed	138
Sciendirect	110
Google Scholar	154
Researchgate	Rejected
CENTRAL-CDRS	Rejected
<b>Total</b>	<b>402</b>

Tabla VII: resultados de las búsquedas realizadas en cada base de datos.

CENTRAL fue desechada como base de datos, porque solo contiene citas de artículos, lo que influye en el tiempo de búsqueda del texto completo uno a uno de las citas. CDRS se rechazó porque contiene Revisiones Sistemáticas (los artículos a incluir en este trabajo deben ser estudios primarios), y ResearchGate se rechazó porque no se pudieron obtener las citas en un formato soportado por Covidence ni Parsifal, así como la obtención de los artículos completos.

### Selección de artículos

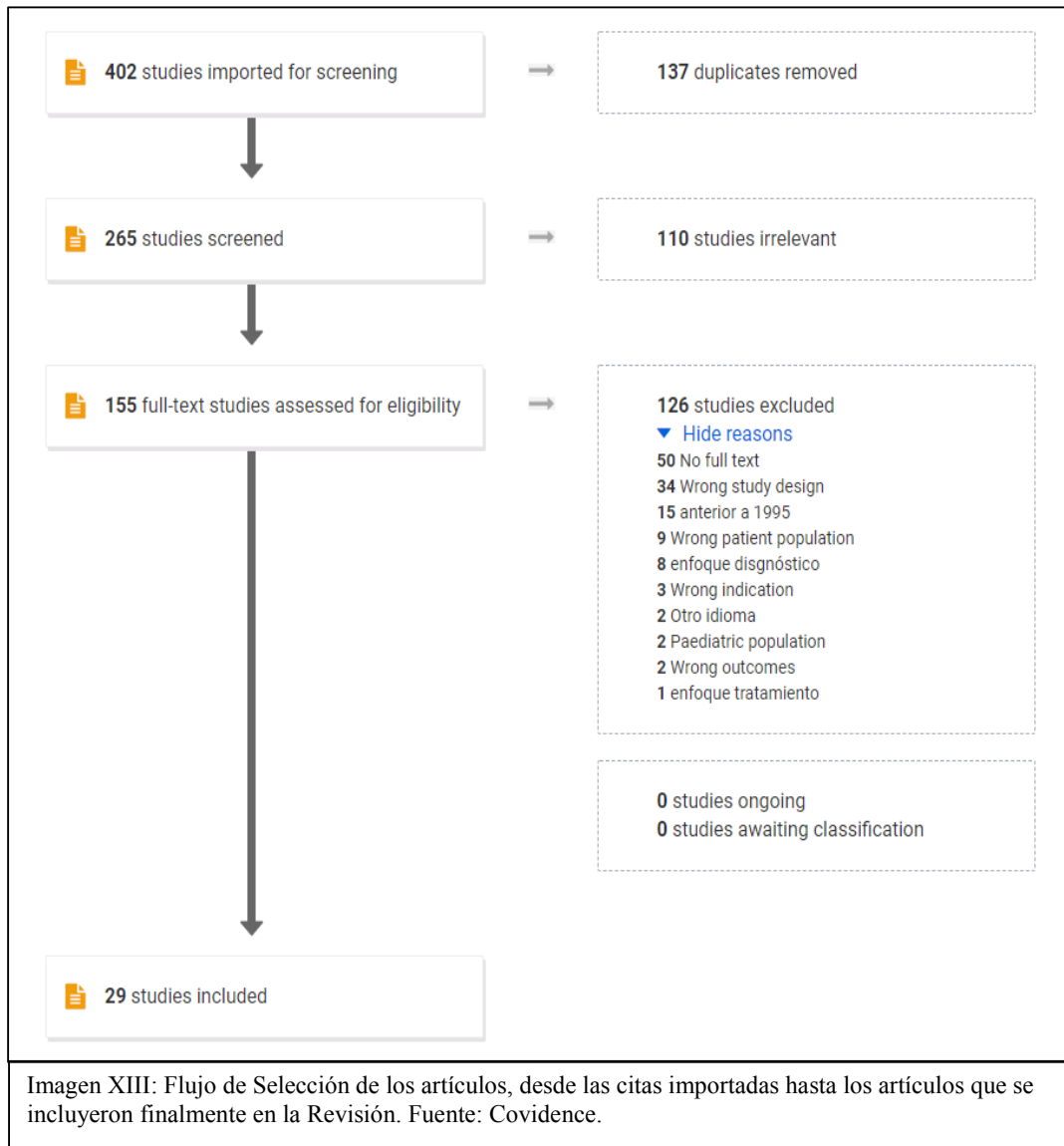
Para evitar subjetividades en este paso, la Colaboración Cochrane recomienda que esta selección sea realizada por dos o más profesionales, para minimizar sesgos. Es importante que no se pierda el enfoque sobre el objetivo de la revisión y sobre el tema, y lo ideal es establecer los criterios bien definidos antes de iniciar la búsqueda, para evitar decidir sobre la marcha en la selección de artículos y facilitar los sesgos.

En este trabajo, la selección de artículos fue realizada exclusivamente por la estudiante, debido a los tiempos y la cantidad de trabajo; ya que la finalidad de esta Revisión solo es evaluarla como herramienta para su aplicación en la Industria Farmacéutica, y no realizar una Revisión a publicar.

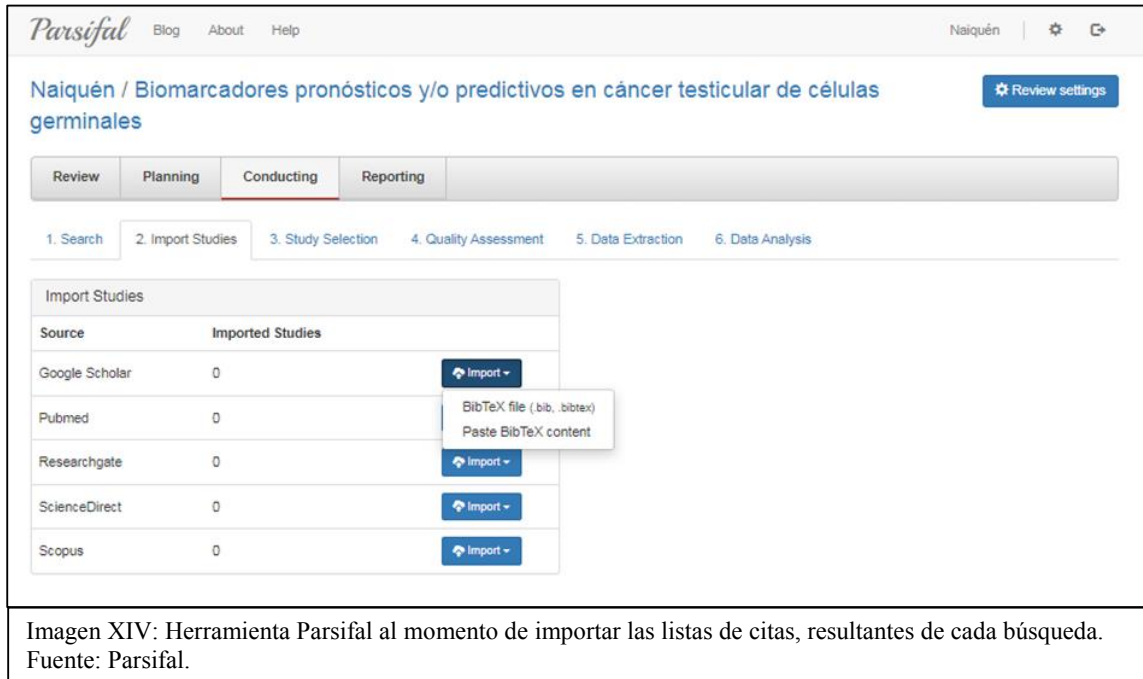
Por cada base de datos, se extrajo un archivo de texto con la lista de citas resultante de cada búsqueda, y se subieron primero a Covidence. Se eliminaron automáticamente las citas duplicadas, resultando **137 duplicados excluidos**. Se eliminaron en la primera ronda, uno a uno los artículos que, por título y *abstract*, no cumplieran criterios de inclusión, primero y los de exclusión después, descartando un total de **110 estudios irrelevantes**.

Luego, se obtuvieron los textos completos de los artículos resultantes y se cargaron en la plataforma, a su cita correspondiente. Se fueron seleccionando o descartando con los mismos criterios, aplicados al texto completo. En esta ronda, **se eliminaron 126 artículos**, incluyendo también las citas cuyo artículo completo no pudo obtenerse.

A partir de este punto, se trabajó con los artículos seleccionados, **un total de 29 artículos** (Imagen XIII).



Con Parsifal, se pudo realizar una búsqueda en ScienceDirect, ya que se logró integrar exitosamente la herramienta con esta base de datos. Sin embargo, no se pudo extraer una lista de citas de la misma y no se pudo importar las citas de búsquedas realizadas externamente, debido al único formato bib que soporta (Imagen XIV).



### 7.1.3 Extracción de datos.

Los datos potencialmente relevantes, fueron extraídos utilizando una plantilla personalizada (ver Tabla III) en Covidence. La información acerca del estudio, los detalles de los participantes, los biomarcadores, los resultados y las conclusiones, fue extraída

La información sobre el artículo, pacientes y enfermedad primaria fueron utilizados para seleccionar los artículos en pasos previos. Los datos referentes a biomarcadores, resultados y conclusión fueron utilizados para el análisis narrativo. La tabla completa se puede ver en el Anexo IV.

De los 29 artículos analizados, el 100% estaba en idioma inglés, el 89% eran estudios clínicos de prevalencia y sólo el 65% indicaban la edad particular de los pacientes. La enfermedad primaria fue tumor de células germinales, y solo se especificó el tipo de tumor en 6 estudios (3 no seminoma, 1 seminoma y 2 neoplasias).

### 7.1.4 Presentación de resultados de la Revisión

Al ser el fin de esta información una **Revisión Sistemática Narrativa**, no se tomaron datos numéricos, sino que se plasmó como dato relativo la información más relevante: nivel del biomarcadores según el momento del tratamiento en que fue tomada la muestra, comparada con el comparador y lo que ello indicó. Se realizó un resumen presentado en formato de tablas.

En la tabla VII, se indican aquellos marcadores que, respecto a su comparador, pronostican un buen avance del tratamiento y la enfermedad.

En la tabla VIII, se indican los resultados de biomarcadores que predicen o pronostican un futuro negativo en la enfermedad. Puede verse que cada marcador debe tomarse y compararse con distintos comparadores, y depende del estadio del tratamiento en que se tome la muestra.

Cada marcador es completamente individual en la toma de muestra, en su medición y la información que ofrece, por lo que siempre debe ser comparado con la información de otro marcador, no necesariamente tomado de la misma muestra, en el mismo momento.

Desde el punto de vista de la sensibilidad para ser efectivamente pronóstico o predictivo, solo el 39% de los artículos mencionan que el marcador en estudio es lo suficientemente sensible. Sin embargo, se recomienda que siempre se combinen dos o más marcadores, ya que no se puede asegurar un 100% de sensibilidad (Bokemeyer, 2002).

Marcador	Comparador	Buen pronóstico			Notas
		Muestra en Tratamiento			
		Antes	Durante	después	
Aberración RET	AFP, HCG			mayor	sensible a sutinib, predictivo
Daño ADN	Niveles antes del tratamiento			menor	buen pronóstico, buena sobrevida
cKIT	Niveles en metástasis			menor	no tiene relevancia
Infiltrado inmunológico	Niveles de otras células inmunológicas			mayor	buen pronóstico
mir-37a-3p	Otros tipos de cáncer			menor	buen pronóstico
	Pacientes sanos		menor		buen pronóstico
CK 18	LDH, AFP, BHCG	comparable	comparable		bajos niveles indican buen pronóstico
MHL de HCG y AFP	Niveles normales	mayor	mayor		buen pronóstico, buena sobrevida y PFS
Niveles TTN de AFP y HCG	Niveles normales	mayor	mayor		buen pronóstico, buena sobrevida y PFS

Tabla VII: Resumen de biomarcadores “positivos”, indicando buen pronóstico.

Negativos				
Marcador	Tratamiento			Nota
	Antes	Durante	después	
OCT4			mayor	indicador de IGCN
Daño ADN	mayor			mal pronóstico
Antígenos			mayor	genera resistencia
hMSH2			menor	recurrencia
n-glicanos	mayor			mal pronóstico
Promotores metilados de MGMT y CALC	mayor	mayor		recurrencia y mal pronóstico
mir-37a-3p		mayor	mayor	enfermedad viable
mRNA de HCG y AFP	mayor	mayor		detección de células circulantes
IGF-1 e IGFBP-3	comparable			se asocia a riesgo de seminoma
CA IX	mayor			mal pronóstico
E Rb			menor	enfermedad viable
metilación de RASSF1A	mayor			Desarrolla NSGCT pasando por SEM
RMB3			mayor	bajos niveles indican fallo de quimio
Branchyury	mayor			mal pronóstico
FBN-1	mayor			mal pronóstico
NLR			mayor	enfermedad viable, aunque no informa pronóstico
mtDNA-79 y mtDNA-220	mayor			Enfermedad viable, aunque valor diagnóstico
PET F18 FEG		mayor		mal pronóstico
LDH			mayor	recurrencia
bHCG	mayor			muy sensible a la enfermedad
miR371	mayor		mayor	muy sensible a la enfermedad

Tabla VIII: Resumen de hallazgos con biomarcadores “negativos”, indicando mal pronóstico.

Se observa también que la mayoría -55%- de los biomarcadores son de tipo proteico, con diferentes funciones como receptores o anticuerpos. Un 14% fueron imágenes, niveles de células inmunológicas o moléculas antigénicas, y el 33% de los biomarcadores estudiados son de origen genético, ya sea daño al ADN o miARN. El biomarcador miR-37a-3p mostró explícitamente una sensibilidad superior al 60%, que lo posiciona como el biomarcador con mayor potencial en este trabajo.

## **7.2 Hallazgos de Covidence, Parsifal y RevMan**

La utilización de las 3 herramientas facilitó en gran medida el proceso de la Revisión, principalmente en la selección de artículos y exclusión de resultados. En la Revisión realizada, se invirtió un total de 15 meses desde la búsqueda de la incógnita inicial, hasta la obtención del artículo completo listo para publicar, incluyendo el aprendizaje para utilizar cada herramienta.

Parsifal es una herramienta que resultó muy fácil de seguir. Permite realizar todo el trabajo, desde la pregunta PICO en adelante, de manera seriada. Se almacena en la nube y puede ser trabajada por distintos autores, en cualquier ubicación geográfica. Tiene solo una versión al público, lo que permite trabajar con cantidades ilimitadas de artículos para cada Revisión.

Se pudo realizar una búsqueda solo en ScienceDirect, ya que se logró integrar exitosamente la herramienta con esta base de datos, pero no se pudo extraer una lista de citas de la misma. El formato de archivo aceptado por esta herramienta, es poco frecuente, y no permite importar las citas de búsquedas realizadas externamente. Los archivos txt o xml deben ser convertidos a bib mediante otra aplicación de escritorio u *on line*. Por este motivo, esta herramienta solo se pudo utilizar hasta el paso anterior (Búsqueda de artículos), ya que la conversión de archivos, al requerir el uso de una tercera aplicación, adiciona más tiempo y recursos al proceso. Por esta razón, se decidió utilizar hasta la búsqueda de artículos.

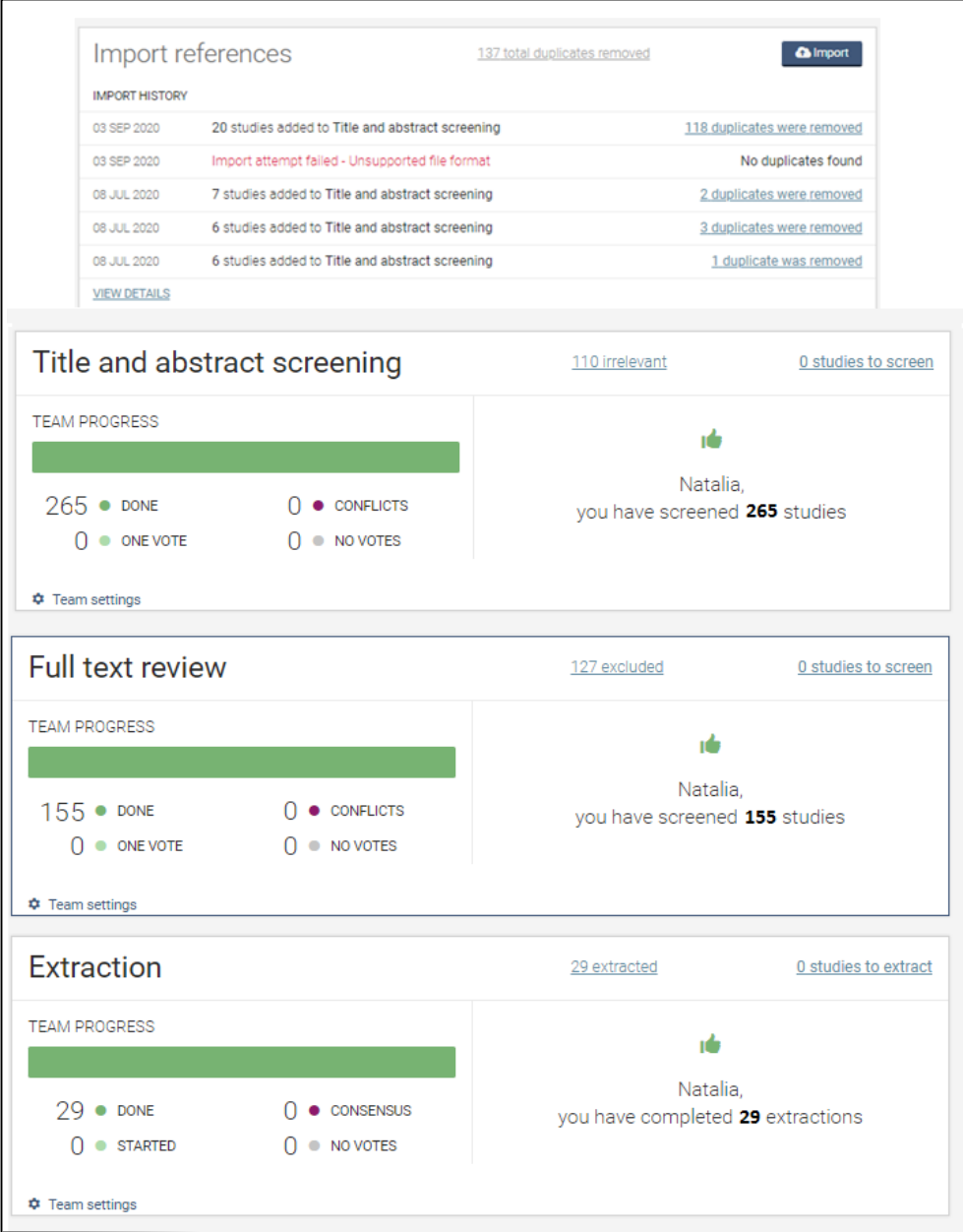
Por otro lado, Covidence, utilizada de manera *on line*, tiene las mismas ventajas que Parsifal, de trabajo simultáneo en diferentes ubicaciones en el mundo y por varios autores. Es fácil de manejar, con una interfaz sencilla, que cubre desde la importación de las listas de citas resultantes de las búsquedas en base de datos, hasta la extracción de datos y la tabla de datos. Soporta formatos de texto txt, xlm y ris.

Se pudieron trabajar un total de 402 artículos, cargados desde varios archivos txt y se eliminaron los duplicados. De los 265 artículos, se seleccionaron 155 por título y *abstract*, y finalmente 29 por texto completo, que se incluyeron en la Revisión final y la extracción de datos. A medida que se progresa en cada paso, Covidence ofrece el grado de avance el proceso en su página principal (Imagen XV).

Al momento de extraer los datos, las plantillas ofrecidas aplicaban solo a Revisiones cuantitativas, por lo que se tuvo que personalizar desde cero la plantilla utilizada.



Si bien la finalidad de la plantilla, es el orden de la información y puede realizarse una extracción de manera automatizada, no sustituye la lectura de los artículos, y depende más bien de la comodidad del investigador a la hora de extraer los datos.



The screenshot displays the Covidence interface with the following sections:

- Import references:** 137 total duplicates removed. Includes an import history table:
 

Date	Action	Duplicates
03 SEP 2020	20 studies added to Title and abstract screening	118 duplicates were removed
03 SEP 2020	Import attempt failed - Unsupported file format	No duplicates found
08 JUL 2020	7 studies added to Title and abstract screening	2 duplicates were removed
08 JUL 2020	6 studies added to Title and abstract screening	3 duplicates were removed
08 JUL 2020	6 studies added to Title and abstract screening	1 duplicate was removed
- Title and abstract screening:** 110 irrelevant, 0 studies to screen. Team progress: 265 DONE, 0 ONE VOTE, 0 CONFLICTS, 0 NO VOTES. Natalia has screened 265 studies.
- Full text review:** 127 excluded, 0 studies to screen. Team progress: 155 DONE, 0 ONE VOTE, 0 CONFLICTS, 0 NO VOTES. Natalia has screened 155 studies.
- Extraction:** 29 extracted, 0 studies to extract. Team progress: 29 DONE, 0 STARTED, 0 CONSENSUS, 0 NO VOTES. Natalia has completed 29 extractions.

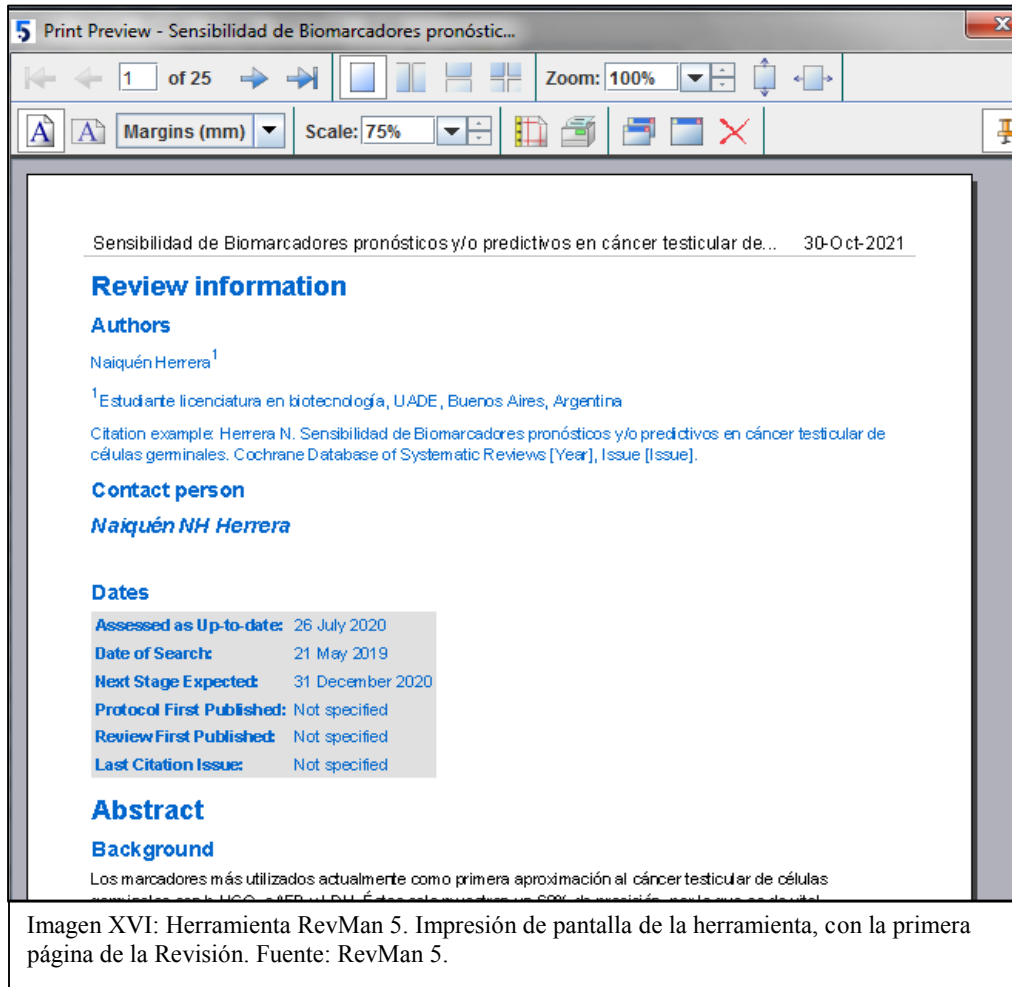
Imagen XV: Herramienta Covidence, grado de avance en cada sección: Referencias Importadas, Selección por título y *abstract*, Selección por texto completo y Extracción de datos, respectivamente. Fuente: Covidence.

Las tablas obtenidas al finalizar el proceso son compatibles con RevMan y pueden importarse directamente. También puede trabajarse externamente con formato xsl (Excel), lo que ofrece libertad de manejo de los datos.

En cuanto a RevMan, esta herramienta facilitó el orden de la información a la hora de redactar la Revisión. Utilizando el formato *full text*, se pueden tener todas las secciones necesarias y eliminar las no utilizadas. En este caso, como es una **Revisión Narrativa**, *Data and analyses* se eliminó de la versión final, así como también *What's new* y *History*, ya que se realizó por una misma persona, y esta sección tiene la intención de resumir los cambios en las diferentes versiones para los otros autores.

La importación de citas fue un punto a favor, ya que se realiza de manera intuitiva y puede importarse directamente con los archivos extraídos de Covidence (desde la sección *Full text review: Included, Excluded articles*, ver imagen XV). Sin embargo, la importación de citas, da lugar a fallas ortográficas debido al no reconocimiento de caracteres. Esto incrementó el tiempo de trabajo.

Así mismo, el idioma de la aplicación no puede cambiarse en los titulares, quedando en inglés cuando el texto está en español (Imagen XVI). Como este artículo no fue publicado, las fechas de publicación del protocolo, de la primera versión y la última citación, permanecen incompletas.



## 8. Discusión y Conclusiones

Se dividirá esta sección en tres conclusiones, siendo la primera la conclusión sobre los resultados obtenidos en la Revisión Sistemática *per se*. Luego, se realizará una conclusión sobre las tres herramientas informáticas utilizadas y si cumplieron su utilidad. Finalmente, evaluando la experiencia en el proceso de la Revisión, se concluirá si efectivamente es útil incluir las Revisiones Sistemáticas en el área de Información Médica.

### 8.1. Conclusiones de la Revisión Sistemática

La Revisión Sistemática realizada en esta tesis, sobre la sensibilidad de los biomarcadores predictivos y/o pronósticos en TGCT, resultó un buen punto de partida para establecer si el tema de la misma pueda ser de interés para el área de MI. Si la pregunta inicial a dar respuesta es demasiado amplia, puede no ser productivo ofrecer una Revisión como respuesta. Por tal motivo, se decidió acotar este trabajo a cáncer testicular de células germinales, ya que el 98% de los pacientes con cáncer testicular pertenece a TGCT (Cierna *et al.*, 2016).

Con los datos de las tablas obtenidas, puede observarse que la naturaleza de los biomarcadores estudiados es variada, siendo del **tipo proteico** la más abundante. Esto puede entenderse debido a que las proteínas son las biomoléculas con más variedad de funciones celulares, y participan activamente en la cascada de señalización celular. Son los principales ejecutores, tanto en células normales como en células enfermas y, por esto, son indicadores fundamentales en la progresión de la enfermedad. Debido a su estudio y continua utilización, existen diversas técnicas ya establecidas y conocidas, que facilitan su medición (Electroforesis 2D (DIGE), Electroforesis de gel de poliacrilamida (PAGE), ionización, etc.) (Joshi *et al.*, 2016). Lamentablemente, no se logra una precisión lo suficientemente acertada, ya que se observó en la mayoría de los estudios incluidos, se obtiene una sensibilidad menor del 50%. Posiblemente, por los niveles base que existen en todos los tejidos y en otras patologías. Esto resulta en un marcador cuyas mediciones son relativas al estadio de la enfermedad, tejido, patología y método de medición.

Sin embargo, los biomarcadores de **tipo ácido nucleico o genético**, particularmente los miARN, son los que mayor potencial presentan, debido a su mayor especificidad. El perfil de miARN, potencialmente, involucra la detección y clasificación del cáncer, la prognosis de la enfermedad, predecir la respuesta al tratamiento e indicar áreas de metástasis (Hurst *et al.*, 2009). Esos marcadores pueden obtenerse de muestras de sangre periférica, saliva o mucosas, lo que lo hace de fácil acceso para la toma de muestra. Los métodos para su análisis y medición suelen ser conocidos, como la acción reversa de la PCR cuantitativa (RT-qPCR), análisis serial de expresión de genes (SAGE) o *microarrays*, entre otros (Velculescu *et al.*, 1995). Es muy específico, llegando a ser la molécula con mayor potencial en este trabajo. Es de notable distinción el potencial de los miARN, ya que fue el biomarcador que se estudió en más de un artículo y mostró información tanto para un pronóstico pobre, como un buen pronóstico (Spiekermann *et al.*, 2015; Terbuch *et al.*, 2018; Nappi *et al.*, 2019).

No se encontraron biomarcadores que sean completamente exclusivos de TGCT, así como de ningún otro tipo de cáncer, a excepción de las imágenes. La desventaja de éstas, es que sólo detectan masas relativamente grandes de tejido, y suelen asociarse con estadios avanzados o difíciles de tratar. El resto de los marcadores presentan niveles basales en tejido o pacientes sanos, lo que nos indica que siempre deben ser comparados, ya que ningún biomarcador hasta el momento presenta 100% de certeza (Bokemeyer, 2002). Las comparaciones pueden ser bien con niveles de sí mismo en diferentes momentos durante la enfermedad, o bien con otro biomarcador conocido, utilizado en la detección de cáncer testicular, como LDH, también utilizado en la detección de linfomas o leucemias, AFP también en cáncer de hígado, o HCG elevada también en coriocarcinomas.

Cada marcador es completamente individual en su medición, y la información que ofrece, pero siempre debe ser comparado. Es decir, no se pueden medir todos los biomarcadores partiendo de una sola "muestra madre" y compararlos entre sí, o generar una tabla tipo  $x/y$  que, al completarla con las mediciones obtenidas, la combinación de biomarcadores nos ofrezca una visión predictiva o pronóstica en su totalidad. Esto implica más trabajo por parte de los médicos y especialistas que monitorean al paciente, se utilizan más recursos y sobretodo tiempo

invertidos, que pueden ser cruciales para ofrecer una solución lo suficientemente rápida para el paciente.

Los biomarcadores de tipo MicroARNs son los que mayor potencial presentan, particularmente miARN-371a-3p, desde la toma de muestra hasta la prognosis. Este biomarcador puede conducir a buena prognosis y predictividad, si se presenta con niveles descendientes durante o después del tratamiento. Es de interés continuar las investigaciones con esta molécula.

Esta Revisión Sistemática apuntaba solo a evaluar el cáncer testicular de células germinales, en cuanto a destacar los biomarcadores pronósticos y/o predictivos en estudio, que se aplicaran casi exclusivamente a esta enfermedad. Es por este motivo que algunos biomarcadores de vanguardia con elevado potencial, PD-L1 incluido, no se presentan en esta Revisión, ya que se utilizan activamente en otros cánceres (PD-L-1 en pulmón, por ejemplo). Sin embargo, los resultados de este trabajo podrían ampliarse a otros campos de estudio, que actualmente requieren más profundización por la limitada información que existe. Por ejemplo, se puede continuar con el estudio de biomarcadores para desarrollar o impulsar tratamientos, para aquellos pacientes con tumores agresivos resistentes a quimioterapia, que requieren una segunda, o incluso tercera, línea de tratamiento. En este particular, PD-L1 se encuentra en la cabeza de los biomarcadores con potencial pronóstico, predictivo y como *target* terapéutico, indicando si el paciente puede responder eficazmente a terapias anti PD-1/PD-L1.

**En conclusión, es evidente que los avances en el estudio de los biomarcadores nos permiten descubrir cada vez más marcadores con mejor potencial, no solo en cáncer testicular de células germinales, si no en diferentes tipos de cáncer. Es necesario continuar invirtiendo en investigaciones, particularmente aquellas que prometan nuevos descubrimientos sobre los biomarcadores, y más tratamientos como las inmunoterapias que respondan a esos biomarcadores, para detectar, diagnosticar, tratar y predecir la enfermedad.**

## **8.2. Conclusiones del Uso de las Bases de datos y Herramientas informáticas**

En PubMed, si bien las búsquedas realizadas fueron lógicas, no fueron lo suficientemente enfocadas, ya que ninguna superó el 60% de enfoque corroborado manualmente. Es importante tener presente que la posición de las palabras, el tipo de palabra, la manera en que se combina con otros términos y la utilización de calificadores, puede incluir o no artículos relevantes, y generar un sesgo evitable en la búsqueda de artículos. Aun así, es necesario realizar búsquedas seriadas, variando la estrategia, ya que puede haber artículos mal clasificados en la base de datos. Establecer la incógnita inicial y la búsqueda de artículos fueron los pasos que mayor trabajo y tiempo requirieron, debido a la atención al detalle requerida.

Covidence resultó la herramienta más viable para este trabajo. Su complementación con RevMan, facilitó el paso de la información de una plataforma a otra. Su manejo y diseño como herramienta es estructurado y fácil de seguir. Esto permite reducir considerablemente el tiempo, y enfocar la atención en la selección de artículos y extracción de datos, el segundo paso con mayor requerimiento de tiempo.

Por otro lado, Parsifal resulta interesante y ofrece una cobertura mayor del proceso completo, hasta la redacción final del artículo. Así mismo, es más complicado para aprender a utilizarlo, y se requiere de un programa extra, ya que no es posible obtener todas las listas de citas en el formato que soporta. Esto lo convierte en una herramienta limitada, que hay que complementar con una tercera aplicación para la conversión de archivos. Esto fue motivo suficiente para desistir en su utilización.

RevMan por su lado, es bien estructurado y permite el trabajo *on* y *off line*. Contiene plantillas para Revisiones cuantitativas y *overviews*, y no permite la personalización de las mismas; aunque ofrece la opción de modificar las secciones trabajadas, y pueden excluirse secciones en la impresión final. Una desventaja es la importación de referencias, ya que, al realizarla de manera automática, desde los archivos descargados de Covidence, no reconoce caracteres especiales y requiere de corrección manual. Esto suma tiempo de trabajo.

A pesar del uso de estas tecnologías, la generación de Revisiones Sistemáticas toma mucho tiempo y requieren de altas cantidades de recursos humanos, especialmente para

especialistas en MI que no estén entrenados en el protocolo a seguir, ni en los programas informáticos como Covidence o RevMan. Las búsquedas de artículos siempre será un punto que requiere tiempo, debido a la siempre creciente cantidad de publicaciones (Borah *et al.* 2017) y esto se traduce en una mayor inversión de especialistas que se dediquen a la generación de Revisiones.

Entonces, se comprobó que las Revisiones Sistemáticas cumplen con casi todas las características con las que cuenta el área de MI: son una herramienta poderosa a la hora de resumir y mostrar información relativamente actualizada y enfocada, pero al requerir tiempo y recursos, sobre todo con el personal que realiza sus primeras revisiones, las limita para incluirlas dentro del repertorio de Información Médica, como **respuestas reactivas y rápidas**. Este es un punto crucial, ya que un 52% de los médicos solicitan los servicios de MI en escenarios de emergencia (Albano *et al.*, 2021). Esto las deja fuera como recurso para MI como respuesta reactiva (dentro del punto Respuestas Eficientes, ver punto 5.6 en Antecedentes). Pero, existe la opción de realizar Revisiones exclusivas de manera proactiva, que resuman los nuevos avances en los productos que la empresa promociona y sus áreas terapéuticas. Se podrían realizar encuestas sobre el interés de los médicos en la disponibilidad de estas Revisiones en una base de datos exclusiva.

**Se concluye, en este punto, que las Revisiones Sistemáticas cumplen efectivamente con casi todas las características con las que cuenta el área de MI. Las herramientas utilizadas mostraron utilidad al reducir los tiempos y recursos considerablemente; aunque sigue tomando al menos un año de trabajo por revisor completar un solo proyecto. Por esto, las Revisiones Sistemáticas no se pueden incluir como estrategia, dentro del repertorio de respuestas reactivas ofrecidas por MI.**

**Aun así, una opción estratégica potencial, sería la disponibilidad de Revisiones Sistemáticas sobre los productos de la empresa, que tengan relevancia local como una opción disponible para HCPs, y que aumente la importancia de esta área en la comunidad científica.**



### **8.3. ¿Se pueden aplicar las Revisiones en Información Médica?**

El objetivo de esta tesis fue generar una Revisión Sistemática, mediante la utilización de herramientas informáticas habituales, para establecer si era viable integrar este tipo de informes a la oferta del Área de información Médica, en la Industria Farmacéutica.

Desde la experiencia profesional, los especialistas de MI son los encargados de la gestión de la información médico-científica relacionada con la actividad de la empresa para la cual trabajan. Se encuentran en un punto de cruce entre los intereses éticos de la compañía, lo que resulta de especial sensibilidad, por afectar a dos derechos humanos fundamentales: el **derecho a la salud y el derecho a la información**. Si bien existen en Argentina, diferentes marcos como CAEMe o el Código de Buenas Prácticas medicinales entre profesionales de la Industria y HCPs; es notable la falta de un marco deontológico claro, que guíe específicamente la actividad de MI y garantice la calidad ética, el equilibrio médico-comercial y la notabilidad de su trabajo, fuera del Código de Buenas Prácticas de la Empresa misma. Es interesante ver cómo en los últimos años este punto tomó relevancia en EE.UU., a través de phactMI, y se publicaron Códigos de Buenas Prácticas de manera general en Europa, como el Código de España. Esto marca el comienzo de un camino más regulado y, por lo tanto, más estable y confiable para MI.

Información Médica se encuentra con un potencial que pocas áreas tienen, en cuanto a promover de igual manera la estrategia comercial de la empresa, y generar un cambio en la comunidad médica en general. Aun no es bien conocido dentro de la Industria Farmacéutica en Argentina el potencial de MI, por lo que es necesario un estudio más profundo desde el punto de vista de los HCPs locales. Siguiendo el ejemplo de phactMI, sería oportuno realizar encuestas a los médicos, sobre esta área y la utilidad que significaría para ellos; así como también el interés en la disponibilidad de Revisiones Sistemáticas a través de Información Médica, como ya se mencionó.

En cuanto a incluir las Revisiones Sistemáticas, MI puede capacitar especialistas que se familiaricen con el protocolo y las herramientas para generar Revisiones, y que a medida que adquieren experiencia puedan reducir en cierta medida el tiempo utilizado. Aun así, sigue sin ser posible utilizar Revisiones como respuesta reactiva; sin embargo, de manera **proactiva**

pueden generar Revisiones (en un mediano plazo, ya que no es crucial la inmediatez) sobre un área terapéutica de la Empresa (por ejemplo, el área de Oncología, en relación con el producto para Cáncer Testicular). Con esta idea, la Revisión realizada en este trabajo, al ser novedosa y única podría ser ofrecida a los HCPs (oncólogos, por ejemplo), mediante los MSL, como información inédita, y que conformaría la base de datos exclusiva arriba mencionada. Esto, con el fin de afianzar la confianza de la comunidad médica en la Empresa. De la misma manera, las Revisiones sobre los Biomarcadores en Cáncer que estén actualmente en estudio, puede ser de interés para las áreas terapéuticas de la Empresa: esta Revisión tiene el potencial de impulsar el interés de la Empresa, al **identificar determinados biomarcadores como nuevos *targets* terapéuticos**, que pueden llegar a ser investigados y **que resulten en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos** y productos.

El impacto de MI depende finalmente, de analizar las tendencias claves mediante los KPIs y ofrecerlas a las áreas pertinentes, las cuales pueden mejorar sus estrategias para proporcionar un resultado óptimo, para su Empresa en general. Esta es la manera, en la que se puede medir el impacto del trabajo que realiza el área de Información Médica, en el mediano/largo plazo. Estos KPIs conforman una retroalimentación positiva, ya que las modificaciones estratégicas implementadas, resultan en KPIs nuevos que ayudan a moldearla.

**Se concluye entonces que, el área de MI tiene el poder de generar *Insights* que informen puntos clave a diferentes áreas de la Empresa Farmacéutica y sus unidades de negocio. Así mismo, las Revisiones Sistemáticas tienen potencial si MI las genera de manera proactiva, para llegar tanto a los médicos como a las áreas de negocio.**

**Las Empresas deben poner en relevancia a MI, ya que pueden utilizar los *Insights* y los KPIs para destacar puntos clave del producto, que influyan en su desarrollo, comercialización y seguimiento (es decir, en su ciclo de vida), y desarrollar una estrategia que, cubriendo necesidades del cliente y estableciendo actividades relevantes, les ofrezca una ventaja competitiva en el mercado.**

## 9. Bibliografía

- Albano d, Follman s, Patel YD, Gantotti S, Reilly P, Hermes-DeSantis ER. Enhancing Patient Care: Value of Pharmaceutical Medical Information Services. *The Journal for Nurse Practitioners* 17 (2021) 840 -e845. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2021.01.009>.
- AL-HOGBANI M, DUGUAY J, WAGNER DC, HAFERKAMP A, JOUBERT P, FREES S, RENDON R, POWER N, PÉRIGNY M, TOREN P. Expression of programmed death ligand-1 (PD-L1) in metastatic and postchemotherapy viable testicular germ cell tumors. *Urol Oncol.* 2021 May; 39(5):303.e1-303.e8. doi: 10.1016/j.urolonc.2021.02.014. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33685799.
- AZPIAZU, D. (Comp.). (1999). La desregulación de los mercados. Paradigmas e inequidades de las políticas del neoliberalismo. Las industrias láctea, farmacéutica y automotriz. Buenos Aires: Norma/flacso.
- BARLOW, L., BADALATO, G. & MCKIERNAN, J. Marcadores tumorales séricos en la evaluación de tumores de células germinales masculinas. *Nat Rev Urol* 7, 610–617 (2010). doi.org/10.1038/nrurol.2010.166
- BASTIAN H, GLASZIOU P, CHALMERS I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up?. *PLoS Med.* 2010; 7(9):e1000326. Published 2010 Sep 21. doi:10.1371/journal.pmed.1000326
- BEEL J, GIPP B. "Google Scholar's ranking algorithm: The impact of citation counts (An empirical study)," 2009 Third International Conference on Research Challenges in Information Science, 2009, pp. 439-446, doi: 10.1109/RCIS.2009.5089308.
- BISANG, R.; MACEIRA, D. (1999). Medicamentos: Apuntes para una Propuesta de Política Integral. littec Laboratorio de Investigación sobre Tecnología, Trabajo, Empresa y Competitividad. Buenos Aires: Instituto de Industria de la Universidad Nacional de General Sarmiento.
- BORAH R, BROWN AW, CAPERS PL, KAISER KA. Analysis of the time and workers needed to conduct systematic reviews of medical interventions using data from the PROSPERO registry *BMJ Open* 2017; 7: e012545. doi:10.1136/bmjopen-2016-012545

- 
- BYUN, J., JONG, J.A., GANGAT, A. phactMI Benchmarking Survey on Content Development and Inquiry Management. *Ther Innov Regul Sci* 54, 1263–1268 (2020). <https://doi.org/10.1007/s43441-020-00137-z>
  - CENTRO COCHRANE IBEROAMERICANO, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.
  - CHANDLER J, HOPEWELL S. Cochrane methods - twenty years' experience in developing systematic review methods. *Systematic Reviews* 2013; 2: 76
  - CIERNA Z, MEGO M, MISKOVSKA V, MACHALEKOVA K, CHOVANEC M, SVETLOVSKA D, HAINOVA K, REJLEKOVA K, MACAK D, SPANIK S, ONDRUS D, KAJO K, MARDIAK J, BABAL P. Prognostic value of programmed-death-1 receptor (PD-1) and its ligand 1 (PD-L1) in testicular germ cell tumors. *Ann Oncol*. 2016 Feb; 27(2):300-5. doi: 10.1093/annonc/mdv574. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26598537; PMCID: PMC4751222.
  - COCHRANE AL. 1931-1971: una revisión crítica, con especial referencia a la profesión médica. En: Teeling-Smith G, Wells N, editores. *Medicamentos para el año 2000*. Londres (Reino Unido): Oficina de Economía de la Salud; 1979. p. 1-11
  - COMANOR WS. World Health Organization. Annex 4: The Pharmaceutical Industry and the Health Needs of Developing Countries. In: Ad Hoc Committee on Health Research Relating to Future Intervention Options, *Investing in Health Research and Development*. Geneva: 1996. (Document TDR/Gen/96.1).
  - CURRAN, CHARLES F. A Progress Report: Drug Information from 1970 to 2000. *Drug Information Journal* 34, no. 4 (October 2000): 1355–63. <https://doi.org/10.1177/009286150003400442>.
  - DÍAZ-NARVÁEZ VP, CALZADILLA-NÚÑEZ A. Artículos científicos, tipos de investigación y productividad científica en las ciencias de la salud. *Rev Cienc Salud*. 2016;14(1): 115-121. doi: [dx.doi.org/10.12804/revsalud14.01.2016.10](https://doi.org/10.12804/revsalud14.01.2016.10)
  - DIECKMANN KP, SPIEKERMANN M, BALKS T, FLOR I, LÖNING T, BULLERDIEK J, BELGE G. MicroRNAs miR-371-3 in serum as diagnostic tools in the management of

- 
- testicular germ cell tumours. *British journal of cancer* 2012; 107(10):1754-60. [PubMed: 23059743]
- DIECKMANN KP, SIMONSEN-RICHTER H, KULEJEWSKI M, ANHEUSER P, ZECHA H, ISBARN H, PICHLMEIER U, "Serum Tumour Markers in Testicular Germ Cell Tumours: Frequencies of Elevated Levels and Extents of Marker Elevation Are Significantly Associated with Clinical Parameters and with Response to Treatment", *BioMed Research International*, vol. 2019, Article ID 5030349, 22 pages, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/5030349>
  - EVERS M., HARTMANN J., PRADEL C., SURESH B., WESTRA A. How pharma manufacturers can enhance their medical information teams. 2019. <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/how-pharma-manufacturers-can-enhance-their-medical-information-teams>.
  - EVERS M., HARTMANN J., PRADEL C., SURESH B., WESTRA A. Medical Information for the future. En *Pharmaceuticals and Medical Products Practice*. 2018. <https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/how-pharma-manufacturers-can-enhance-their-medical-information-teams>
  - FANKHAUSER CD, CURIONI-FONTECEDRO A, ALLMANN V, BEYER J, TISCHLER V, SULSER T, MOCH H, BODE PK. Frequent PD-L1 expression in testicular germ cell tumors. *Br J Cancer*. 2015 Jul 28;113(3):411-3. doi: 10.1038/bjc.2015.244. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26171934; PMCID: PMC4522642.
  - FERREIRA GONZALEZ I., GERARD URRUTIA G., ALONSO-COELLO P. Revisión sistemática y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. En *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(8):688–696.
  - FRANCO JVA, ARANCIBIA M, SIMANCAS-RACINES D, MADRID E. Syntheses of biomedical information: narrative reviews, systematic reviews and emerging formats. *Medwave* 2018;18(7): e7354 doi: 10.5867/medwave.2018.07.7354
  - FUNG, SM, CHANG, DY, PATEL-ROMERO, R. Encuesta sobre las preferencias de los profesionales de la salud por la información médica: conocimientos colectivos para influir en la atención al paciente. *Ther Innov Regul Sci* 50, 569–576 (2016). [doi.org/10.1177/2168479016641719](https://doi.org/10.1177/2168479016641719)
-

- 
- FUNG, SM, SUD, C. & SUCHODOLSKI, M. Encuesta a clientes que solicitan información médica: preferencias y necesidades de información de los pacientes y los profesionales de la salud para respaldar las decisiones de tratamiento. *Ther Innov Regul Sci* 54, 75–84 (2020). doi.org/10.1007/s43441-019-00031-3
  - GARISH J, RAJANDEEP K, HARPREET K. Biomarkers in Cancer. *International Research Journal of Pharmaceutical and Biosciences*. 2016. ISSN: 2394 – 5826
  - GIFFIN, SA, SHAH, R., SOLOFF, A. Estudio de referencia de la colaboración farmacéutica para la información médica transparente (phactMI): tendencias, impulsores, factores de éxito y valor de la globalización en la información médica. *Ther Innov Regul Sci* 53, 332–339 (2019). <https://doi.org/10.1177/2168479018779920>
  - GÓMEZ CÓRDOBA AI, LATORRE SANTOS C, NEL CARREÑO J. Dilemas éticos en las relaciones entre la industria farmacéutica y los profesionales de la salud. *Persona y Bioética* [en línea]. 2007, 11(28), 23-38. ISSN: 0123-3122. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=83211103>
  - GOTTLIEB, J., OUDEYER, PY., LOPES, M., BARANES, A. Information-seeking, curiosity, and attention: computational and neural mechanisms. *Trends Cogn Sci*. 2013;17(11):585–593. doi:10.1016/j.tics.2013.09.001
  - GUILLOT, P., FUNG, SM Pharmaceutical Medical Information Contact Centers: Results of Three Benchmarking Surveys. *Ther Innov Regul Sci* 44, 569–579 (2010). doi.org/10.1177/009286151004400504
  - JOSHI, G., KAUR, R., Y KAUR, H. Biomarkers in cancer. DOI:10.4137/bic. Corpus ID: 42891570 (2016).
  - HIGGINS JPT, THOMASJ, CHANDLER J, CUMPSTON M, LI T, PAGE MJ, WELCH VA, (editores). *Manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones versión 6.0* (actualizado en julio de 2019). Cochrane, 2019. Disponible en [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)
  - HOPKINS F, GALLIGHER C, LEVINE A. Medical affairs and drug information practices within the pharmaceutical industry: Results of a benchmarking survey. *Drug Inform J*. 1999;33:69–85.

- 
- HRISTOSKOVA, S., MILLIGAN, J., DE WIT, J. Principles and Considerations for Responsible Sharing of Safety Information Via the Medical Information Channel. *Ther Innov Regul Sci* 54, 939–946 (2020). doi.org/10.1007/s43441-019-00110-5
  - Documento electrónico: INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME). GBD Compare Data Visualization. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2020. Disponible en <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>.
  - JACSÓ P. “Google Scholar: the pros and the cons”. Online information review, 2005b, v. 29, n. 2, pp. 208-214. <http://www.jacso.info/PDFs/jacso-google-scholar-pros-and-cons.pdf>
  - JAMES, W. 1983 Talks to teachers on psychology and to students on some of life's ideals (Vol. 12). Harvard University Press.
  - KATZ, J. (1995). Salud, innovación tecnológica y marco regulatorio: Un comentario sobre el informe del Banco Mundial «Invertir en Salud», en: *Desarrollo Económico*. 35: 309-316.
  - KIDD, C., HAYDEN, BY. The Psychology and Neuroscience of Curiosity. *Neuron*. 2015;88(3):449–460. doi: 10.1016/j.neuron.2015.09.010
  - KITCHENHAM B. Pautas para realizar revisiones sistemáticas de literatura en ingeniería de software, versión 2.3. Informe técnico de EBSE EBSE-2007-01, Keele University y University of Durham.
  - LEE, K. R. Impacts of Information Technology on Society in the new Century. *Business and management*, 2002, vol. 5, no 6, p. 46-55.
  - LIBERATI A, ALTMAN DG, TETZLAFF J. La declaración PRISMA para informar revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios que evalúan las intervenciones de atención médica: explicación y elaboración. *PLoS Med*. 2009; 6 (7): e1000100. doi: 10.1371 / journal.pmed.1000100
  - OECHSLE K, HARTMANN M, BRENNER W, VENZ S, WEISSBACH L, FRANZIUS C, KLIESCH S, MUELLER S, KREGGE S, HEICAPPELL R, BARES R, BOKEMEYER C, DE WIT M; German Multicenter Positron Emission Tomography Study Group. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study

- 
- group. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 20;26(36):5930-5. doi: 10.1200/JCO.2008.17.1157. Epub 2008 Nov 17. PMID: 19018083.
- McKENZIE JE, CLARKE MJ, CHANDLER J. Why do we need evidence-based methods in Cochrane? *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 7: ED000102.
  - MANN K. Tumor markers in testicular cancer [Tumormarker beim Hodenkarzinom]. *Urologe A*. 1990 Mar;29(2):77-86. PMID: 2158684. Mar 1990.
  - MANTEROLA C., ASTUDILLO P., ARIAS E., CLAROS N. y GRUPO MINCIR, Revisiones sistemáticas de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. *En Cir Esp* 2013; 91(3):149-155.
  - MAYR P, WALTER AK. “An exploratory study of Google Scholar”. *Online information review*, 2007, v. 31, n. 6, pp. 814-830. 1
  - Documento electrónico: MEDLINE Fact Sheet. Disponible en <http://nlm.nih.gov/pubs/factsheets/medline.html>
  - MOHER D, COOK DJ, EASTWOOD S, OLKIN I, RENNIE D, para el grupo QUOROM (1999) Mejora de la calidad de los informes de metaanálisis de ensayos controlados aleatorios: la declaración QUOROM. *Lancet* 354: 1896-1900.
  - MOHER D, SIMERA I, SCHULZ KF, HOEY J, ALTMAN DG. Helping editors, peer reviewers and authors improve the clarity, completeness and transparency of reporting health research. *BMC Med*. 2008; 6:13. Published 2008 Jun 16. doi:10.1186/1741-7015-6-13
  - MOHER D, TETZLAFF J, TRICCO AC, SAMPSON M, ALTMAN DG. Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLoS Med*. 2007;4(3):e78. doi:10.1371/journal.pmed.0040078
  - PATEL M, JINDIA L, FUNG S, KADOWAKI R, MARASIGAN K. Pharma collaboration for transparent medical information (phactMI) benchmark study: Trends, drivers, and value of product support activities, key performance indicators, and other medical information services: Insights from a survey of 27 US pharmaceutical medical information departments. *Ther Innov Regul Sci*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s4344-1-020-00162-y>.
  - RESEARCH ADVOCACY NETWORK. Biomarkers in Cancer: an introductory guide for advocates. Disponible en <https://researchadvocacy.org/advocate-institute>



- 
- RICHARDSON WS, WILSON MC, NISHIKAWA J, HAYWARD, R. The well-built clinical question: A key to evidence-based decisions. *ACP journal club* 1995; 123: A12-13.
  - Documento electrónico: RODRÍGUEZ-SEDANO, FJ. Uso de herramienta on-line Parsifal para la elaboración de una revisión sistemática de la literatura (SLR). Zenodo (2019). Disponible en <https://zenodo.org/record/2603914#.YZRgz1XMLcs>  
<https://doi.org/10.5281/zenodo.2603914>.
  - SHAH, I., JANAJREH, I. & FUNG, SM Prácticas de información médica en la industria farmacéutica: ¿Qué podemos aprender de las encuestas de evaluación comparativa? *Ther Innov Regul Sci* 54, 1259-1262 (2020). <https://doi.org/10.1007/s43441-020-00226-z>
  - UMAN, L. S. Systematic reviews and meta-analyses. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2011, vol. 20, no 1, p. 57.
  - VAN AGTHOVEN T, EIJKENBOOM WMH, LOOIJENGA LHJ. microRNA-371a-3p as informative biomarker for the follow-up of testicular germ cell cancer patients. *Cell Oncol (Dordr)*. 2017; 40:379–88. [doi.org/10.1007/s13402-017-0333-9](https://doi.org/10.1007/s13402-017-0333-9) PMID:28612337
  - World Health Organization & International Programme on Chemical Safety. (2001). Biomarkers in risk assessment: validity and validation. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42363>
  - ZARIN DA, TSE T, WILLIAMS RJ, CARR S. Informes de ensayos en ClinicalTrials.gov: la regla final. *N Engl J Med*. 17 de noviembre de 2016; 375 (20): 1998-2004. doi: 10.1056/NEJMSr1611785. Publicación electrónica del 16 de septiembre de 2016 PMID: 27635471; PMCID: PMC5225905.
  - ZHAO XY, GAO YL, LI DF, LIU HC, ZHU RF, ZHU CT. Diagnostic performance of microRNAs in testicular germ cell tumors: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(15):19657-19677. doi:10.18632/aging.203376
  - <https://clinicaltrials.gov/>
  - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
  - <https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>
  - <https://www.cochranelibrary.com/es/central/central-creation>
  - <https://www.sciencedirect.com/>
  - <https://es.wikipedia.org/wiki/ResearchGate>

- <http://www.healthdata.org/gbd/2019>
- <https://parsif.al/>
- <http://www.prisma-statement.org/Default.aspx>

## **10. Anexos**

## 10.1. Anexo I: Revisión Sistemática – versión pre-publicación

Revisión Sistemática

### **Sensibilidad de Biomarcadores pronósticos y/o predictivos en cáncer testicular de células germinales**

**Autor:** Naiquén Herrera<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Estudiante de la Licenciatura en Biotecnología, UADE, Buenos Aires, Argentina.

**Cita:** Herrera N. Sensibilidad de Biomarcadores pronósticos y/o predictivos en cáncer testicular de células germinales. Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas.

**Persona de Contacto:** *Naiquén NH Herrera*

#### **Fechas**

Actualización: 26 Julio 2020

Fecha de búsquedas: 21 mayo 2019

Próximo paso: 31 diciembre 2020

Primer protocolo publicado: NA

Revisión publicada: NA

Última vez citada: NA

## **Resumen**

### **Antecedentes**

Los marcadores más utilizados actualmente como primera aproximación al cáncer testicular de células germinales, son b-HCG, AFP y LDH. Éstos solo muestran un 60% de precisión, por lo que es de vital importancia descubrir nuevos biomarcadores con mejores porcentajes. Basados en esos tres factores, los pacientes pueden ser clasificados en grupos de riesgo bueno, intermedio y malo, siendo una tasa de supervivencia a 2 años de 51, 27 y 5% respectivamente. Si bien, hoy en día estos marcadores ofrecen resultados, es de vital importancia continuar investigando nuevos marcadores, que permitan identificar la patología y dar un pronóstico para el paciente, así como

también, ser predictivos frente a determinados tratamientos.

### **Objetivos**

El objetivo de esta revisión es aclarar si los marcadores estudiados son lo suficientemente sensibles en este tipo de cáncer, y su potencial pronóstico o predictivo.

### **Conclusión del Autor**

En conclusión, es necesario continuar invirtiendo en investigaciones, particularmente aquellas que estudian miARNs, que prometan nuevos descubrimientos sobre los biomarcadores, una herramienta sin precio a la hora de detectar, diagnosticar, tratar y predecir la enfermedad.

## Antecedentes

El cáncer testicular de células germinales (TGCT, por sus siglas en inglés) es una de las enfermedades más frecuentes en hombres jóvenes, afectando a 1 de cada 250 individuos, aumentando esta proporción en las últimas décadas. Tanto los factores genéticos como los ambientales, contribuyen al desarrollo del cáncer testicular, y si bien no hay consenso entre la edad promedio exacta en el diagnóstico, suele ser entre los 20 y 40 años (Sestakova *et al.*, 2016).

La introducción de esquemas de tratamiento en base a quimioterapia de cisplatino, contribuyó al tratamiento de TGCT, incluso en estadios metastásicos, convirtiéndolo en un tipo de cáncer en el paradigma de enfermedades curables. Relativo a otros tipos de tumores en adultos, TGCT es altamente sensible a los tratamientos citotóxicos, por lo que el 80% (Bokemeyer *et al.*, 2002) de los pacientes responden a la quimioterapia basada en cisplatino, seguido de una resección en caso de lesiones residuales (Terbuch *et al.*, 2018). Sin embargo, entre un 20% y 50% de los pacientes no superan la enfermedad, ya que, con metástasis extensas, tienen un pronóstico de mediano a malo, por lo que eventualmente morirán de esta enfermedad. (Koster *et al.*, 2010).

Se ha avanzado en nuestra comprensión de la enfermedad, desde la descripción inicial del carcinoma *in situ* de los testículos en 1972 (ahora conocida como neoplasia de células germinales *in situ*, un tipo celular que constituye los seminomas), lo que ha llevado a mejores opciones de tratamiento. La edad promedio, al momento de realizarse el diagnóstico de cáncer testicular, es de aproximadamente 33 años. Esta enfermedad afecta, principalmente, a los hombres jóvenes y de mediana edad, aunque alrededor de 6% de los casos ocurre en niños y adolescentes, y alrededor de 8% ocurre en hombres mayores de 55 años. La combinación de cirugía y quimioterapia basada en cisplatino, ha dado como resultado una tasa de curación mayor al 90% aunque algunos pacientes entre el 10 -15% se vuelven resistentes a la quimioterapia, o sufren recaídas después de una primera línea de tratamiento, y entre un 3% y 5% mueren (Fankhauser *et al.*, 2018). Este bajo porcentaje de muertes puede ser motivo por el cual no es foco en investigación, del orden de cáncer de pulmón o mama, pero sí se mantiene el interés en su estudio.

Basados en la histología, la biología y las diferencias clínicas de los tumores, pueden ser divididos en benignos y malignos. Estos a su vez se diferencian entre seminomas (SGC) con subclasificaciones en clásicos y espermatocítico; no seminomas (NSGC), clasificándose en carcinoma embrional, tumor de saco vitelino, coriocarcinoma, teratoma maduro o inmaduro; y finalmente, en aquellos casos en que contengan células de ambos tipos, se consideran mixtos y, a fines de tratamiento, no seminomatosos.

Para diferenciar cada tipo de tumor, es esencial un examen microscópico, morfológico e inmunohistoquímico. Los marcadores más utilizados son *B-human chorionic gonadotropin* (b-HCG), *alfa-fetoprotein* (AFP) y *lactate deshidrogenase* (LDH), por excelencia. Estos, por otro lado, solo muestran un 60% de precisión (Dieckmann *et al.*, 2012), y no predicen si el paciente tendrá una recaída (Chovanec *et al.*, 2018,) por lo que es de vital importancia descubrir nuevos biomarcadores con mejores porcentajes. Incluso, solo en el 20% de los pacientes con seminomas puros, es útil la medición de HCG. Estos tres marcadores se usan habitualmente como el primer esquema de diagnóstico para TGCT (Anheuser *et al.*, 2017).

Basados en estos tres factores, los pacientes pueden ser clasificados en grupos de riesgo bueno, intermedio y malo, siendo una tasa de supervivencia a 2 años de 51, 27 y 5% respectivamente (Bokemeyer *et al.*, 2002). Si bien, hoy en día, estos marcadores ofrecen resultados, es de vital importancia continuar investigando nuevos marcadores que permitan identificar la patología y dar un pronóstico para el paciente, así como también ser predictivos frente a determinados tratamientos.

## Objetivos

El objetivo de esta revisión es aclarar si los marcadores estudiados actualmente son lo suficientemente sensibles en este tipo de cáncer, y su potencial pronóstico o predictivo, dando respuesta a la pregunta de interés ¿son lo suficientemente sensibles los biomarcadores predictivos y/o pronósticos en cáncer testicular de células germinales?

Elaborar una revisión narrativa, comparando la sensibilidad de los marcadores pronósticos y/o predictivos en TGCC en estudio, a fin de evaluar su potencialidad y establecer el marcador óptimo, si lo hubiera.

## Métodos

Utilizando el protocolo de la Colaboración Cochrane (Cochrane 2011) como base, y artículos referentes a la creación de una revisión sistemática (Ferreira *et al.*, 2011; Manterola *et al.*, 2011; Uman *et al.*, 2011), se realizaron 5 pasos a seguir, hasta la finalización de esta revisión.

1) Definición de la pregunta de interés. Se tomó como punto de debate en la medicina a dar respuesta, la incógnita de los estudios Mann 1990, Dieckmann *et al.*, 2012 y luego Zhao *et al.*, 2021, que establecen que el cáncer testicular y los biomarcadores conforman efectivamente un punto de conflicto en la medicina actual; siendo biomarcadores poco sensibles. Se determinaron los criterios de inclusión y exclusión de los *papers* a ser incluidos en la revisión y se aplicó el método PICO, para establecer la pregunta principal a dar respuesta:

**¿Son los biomarcadores predictivos y/o pronósticos, en cáncer testicular de células germinales lo suficientemente sensibles?**

2) Búsqueda, identificación y selección de los estudios primarios. Se utilizó una primera estrategia tentativa en PubMed, utilizando operadores booleanos, ya que todas las bases utilizadas funcionan con esta lógica o similar (ScienceDirect); y se fue modificando, para obtener un mayor enfoque de los resultados. La estrategia más certera se utilizó en las demás bases de datos, adaptando los operadores según cada algoritmo. Por cada base de datos, se extrajo un archivo de texto (txt o xml) con la lista de citas resultante de cada búsqueda.

Luego, para la Selección de artículos se utilizó la herramienta Covidence. Se cargaron las listas de citas obtenidas, para su elección por título y *abstract* en una primera ronda de selección. Se realizó una segunda ronda por criterios de exclusión en el texto completo.

Se obtuvieron los textos completos de los artículos, mediante descarga gratuita disponible o contacto directo con el investigador. Así mismo, se solicitaron a través de intermediarios, como el área de *Medical Information*, o similares, de diferentes compañías farmacéuticas o de investigación con acceso a éstos.

3) Extracción de datos. Los datos se extrajeron utilizando una plantilla de extracción de datos que la herramienta permite personalizar. Estos datos permiten el análisis y visualización de la información en un conjunto, útil para el análisis de la información y de uso estadístico, si la revisión fuera cuantitativa. La información acerca del estudio, incluidos los detalles de los participantes, los biomarcadores, los resultados y las conclusiones, fue extraída de manera manual, en cada artículo.

4) Hallazgos y presentación de resultados. Con los datos obtenidos, se realizó un análisis en función a la pregunta original, reagrupando los datos de cada artículo.

Se realizaron dos tablas según la mala o buena prognosis de cada biomarcador, además del comparador utilizado y el estadio de la enfermedad cuándo se tomó la muestra. Esto se realizó con el fin de obtener de manera resumida, la información relevante para responder a la pregunta incógnita.

5) Conclusiones. Se realizó una conclusión para dar respuesta a la incógnita inicial, en base a los resultados obtenidos y con la finalidad de dar apoyo a la toma de decisiones médicas, basadas en evidencia.

## Criterios de inclusión y exclusión para esta revisión

### Inclusión:

- Cáncer testicular de células germinales como enfermedad primaria.
- Biomarcadores predictivos o pronósticos, antes, durante o después del tratamiento.
- Comparación con ausencia u otros biomarcadores.
- Idioma inglés o español.
- Pacientes masculinos adultos (mayores 18 años), en todas las cohortes, durante todo el estudio.

### Exclusión:

- Cualquier otro tipo de cáncer o patología como enfermedad principal.
- Pacientes femeninos.
- Estudios pre-clínicos en animales.
- Estudios de diagnóstico.
- Estudios para la optimización de métodos o tratamiento.
- Enfoque en otro aspecto de la enfermedad (incidencia, presentación de casos).
- Idioma que no sea inglés o español.

## Métodos de búsqueda y detección de artículos

La estrategia base se desarrolló tras sucesivos intentos en PubMed, hasta conseguir una estrategia lo suficientemente enfocada.

**(((prognostic OR predictive) AND (biomarkers OR factor))) AND (sensitive OR specific)) AND ((testicular germ cell) AND (cancer OR neoplasm OR carcinoma OR tumor))**

**PubMed:** Fue la base de datos de referencia, para la búsqueda sobre cáncer testicular y biomarcadores, así como para la determinación de una estrategia de búsqueda. ScienceDirect, ResearchGate y Google Scholar fueron las demás bases de datos para la búsqueda de artículos.

**Covidence:** Se utilizó como soporte informático para la carga de las listas de citas obtenidas en la búsqueda de artículos; para la selección de artículos por título, *abstract* y texto completo; para la extracción de datos mediante una tablilla personalizada (*Data Collection*, recolección de datos) y para la generación de una tabla de datos.

## Recolección de datos

La siguiente tabla indica la planilla personalizada, utilizada para los datos relevantes extraídos. Esta tabla se diseñó en Covidence, en base al objetivo de la revisión: *establecer si los biomarcadores predictivos y/o pronósticos en cáncer testicular de células germinales, son lo suficientemente sensibles.*

La información sobre el artículo, pacientes y enfermedad primaria fueron los utilizados para seleccionar los artículos, en pasos previos. Los datos referentes a biomarcadores, resultados y conclusión fueron utilizados para el análisis narrativo (Tabla 1).

Artículo	Tipo
	Año
	Idioma
Pacientes	Edad
	Cantidad
Enfermedad primaria	Tipo de tumor
	Estadío
Biomarcador	Nombre
	Antes tratamiento
	Durante tratamiento
	Después tratamiento
Resultados	Comparación
	Niveles
Conclusiones	Pronóstico
	Predictivo
Tabla 1. Plantilla de extracción de datos	

## Resultados

Por cada base de datos, se extrajo un archivo de texto (txt o xml) con la lista de citas resultante de cada búsqueda, y se subieron a Covidence para eliminar automáticamente las citas duplicadas, resultando 137 duplicados excluidos. Se eliminaron en la primera ronda de selección por título y *abstract*, los artículos que no cumplieran criterios de inclusión primero, y los de exclusión después, descartando un total de 110 estudios irrelevantes.

Se obtuvieron los textos completos de los artículos resultantes y se cargaron en la plataforma, a su cita correspondiente. Se fueron seleccionando o descartando con los mismos criterios, aplicados al texto completo. En esta ronda, se eliminaron 126 artículos, incluyendo también las citas cuyo artículo completo no pudo obtenerse. A partir de este punto, se trabajó con los artículos seleccionados, un total de 29 artículos.

De los 29 artículos analizados, el 100% estaba en idioma inglés, el 89% eran estudios clínicos de prevalencia y sólo el 65% indicaban la edad particular de los pacientes. La enfermedad primaria fue tumor de células germinales, y solo se especificó el tipo de tumor en 6 estudios (3 no seminoma, 1 seminoma y 2 neoplasias).



En las tablas 2 y 3, se resume la información de los biomarcadores, los niveles medidos y la prognosis/predictividad de cada uno. Al ser el fin de esta información una revisión narrativa, no se tomaron datos numéricos, sino que se plasmó como dato relativo según el momento del tratamiento en que fue tomada la muestra, en relación con el comparador.

Tabla 2: Pronóstico Negativo					
Marcador	Comparador	Muestra en Tratamiento			Nota
		Antes	Durante	después	
O C T 4	PLAP			mayor	indicador de IGCN, mal pronóstico
Daño ADN	Niveles después del tratamiento	mayor			mal pronóstico
Antígenos	Pacientes que responder al tratamiento			mayor	genera resistencia al tratamiento, predictivo
hMSH2	Tejido normal			menor	recurrencia, mal pronóstico
n-glicanos	LDH, AFP, HCG	mayor			mal pronóstico
Promotores metilados de MGMT y CALC	Outcome del paciente	mayor	mayor		recurrencia y mal pronóstico
mir-37a-3p	LDH, AFP, HCG		mayor	mayor	enfermedad viable
mRNA de HCG y AFP	Pacientes sanos	mayor	mayor		detección de células circulantes
IGF-1 e IGFBP-3	Pacientes sanos	comparable			se asocia a riesgo de seminoma, mal pronóstico
CA IX	Tejido normal	mayor			mal pronóstico
E Rb	Tejido normal			menor	enfermedad viable
metilación de RASSF1A	nivel de hipermetilación de otros genes	mayor			Desarrolla NSGCT pasando por SEM, mal pronóstico
RMB3	LDH, AFP, HCG, tejido normal			mayor	aunque bajos niveles indica fallo de quimio, predictivo
Branchyury	Tejido normal	mayor			mal pronóstico
FBN-1	Tejido normal	mayor			mal pronóstico
NLR	Niveles antes del tratamiento			mayor	enfermedad viable, aunque no informa pronóstico
mtDNA-79 y mtDNA-220	Pacientes sanos, LDH AFP, BHCG	mayor			Enfermedad viable, valor diagnóstico
PET F18 FEG	LDH, AFP, BHCG		mayor		mal pronóstico
LDH	Niveles en recurrencia			mayor	recurrencia, mal pronóstico
bHCG	Pacientes sanos	mayor			muy sensible, mal pronóstico
miR371	LDH, AFP, HCG	mayor		mayor	muy sensible, mal pronóstico

En la tabla 3, se indican aquellos marcadores que respecto a su comparador pronostican un buen avance del tratamiento y la enfermedad.

Marcador	Comparador	Muestra en Tratamiento			Notas
		Antes	Durante	después	
Aberración RET	AFP, HCG			mayor	sensible a sunitinib, predictivo
Daño ADN	Niveles antes del tratamiento			menor	buena sobrevida, pronóstico
cKIT	Niveles en metástasis			menor	no tiene relevancia
Infiltrado inmunológico	niveles de otras células inmunológicas			mayor	buen pronóstico
mir-37a-3p	Otros tipos de cáncer			menor	buen pronóstico
	Pacientes sanos		menor		buen pronóstico
CK 18	LDH, AFP, BHCG	comparable	comparable		bajos niveles indican buen pronóstico
MHL de HCG y AFP	Niveles normales	mayor	mayor		buena sobrevida y PFS, buen pronóstico
Niveles TTN de AFP y HCG	Niveles normales	mayor	mayor		buena sobrevida y PFS, buen pronóstico

Es decir, cada marcador es completamente individual en su medición y la información que ofrece, pero siempre debe ser comparado con la información de otro marcador.

Desde el punto de vista de la sensibilidad, para ser efectivamente pronóstico o predictivo, solo el 39% de los artículos mencionan que el marcador en estudio es lo suficientemente sensible. Sin embargo, se recomienda que siempre se combinen dos o más marcadores, ya que no se puede asegurar un 100% de sensibilidad (Bokemeyer, 2002).

Se observa también que la mayoría -55%- de los biomarcadores son de tipo proteico, con diferentes funciones como receptores o anticuerpos. Un 14% fueron imágenes, niveles de células inmunológicas o moléculas antígenas, y el 33% de los biomarcadores estudiados son de origen genético, ya sea daño al ADN o miARN. El biomarcador miR-37a-3p mostró explícitamente una sensibilidad del 60%, que lo posiciona como el biomarcador con mayor potencial en este trabajo.

## Discusión

Puede observarse que la naturaleza de los biomarcadores estudiados es variada, siendo del tipo proteico la más abundante. Esto puede entenderse debido a que, las proteínas, son las biomoléculas con más variedad de funciones celulares y participan activamente en la cascada de señalización celular. Son los principales ejecutores, tanto en células normales como en células enfermas y, por esto, son indicadores fundamentales en la progresión de la enfermedad. Debido a su estudio, y continua utilización, existen diversas técnicas ya establecidas y conocidas, que facilitan su medición (Electroforesis 2D (DIGE), Electroforesis de gel de poliacrilamida (PAGE), ionización, etc.) (Joshi *et al.*, 2016). Lamentablemente, no se logra una precisión lo suficientemente acertada, ya que se observó en la mayoría de los estudios incluidos, se obtiene una sensibilidad menor del 50%. Posiblemente, por los niveles base que existen en todos los tejidos, y en otras patologías. Esto resulta en un marcador cuyas mediciones son relativas al estadio de la enfermedad, tejido, patología y método de medición.

Sin embargo, los biomarcadores de tipo ácido nucleico o genético, particularmente los miARN, son los que mayor potencial presentan, debido a su mayor especificidad. El perfil de miARN, potencialmente, involucra la detección y clasificación del cáncer, la prognosis de la enfermedad, predecir la respuesta al tratamiento e indicar áreas de metástasis (Hurst *et al.*, 2009). Esos marcadores pueden obtenerse de muestras de sangre

periférica, saliva o mucosas, lo que lo hace de fácil acceso para la toma de muestra. Los métodos para su análisis y medición suelen ser conocidos, como la acción reversa de la PCR cuantitativa (RT-qPCR), análisis serial de expresión de genes (SAGE) o microarrays, entre otros (Velculescu *et al.*, 1995). Es muy específico, llegando a ser la molécula con mayor potencial en este trabajo.

Sin embargo, son moléculas que su potencial pronóstico varía del tejido y el momento en que se toma la muestra, lo que hace que se deba medir de manera bastante específica.

En este trabajo, no se encontraron biomarcadores que sean completamente exclusivos de TGCT, así como de ningún otro tipo de cáncer, a excepción de las imágenes. La desventaja de éstas es que sólo detectan masas relativamente grandes de tejido, y suelen asociarse con estadios avanzados o difíciles de tratar. El resto de los marcadores, presentan niveles basales en tejido o pacientes sanos, lo que nos indica que siempre deben ser comparados, ya que ningún biomarcador hasta el momento presenta 100% de certeza (Bokemeyer, 2002). Las comparaciones pueden ser, bien con niveles de sí mismo en diferentes momentos durante la enfermedad, o bien con otro biomarcador conocido, utilizado en la detección de cáncer testicular, como LDH, también utilizado en la detección de linfomas o leucemias, AFP también en cáncer de hígado, o HCG elevada también en coriocarcinomas.

Es de notable distinción el potencial de los miARN, ya que fue el biomarcador que se estudió en más de un artículo y mostró información, tanto para un pronóstico pobre como un buen pronóstico (Spiekermann *et al.*, 2015, Terbuch *et al.*, 2018, Nappi *et al.*, 2019).

Cada marcador es completamente individual en su medición y la información que ofrece, pero siempre debe ser comparado. Es decir, no se pueden medir todos los biomarcadores partiendo de una sola "muestra madre" y compararlos entre sí, o generar una tabla tipo  $x/y$  que, al completarla con las mediciones obtenidas, la combinación de biomarcadores nos ofrezca una visión predictiva o pronóstica en su totalidad.

Deben ser medidos de manera individual cada uno, y luego comparados para ir modificando el tratamiento durante el transcurso de la enfermedad. Esto implica más trabajo, recursos y sobretodo tiempo invertidos, que pueden ser cruciales para ofrecer una solución lo suficientemente rápida para el paciente.

Los biomarcadores de tipo MicroARNs son los que mayor potencial presentan, particularmente miARN-371a-3p, desde la toma de muestra hasta la prognosis. Este biomarcador puede conducir a buena prognosis y predictividad, si se presenta con niveles descendientes durante o después del tratamiento. Es de interés continuar las investigaciones con esta molécula.

En conclusión, es evidente que los avances en el estudio de los biomarcadores nos permiten descubrir, cada vez más, marcadores con mejor potencial, no solo en cáncer testicular de células germinales, si no en diferentes tipos de cáncer. Es necesario continuar invirtiendo en investigaciones, particularmente aquellas que estudian miARNs, que prometan nuevos descubrimientos sobre los biomarcadores, a la hora de detectar, diagnosticar, tratar y predecir la enfermedad.

## Declaración de Interés

La autora declara no tener conflictos de interés.

## Bibliografía

### **Estudios incluidos en la Revisión**

Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Oechsle K, Dohmen BM, Pfannenber A, Claussen CD, *et al.*, *Early prediction of treatment response to high-dose salvage chemotherapy in patients with relapsed germ cell cancer using [(18)F] FDG PET*. 2002; 86(4):506-11.

Chia Victoria M, Quraishi Sabah M, Graubard Barry I, Rubertone Mark V, Erickson Ralph L, Stanczyk Frank Z, *et al.*, *Insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor-binding protein 3, and testicular germ-cell tumor risk*. 2008;167(12):1438-45.

Cierna Z, Mego M, Jurisica I, Machalekova K, Chovanec M, Miskovska V, *et al.*, *Fibrillin-1 (FBN-1) a new marker of germ cell neoplasia in situ*. 2016; 16:597-.

da Silva Martinelli Camila Maria, van Helvoort Lengert André, Cárcano Flavio Mavignier, Silva Eduardo Caetano Albino, Brait Mariana, Lopes Luiz Fernando, *et al.*, *MGMT and CALCA promoter methylation are associated with poor prognosis in testicular germ cell tumor patients*. 2017;8(31):50608-.

de Haas EC, di Pietro A, Simpson KL, Meijer C, Suurmeijer AJ, Lancashire LJ, *et al.*, *Clinical evaluation of M30 and M65 ELISA cell death assays as circulating biomarkers in a drug-sensitive tumor, testicular cancer*. 2008;10(10):1041-8.

Ellinger J, Albers P, Müller SC, von Ruecker A, Bastian PJ. *Circulating mitochondrial DNA in the serum of patients with testicular germ cell cancer as a novel noninvasive diagnostic biomarker*. 2009; 104(1):48-52.

Fizazi K, Culine S, Kramar A, Amato RJ, Bouzy J, Chen I, *et al.*, *Early predicted time to normalization of tumor*

*markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors*. 2004;22(19):3868-76.

Gerl A, Lamerz R, Clemm C, Mann K, Hartenstein R, Wilmanns W. *Does serum tumor marker half-life complement pretreatment risk stratification in metastatic nonseminomatous germ cell tumors?* 1996;2(9):1565-70.

Hautkappe Andreas LA, Lu Mengji, Mueller Hendrik, Bex Axel, Harstrick Andreas, Roggendorf Michael, *et al.*, *Detection of germ-cell tumor cells in the peripheral blood by nested reverse transcription-polymerase chain reaction for  $\beta$ -fetoprotein-messenger RNA and  $\beta$  human chorionic gonadotropin-messenger RNA*. 2000;60(12):3170-4.

Honorio Sofia, Agathangelou Angelo, Wernert Nicolas, Rothe Marcus, Maher Eamonn R, Latif Farida. *Frequent epigenetic inactivation of the RASSF1A tumour suppressor gene in testicular tumours and distinct methylation profiles of seminoma and nonseminoma testicular germ cell tumours*. 2003;22(3):461-6.

Ilktac A, Dogan B, Ersoz C, Akcay M, Akbulut H. *The relationship of neutrophil to lymphocyte ratio with testicular cancer*. 46(1):101-7.

Jones Timothy D, Ulbright Thomas M, Eble John N, Cheng Liang. *OCT4: A sensitive and specific biomarker for intratubular germ cell neoplasia of the testis*. 2004;10(24):8544-7.

Kalavska Katarina, Cierna Zuzana, Chovanec Michal, Takacova Martina, Svetlovska Daniela, Miskovska Viera, *et al.*, *Prognostic value of intratumoral carbonic*

*anhydrase IX expression in testicular germ cell tumors.* 2017;13(4):2177-85.

Kollmannsberger C, Mayer F, Pressler H, Koch S, Kanz L, Oosterhuis JW, *et al.*, *Absence of c-KIT and members of the epidermal growth factor receptor family in refractory germ cell cancer.* 2002;95(2):301-8.

Mayer Frank, Stoop Hans, Scheffer George L, Scheper Rik, Oosterhuis J Wolter, Looijenga Leendert HJ, *et al.*, *Molecular determinants of treatment response in human germ cell tumors.* 2003;9(2):767-73.

Mego M, van Agthoven T, Gronesova P, Chovanec M, Miskovska V, Mardiak J, *et al.*, *Clinical utility of plasma miR-371a-3p in germ cell tumors.* 2019;23(2):1128-36.

Nappi L, Thi M, Lum A, Huntsman D, Eigl BJ, Martin C, *et al.*, *Developing a Highly Specific Biomarker for Germ Cell Malignancies: Plasma miR371 Expression Across the Germ Cell Malignancy Spectrum.* 2019;37(33):3090-8.

Takuma N, Shingo H, Tohru Y, Shintaro N, Shinichi Y, Koji M, *et al.*, *Clinical implications of serum N-glycan profiling as a diagnostic and prognostic biomarker in germ-cell tumors.* 2017;6(4):739-48.

Olofsson SE, Nodin B, Gaber A, Eberhard J, Uhlén M, Jirström K, Jerkeman M *et al.*, *Low Rbm3 Protein Expression Correlates with Clinical Stage, Prognostic Index and Increased Risk of Treatment Failure in Testicular Non-Seminomatous Germ Cell Cancer.* 2014;25:iv551.

Pais V, Leav I, Lau KM, Jiang Z, Ho SM, *ET AL.*, *Estrogen receptor- $\beta$  expression in human testicular germ cell tumors.* 2003;9(12):4475-82.

Pinto F, Cárcano FM, da Silva ECA, Vidal DO, Scapulatempo-Neto C, Lopes LF, *et al.*, *Brachyury*

*oncogene is a prognostic factor in high-risk testicular germ cell tumors.* 2018;6(4):597-604.

Sestakova Z, Kalavska K, Hurbanova L, Jurkovicova D, Gursky J, Chovanec M, *et al.*, *The prognostic value of DNA damage level in peripheral blood lymphocytes of chemotherapy-naïve patients with germ cell cancer.* 2016;7(46):75996-.

Siska Peter J, Johnpulle Romany AN, Zhou Alice, Bordeaux Jennifer, Kim Ju Young, Dabbas Bashar, *et al.*, *Deep exploration of the immune infiltrate and outcome prediction in testicular cancer by quantitative multiplexed immunohistochemistry and gene expression profiling.* 2017;6(4):e1305535-.

Spiekermann M, Belge G, Winter N, Ikogho R, Balks T, Bullerdiek J, *et al.*, *MicroRNA miR-371a-3p in serum of patients with germ cell tumours: evaluations for establishing a serum biomarker.* 2015;3(1):78-84.

Strenziok R, Hinz S, Wolf C, Conrad T, Krause H, Miller K, *et al.*, *Surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry: serum protein profiling in seminoma patients.* 2010;28(2):193-7.

Subbiah V, Meric-Bernstam F, Mills GB, Shaw KR, Bailey AM, Rao P, *et al.*, *Next generation sequencing analysis of platinum refractory advanced germ cell tumor sensitive to Sunitinib (Sutent®) a VEGFR2/PDGFR $\beta$ /c-kit/FLT3/RET/CSF1R inhibitor in a phase II trial.* 2014;7:52-.

Terbuch A, Adiprasito JB, Stiegelbauer V, Seles M, Klec C, Pichler GP, *et al.*, *MiR-371a-3p serum levels are increased in recurrence of testicular germ cell tumor patients.* 2018;19(10):3130-.

Velasco A, Corvalan A, Wistuba I, Riquelme E, Chuaqui R, Majerson A, *et al.*, *Mismatch repair expression in*

*testicular cancer predicts recurrence and survival.*  
2008;122(8):1774-7.

### **Referencias Adicionales**

Anheuser P, Radtke A, Wülfing C, Kranz J, Belge G, Dieckmann K-P. *Serum Levels of MicroRNA371a-3p: A Highly Sensitive Tool for Diagnosing and Staging Testicular Germ Cell Tumours: A Clinical Case Series.* Urol Int 2017;99(1):98-103.

Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de intervenciones, versión 5.1.0] [Protocol]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269> Actualizada en Marzo 2011. [Other: en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269> ]

Dieckmann KP, Spiekermann M, Balks T, Flor I, Löning T, Bullerdiek J, Belge G, *et al.*, *MicroRNAs miR-371-3 in serum as diagnostic tools in the management of testicular germ cell tumours.* *British journal of cancer* 2012;107(10):1754-60. [PubMed: 23059743]

Fankhauser CD, Sander S, Roth L, Gross O, Eberli D, Sulser T, *et al.*, *Systemic inflammatory markers have independent prognostic value in patients with metastatic testicular germ cell tumours undergoing first-line chemotherapy.* *British journal of cancer* 2018;118(6):825-30. [PubMed: 29485982]

Ferreira GI, Urrútia G, Alonso-Coello P. *Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación.* 2011;64(8):688-96.

Venkitaraman R, Johnson B, Huddart RA, Parker CC, Horwich A, Dearnaley DP. *The utility of lactate dehydrogenase in the follow-up of testicular germ cell tumours.* 2007;100(1):30-2.

Hurst DR, Edmonds MD, Welch DR. *Metastamir: the field of metastasis-regulatory microRNA is spreading.* *Cancer Res.* 2009 Oct 1;69(19):7495-8. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-2111. Epub 2009 Sep 22. PMID: 19773429; PMCID: PMC2756311..

Joshi, G., Kaur, R., & Kaur, H. *Biomarkers in cancer.* DOI:10.4137/bic. Corpus ID: 42891570 (2016).

Mann K. *Tumor markers in testicular cancer [Tumormarker beim Hodenkarzinom].* *Urologe A.* 1990 Mar;29(2):77-86. PMID: 2158684. Mar 1990.

Manterola C, Astudillo P, Arias E, Claros N. *Revisiones sistemáticas de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas.* 2013;91(3):149-55.

Uman LS. *Systematic reviews and meta-analyses. Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Academie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent* 2011;20(1):57-9.

Velculescu VE, Zhang L, Vogelstein B, Kinzler KW. *Serial analysis of gene expression.* doi: 10.1126/science.270.5235.484. PMID: 7570003. *Science.* 1995 Oct 20;270(5235):484-7..

Zhao XY, Gao YL, Li DF, Liu HC, Zhu RF, Zhu CT. *Diagnostic performance of microRNAs in testicular germ cell tumors: a systematic review and meta-analysis.* *Aging* 2021;13(15):19657-77. [PubMed: 34343969]

**10.2. Anexo II: Tabla MeSH**

*Medical SubHeadings*, o tabla MeSH, que utiliza la base de datos PubMed. Se utilizan estos términos para referenciar conjuntos o trincar palabras en la estrategia de búsqueda, logrando que la búsqueda se extienda a la familia de esa palabra.

Abbreviati	MeSH Subheading	Abbreviation	MeSH Subheading	Abbreviation	MeSH Subheading
AB	Abnormalities	EC	Economics	PA	Pathology
AD	Administration and Dosage	ED	Education	PK	Pharmacokinetics
AE	Adverse Effects	EM	Embryology	PD	Pharmacology
AG	Agonists	EN	Enzymology	PH	Physiology
AA	Analogs and Derivatives	EP	Epidemiology	PP	Physiopathology
AN	Analysis	ES	Ethics	PO	Poisoning
AH	Anatomy and Histology	EH	Ethnology	PC	Prevention and Control
AI	Antagonists and Inhibitors	ET	Etiology	PX	Psychology
BI	Biosynthesis	GE	Genetics	RE	Radiation Effects
BS	Blood Supply	GD	Growth and Development	RT	Radiotherapy
BL	Blood	HI	History	RH	Rehabilitation
CF	Cerebrospinal Fluid	IM	Immunology	SC	Secondary
CS	Chemical Synthesis	IN	Injuries	ST	Standards
CI	Chemically Induced	IR	Innervation	SN	Statistics and Numerical Data
CH	Chemistry	IS	Instrumentation	SD	Supply and Distribution
CL	Classification	IP	Isolation and Purification	SU	Surgery
CO	Complications	LJ	Legislation and Jurisprudence	TU	Therapeutic Use
CN	Congenital	ME	Metabolism	TH	Therapy
CY	Cytology	MT	Methods	TO	Toxicity
DF	Deficiency	MI	Microbiology	TM	Transmission
DI	Diagnosis	MO	Mortality	TR	Transplantation
DH	Diet Therapy	NU	Nursing	TD	Trends
DG	Diagnostic Imaging	OG	Organization and	UL	Ultrastructure
DE	Drug Effects	PS	Parasitology	UR	Urine
DT	Drug Therapy	PY	Pathogenicity	VE	Veterinary
				VI	Virology

En ellos se puede incluir información que complementa, o profundiza, lo ya expresado en el cuerpo principal del documento, pero que hubiera desviado la atención del lector hacia detalles no demasiado relevantes, de haber sido incluida directamente en él. Esta opción debe ser usada con buen criterio, a los efectos de no agregar porque sí información no relevante, y siempre recordando que el cuerpo principal del informe debe ser auto contenido, en el sentido de que pueda ser entendido, sin necesidad de recurrir a la lectura de los anexos.

### 10.3. Anexo III: Metodología de las herramientas

#### Parsifal

Sección: *Review*. Se indica el título y una breve descripción.



*Parsifal* Blog About Help Naiquén | ⚙️ 🔄

## Create a new review

**Title**

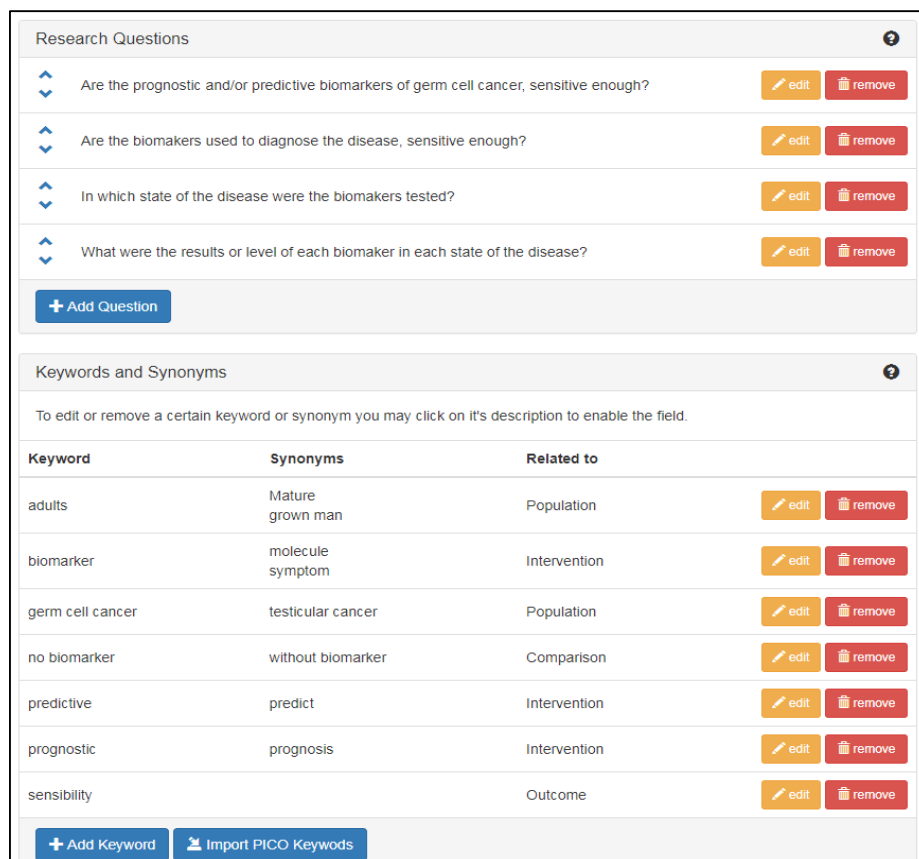
Biomarcadores pronósticos y/o predictivos en cáncer testicular de células germinales

**Description**

Se descubrió que uno de los desafíos de los biomarcadores es la sensibilidad y especificidad. En la Guía Introductoria para Partidarios de biomarcadores en Cáncer, se detalla que es difícil encontrar un biomarcador específico, por lo que se tratará de dilucidar si los marcadores existentes en cáncer testicular de células germinales son lo suficientemente sensibles.

Try to keep it short, max 500 characters :)

Create review Cancel



**Research Questions** ?

- Are the prognostic and/or predictive biomarkers of germ cell cancer, sensitive enough? edit remove
- Are the biomakers used to diagnose the disease, sensitive enough? edit remove
- In which state of the disease were the biomakers tested? edit remove
- What were the results or level of each biomaker in each state of the disease? edit remove

+ Add Question

**Keywords and Synonyms** ?

To edit or remove a certain keyword or synonym you may click on it's description to enable the field.

Keyword	Synonyms	Related to	
adults	Mature grown man	Population	<span>edit</span> <span>remove</span>
biomarker	molecule symptom	Intervention	<span>edit</span> <span>remove</span>
germ cell cancer	testicular cancer	Population	<span>edit</span> <span>remove</span>
no biomarker	without biomarker	Comparison	<span>edit</span> <span>remove</span>
predictive	predict	Intervention	<span>edit</span> <span>remove</span>
prognostic	prognosis	Intervention	<span>edit</span> <span>remove</span>
sensibility		Outcome	<span>edit</span> <span>remove</span>

+ Add Keyword 📄 Import PICO Keywords



Sección: *Planning*. Se indican los objetivos, la pregunta PICO, la estrategia de búsqueda, los criterios de selección y las bases de datos a utilizar.

*Parsifal* Blog About Help Naiquén [Settings] [Share]

Naiquén / Biomarcadores pronósticos y/o predictivos en cáncer testicular de células germinales [Review settings]

Review **Planning** Conducting Reporting

Protocol **Quality Assessment Checklist** Data Extraction Form

Protocol

Objectives

PICOC

Research Questions

Keywords and Synonyms

Search String

Sources

Selection Criteria

**Objectives**

Identificar los marcadores predictivos o pronósticos en GCT en estudio. Evaluar su sensibilidad y establecer el marcador óptimo -si lo hubiera-, el estadio de la enfermedad en que debe ser analizado y los beneficios potenciales.

[Save]

**PICOC**

Separate the terms used in the PICOC using commas. This will make possible to save them separately as keywords so we can help you design your search string.

If any of the sections of PICOC doesn't apply to your research, please leave it blank.

**Population**

**Intervention**

**Comparison**

**Outcome**

**Search String**

Use uppercase for boolean operators (**AND**, **OR**), double quotes for composite words and parentheses to logically separate the keywords and synonyms.

((((((prognostic OR predictive) AND (biomarkers OR factor))) AND (sensitive OR specific))) AND (((testicular germ cell) AND (cancer OR neoplasm OR carcinoma OR tumour)))

[Save] **Suggested Search String**

---

**Sources**

Name	URL	
Google Scholar	<a href="https://scholar.google.com/">https://scholar.google.com/</a>	[edit] [remove]
Pubmed	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a>	[edit] [remove]
Researchgate	<a href="https://www.researchgate.net/">https://www.researchgate.net/</a>	[edit] [remove]
ScienceDirect	<a href="https://www.sciencedirect.com/">https://www.sciencedirect.com/</a>	[edit] [remove]

[+ Add Source] [Add a Digital Library]

*Parsifal* Blog About Help Naiquén | ⚙️ ↻

Naiquén / Biomarcadores pronósticos y/o predictivos en cáncer testicular de células germinales ⚙️ Review settings

Review Planning Conducting Reporting

Protocol Quality Assessment Checklist Data Extraction Form

Data Extraction Form

Description	Type	Values	
Age	Select One Field	• 18+	<span style="border: 1px solid #007bff; padding: 2px 5px; color: #007bff;">✎ edit</span> <span style="border: 1px solid #007bff; padding: 2px 5px; background-color: #dc3545; color: white;">🗑 remove</span>
Sex	Select Many Field	• Masculine	<span style="border: 1px solid #007bff; padding: 2px 5px; color: #007bff;">✎ edit</span> <span style="border: 1px solid #007bff; padding: 2px 5px; background-color: #dc3545; color: white;">🗑 remove</span>

Biomarker  Available only for **select one** or **select many** fields. ✓ save cancel

+ Add Field

Select...

Select...

Boolean Field

String Field

Float Field

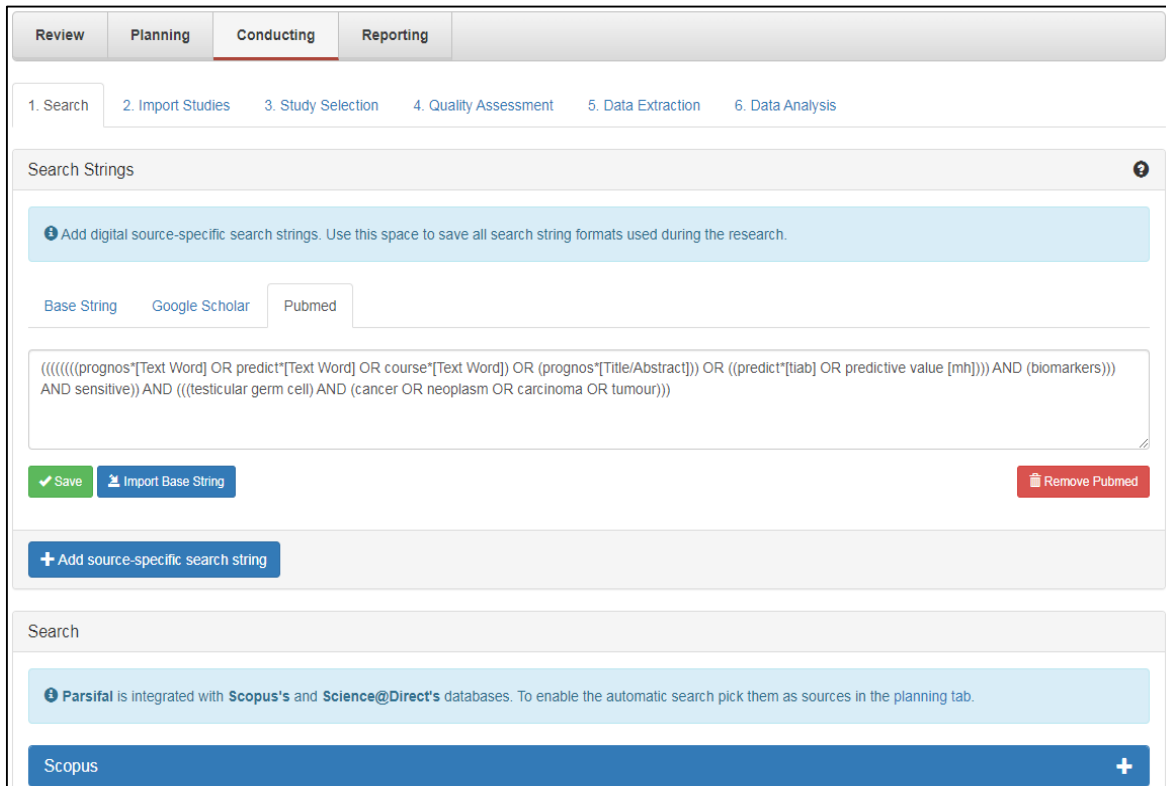
Integer Field

Date Field

Select One Field

Select Many Field

Sección: *Conducting*. Se realiza de manera automática la búsqueda en bases de datos vinculadas exitosamente. Y se cargan aquellas búsquedas realizadas de manera externa, en las bases de datos, en formato bib.



The screenshot shows the 'Conducting' tab in the Parsifal interface. At the top, there are tabs for 'Review', 'Planning', 'Conducting' (selected), and 'Reporting'. Below these are progress steps: 1. Search, 2. Import Studies, 3. Study Selection, 4. Quality Assessment, 5. Data Extraction, and 6. Data Analysis. The main section is titled 'Search Strings' and contains a text area with a complex search string: `(((((((prognos*[Text Word] OR predict*[Text Word] OR course*[Text Word]) OR (prognos*[Title/Abstract])) OR ((predict*[tiab] OR predictive value [mh])) AND (biomarkers))) AND sensitive))) AND (((testicular germ cell) AND (cancer OR neoplasm OR carcinoma OR tumour)))`. Below the text area are buttons for 'Save', 'Import Base String', and 'Remove Pubmed'. A '+ Add source-specific search string' button is also present. The 'Search' section below shows a notification that Parsifal is integrated with Scopus's and Science@Direct's databases, and a 'Scopus' button with a plus sign.



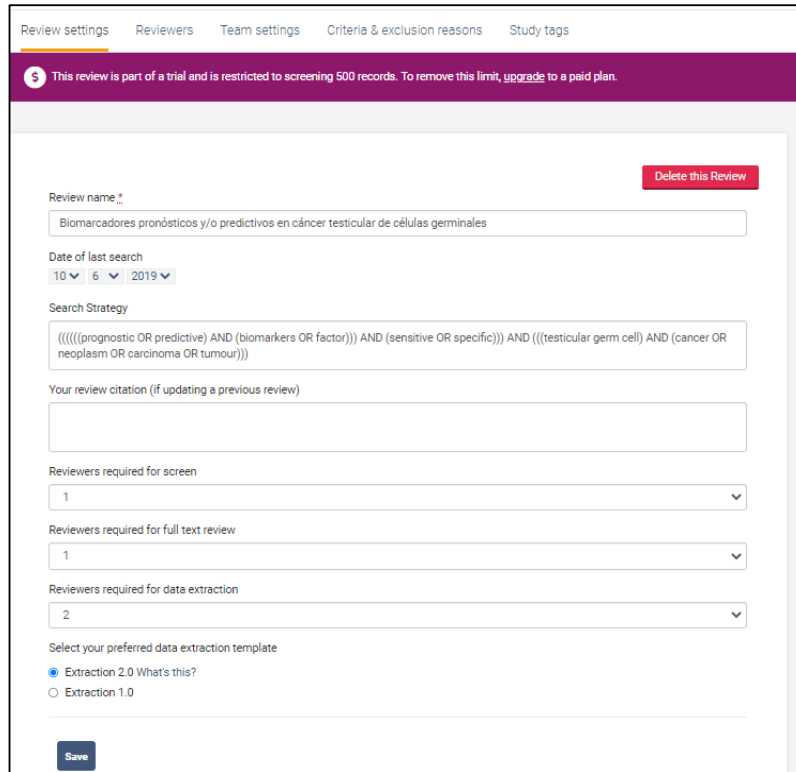
The screenshot shows the 'Import Studies' section of the Parsifal interface. At the top, there are navigation links for 'Blog', 'About', and 'Help', and a user profile 'Naiquén'. The main title is 'Naiquén / Biomarcadores pronósticos y/o predictivos en cáncer testicular de células germinales'. Below this are tabs for 'Review', 'Planning', 'Conducting' (selected), and 'Reporting'. The progress steps are the same as in the previous screenshot. The 'Import Studies' table is shown with the following data:

Source	Imported Studies	Import
Google Scholar	0	Import
Pubmed	0	Import
Researchgate	0	Import
ScienceDirect	0	Import
Scopus	0	Import

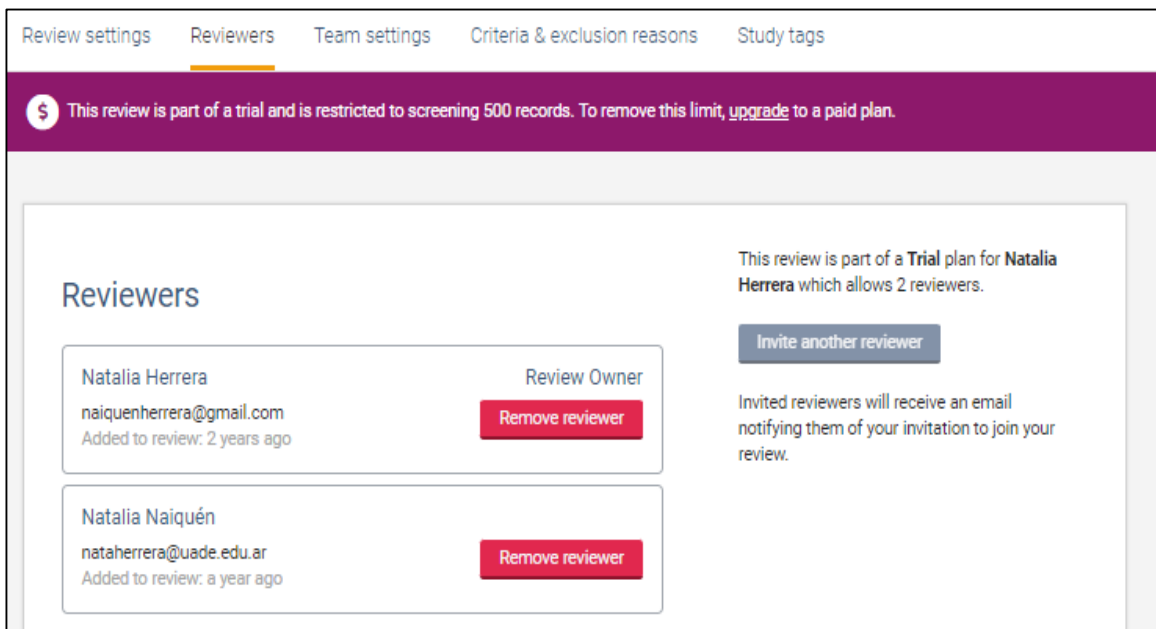
A dropdown menu is open over the 'Import' button for Google Scholar, showing options: 'BibTeX file (.bib, .bibtext)' and 'Paste BibTeX content'.

**Covidence**

Sección: *Settings* o Configuración de la Revisión.



Sección: *Reviewers* o Editores que estarán realizando el trabajo.



Sección: *Criteria & Exclusion Reasons* Criterios de inclusión o exclusión de los estudios.

### Manage criteria for screening and full text review

**Inclusion criteria**

- Cáncer testicular de células germinales como enfermedad primaria de estudio.
- Estudio de biomarcadores o factores predictivos o pronósticos.
- Idioma Inglés o español.
- Diseño del estudio: Investigación transversal, prospectivo, retrospectivo, analítico observacional de cohortes, de intervención aleatoria o no aleatoria.
- Cohorte principal: Pacientes masculinos, sexualmente maduros (desde 16 años). Si hubiera pacientes o muestras de pacientes menores, debe poder separarse la

**Exclusion criteria**

- Cualquier otro cáncer incluido como enfermedad primaria.
- Enfoque en otro aspecto de la enfermedad: diagnóstico, optimización de metodologías, tratamiento.
- Idioma que no sea inglés o español.
- Pacientes, o muestras de pacientes, menores de 16 años incluidos en la cohorte de estudio.
- Que las conclusiones no permitan separar los resultados de cohortes con pacientes o muestras de pacientes menores de 16 años
- Pacientes femeninos

[Save](#)

Índice de la revisión:

Para importar estudios, se clickea en *Import* y abre la siguiente ventana donde se muestran la cantidad de importaciones realizadas y duplicados eliminados.

Biomarcadores pronósticos y/o predictivos en cáncer...
Find a study
Natalia Herrera ...

## Review Summary

Settings
PRISMA
Export

\$ This review is part of a trial and is restricted to screening 500 records. To remove this limit, [upgrade](#) to a paid plan.

Import references	<a href="#">137 total duplicates removed</a>	<a href="#">Import</a>
Title and abstract screening	<a href="#">110 irrelevant</a>	<a href="#">0 studies to screen</a>
Full text review	<a href="#">126 excluded</a>	<a href="#">0 studies to screen</a>
Extraction	<a href="#">29 extracted</a>	<a href="#">0 studies to extract</a>

Sección: *Import References* o Importar Referencias.

Import references		<a href="#">137 total duplicates removed</a>	<a href="#">Import</a>
<b>IMPORT HISTORY</b>			
03 SEP 2020	20 studies added to Title and abstract screening	<a href="#">118 duplicates were removed</a>	
03 SEP 2020	Import attempt failed - Unsupported file format	No duplicates found	
08 JUL 2020	7 studies added to Title and abstract screening	<a href="#">2 duplicates were removed</a>	
08 JUL 2020	6 studies added to Title and abstract screening	<a href="#">3 duplicates were removed</a>	
08 JUL 2020	6 studies added to Title and abstract screening	<a href="#">1 duplicate was removed</a>	
<a href="#">VIEW DETAILS</a>			

Sección: *Title and abstract screening* o Selección de artículos por título y *abstract*. Con los botones de la derecha, se indica si se incluye o no. Si no, se indica la razón.

Screen references 1    Resolve conflicts 0    Awaiting other reviewer 0    Irrelevant references 110

\$ This review is part of a trial and is restricted to screening 500 records. To remove this limit, [upgrade](#) to a paid plan.

All
[Filter](#)
[Tags](#)
[Show criteria](#)
[Show highlights](#)
[Hide abstracts](#)
Display: 25
Relevancy

#2451 - Fern 2021

Fern LA; Greenwood M; Smith S; Brand S; Coleman N; Stark DP; Murray MJ

**Pre-Implementation Assessment of the Acceptability of Using Circulating microRNAs for Follow-Up of Malignant Germ-Cell Tumors.**

Clin Genitourin Cancer Oct 2021;19(5):381-387  
United States 2021 Oct

Hide Abstract & IDs

[No](#)

[Maybe](#)

[Yes](#)

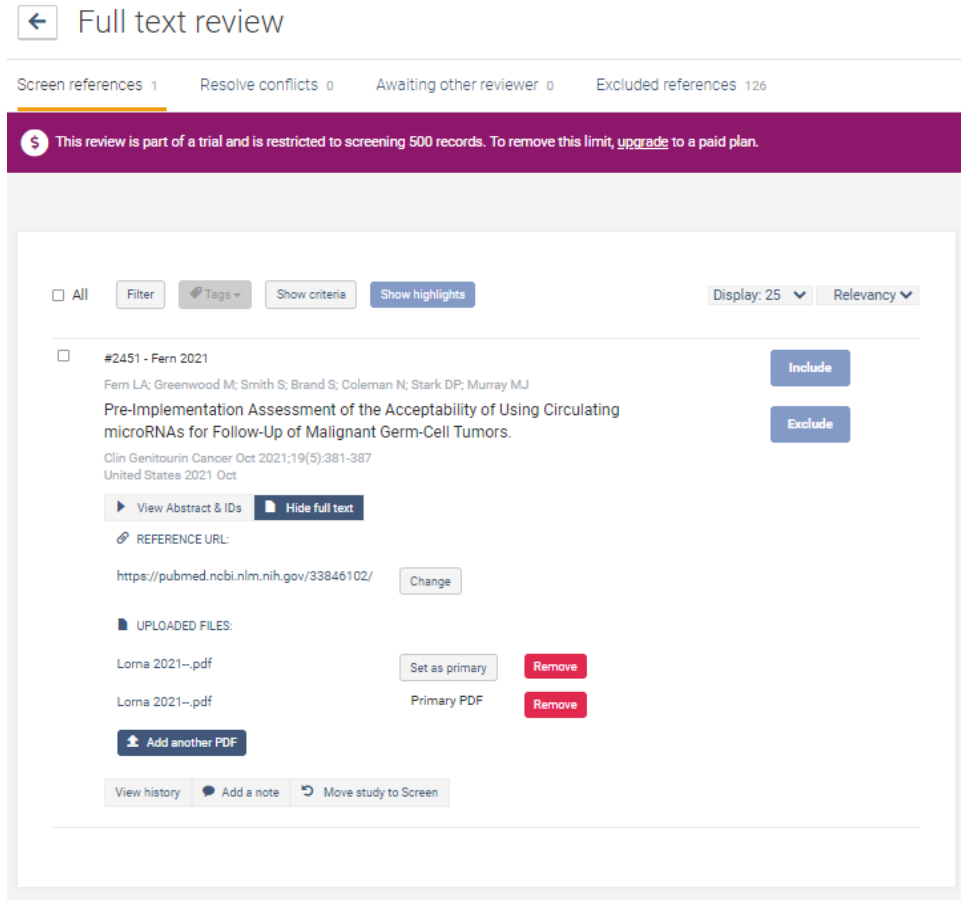
Ref ID: 33846102  
DOI: 10.1016/j.clgc.2021.03.005

BACKGROUND: MicroRNAs from the miR-371~373 and miR-302/367 clusters, particularly miR-371a-3p, are promising biomarkers for blood-based diagnosis and disease monitoring of malignant germ cell tumors (GCTs) and are nearing clinical implementation. These biomarkers have superior sensitivity and specificity compared with current markers alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (HCG). We explored patient acceptability of using circulating microRNAs to replace multiple serial computed tomography (CT) scans in malignant GCT follow-up. PATIENTS AND METHODS: Two workshops involved interactive presentations and focus groups. Discussions were digitally recorded and transcribed verbatim. Qualitative thematic analysis of transcripts identified the key themes. RESULTS: Prior to the workshops, potential participants expressed concern about the adoption of new blood tests due to personal experiences of the limitations of existing (AFP/HCG) markers. Twelve males (22-57 years of age; currently, 26-59 years of age) with a malignant GCT diagnosis participated; all were in follow-up. Three had experienced recurrence. Participants had cumulative exposure of between 1 and 15 CT scans. Data saturation was reached at the second workshop; five themes emerged underpinning preference for microRNA testing versus CT scans: (1) increased sensitivity and safety, (2) reduced financial costs, (3) reduced time for testing and results, (4) practicalities, and (5) reduced anxiety. However, some participants perceived an increased diagnostic capacity of CT scans versus blood testing. CONCLUSION: This first user consultation of circulating microRNA testing for future malignant GCT follow-up suggests high acceptability with potential patient and healthcare system benefits.

[View history](#)
[Add a note](#)

Página 102 de 114

Sección *Full text review* o Selección de artículos por texto completo. Con los botones de la derecha, se incluían los artículos, indicando la razón de exclusión si correspondía.



← Full text review

Screen references 1   Resolve conflicts 0   Awaiting other reviewer 0   Excluded references 126

**\$** This review is part of a trial and is restricted to screening 500 records. To remove this limit, [upgrade](#) to a paid plan.

All   Filter   Tags ▾   Show criteria   Show highlights   Display: 25 ▾   Relevancy ▾

#2451 - Fern 2021 Include

Fern LA; Greenwood M; Smith S; Brand S; Coleman N; Stark DP; Murray MJ Exclude

Pre-Implementation Assessment of the Acceptability of Using Circulating microRNAs for Follow-Up of Malignant Germ-Cell Tumors.

Clin Genitourin Cancer Oct 2021;19(5):381-387  
United States 2021 Oct

▶ View Abstract & IDs   Hide full text

REFERENCE URL:  
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33846102/   Change

UPLOADED FILES:

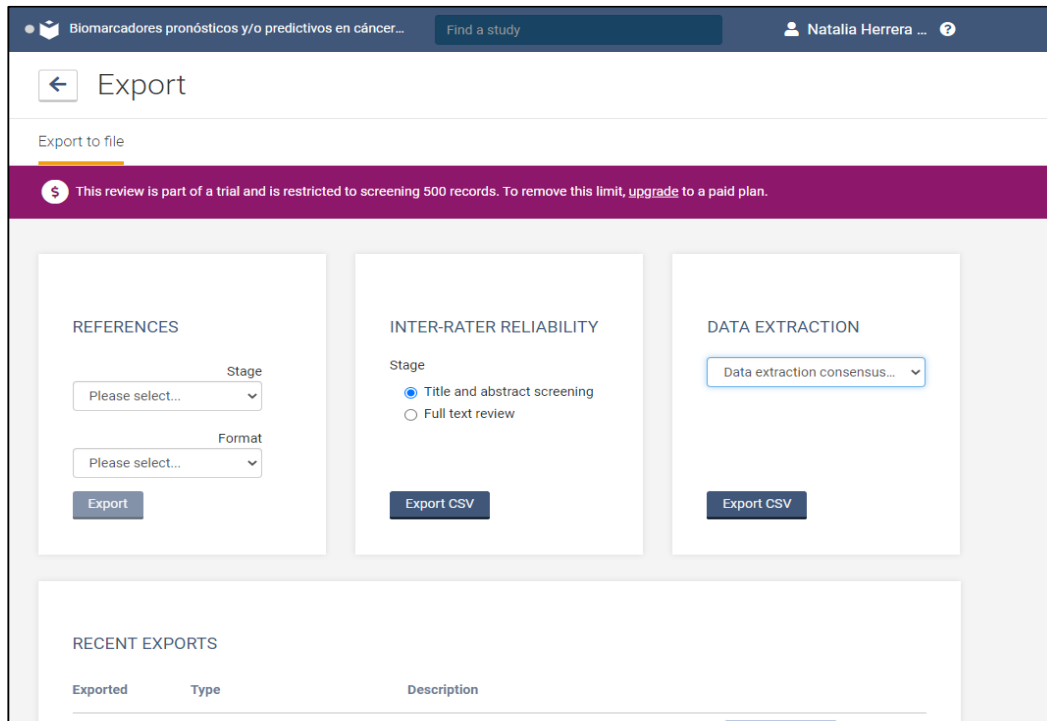
Lorna 2021--.pdf   Set as primary   Remove

Lorna 2021--.pdf   Primary PDF   Remove

**+** Add another PDF

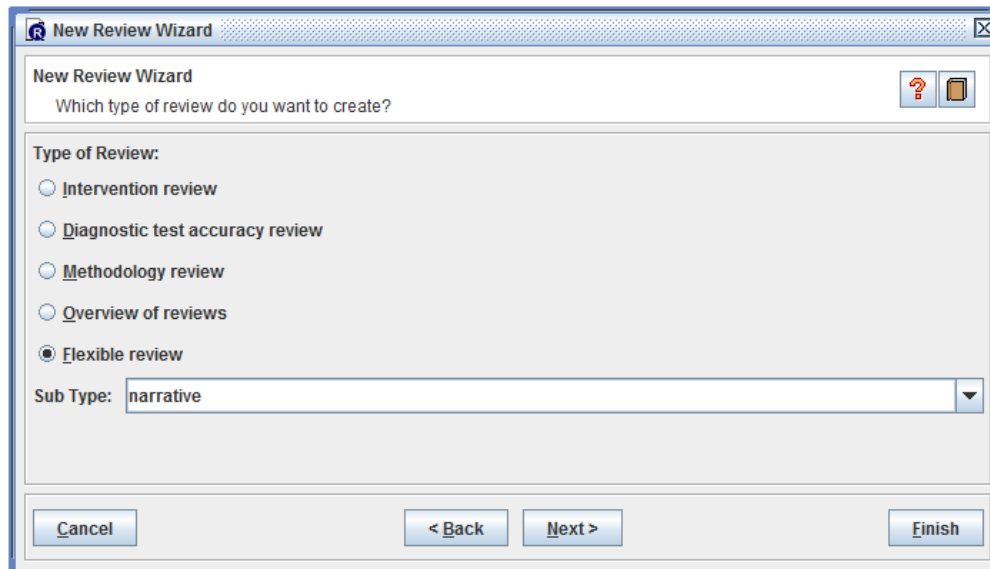
View history   Add a note   Move study to Screen

Sección: *Export* o Extracción de datos. Se pueden exportar las referencias y datos extraídos, en archivos csv (compatible con RevMan) o txt.



## RevMan

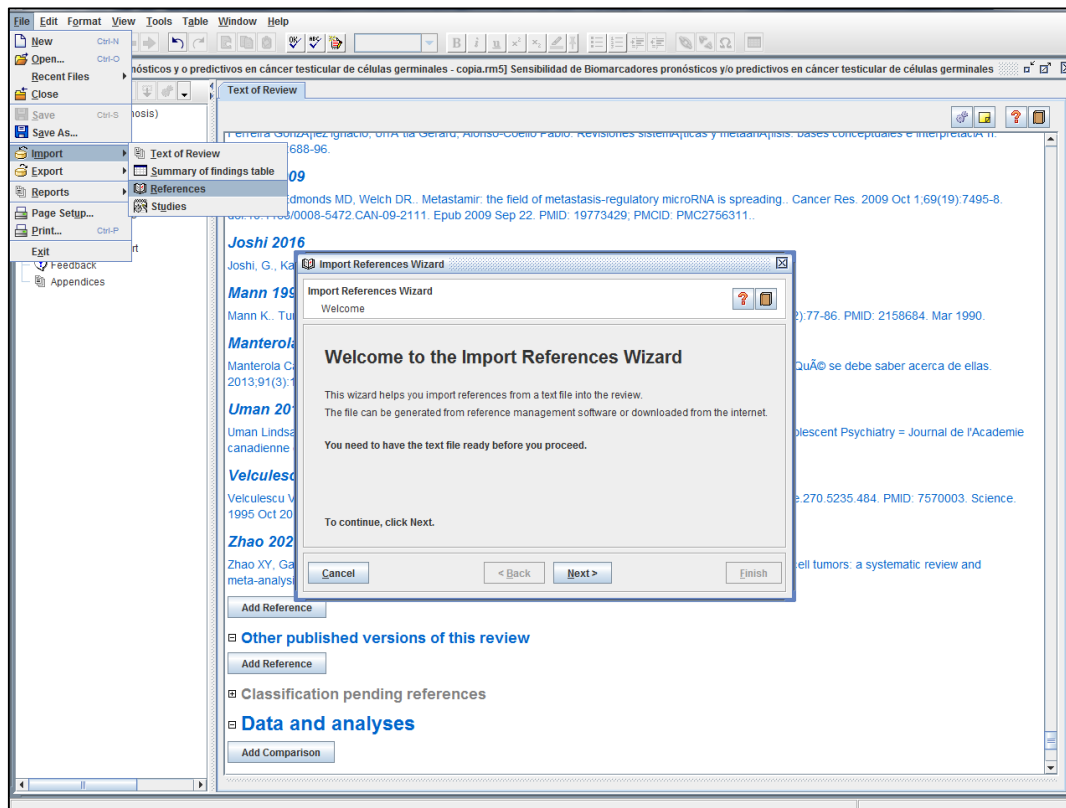
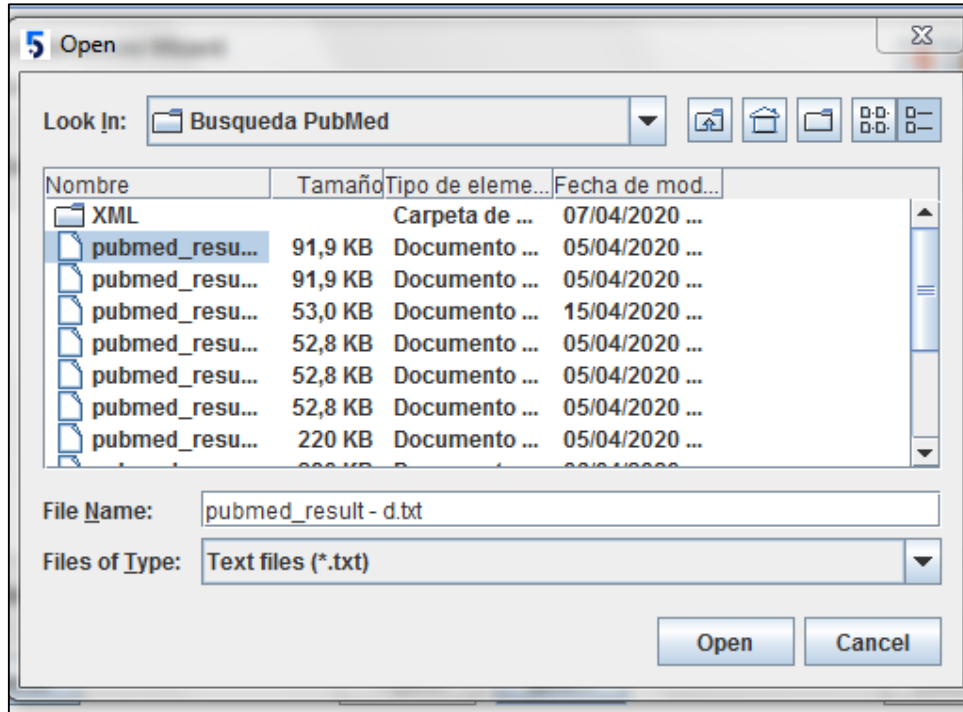
Al comenzar con una nueva Revisión, se indica el tipo en el programa RevMan.

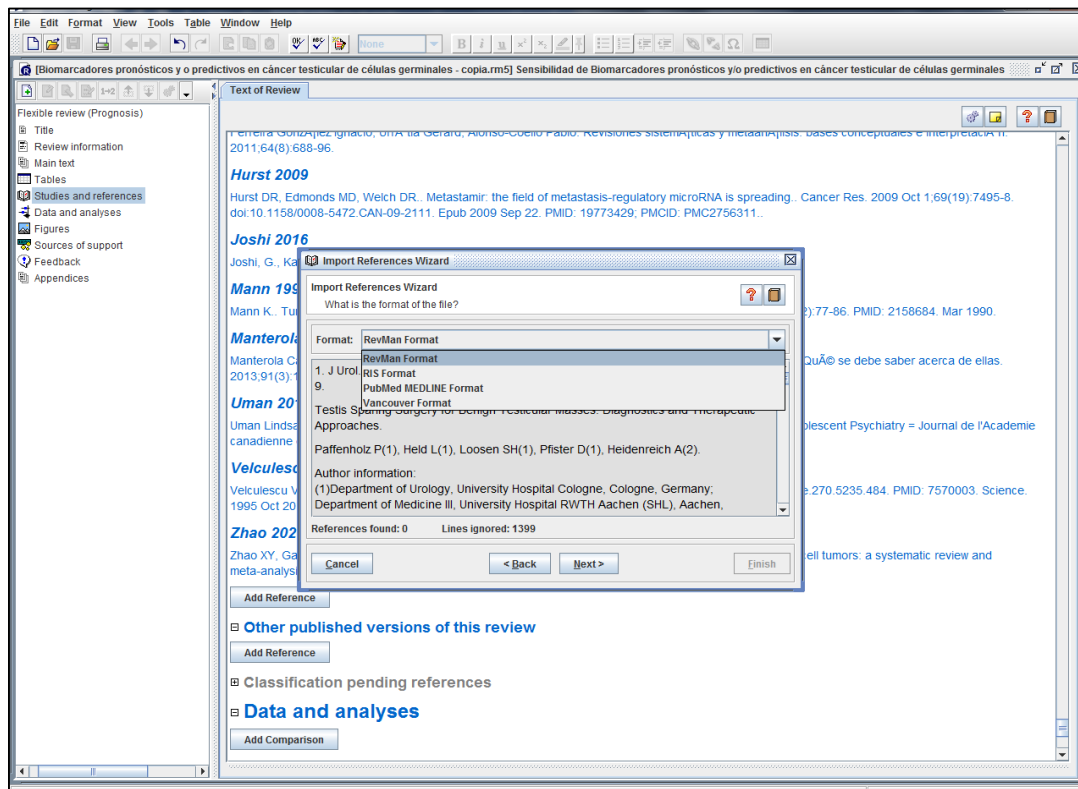


Para importar referencias, utilizando las opciones del programa.

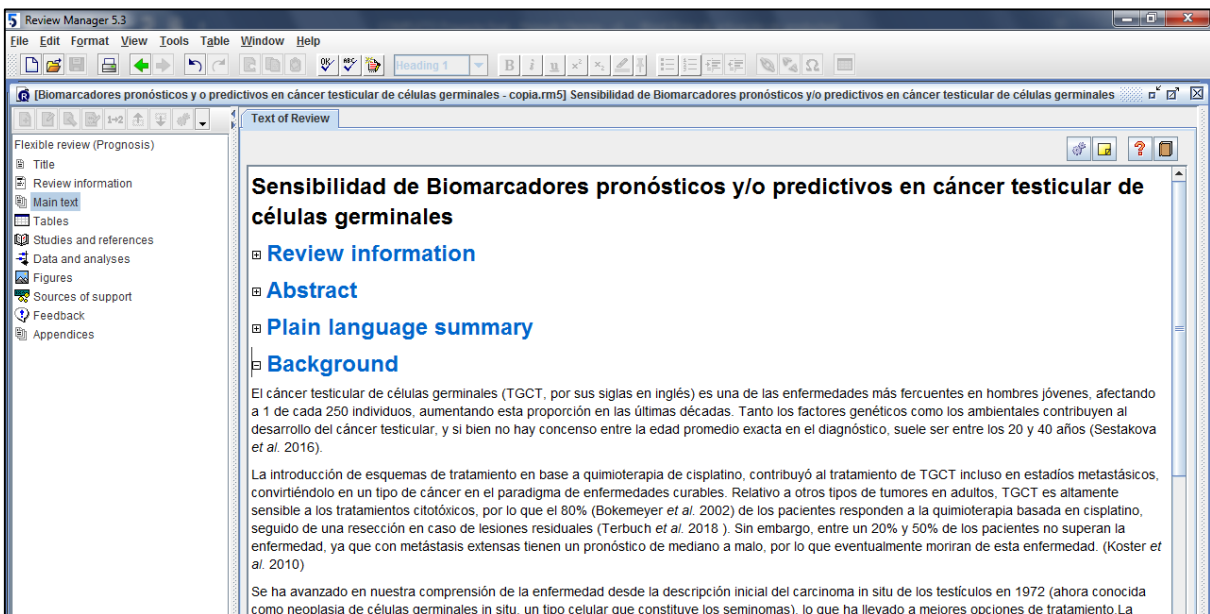


Al clickear *Next*, se abre la opción de cargar un archivo con las citas, en formato txt. Y luego, se elige el formato.





Finalmente, una vez redactada la información del artículo, en las secciones dispuestas por RevMan, se puede visualizar e imprimir la versión Pre-publicación de la Revisión.



**13.4. Anexo IV: Datos extraídos de los artículos.**

Covidence #	2356	2302	2297
Study ID	Subbiah 2014	Jones 2004	Sestakova 2016
Title	Next generation sequencing analysis of platinum refractory advanced germ cell tumor sensitive to Sunitinib (Sutent®) a VEGFR2/PDGFRβ/c-kit/FLT3/RET/CSF1R inhibitor in a phase II trial.	OCT4: A sensitive and specific biomarker for intratubular germ cell neoplasia of the testis	The prognostic value of DNA damage level in peripheral blood lymphocytes of chemotherapy-naïve patients with germ cell cancer
Reviewer Name	Consensus	Consensus	Consensus
Study ID	63	14	17
Título	Next generation sequencing analysis of platinum refractory advanced germ cell tumor sensitive to Sunitinib (Sutent®) a VEGFR2/PDGFRβ/c-kit/FLT3/RET/CSF1R inhibitor in a phase II trial	OCT4: A Sensitive and Specific Biomarker for Intratubular Germ Cell Neoplasia of the Testis	The prognostic value of DNA damage level in peripheral blood lymphocytes of chemotherapy-naïve patients with germ cell cancer
Año	2011	2004	2016
Idioma	Inglés	Inglés	Inglés
Objetivo del estudio	Estudiar la actividad del inhibidor sunitinib en el tratamiento de GCT refractario.	Establecer a OCT4 como marcador sensible y específico en neoplasia intratubular.	Evaluar el valor pronóstico de ADN dañado en linfocitos periféricos.
Diseño del estudio	Randomised controlled trial	Prevalence study	Prevalence study
Rango etario de pacientes/muestras	17-52		18-60
Total pacientes/muestras	5	44	59
Tumor primario / Enfermedad principal estudiada	GCT	IGCN	GCT
Nombre	perfilado por NGS - RET aberration	OCT4	ADN dañado
Momento de estudio	Después tratamiento	Después tratamiento	Antes tratamiento
Pt. II	Durante el tratamiento	No aplica	No aplica
Comparador	AFP, HCG	PLAP	niveles después del tratamiento
Nivel relativo al comparador	Mayor	Mayor	Mayor
	la aberración de RET puede conferir sensibilidad frente a Sunitinib.	Marcador sensible y específico para IGCN.	Niveles de PBL menores al inicial, indican mejor sobrevida. Pero altos niveles iniciales indican pobre pronóstico.
Tipo	Predictivo	Pronóstico	Pronóstico
Estudio enfocado	Muy enfocado	Muy enfocado	Muy enfocado

2283	2280	2277	2273
Mayer 2003	Velasco 2008	Narita 2017	daSilvaMartinelli 2017
Molecular determinants of treatment response in human germ cell tumors	Mismatch repair expression in testicular cancer predicts recurrence and survival	Clinical implications of serum N-glycan profiling as a diagnostic and prognostic biomarker in germ-cell tumors	MGMT and CALCA promoter methylation are associated with poor prognosis in testicular germ cell tumor patients
Consensus	Consensus	Consensus	Consensus
29	51	20	21
Molecular Determinants of Treatment Response in Human Germ Cell Tumors	Mismatch repair expression in testicular cancer predicts recurrence and survival	Clinical implications of serum N-glycan profiling as a diagnostic and prognostic biomarker in germ- cell tumors	MGMT and CALCA promoter methylation are associated with poor prognosis in testicular germ cell tumor patients
2003	2008	2017	2017
Inglés	Inglés	Inglés	Inglés
Analizar pathway celulares que influyen en la resistencia a quimios.	investigar el mismatch repair gene expression como un marcador en la progresion clinica de GCT.	Evaluar el perfil sérico de N-glicanos que sea aplicable a diagnóstico y pronóstico en GCT.	Identificar biomarcadores genéticos que podrían pronosticar la enfermedad en los pacientes.
Qualitative research	Prevalence study	Prevalence study	Prevalence study
16-56			26-32
56	162	54	72
GCT	GCT	GCT	GCT
Antígenos	MMR gene MSH2	N-glicanos	metilación de promotor de MGMT y CALCA
Después tratamiento	Después tratamiento	Antes tratatamiento	Antes tratatamiento
Después del tratamiento	No aplica	No aplica	Durante el tratamiento
Pacientes que responden al tratamiento	tejido normal	LDH, AFP y HCG	Clasificación histológica y outcome del paciente.
Mayor	Menor	Mayor	Mayor
La resistencia puede deberse a aberraciones en p53, o sobreexpresion de otros genes. EN definitiva, puede ser consecuencia de un espectro de marcadores presentes desde el ciclo celular hasta la exportación de drogas. No dice nada sobre la sensibilidad, pero fueron controlados por otros tipos de cancer.	bajos niveles de hMSH2 indican una rápida recurrencia. No se mencionan otros canceres.	Los Nglycanos tuvieron un mejor desempeño que los marcadores convencionales, indicando incluso a aquellos pacientes que resultaron negativos para estos. Un alto nivel equivale a mal pronóstico. Este marcador se puede ver en otros tipos de cáncer.	La metilación de CALCA y MGMT se asocia a NSGCT y recaídas, indicando un bajo pronóstico. CALCA se utiliza para otros cánceres.
Pronóstico	Pronóstico	Pronóstico	Pronóstico
No enfocado, pero útil	Muy enfocado	Muy enfocado	Muy enfocado

2265	2252	2248	2241
Kollmannsberger 2002	Terbuch 2018	Hautkappe 2000	Chia 2008
Absence of c-KIT and members of the epidermal growth factor receptor family in refractory germ cell cancer	MiR-371a-3p serum levels are increased in recurrence of testicular germ cell tumor patients	Detection of germ-cell tumor cells in the peripheral blood by nested reverse transcription-polymerase chain reaction for $\alpha$ -fetoprotein-messenger RNA and $\beta$ human chorionic gonadotropin-messenger RNA	Insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor-binding protein 3, and testicular germ-cell tumor risk
Consensus	Consensus	Consensus	Consensus
46	36	25	35
Absence of c-KIT and Members of the Epidermal Growth Factor Receptor Family in Refractory Germ Cell Cancer	MiR-371a-3p Serum Levels Are Increased in Recurrence of Testicular Germ Cell Tumor Patients	Detection of Germ-Cell Tumor Cells in the Peripheral Blood by Nested Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction for $\alpha$ -Fetoprotein-Messenger RNA and $\beta$ Human Chorionic Gonadotropin-	Insulin-like Growth Factor 1, Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 3, and Testicular Germ-Cell Tumor Risk
2002	2018	2000	2008
Inglés	Inglés	Inglés	Inglés
Estudiar la familia de EGFR y cKIT, en pacientes cisplatín resistentes.	Investigar cual de los miRNAs dan información sobre recurrencia en GCT.	Analizar células tumorales en sangre periférica, mediante nested reverse transcription-PCRs, y evaluar su aplicabilidad.	determinar la asociación de IGF-1 e IGFBP-3 y GCT.
Prevalence study	Prevalence study	Prevalence study	Case series
17-56	27-70	17-56	18-45
22	10	119	767
GCT	GCT	GCT	GCT
cKit	miR-37a-3p	HCG y AFP mRNA	IGF-1 e IGFBP-3
Después tratamiento	Después tratamiento	Antes tratamiento	Antes tratamiento
No aplica	Durante el tratamiento	Durante el tratamiento	No aplica
metástasis (poor prognosis)	AFP, HCG y LDH	Niveles en pacientes sanos	Hombres sanos
Menor	Mayor	Mayor	Igual o comparable
A pesar del potencial terapéutico del marcador, no tiene relevancia en refractory GCT	miR-371a-3p es un marcador de enfermedad viable después del tratamiento, cuando en respuesta sus niveles bajan.	Se detectaron células tumorales circulantes con este método, aun cuando los niveles de marcadores resultaban normales. Igualmente, los resultados dependen del tipo de tumor y su histología. De todas maneras, merece seguir siendo investigado.	No se observó asociación, pero si se sugiere que mayores niveles de IGF-1 se asocia con menor riesgo de seminomas.
Predictivo	Pronóstico	Pronóstico	Pronóstico
Medio	Muy enfocado	No enfocado, pero útil	Muy enfocado

2228	2187	2184	2183
Kalavska 2017	Pais 2003	Honorio 2003	Siska 2017
Prognostic value of intratumoral carbonic anhydrase IX expression in testicular germ cell tumors	Estrogen receptor- $\beta$ expression in human testicular germ cell tumors	Frequent epigenetic inactivation of the RASSF1A tumour suppressor gene in testicular tumours and distinct methylation profiles of seminoma and nonseminoma testicular germ cell tumours	Deep exploration of the immune infiltrate and outcome prediction in testicular cancer by quantitative multiplexed immunohistochemistry and gene expression profiling
Consensus	Consensus	Consensus	Consensus
34	47	56	57
Prognostic value of intratumoral carbonic anhydrase IX expression in testicular germ cell tumors	Estrogen Receptor- $\beta$ Expression in Human Testicular Germ Cell Tumors	Frequent epigenetic inactivation of the RASSF1A tumour suppressor gene in testicular tumours and distinct methylation profiles of seminoma and nonseminoma testicular germ cell tumours	Deep exploration of the immune infiltrate and outcome prediction in testicular cancer by quantitative multiplexed immunohistochemistry and gene expression profiling
2017	2003	2003	2017
Inglés	Inglés	Inglés	Inglés
Estudiar expresión y valor pronóstico de CA IX.	COMparar la expresión de ERa y b en GCT y tejido sano.	Evaluar la metilación del promotor de RASSF1A en GCT.	Evaluar el perfil inmunológico en GCT para identificar nuevos marcadores y el mal pronóstico.
Prevalence study	Prevalence study	Prevalence study	Prevalence study
16-67	21-57		
228	39	24	35
GCT	GCT	GCT	GCT
CA IX	ER (estrogen receptor) a y b	RASSF1A	infiltrado inmunológico
Antes tratamiento	Después tratamiento	Antes tratamiento	Después tratamiento
No aplica	Después del tratamiento	Antes del tratamiento	No aplica
tejido normal circundante	tejido sano	Hipermetilación en otros genes en GCT	entre las células inmunológicas
Mayor	menor	Mayor	Mayor
CA IX se sobreexpresa en GCT y se relaciona con un peor pronóstico.	No se vio expresión de ERa en ningún tejido, pero si se vio una diferencia de ERb en la mayoría de los subtipos de tumores, siendo menor la expresión que en tejido sano. Se relaciona con una progresión de la enfermedad. Este marcador se usa para otros cánceres.	SE vio que RASSF1A está más metilado en DEM que en NSGCT, pero que este tiene además otros 3 genes metilados. Esto demuestra la progresión de CIS a tumor NSGCT pasando por SEM. Por lo que se puede tomar RASSF1A metilado como un marcador, pero también se encuentra en otros tipos de cánceres.	Una mayor infiltración se relaciona con buena prognosis. Se usa la dupla PD1/PDL1. Esto se usa para varios tipos de cánceres.
Pronóstico	Pronóstico	Pronóstico	Pronóstico
Muy enfocado	Muy enfocado	No enfocado, pero útil	Medio

2170	2168	1993	1980
Olofsson 2014	Pinto 2018	Cierra 2016	Nappi 2019
Low Rbm3 Protein Expression Correlates with Clinical Stage, Prognostic Index and Increased Risk of Treatment Failure in Testicular Non-Seminomatous Germ Cell Cancer	Brachyury oncogene is a prognostic factor in high-risk testicular germ cell tumors	Fibrillin-1 (FBN-1) a new marker of germ cell neoplasia in situ.	Developing a Highly Specific Biomarker for Germ Cell Malignancies: Plasma miR371 Expression Across the Germ Cell Malignancy Spectrum.
Consensus	Consensus	Consensus	Consensus
23	62	6	50
Low RBM3 Protein Expression Correlates with Clinical Stage, Prognostic Classification and Increased Risk of Treatment Failure in Testicular Non-Seminomatous Germ Cell	Brachyury oncogene is a prognostic factor in high-risk testicular germ cell tumors	Fibrillin-1 (FBN-1) a new marker of germ cell neoplasia in situ	Developing a Highly Specific Biomarker for Germ Cell Malignancies: Plasma miR371 Expression Across the Germ Cell Malignancy Spectrum
2015	2018	2016	2019
Inglés	Inglés	Inglés	Inglés
Evaluar el potencial pronóstico de RBM3.	Evaluar la aplicabilidad clínica de Branchyury	Examinar la expresión de FBN-1 en TGCT	Especificidad y valor pronóstico de miR371
Prevalence study	Prevalence study	Prevalence study	Prevalence study
18-68	16-62		
203	96	203	111
NSGCT	GCT	GCT y neoplasia in situ	GCT
RMB3	Branchyury	FBN-1	miR371
Después tratamiento	Antes tratatamiento	Antes tratatamiento	Antes tratatamiento
Después del tratamiento	No aplica	No aplica	Después del tratamiento
Tejido normal y marcadores convencionales.	tejido sano	Expresión en tejido normal circundante.	HCG, LDH y AFP
mayor	Mayor	Mayor	Mayor
SE vio que RMB3 tiene potencial, pero se expresa en diferentes niveles segun el tumor. No se correlaciona con la determinacion de prognosis según IGCCC, pero bajos niveles indican fallo de quimio. Además este marcador se utiliza en otros tipos de cancer.	Un alto nivel de expresión se asocia con pobre pronóstico.	FBN-1 se sobre expresa en TGCT y especialmente en GCNIS, un evento temprano que puede derivar en un tumor maligno.	Se vio expresión en pacientes con GCT clínicamente confirmados, y con buena sensibilidad y valor pronóstico; aunque los autores refieren a una necesidad de estudios con mayor muestra e información de asociaciones relevantes.
Pronóstico	Pronóstico	Pronóstico	Pronóstico
Muy enfocado	Muy enfocado	Muy enfocado	Muy enfocado

1945	1942	1934	1904
Bokemeyer 2002	Venkitaraman 2007	Mego 2019	Gerl 1996
Early prediction of treatment response to high-dose salvage chemotherapy in patients with relapsed germ cell cancer using [(18)F]FDG PET.	The utility of lactate dehydrogenase in the follow-up of testicular germ cell tumours.	Clinical utility of plasma miR-371a-3p in germ cell tumors.	Does serum tumor marker half-life complement pretreatment risk stratification in metastatic nonseminomatous germ cell tumors?
Consensus	Consensus	Consensus	Consensus
11	53	37	9
Early prediction of treatment response to high-dose salvage chemotherapy in patients with relapsed germ cell cancer using F-18FDG PET	The utility of lactate dehydrogenase in the follow-up of testicular germ cell tumours	Clinical utility of plasma miR-371a-3p in germ cell tumors	Does Serum Tumor Marker Half-Life Complement Pretreatment Risk Stratification in Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors?
2002	2007	2019	1996
Inglés	Inglés	Inglés	Inglés
Evaluar el potencial de PET F-18FDG como marcador pronóstico en pacientes con recaída después de quimioterapia de altas dosis.	Evaluar el potencial de LDH en el relapso y pronosis de GCT.	Demostrar el potencial de los niveles plasmáticos de miR-37a-3p	Evaluar si la vida media de HCG y AFP séricos, en la quimio inicial puede complementar el tratamiento en NSGCT.
Prevalence study	Prevalence study	Prevalence study	Other:
21 - 60		16-67	16-55
23	499	180	147
GCT	GCT	GCT	NSGCT
PET F18 FEG	LDH	miR-37a-3p	MHL de HCG y AFP
Durante tratamiento	Después tratamiento	Después tratamiento	Antes tratatamiento
No aplica	No aplica	Durante el tratamiento	Durante el tratamiento
β-HCG, AFP, LDH y CT or MRI, score pronóstico por Bayer et al.	niveles en la recurrencia	Pacientes sanos	niveles normales
Mayor	Mayor	Mayor	Mayor
PET es un marcador predictivo en el 91% de los casos. Si es positivo en las etapas tempranas del tratamiento, puede indicar mala prognosis. Un PET negativo indica buena prognosis. Aun así, los autores remarcan que ningún marcador es 100% viable y debe ser combinado con algún otro.	elevados nivles de LDH puedenindicar recurrencia con una sensibilidad de 40% y una alta probabilidad de falso positivo. Se usa para otros cánceres.	Los pacientes negativos antes y durante el tratamiento, muestran mejoría y mejor pronóstico. Aquellos que después de tratamiento y antes del segundo ciclo, no muestra valor pronóstico.	MHL durante los 2primeros ciclos de quimio ofrece info pronóstica que complementa el riesgo de estratificación, con un 86% de sensibilidad para PFS y OS.
Predictivo	Pronóstico	Pronóstico	Pronóstico
Muy enfocado	Muy enfocado	Muy enfocado	Medio



1971	1969	1966	1953
	Spiekermann 2015	Ellinger 2009	deHaas 2008
The relationship of neutrophil to lymphocyte ratio with testicular cancer.	MicroRNA miR-371a-3p in serum of patients with germ cell tumours: evaluations for establishing a serum biomarker.	Circulating mitochondrial DNA in the serum of patients with testicular germ cell cancer as a novel noninvasive diagnostic biomarker.	Clinical evaluation of M30 and M65 ELISA cell death assays as circulating biomarkers in a drug-sensitive tumor, testicular cancer.
Consensus	Consensus	Consensus	Consensus
61	12	10	4
The relationship of neutrophil to lymphocyte ratio with testicular cancer	MicroRNA miR-371a-3p in serum of patients with germ cell tumours: evaluations for establishing a serum biomarker	Circulating mitochondrial DNA in the serum of patients with testicular germ cell cancer as a novel noninvasive diagnostic biomarker	Clinical Evaluation of M30 and M65 ELISA Cell Death Assays as Circulating Biomarkers in a Drug-Sensitive Tumor, Testicular Cancer
2020	2015	2009	2008
Inglés	Inglés	Inglés	Inglés
Evaluar el potencial como marcador del ratio neutrófilos/linfocitos	Analizar los niveles de miR-37a-3p en GCT y tejido corporal.	Analizar el potencial diagnóstico y pronóstico del ADN mitocondrial circulante.	Investigar los cambios en la concentración plasmática de CK18 y su forma escindida.
Prevalence study	Prevalence study	Prevalence study	Qualitative research
20-65		21-59	19-53
61	26	74	34
GCT	GCT	GCT	GCT
NLR	miR-37a-3p	mtDNA-79 y -220	CK18
Antes tratamiento	Después tratamiento	Antes tratamiento	Antes tratamiento
Después del tratamiento	No aplica	No aplica	Durante el tratamiento
niveles antes y después de tratamiento.	Otros cánceres y malignacias en la próstata.	Pacientes sanos, LDH, BHCG y AFP	BHCG, AFP y LDH
Menor	Mayor	Mayor	Igual o comparable
NLR puede identificar GCT localizado y no localizado, especialmente después de orquiectomía. Pero no se vio información sobre prognosis.	Se tiene que seguir estudiando este marcador como posible marcador exclusivo para GCT, ya que se comparó la expresión en otros cánceres siendo negativa o comparable al grupo control. Un buen pronostico es que decrece rápidamente después del tratamiento.	mtDNA tiene un 60% de sensibilidad en comparación con los marcadores habituales (media 30%), pero no aporta información pronóstica sino Diagnóstica.	SE vio que los niveles de M65 y M30 (marcadores de la CK18) se elevan en buen e intermedio pronóstico, pero disminuyen en bajo pronóstico. No se vio una diferencia marcada con los marcadores estándar y, además, están presentes en otros cánceres.
Pronóstico	Pronóstico	Pronóstico	Pronóstico
No enfocado, pero útil	Muy enfocado	Muy enfocado	Muy enfocado

1896	1891
Fizazi 2004	Strenziok 2010
Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors.	Surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry: serum protein profiling in seminoma patients.
Consensus	Consensus
52	40
Early Predicted Time to Normalization of Tumor Markers Predicts Outcome in Poor-Prognosis Nonseminomatous Germ Cell Tumors	Surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry: serum protein profiling in seminoma patients
2004	2009
Inglés	Inglés
Evaluar el potencial predictivo de la tasa de declinación en los niveles de AFP y HCG.	Perfilado proteico para comparar entre pacientes y grupo control, especialmente b-HCG.
Prevalence study	Prevalence study
	32-60
653	49
NSGCT	seminoma
Niveles TTN de AFP y HCG	b-HCG
Antes tratamiento	Antes tratamiento
Durante el tratamiento	No aplica
niveles normales	Pacientes sanos
Mayor	Mayor
TTN de los niveles de AFP y HCG tiene valor pronóstico en free y overall survival en NSGCT de pronóstico pobre.	EL perfil proteico por MS puede facilitar la toma de decisiones en pacientes con seminoma, especialmente si la enfermedad está en remisión o no ya que b-HCG se expresa en diferentes cantidades según el estadio. Este método identificó a los pacientes HCG negativos con buena sensibilidad. EL marcador se usa para otros
Pronóstico	Pronóstico
Medio	Medio