

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina

Biopsia líquida en contraste con el Antígeno Prostático Específico (PSA) en el diagnóstico de cáncer de próstata en adultos y adultos mayores: Revisión Sistemática según las directrices PRISMA

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Médico

Autor:

María José Campoverde Mogrovejo

Henry Fernando Carabajo Cajilima

Director:

Julio Alfredo Jaramillo Oyervide

ORCID:  0000-0002-8279-0637

Cuenca, Ecuador

2024-07-10

Resumen

Antecedentes: actualmente el diagnóstico de cáncer de próstata se realiza por punción del tejido prostático tras detectar anormalidad en el examen rectal o ante la elevación del Antígeno Prostático Específico (PSA), ha surgido una técnica como es la biopsia líquida la cual permite analizar biomarcadores extraídos de fluidos corporales, demostrando un nuevo enfoque de diagnóstico de cáncer de próstata (1). Objetivo: sintetizar las evidencias disponibles sobre biopsia líquida en contraste con el PSA en el diagnóstico del cáncer de próstata en adultos y adultos mayores. Método: estudio observacional retrospectivo de Revisión Sistemática de la Literatura según PRISMA. El proceso incluyó la búsqueda de evidencia científica recopilada de artículos publicados entre octubre de 2018 y octubre de 2023 en 5 bases digitales: Scopus, Ebsco, Pubmed, ScienceDirect y BVS sobre la utilidad de la biopsia líquida en el diagnóstico del cáncer de próstata en adultos y adultos mayores en contraste con el PSA. El instrumento de recolección de información es una matriz de extracción de datos en Microsoft Excel creada Ad Hoc. El análisis y presentación de la información tuvo dos enfoques, uno cuantitativo usando estadística descriptiva y en el abordaje cualitativo se realizó la contrastación de la información obtenida de los 16 artículos incluidos. Resultados: algunos tipos de miARN y proteínas extraídas de las vesículas extracelulares son de utilidad como biomarcadores de diagnóstico en el cáncer de próstata al presentar una sensibilidad y especificidad superior al 90%. Conclusiones: la biopsia líquida supera al PSA en el diagnóstico del cáncer de próstata.

Palabras clave del autor: biopsia líquida, diagnóstico, neoplasias prostáticas, antígeno prostático específico, adultos y adultos mayores



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

Background: currently the diagnosis of prostate cancer is made by puncture of prostate tissue after detecting abnormalities in the rectal examination or in the presence of elevated Prostate Specific Antigen (PSA), a technique such as liquid biopsy has emerged which allows the analysis of biomarkers extracted from body fluids, demonstrating a new approach to the diagnosis of prostate cancer (1). Objective: to synthesize the available evidence on liquid biopsy in contrast to PSA in the diagnosis of prostate cancer in adults and older adults. Method: retrospective observational study of Systematic Literature Review according to PRISMA. The process included the search for scientific evidence collected from articles published between October 2018 and October 2023 in 5 digital bases: Scopus, Ebsco, Pubmed, ScienceDirect and BVS on the usefulness of liquid biopsy in the diagnosis of prostate cancer in adults and older adults in contrast to PSA. The data collection instrument is a data extraction matrix in Microsoft Excel created Ad Hoc. The analysis and presentation of the information had two approaches, a quantitative one using descriptive statistics, and the qualitative approach was carried out by contrasting the information obtained from the 16 articles included. Results: some types of miRNA and proteins extracted from extracellular vesicles are useful as diagnostic biomarkers in prostate cancer as they present a sensitivity and specificity higher than 90%. Conclusions: liquid biopsy outperforms PSA in the diagnosis of prostate cancer.

Author Keywords: liquid biopsy, diagnosis, prostatic neoplasms, prostate-specific antigen, adults and older adults



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenido

Capítulo I	12
1.1 Introducción	12
1.2 Planteamiento del problema	13
1.3 Justificación	15
Capítulo II	17
2.1 Fundamento teórico	17
2.2 Definición de próstata	17
2.3 Definición del cáncer de próstata	18
2.4 Epidemiología	18
2.5 Fisiopatología	19
2.6 Factores de riesgo	19
2.6.1 Factores no modificables	20
2.6.2 Factores modificables	20
2.7 Síntomas clínicos	20
2.8 Signos clínicos	21
2.9 Diagnóstico	21
2.9.1 Antígeno prostático específico (PSA)	21
2.9.2 Tacto rectal	23
2.9.3 Ecografía transrectal	23
2.9.4 Biopsia por punción	23
2.10 Biopsia líquida	25
2.10.1 Biomarcadores	26
2.11 Estadificación del cáncer de próstata	29
2.12 Metástasis	30
2.13 Tratamiento	30
2.13.1 Tratamiento médico	30
2.13.2 Radioterapia	31
2.13.3 Cirugía	31
2.14 Definición de la declaración de PRISMA	31

Capítulo III	33
3.1 Objetivos:	33
3.1.1 Objetivo general	33
3.1.2 Objetivos específicos	33
Capítulo IV	34
4.1 Metodología	34
4.1. Diseño del estudio	34
4.2. Contexto del estudio	34
4.3. Población referida en los artículos seleccionados	34
4.4 Criterios de elegibilidad	34
4.5. Método, técnica e instrumento para la recolección de la información:	35
4.6. Procedimientos	35
4.7. Plan de análisis:	37
4.8 Aspectos éticos	38
Capítulo V	39
5.1 Resultados	39
5.2 Cumplimiento del estudio:	39
5.3 Diagrama de flujo según PRISMA	39
5.4 Caracterización de artículos incluidos en la presente Revisión Sistemática	41
Capítulo VI	59
6.1 Discusión	59
Capítulo VII	63
7.2 Conclusiones	63
7.3 Recomendaciones	65
Referencias	66
Anexos	73
Anexo A: Matriz de extracción de datos Microsoft Excel Ad Hoc	73
Anexo B: Clasificación de los niveles de evidencia según Sackett.	73
Anexo C: Evaluación del riesgo de sesgo según ROBIS	74

Índice de Figuras

Figura 1: diagrama de flujo PRISMA 2020.....	40
Figura 2: artículos analizados según país de publicación	46
Figura 3: artículos analizados según el año de publicación.	47
Figura 4: artículos analizados según el tipo de estudio.	48
Figura 5: artículos analizados según el nivel de evidencia mediante la escala Sackett.....	49

Índice de tablas

Tabla 1: caracterización de los artículos incorporados en la presente Revisión Sistemática.	
.....	41
Tabla 2: presentación de resultados encontrados en los artículos de Revisiones Sistemáticas.	
.....	50
Tabla 3: presentación de los resultados encontrados en los artículos de Casos y Controles.	
.....	53
Tabla 4: presentación de los resultados de los artículos de Cohorte Retrospectiva.	
.....	56
Tabla 5: presentación de los resultados de los artículos de Metaanálisis.	
.....	58

Agradecimientos

Quisiera expresar mi profundo agradecimiento a todas aquellas personas que hicieron posible la realización de este trabajo de titulación, su apoyo, orientación y estímulo fueron fundamentales en cada etapa de este proyecto. En primer lugar, quiero agradecer a mis padres y familia por su amor incondicional y apoyo constante que me ha sido de motivación, impulsándome a superar los desafíos y perseverar día tras día. Gracias por comprender los momentos en los que me sumergí en la investigación, por brindarme el espacio necesario y por alentarme en cada paso del camino, su paciencia, comprensión y amor han sido el pilar que me ha permitido enfrentar los desafíos de este proyecto con determinación y confianza.

Mi gratitud se extiende a mis amigas Belén, Katleen, Nicole y Mayumi, a lo largo de este proceso su apoyo incondicional y ánimo constante han sido como un faro en los momentos desafiantes, cada una de ustedes ha aportado su perspectiva única, habilidades excepcionales y un compromiso inquebrantable con la excelencia. Hemos superado obstáculos, celebrado pequeños logros y sobre todo hemos fortalecido nuestra amistad a través de esta experiencia compartida no solo académica, sino construyendo recuerdos inolvidables, reflejando un testimonio de la fuerza que radica en la amistad genuina.

A mi amiga y compañera de tesis María José Campoverde por su paciencia, esfuerzo y constancia que fue esencial para el desarrollo de lo aquí presentado. Tu compromiso y habilidades complementaron mis habilidades reflejando un excelente trabajo en conjunto. Las largas horas de revisiones, ajustes y discusiones han sido fundamentales para el éxito de nuestra tesis y estoy agradecido por haber tenido la oportunidad de trabajar contigo.

A nuestro asesor de tesis Julio Jaramillo Oyervide por su inestimable guía y apoyo desde un principio con su orientación y valiosas sugerencias hasta el proceso de elaboración han sido cruciales para dar forma a nuestra investigación. Su dedicación y experiencia han sido fundamentales para el éxito de este proyecto, y quiero expresar mi sincera gratitud por su contribución.

Este logro no solo es mío, sino de todos aquellos que generosamente compartieron su tiempo, conocimientos y aliento a lo largo de esta travesía académica.

Henry Fernando Carabajo Cajilima

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a mi familia, por ser mi soporte en estos cinco años que me ha sumergido en el aprendizaje de la Medicina, por estar siempre presente con una palabra de aliento, por ser mi escucha y apoyo constante y sobre todo por rescatarme en los momentos de flaqueza. A mis hermanas, por ser mis guías, mi ejemplo de fortaleza y de crecimiento.

A mis mejores amigos, Emilio, Karen, Camila, Nathalia y Cristina quiero expresar mi sincero agradecimiento por su autenticidad, por acompañarme en los momentos más tristes, por las risas, el disfrute, por enseñarme la permanencia de lo impermanente, por enseñarme que florecer, marchitarse y renacer también es necesario y más que nada, gracias por acompañarme en el camino de la vida y por seguir aquí.

A mi compañero de tesis y amigo, Henry, por acompañarme en este proceso de trabajo de titulación, por instruirme con tus conocimientos, paciencia y apoyo total que fueron sumamente necesarios y nos permitieron plasmar este excepcional trabajo. Fue grato trabajar contigo.

Finalmente, quiero agradecer al Dr. Julio Jaramillo Oyervide, por ilustrarnos con su experiencia y enseñanzas, por las largas horas de revisión y por sus enriquecedoras críticas que permitieron que se vean reflejadas en la realización de esta Revisión Sistemática.

María José Campoverde Mogrovejo

Dedicatoria

Este trabajo es mucho más que un documento académico es el reflejo de horas de sacrificio y constante apoyo por ende quiero dedicar estas páginas a mis padres Gustavo Carabajo y Lucrecia Cajilima, quienes han sido la fuente inagotable de mi inspiración y fortaleza.

Papá, tus enseñanzas sobre trabajo duro y perseverancia me han guiado a lo largo de este viaje académico, tu apoyo incondicional ha sido un pilar importante en este recorrido. Mamá, tu cariño y aliento constante han sido el impulso que necesitaba para superar los desafíos presentados en esta travesía, tu fe en mis capacidades ha sido mi mayor confianza. Ambos han sido mi refugio en los días difíciles y mis mayores defensores, cada palabra o gesto de amor ha sido un cimiento sobre el cual he construido y seguiré construyendo mis logros.

Esta tesis representa el legado de valores y determinación que ustedes me han transmitido durante el paso de los años. Gracias por ser mis padres, mis guías y mis amigos, por esta razón este logro es tan suyo como mío.

Henry Fernando Carabajo Cajilima

Dedicatoria

Este trabajo está dedicado a mi mami Cruz Mogrovejo, por ser mi fortaleza, a pesar de tener tus propias luchas, siempre has estado para mí, apoyándome en todo lo necesario, creyendo en mí, recordándome que puedo lograr grandes cosas. Agradezco tus consejos, tu manera de reinventarte y acompañarme en los múltiples procesos que he vivido. Gracias por tu paciencia y amor incondicional. Mi admiración por ti es eterna, te amo y te disfruto tanto.

A mi papi, por enseñarme el valor del sacrificio y el esfuerzo, por enseñarme a trabajar por lo que quiero, por ser un gran apoyo a lo largo de este difícil camino, por creer en mí. Te amo papi.

A mi abuelita Carmelina, por ser mi ángel, por alentarme a seguir este camino de la Medicina, por enseñarme a reír como tú, fuerte y claro, por enseñarme a disfrutar la vida, la comida, la buena compañía y a bailar y cantar cuando la vida me juegue chueco. Te amo y te extraño siempre.

María José Campoverde Mogrovejo

Capítulo I

1.1 Introducción

Aunque el Antígeno Prostático Específico (PSA) sigue siendo el marcador más utilizado para la detección del cáncer de próstata, en la actualidad se ha implementado la utilización de la biopsia líquida a través de sus diferentes biomarcadores para realizar el diagnóstico del cáncer de próstata (1).

En el cáncer, el término biopsia líquida, se refiere al análisis de marcadores específicos de tumores, extraídos de diferentes fluidos biológicos, dentro de los cuales el más utilizado es la sangre (2). El primer biomarcador identificado en sangre periférica fueron las células tumorales circulantes (CTC) descubiertas por Thomas Ashworth en 1869, pero fue para el año 2010 que la “biopsia líquida” se introdujo como un nuevo concepto de diagnóstico para el análisis de CTC, sin embargo en años posteriores también se ha ampliado el análisis de materiales biológicos liberados por las células tumorales como el ADN libre de células (ADNcf), ARN (ARNm y miARN), vesículas extracelulares (EV) y exosomas. En los últimos años, se han realizado varias investigaciones enfocadas en conocer los tipos de biomarcadores que se usan para el diagnóstico, pronóstico y el seguimiento de la respuesta terapéutica (3).

Según una Revisión Sistemática realizada por Rzhevskiy et al, en Rusia en el año 2022, se destaca que, hasta la fecha, la biopsia líquida se ha considerado una de las técnicas más prometedoras que potencialmente podría reemplazar o sustituir las pruebas de diagnóstico y pronóstico del cáncer de próstata existentes (4).

También, Yu et al. en una Revisión Sistemática realizada en Estados Unidos en el año 2021, recalca que la biopsia líquida en el cáncer ha ganado impulso en la investigación sobre todo se han analizado los biomarcadores basados en exosomas, los cuales presentan mayor interés dentro del diagnóstico del cáncer de próstata (5).

Por lo tanto, en el presente trabajo de titulación se propone realizar una Revisión Sistemática de la Literatura con la información extraída de cinco bases digitales; Scopus, Ebsco, Pubmed, Science Direct y BVS sobre la utilidad de la biopsia líquida en el diagnóstico de cáncer de próstata en adultos y adultos mayores en contraste con el PSA, haciendo uso de la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (6).

1.2 Planteamiento del problema

En los últimos años la biopsia líquida ha surgido como una nueva herramienta de diagnóstico en el cáncer de próstata (7). Según la Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA), el cáncer de próstata es el tipo de tumor más frecuente en hombres en el Ecuador (8). Globocan menciona que el número estimado de muertes por cáncer de próstata en el Ecuador para el año 2020 fue de 1272 (17,4 %) (9).

La supervivencia del cáncer de próstata a 5 años es del 98% cuando se ha detectado en etapa temprana, y desciende a sólo el 30% cuando se ha diagnosticado en etapa metastásica. Por lo tanto, el diagnóstico temprano es de vital importancia para mejorar los resultados clínicos de los pacientes y sobre todo aumentar la supervivencia al hacer un manejo temprano (7).

Actualmente el diagnóstico se realiza con biopsia guiada por ultrasonido transrectal, indicada tras detectar cambios anormales en el examen rectal o ante el hallazgo de la elevación del PSA por encima de sus límites normales, sin embargo este último al ser sintetizado por células prostáticas, no solo por las células tumorales, se puede elevar ante otras enfermedades como hiperplasia prostática benigna o incluso procesos inflamatorios, es decir, este biomarcador tiene baja sensibilidad para diferenciar entre la enfermedad maligna de la benigna ya que es específico de órgano pero no de cáncer (10).

También, el PSA genera un sobrediagnóstico, es decir diagnostica cánceres que no se hubieran detectado clínicamente, ni habrían provocado mortalidad en ausencia del cribado, otra consecuencia negativa, es el sobretratamiento, en cánceres clínicamente insignificantes, mediante la prostatectomía radical la cual puede afectar negativamente la calidad de vida del paciente al generar disfunción eréctil o incontinencia. Incluso la baja especificidad del PSA conlleva biopsias innecesarias, dolorosas y costosas que generan riesgos para el paciente como infecciones y sangrado (11).

Frente a esta problemática en los últimos años se ha investigado sobre nuevos biomarcadores no invasivos que permitan evaluar si está indicada una biopsia de próstata, dentro de los cuales destaca una técnica innovadora, no invasiva y de alta utilidad en el campo oncológico; como es la biopsia líquida, la cual ayuda en el diagnóstico, seguimiento e incluso en el tratamiento del cáncer de próstata (12).

Según Pang B et al, en su estudio de cohorte realizado en Australia en el año 2020, destaca que las proteínas asociadas a diferentes tipos de vesículas extracelulares que forman parte de la biopsia líquida, se consideran un objetivo valioso para el diagnóstico temprano del cáncer de próstata (13).

También, Matuszczak et al, en su Revisión Sistemática realizada en Polonia en el año 2021, menciona que los biomarcadores de biopsia líquida están demostrando ser un nuevo enfoque de diagnóstico prometedor para ayudar a optimizar la decisión previa a la biopsia y estratificar si el paciente requiere tratamiento o puede ser monitoreado bajo vigilancia activa (12).

De igual manera, Coradduzza y colaboradores, en una Revisión Sistemática realizada en Estados Unidos, en el año 2022, mencionan que desde el descubrimiento en el 2008 de los miARN circulantes, estos se han defendido como una generación potencial de biomarcadores para el diagnóstico y seguimiento del cáncer de próstata (14).

Jang A et al, en su estudio realizado en Estados Unidos, 2022, señala que la BL se utiliza para ayudar a diagnosticar y monitorear muchos tipos de cáncer diferentes, más comúnmente mediante la extracción de ADN tumoral circulante (ctDNA), células tumorales circulantes (CTC) y exosomas (15).

En América del Sur, sobre todo en Ecuador y Cuenca no se encontraron estudios sobre esta técnica de diagnóstico.

Por todo lo antes planteado en esta Revisión Sistemática los autores: María José Campoverde Mogrovejo y Henry Fernando Carabajo Cajilima buscamos responder la siguiente pregunta de investigación, la misma que fue elaborada según la estrategia PICO (Población, Intervención, Comparación, Resultados): ¿Cuál es la utilidad de la biopsia líquida en el diagnóstico del cáncer de próstata en adultos y adultos mayores en contraste con el Antígeno Prostático Específico (PSA)?

1.3 Justificación

La presente Revisión Sistemática se enmarca dentro de las prioridades de investigación en salud del Ministerio de Salud Pública del Ecuador 2013-2017 línea de investigación de neoplasias, sublíneas genitourinario y dentro de la línea de investigación enfermedades crónicas no transmisibles de la Universidad de Cuenca (16).

Además, se debe mencionar que la Revisión Sistemática se encuentra en la cúspide de la pirámide de medicina basada en la evidencia, por lo tanto, se considera la fuente de evidencia de más confianza para la toma de decisiones ya que aplica los métodos científicos prediseñados para la síntesis de la investigación (17).

Según los datos aportados por el Observatorio Global de Cáncer (Globocan) para el año 2020, se considera que el cáncer de próstata es el segundo cáncer en incidencia a nivel mundial con un 14,1% y el quinto cáncer en mortalidad con un 6.8 %, mientras que en Ecuador el cáncer de próstata se encuentra en primer lugar en incidencia y mortalidad con un 24.6 % y 17.4 % respectivamente (9).

Actualmente el diagnóstico de cáncer de próstata se realiza con biopsia por punción del tejido prostático indicada tras detectar cambios anormales en el examen rectal o ante la elevación del Antígeno Prostático Específico (PSA), sin embargo, el PSA tiene baja especificidad ya que es específico de órgano mas no de cáncer, es decir se eleva incluso ante procesos como prostatitis e hiperplasia prostática benigna (12). Por lo tanto, genera una alta tasa de biopsias innecesarias las cuales tienen complicaciones como sangrado e infecciones, lo que conlleva una alta carga económica para el paciente y el sistema de salud.

Frente a esta problemática ha surgido una técnica innovadora como es la biopsia líquida, la cual es menos invasiva para el paciente y permite analizar biomarcadores extraídos de varios fluidos corporales los cuales están demostrando ser un nuevo enfoque de diagnóstico prometedor para ayudar a evitar biopsias innecesarias.

Sin embargo, a pesar de las ventajas que presenta la biopsia líquida, es importante reconocer si la misma tiene utilidad para hacer el diagnóstico del cáncer de próstata, por ende, es relevante nuestra revisión ya que a través de este estudio se pretende obtener información actualizada sobre la utilidad de la biopsia líquida contrastando con la utilidad del Antígeno Prostático Específico (PSA), en el diagnóstico del cáncer de próstata en adultos y adultos mayores.

De igual manera, en esta Revisión Sistemática se aborda población adulta y adulta mayor según la clasificación del grupo etario del Manual del Modelo de Atención Integral de Salud (MAIS). Ya que según una Revisión Sistemática realizada por Perner et al, en Estados Unidos, en el año 2019, el cáncer de próstata afecta con mayor frecuencia a hombres mayores de 45 años de edad (18).

A nivel académico se pretende sintetizar el conocimiento actual a través de la investigación actualizada sobre la biopsia líquida como método innovador en el diagnóstico del cáncer de próstata. Y, a nivel personal, la realización de esta Revisión Sistemática se realiza con la finalidad de ampliar los conocimientos sobre el tema.

Capítulo II

2.1 Fundamento teórico

Actualmente existe una falta de claridad sobre cuál es el método óptimo para detectar el cáncer de próstata, mejorar la clasificación y en última instancia determinar el enfoque más efectivo para tratar la enfermedad en etapas avanzadas. Por ende, surge la necesidad apremiante de desarrollar biomarcadores más precisos que ayuden de guía para las decisiones de los oncólogos en estos contextos. En los últimos años la biopsia líquida se ha venido consolidando como un método eficaz, de baja invasión para identificar alteraciones clínicamente tratables en diversos tipos de cáncer en tiempo real (19).

A continuación, se detalla de manera más minuciosa cada apartado partiendo del cáncer de próstata:

2.2 Definición de próstata

La próstata es la mayor glándula anexa del aparato reproductor masculino que mide aproximadamente 3 cm de largo por 4 cm de ancho y 2 cm de espesor, tiene una forma que se asemeja a una nuez o rosquilla y está conformada por un tercio fibromuscular y dos tercios correspondientes a la sección glandular, se encuentra en constante crecimiento hasta los 30 años y permanece estable hasta los 45 años a partir de lo cual suele haber crecimiento adicional que puede llevar a problemas obstructivos (20–22).

La próstata está en contacto en su base con el cuello de la vejiga, el vértice tiene contacto con la fascia en la cara superior del esfínter de la uretra y con los músculos perineales profundos, la cara anterior forma una porción del esfínter de la uretra, la cara posterior con la ampolla del recto y la inferolateral con el elevador del ano (22).

Respecto a los lóbulos estos están separados por delante con el istmo y posteriormente por un surco longitudinal, para una mejor descriptiva se lo puede separar en cuatro lobulillos: lobulillo inferoposterior, situada detrás de la uretra y debajo de los conductos eyaculadores, esta cara tiene importancia porque es la que se palpa en el tacto rectal, lobulillo inferolateral, lateral a la uretra siendo la mayor porción del lóbulo derecho o izquierdo, el lobulillo superomedial rodea el conducto eyaculador homolateral, y el lobulillo anteromedial se encuentra lateral a la uretra prostática proximal. Por otro lado, el istmo es la continuación superior del músculo esfínter externo de la uretra hasta el cuello vesical (21) (22).

2.3 Definición del cáncer de próstata

Según la American Cancer Society, el cáncer de próstata es una enfermedad caracterizada por un crecimiento descontrolado de células que da lugar a la formación de tumores malignos en la glándula prostática, con la posibilidad de extenderse a otras áreas del cuerpo. La zona periférica de la próstata es la ubicación más común para el desarrollo del cáncer (23).

2.4 Epidemiología

El cáncer de próstata es el cáncer más frecuente en la población varonil a nivel mundial, conformando el segundo cáncer en incidencia a nivel mundial con 14.1% y con el quinto lugar en mortalidad representando 6.8%, en cambio en Ecuador este cáncer se posiciona en primer lugar de incidencia con el 24.6% y mortalidad con 17.4% según datos de Global Burden of Disease Cancer, además el cáncer de próstata es más común después de los 55 años de edad, con un promedio en el momento del diagnóstico de 66 años (9) (24).

Las regiones que muestran mayor número de casos son las poblaciones del Caribe, África Central y del Sur, registros del 2017 reportan que en Cuba se reportaron 55.7 muertes por 100.000 habitantes volviéndose en la principal causa de fallecimiento. En Estados Unidos se reportaron en 2019 un aproximado de 174.650 casos nuevos, siendo el segundo cáncer en mortalidad con 31.620 casos (25) (24).

En América Latina, según la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer de la Organización Mundial de la Salud, se registra anualmente una incidencia de 54.2 casos de cáncer de próstata y en México registró 21.4% de todos los cánceres (26).

El riesgo se eleva 2.5 veces en presencia de antecedentes familiares de primer grado, y si hay más familiares afectados, la incidencia puede aumentar hasta 5 veces. Los cánceres de próstata de origen hereditario constituyen alrededor del 40% de los casos recientes. Los registros revelan que los hombres de ascendencia africana presentan las tasas más elevadas de incidencia y mortalidad, posiblemente debido a factores genéticos (27) (28).

Se ha determinado también que si el diagnóstico se realiza en etapa temprana la supervivencia puede ser mayor del 99%, a comparación de que si el diagnóstico se hace de manera tardía la supervivencia disminuye al 30% en los 5 años posteriores al diagnóstico. En los últimos años gracias a las estrategias de detección temprana el número de muertes ha disminuido de manera considerable (29).

2.5 Fisiopatología

El desarrollo maligno sigue una evolución que inicia con la neoplasia intraepitelial prostática, progresa a un cáncer de próstata localizado y avanza hacia un adenocarcinoma de próstata en estado avanzado con invasión a nivel local, culminando en el desarrollo de metástasis en distintos órganos y tejidos. Para evaluar la agresividad del tumor, se ha empleado durante varios años y continúa siendo utilizado actualmente el sistema de clasificación de Gleason (30) (31).

La hormona testosterona, que se origina en las células intersticiales testiculares, se transforma en dihidrotestosterona gracias a la actividad de la enzima 5α -reductasa. Tanto la testosterona como la dihidrotestosterona promueven el aumento de las células epiteliales y estroma de la próstata, inhibiendo el proceso denominado apoptosis y favorece la generación de nuevos vasos sanguíneos adicionales en la próstata. Normalmente con niveles normales de andrógenos y estrógenos en la próstata, se mantiene el balance entre la formación y la muerte celular, pero a medida que envejecemos, se produce un desequilibrio a favor de la DHT, promoviendo así el desarrollo excesivo de las células epiteliales y del estroma prostático. (31).

Respecto a la sintomatología el mecanismo que conduce a la obstrucción vesical involucra dos componentes: uno estático que se relaciona directamente con el crecimiento prostático llevando a una disminución del diámetro de la uretra y otro dinámico relacionado con un aumento en la contracción del músculo liso del estroma prostático (31) (28).

2.6 Factores de riesgo

Las variables que incrementan la probabilidad de desarrollar cáncer de próstata engloban factores como la herencia étnica, el proceso de envejecimiento, la existencia de historial familiar de la enfermedad y ciertos aspectos ambientales como el consumo de tabaco, alcohol, el exceso de peso y la ausencia de ejercicio físico. Es fundamental subrayar que las mutaciones genéticas, en particular aquellas que impactan las vías de acción de las hormonas masculinas (andrógenos) y el metabolismo de la testosterona, juegan un rol clave en aumentar la susceptibilidad de este tipo de cáncer (32) (26).

Estos se clasifican en modificables y no modificables:

2.6.1 Factores no modificables

- **Etnia:** Se observa una predominante cantidad de nuevos casos en poblaciones de ascendencia europea y afroamericana, quienes portan genes específicos, como el cromosoma 8q24, que los predisponen a mutaciones, junto con factores socioeconómicos. Por el contrario, se ha comprobado que las poblaciones nativas africanas y asiáticas muestran una menor propensión a estas mutaciones (32) (33).
- **Antecedentes familiares y genéticos:** La incidencia familiar varía entre el 5% y el 20%, siendo este último porcentaje aplicable a situaciones en las cuales el cáncer se hereda de una generación a otra, afectando a tres familiares de primer grado o abarcando dos generaciones. Se han detectado mutaciones hereditarias en diversos genes que aumentan la predisposición al desarrollo de este cáncer, como HOXB13, BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, PALB2, además del síndrome de Lynch, que incluye los genes MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 (32) (26).

2.6.2 Factores modificables

- **Alcohol y tabaco:** el consumo de tóxicos conlleva la exposición a sustancias carcinogénicas y tiene un impacto en los niveles de hormonas en circulación, evidenciando que el hábito de fumar aumenta el metabolismo del estrógeno en la corriente sanguínea, lo que se relaciona con un tipo de tumor más agresivo y contribuye a un incremento en la tasa de mortalidad (32) (34).
- **Estilo de vida:** Conforme a los datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 50% de casos de cáncer podrían evitarse mediante ajustes en el estilo de vida. Iniciar este cambio implica considerar la inclusión de alimentación basados en productos vegetales, siendo tomates, coles y soja, ya que se ha observado que poseen propiedades antioxidantes y anticancerígenas que reducen la peroxidación de lípidos y frenan el crecimiento celular. Entre las alteraciones metabólicas asociadas se encuentran la obesidad y el síndrome metabólico en estrecha relación con formas más agresivas (27) (35) (36).

2.7 Síntomas clínicos

El cáncer de próstata se asienta generalmente en la zona periférica y por ende en un principio no presenta síntomas hasta que el tumor crece centralmente y comprime la uretra.

Posteriormente presenta síntomas, los cuales pueden clasificarse en obstructivos e irritativos. Los obstructivos son dificultad para la micción, disminución en el calibre y fuerza del chorro de orina, además de un goteo postmiccional, mientras que los síntomas irritativos son la polaquiuria, nicturia y sensación de vaciamiento incompleto de vejiga mejor conocida como tenesmo (30) (32) (37).

Entre los síntomas menos habituales se incluyen dificultades en la erección y presencia de sangre en la orina, siendo señales a tener en cuenta, aunque suelen manifestarse en fases más avanzadas de la enfermedad. En casos de metástasis óseas, especialmente en la columna vertebral, puede provocar dolor en los huesos (osteodinia) y síntomas de compresión medular como parestesias, debilidad en las extremidades inferiores e incontinencia fecal y urinaria (26,38) .

2.8 Signos clínicos

En la exploración mediante el tacto rectal, es crucial tener en cuenta el tamaño y la textura de la próstata. Aunque estas características no guardan una relación directa con el grado de síntomas, en la hipertrofia prostática benigna suele observarse un aumento en el tamaño que es liso, suave y elástico. En contraste, la presencia de induración puede generar sospechas de cáncer, lo que requiere una evaluación adicional, como la medición del PSA, la ecografía transrectal y la realización de la biopsia. En situaciones de avance local con linfadenopatía regional, existe la posibilidad de desarrollar linfedema en las extremidades inferiores (28)(30).

Es fundamental destacar que no existen síntomas o signos específicos de cáncer de próstata, ya que son similares a los que se presentan en otras afecciones relacionadas con el sistema urinario o la próstata. Por ende, se evidencia que los síntomas o signos por sí solos no son suficientes para diagnosticar el cáncer de próstata, y se requiere en conjunto del examen físico, la medición de marcadores específicos para orientar el diagnóstico y la confirmación que se obtiene a través de la realización de una biopsia del tejido prostático (32).

2.9 Diagnóstico

Los principales métodos para sospechar sobre cáncer de próstata son el PSA, tacto rectal además de la ecografía transrectal. Sin embargo, el diagnóstico definitivo es la biopsia de próstata donde mediante muestras se puede evidenciar el adenocarcinoma (39).

2.9.1 Antígeno prostático específico (PSA)

El antígeno prostático específico comúnmente abreviado como PSA por sus siglas en inglés (Prostate-Specific Antigen), es una glicoproteína de la familia de la calicreína que circula en

el suero sanguíneo y es producida por los tejidos benignos y cancerosos de la próstata, se encuentra en pequeñas cantidades en todos los hombres, siendo usada como herramienta de diagnóstico y seguimiento del cáncer de próstata (30) (39).

Los valores normales del PSA se han definido $\leq 4,0$ ng/ml, la probabilidad de cáncer es del 20-30% cuando se encuentra valores entre 4 y 10 ng/ml y pudiendo llegar a 42-71.4% cuando se tiene valores superiores a 10 ng/ml (30) (33).

Las mediciones en sangre del PSA se utilizan para la detección temprana del cáncer de próstata, sin embargo, existe controversia en el uso de la misma, puesto que no se puede considerar un marcador tumoral como tal, pues si bien es específico de próstata no lo es de cáncer debido a que se eleva incluso en patologías prevalentes como la prostatitis y la hipertrofia prostática benigna, así como la instrumentación uretral y el daño perineal. En cambio, el uso de fármacos como los inhibidores de 5 alfa reductasa pueden reducir el PSA provocando resultados alterados (30).

Si los niveles de PSA se encuentran elevados es necesario realizar pruebas adicionales para establecer un diagnóstico definitivo, empezando desde exámenes de imagen hasta un análisis histopatológico mediante biopsia de tejido (40).

Esta prueba deja en evidencia sus limitaciones en cuanto a su capacidad para detectar el cáncer de próstata y controlar su progresión debido a su baja sensibilidad (20,5%) y especificidad (51-91%), además no permite distinguir a los pacientes según la agresividad del tumor, ni puede diferenciar entre la hiperplasia prostática benigna y la prostatitis. Los niveles de PSA pueden estar influenciados por varios factores en cada paciente como la edad, el índice de masa corporal (IMC) y las infecciones del tracto urinario, lo que puede llevar a un aumento y por ende a falsos positivos (32).

- **Cinética del PSA**

Hace referencia a la velocidad de cambio del PSA sanguíneo, es decir la cantidad de tiempo para que el PSA aumenta al doble, teniendo como premisa que en pacientes con cáncer prostático aumenta más rápido, sin embargo aún se encuentra en controversia, puesto que un aumento veloz puede indicar otras patologías como prostatitis(30) (39).

- **Densidad de PSA**

Es la relación entre el PSA y el volumen de la glándula, es decir generalmente las concentraciones se elevan aproximadamente 0.12 ng/ml por gramo de tejido en la

hipertrofia prostática benigna y en glándulas de mayor tamaño, las concentraciones de PSA pueden ser aún más elevadas (30) (37).

- **Formas moleculares de PSA**

Existen diferentes formas moleculares en el organismo, las 2 principales son; PSA libre y PSA unido a proteínas, donde esta última se encuentra un 90% unida a α -antiquimiotripsina (ACT) y en menores proporciones a α 2 macroglobulinas. Por otra parte, otro pequeño porcentaje representa el PSA libre que como dice su nombre no está unido a proteínas. En la analítica sanguínea suele medirse la PSA total y libre siendo de utilidad esa proporción puesto que se sugiere que en cáncer de próstata hay un menor porcentaje de PSA libre en comparación con patologías benignas (30).

2.9.2 Tacto rectal

Se lo realiza con el dedo índice enguantado además de lubricante, ejerciendo leve presión se va introduciendo de manera constante evaluando el canal anal en busca de dolor, induración, lesiones que protruyan o crecimiento. En cambio, al momento de la salida igualmente de manera sutil viendo si hay presencia de moco, pus o sangre. Se puede considerar un examen de tacto rectal sospechoso cuando se evidencia un aumento de volumen de aproximadamente de 0.2 ml o 3 cm (39) (41).

Cuando se encuentra un tacto anormal es decir encontramos induración o un nódulo se puede sospechar de malignidad sin embargo también puede confundirse con otras patologías urológicas como prostatitis y cálculos prostáticos por ende se necesita una confirmación histológica misma que se consigue mediante indicación de biopsia transrectal guiada por ecografía (27) (39) .

2.9.3 Ecografía transrectal

Se realiza por transductores que se introducen vía rectal, permitiendo realizar secciones longitudinales y transversales de la próstata, permitiendo visualizar la imagen clásica las zonas hipoecoicas en las regiones periféricas de la próstata, sin embargo no es suficiente para determinar cáncer de próstata, pero puede ayudar a recolectar biopsias adicionales en áreas de sospecha (28) (39).

2.9.4 Biopsia por punción

La biopsia por punción es un procedimiento médico que implica la extracción de una muestra de tejido de una lesión al insertar una aguja o un instrumento especial en la zona afectada.

El objetivo de este procedimiento es obtener material de tejido para realizar un análisis patológico y detectar posibles anormalidades, como la presencia de células cancerosas (30).

El tipo específico de la biopsia por punción y los instrumentos empleados pueden variar en función de la ubicación y el propósito. Por ejemplo; la biopsia con aguja fina (FNA), biopsia con aguja gruesa o la biopsia por punción guiada por imágenes, como ecografías o tomografías computarizadas. Teniendo como propósito diagnosticar enfermedades oncológicas determinando el tipo de células involucradas y de esta manera dar el tratamiento apropiado. Este se lleva a cabo en diversas zonas del cuerpo como piel, seno, próstata, hígado, riñones y demás órganos dependiendo de la ubicación del tejido anormal (32) (28).

Cuando se identifican niveles inusuales de PSA y hallazgos anormales durante el examen digital rectal (DRE), se recomienda realizar una biopsia de tejido prostático. Este procedimiento se realiza mediante biopsia transrectal de próstata (TRUS) mejorando la precisión utilizando equipamiento de imagen, como el ultrasonido transrectal o la resonancia magnética sirviendo de guía para ubicar con precisión la glándula prostática y obtener muestras de tejido (30) (39).

Anteriormente se acostumbraba tomar seis muestras de biopsia, pero se ha evidenciado que aumentar la cantidad a más de diez y obtener muestras de áreas más periféricas mejora las tasas de detección en comparación con la técnica tradicional (30).

Asimismo, existe una alternativa conocida como enfoque transperineal, particularmente empleado en personas con historial de biopsias negativas, pero con niveles persistentemente altos de PSA sérico (31).

Por lo general, el procedimiento se lleva a cabo con anestesia local y se administra profilaxis antibiótica antes de la intervención comúnmente con una fluoroquinolona. La anestesia se aplica localmente en la pared rectal anterior, sin embargo, es crucial tener en cuenta que este procedimiento invasivo traer consigo efectos secundarios como la hematospermia, rectorragia y hematuria al menos en 5 de cada 10 pacientes, adicional a esto los riesgos a posibles infecciones (30).

Este enfoque junto al PSA se considera una elección confiable para el diagnóstico del cáncer de próstata y es actualmente reconocido como el "estándar de oro". Los resultados pueden dividirse en tres categorías:

- Resultado negativo para cáncer de próstata, indicando la ausencia de células cancerosas en la muestra de biopsia.
- Resultado positivo para cáncer de próstata, señalando la detección de células cancerosas en las muestras extraídas.
- Presencia de células sospechosas y anormales, que podrían no ser cancerosas (42).

A pesar de su gran especificidad y especificidad, puede arrojar resultados incorrectos en casos de tumores pequeños y una distribución heterogénea de células cancerosas en las primeras etapas del cáncer. Por este motivo se resalta la necesidad de incorporar técnicas alternativas siendo la biopsia líquida de utilidad para complementar o sustituir las prácticas actuales en el diagnóstico y pronóstico del cáncer de próstata (43).

2.10 Biopsia líquida

La biopsia líquida es una técnica no invasiva que simplifica la extracción de material oncológico siendo estos ADN circulante, ARN tumoral circulante y células cancerosas circulantes a partir de varios fluidos corporales, como la sangre, saliva, orina, líquido pleural, líquido ascítico o líquido cefalorraquídeo. Esta metodología sobresale por su utilidad al posibilitar el seguimiento temporal del tumor mediante el análisis de cambios en características como el genoma, el transcriptoma y el proteoma que evolucionan conforme el cáncer. Además de proporcionar información para diferenciar entre tumores de crecimiento lento y más agresivos (44).

Por los biomarcadores que se encuentran en distintos fluidos corporales la biopsia líquida logra capturar la diversidad del cáncer y puede seguir de cerca los cambios en el tumor en tiempo real, de esta manera cobrando una relevancia que se encuentra creciendo, posibilitando un enfoque diagnóstico más preciso. En comparación con la biopsia tradicional, esta técnica implica menos riesgos para el paciente, al ser no invasiva, y además acelera significativamente el proceso de análisis de las muestras (13).

El uso de biopsias líquidas para llevar a cabo análisis moleculares exhaustivos del cáncer está en constante aumento, lo cual facilita un enfoque de tratamiento rápido y preciso. Este tipo de biopsia se fundamenta en la extracción de material genético, como el ADN libre de células (cfDNA), ADN tumoral circulante (ctDNA) a partir de muestras de sangre y otros fluidos corporales siendo la sangre y orina lo más usados.(12,45).

Además, es posible separar las células tumorales circulantes (CTC) presentes en el suero sanguíneo, las cuales son liberadas por los tumores y típicamente tienen una corta duración

en la circulación antes de ser eliminadas por el sistema inmunológico. A pesar de ello, una pequeña proporción de estas células puede mantenerse con vida y propagarse a ubicaciones alejadas dando origen al desarrollo de metástasis (45).

Frecuentemente, las pruebas enfrentan retos al tratar a pacientes con tumores ubicados en áreas de difícil acceso para la realización de biopsias o que tienen condiciones médicas que complican la obtención de muestras de tejido. En este contexto, la biopsia líquida se presenta como una alternativa para recopilar información acerca del tumor que pueda orientar a tratamientos (46).

Es de suma importancia el diagnóstico precoz y seguimiento del cáncer de próstata desde las primeras etapas esto se logra con la identificación de biomarcadores clínicamente importantes que son analizados dentro de la biopsia líquida en los diferentes tipos de muestras, pudiendo llegar a desempeñar un papel fundamental, los cuales se detallan a continuación (46):

2.10.1 Biomarcadores

A continuación, se detalla a cerca de los biomarcadores destacados en sangre:

2.10.1.1 ADN libre de células

Este marcador biológico está constituido por fragmentos cortos de ADN de doble cadena, los cuales se liberan debido a procesos de necrosis y apoptosis celular ya sean normales o tumorales, también pueden ser secretados mediante vesículas extracelulares. Estos fragmentos tienen una vida media breve en el suero sanguíneo aproximadamente entre 16 minutos y pocas horas. Su importancia radica por la información molecular derivada de tumores y se emplean para el diagnóstico, pronóstico, genotipado y seguimiento de cáncer de próstata (24).

La evaluación exhaustiva de su contenido ofrece información diagnóstica preliminar antes de realizar análisis más específicos de alteraciones genómicas. Estudios indican que concentraciones plasmáticas más elevadas de este biomarcador se relacionan con resultados positivos en biopsias en individuos con cáncer de próstata. Este ha sido detectado en el cáncer de próstata y la cantidad varía dependiendo de la fase de la enfermedad en la que se encuentre el paciente (24).

Una de las principales ventajas es la facilidad con la que se extrae el plasma a diferencia de otros biomarcadores como la obtención de células tumorales circulantes, aunque existen en la actualidad kits disponibles para el aislamiento, el análisis requiere metodologías altamente

sensibles tanto para la detección como para la cuantificación, dado que el ADN específico del tumor constituye una fracción muy pequeña (47).

2.10.1.2 ARN libre de células

Las moléculas de ARN pueden circular en los fluidos biológicos unidas a complejos de proteínas; sin embargo, es más frecuente encontrar estas moléculas encapsuladas dentro de vesículas extracelulares. Cuando se asocian a estas vesículas, engloban una variedad de especies que comprenden miRNA (microARN), circRNA (ARN circulante), incRNA (ARN no codificante) y mRNA (ARN mensajero) (48). Su análisis en fluidos como sangre, orina y fluidos seminales también permite la detección del cáncer de próstata, es un marcador valioso porque la desregulación de ARN oncogénicos y supresores es fundamental para el progreso del cáncer.(46)

2.10.1.3 Vesículas extracelulares (VE)

Estas vesículas se liberan con una bicapa lipídica y tienen un tamaño que va desde 50 nm hasta 1000 nm. Son comunes en el plasma y suero, y se originan en distintos tipos de células incluido las cancerosas, contienen ácidos nucleicos, lípidos y glicanos, lo que les permite reflejar la composición de la célula de origen (49) (50).

A diferencia con el análisis de los otros biomarcadores individuales, estas vesículas abarcan material genético (ADN, ARN) y productos derivados de la información genética, como proteínas y metabolitos generados en células madre. Las proteínas extraídas de vesículas extracelulares son herramientas altamente eficaces en el diagnóstico e identificación del origen tumoral, además de evaluar el riesgo asociado al cáncer de próstata. Por lo tanto, se considera una técnica prometedora en el ámbito del cáncer debido a su capacidad para transportar estas moléculas, desempeñando un papel esencial en la supervivencia, invasión y propagación metastásica de las células tumorales (50).

Se evidencia que los individuos con cáncer de próstata que fueron sometidos a biopsia líquida presentan niveles elevados de vesículas extracelulares, lo que brinda una cantidad considerable de evidencia acerca de su relevancia clínica (51).

Las vesículas extracelulares son los biomarcadores más comunes y otra de sus ventajas radica en que las células liberan continuamente estas vesículas, a diferencia del ADN libre de células que solo es liberado por células en fase apoptótica. Además, una aplicación importante de estas vesículas es la detección de la diferenciación neuroendocrina en el cáncer de próstata resistente a la castración avanzado, aunque este aspecto aún está siendo objeto de investigación (52).

2.10.1.4 Exosomas

Estos marcadores biológicos son una categoría específica de vesículas extracelulares, con un tamaño que va de 30 a 120 nm, al igual tienen doble membrana y adoptan una forma de copa. Son liberados por diversos tipos de células en condiciones normales y patológicas, penetrando tanto en el microambiente local como en el sistema circulatorio. Se encuentran presentes en el plasma, líquido cefalorraquídeo y orina, desempeñando un papel fundamental en la comunicación entre células, adicional por su participación en la regulación inmunológica tumoral, la angiogénesis, la invasión, la metástasis y la supervivencia. (53)

Se consideran una herramienta valiosa en el diagnóstico precoz, tratamiento y pronóstico del cáncer de próstata dado que se ha observado que el aumento de los exosomas en la circulación se asocia con la inducción de resistencia a medicamentos, angiogénesis y metástasis. (24)

Se ha descubierto que los exosomas liberados por células cancerosas desencadenan la metástasis ósea al inducir la fusión y diferenciación de los osteoclastos. Para su aislamiento, se han desarrollado métodos como la ultra centrifugación siendo el estándar de oro, sin embargo, se encuentran otras opciones, la centrifugación en gradiente de densidad, la captura por inmunoadherencia y la cromatografía de exclusión por tamaño. Seguido de su identificación, se puede emplear tres métodos principales: el microscopio electrónico de transmisión, el análisis de tamaño de partículas con Nanosight y el análisis de marcadores de proteínas.(5)

Actualmente, se han desarrollado moléculas marcadoras para la superficie de los exosomas, como CD9, CD63 y CD81, las cuales facilitan su identificación mediante técnicas como Western blot o citometría de flujo (54).

2.10.1.5 Células tumorales circulantes (CTC)

Se segregan en la ubicación primaria del tumor pudiendo originar metástasis al ingresar al sistema circulatorio. Estas células pueden encontrarse de forma individual o en grupos, siendo estas últimas más inclinadas a desencadenar metástasis. Su presencia en la circulación es transitoria, con una vida media inferior a una hora y media a cinco horas (55).

La carga de CTC aumenta en consonancia con la progresión de la enfermedad, siendo escasa o incluso inexistente en tumores localizados. La detección de CTC en la sangre periférica se relaciona con una reducción en la supervivencia general del paciente, proporcionando así información pronóstica en el cáncer de próstata, por ende, su

identificación precoz posibilita la detección temprana de la resistencia a la terapia al analizar la variabilidad del tumor (56).

2.11 Estadificación del cáncer de próstata

En la progresión del cáncer de próstata, se pueden identificar distintas etapas conforme a las directrices de la Sociedad Europea de Urología (EAU) en 2020. Estas pautas recomiendan la aplicación del sistema de clasificación TNM para establecer la estadificación de este tipo de cáncer. En este contexto, la letra "T" se asocia con la evaluación del tumor, determinando si las células cancerosas están limitadas al tejido prostático o si han invadido tejidos y órganos cercanos. La letra "N" hace referencia a la consideración de la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos, mientras que la letra "M" indica la existencia de células tumorales en tejidos y órganos distantes (27) (28).

- **Estadificación T**

Refiriéndose a la extensión del tumor primario, las herramientas de clasificación actualmente en uso se basan en la evaluación clínica del estadio T a través del tacto rectal. Sin embargo, el Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer reconoce la eficacia de la resonancia magnética (RM) para la clasificación clínica del estadio T, además se puede extender el uso a la resonancia magnética multiparamétrica de la próstata (mp-MRI) revelando aspectos como la diseminación a la vesícula seminal y la implicación de los ganglios pélvicos (57).

- **Estadificación N**

Conforme a las recomendaciones de la EAU se considera que una dimensión corta superior a 8 mm en la pelvis y más de 10 mm fuera de la pelvis indica malignidad. Exámenes como la resonancia magnética y la tomografía son limitadas para afecciones ganglionares sin embargo la resonancia magnética ponderada en difusión (DW-MRI) tiene la capacidad de detectar metástasis en ganglios de tamaño normal (57) (30).

- **Estadificación M**

La detección de metástasis se realiza mediante la gammagrafía ósea con el uso de tecnecio 99m, evaluando la actividad en la formación ósea del esqueleto, presentando una sensibilidad del 79% y una especificidad del 82%. A diferencia, la tomografía por emisión de positrones

(PET) muestra una precisión comparable a la gammagrafía ósea en la detección de metástasis en pacientes recién diagnosticados con cáncer de próstata de alto riesgo (57) (28).

2.12 Metástasis

Es la principal causa de muertes relacionadas con el cáncer de próstata, comúnmente las metástasis se originan en los ganglios linfáticos cercanos al tumor primario y se extienden a otros órganos, como el hígado, los pulmones y los huesos. Se ha planteado la hipótesis de que las células cancerosas de la próstata experimentan transición epitelial-mesenquimal (EMT) permitiéndoles ingresar a la corriente sanguínea como células tumorales circulantes (CTC). Estas CTC establecen metástasis en el hueso atravesando las paredes de las sinusoides y el estroma de la médula ósea, migran luego a la superficie del hueso endóstico a través de las sinusoides presentes en la cavidad de la médula ósea, este proceso promueve la supervivencia de las células cancerosas y el crecimiento del tumor en el hueso(58) (30).

En resumen, el crecimiento de las células cancerosas de próstata metastásicas en el hueso involucra un dinámico proceso de remodelación ósea como resultado de las interacciones entre las células cancerosas, los osteoblastos y los osteoclastos.(58). En pacientes con cáncer de próstata, las metástasis óseas suelen presentar características predominantemente osteoblásticas con elementos osteolíticos mixtos, lo que provoca síntomas como dolor intenso, hipercalcemia y fracturas frecuentes (30) (27).

2.13 Tratamiento

El abordaje del cáncer de próstata varía en función del grado de malignidad, la etapa de la enfermedad y la edad del paciente al momento del diagnóstico siendo de utilidad la clasificación de Gleason desempeña un papel crucial en la orientación de las decisiones terapéuticas (27). En casos de bajo riesgo, la opción de vigilancia activa es común a diferencia con pacientes de alto riesgo, la estrategia terapéutica suele incluir la cirugía y las terapias de radiación. (40).

2.13.1 Tratamiento médico

La deprivación androgénica implica la reducción de los niveles de hormonas sexuales masculinas, ha sido un componente crucial en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado. Sin embargo, se plantea la necesidad de reconsiderar esta estrategia, puesto que el docetaxel que es el principal agente quimioterapéutico utilizado ha sido evaluado en diversos estudios en combinación con la terapia hormonal en un subgrupo de pacientes sin metástasis y

sensibles a las hormonas. Los resultados de estos estudios no han demostrado beneficios significativos en comparación con la terapia hormonal estándar, además de no observar ventajas como terapia adyuvante en el cáncer de próstata localizado de alto riesgo (30) (40).

2.13.2 Radioterapia

Es un procedimiento médico que emplea radiación para lesionar o destruir células cancerosas impidiendo su división y crecimiento, al mismo tiempo que se procura minimizar el daño a las células sanas circundantes. La elección del enfoque y la duración del tratamiento dependen del tipo y la etapa específicos del cáncer de próstata (40) (30). Existen dos maneras de administración: mediante una máquina que dirige rayos de radiación hacia la zona afectada desde fuera del cuerpo, o colocando una fuente de radiación directamente en la ubicación del tumor (30).

Este tratamiento se aplica en el cáncer de próstata y otros tipos de cáncer, ya sea como terapia principal o combinado con otros tratamientos, como cirugía o terapia hormonal. Se ha confirmado que la combinación con tratamiento hormonal mejora la supervivencia en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado sin afectación ganglionar (39).

2.13.3 Cirugía

La prostatectomía radical se realiza comúnmente en casos de cáncer de próstata localizado. Se puede realizar de diversas maneras, incluyendo la cirugía abierta o laparoscópica, la elección del método dependerá de la condición específica del paciente (30). En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado (CPLA) representa un desafío quirúrgico considerable, ya que la presencia de márgenes quirúrgicos positivos se asocia con un mayor riesgo de recurrencia, presentado esto optan por la cirugía abierta, ya que proporciona una mejor sensación táctil que facilita la identificación de la extensión de la enfermedad.(40).

2.14 Definición de la declaración de PRISMA

La presente Revisión Sistemática se realiza en base a la declaración PRISMA la cual es una guía o lista de comprobación de requisitos que se debe llevar a cabo para realizar Revisiones Sistemáticas y metaanálisis de estudios que evalúan intervenciones sanitarias. Es de utilidad conocer esta guía para garantizar una adecuada recolección de información para que de esta manera se mejore la calidad de este tipo de estudios, ayudando a la toma de decisiones en la atención médica y la investigación (6).

En 2005, la iniciativa PRISMA surgió como una respuesta a las inquietudes crecientes acerca de la calidad y la transparencia en las Revisiones Sistemáticas y los metaanálisis en el ámbito de la investigación médica. Este método incluye 7 secciones con 27 ítems que deben ser reportados en la revisión sistemática y metaanálisis, entre los que se encuentran los siguientes: título, resumen estructurado, justificación, objetivos, criterios de elegibilidad, fuentes de información, estrategias de búsqueda, proceso de selección de los estudios, proceso de extracción de los datos, lista de datos, evaluación del riesgo de sesgo de estudios individuales, medidas del efecto, métodos de síntesis, evaluación del sesgo en la publicación, evaluación de la certeza de la evidencia, selección de los estudios, características de los estudios, riesgo de sesgo de estudios individuales, resultados de los estudios individuales, resultados de síntesis, sesgos de publicación, certeza de evidencia, discusión, registro, protocolo, financiación, conflicto de intereses y disponibilidad de datos (6) (59).

Capítulo III

3.1 Objetivos:

3.1.1 Objetivo general

- Sintetizar las evidencias disponibles sobre biopsia líquida en contraste con el Antígeno Prostático Específico (PSA) en el diagnóstico de cáncer de próstata en adultos y adultos mayores.

3.1.2 Objetivos específicos

- Aplicar el método PRISMA para la realización de la Revisión Sistemática.
- Realizar la búsqueda de artículos en las bases de datos.
- Contrastar los datos obtenidos sobre el uso de la biopsia líquida y el Antígeno Prostático Específico (PSA) en el diagnóstico de cáncer de próstata en adultos y adultos mayores.
- Realizar el informe final.

Capítulo IV

4.1 Metodología

4.1.1. Diseño del estudio

Se realizó una Revisión Sistemática de la Literatura en base a las directrices PRISMA 2020, la cual se enfocó en sintetizar la información obtenida de cinco bases digitales; Scopus, Ebsco, Pubmed, Science Direct y BVS sobre la utilidad de la biopsia líquida en el diagnóstico del cáncer de próstata en adultos y adultos mayores.

4.2. Contexto del estudio

La Revisión Sistemática se realizó utilizando información científica obtenida de artículos publicados en cinco bases digitales a nivel local, nacional e internacional.

4.3. Población referida en los artículos seleccionados

La población de estudio de la presente Revisión Sistemática considera 16 artículos que cumplen con los criterios de elegibilidad para ser motivo de análisis, los cuales se centran en adultos y adultos mayores.

4.4 Criterios de elegibilidad

Los criterios de elegibilidad que se utilizaron para la presente Revisión Sistemática son:

I. Criterios de inclusión

- Artículos con 5 años de antigüedad: período octubre 2018 y octubre 2023.
- Artículos de literatura gris.
- Artículos publicados dentro de las bases digitales: Scopus, Ebsco, Pubmed, Science Direct y BVS.
- Artículos en español e inglés.
- Artículos que incluyan las palabras clave determinadas por MESH o DECS.
- Tipo de estudio: observacionales, casos y controles, revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos, ensayos controlados aleatorizados.
- Artículos de resumen.
- Artículos de acceso abierto.
- Artículos realizados en humanos.

- Artículos realizados en población adulta (40- 64 años) y adultos mayores (65 años en adelante).
- Artículos publicados en revistas que se encuentren dentro de los cuartiles Q1 y Q2.

II. Criterios de exclusión

- Artículos fuera del periodo de tiempo establecido.
- Artículos de reseña y editoriales.
- Artículos no realizados en seres humanos.
- Artículos cuya investigación se haya realizado en población que tenga menos de 40 años de edad.

4.5. Método, técnica e instrumento para la recolección de la información:

Para la presente Revisión Sistemática se siguió las directrices PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), la misma que es una guía que consta de 27 ítems para la identificación, selección, evaluación y síntesis de estudios para la elaboración de Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis.

La técnica utilizada fue el análisis estructurado; el instrumento de recolección de información que se utilizó es una matriz de extracción de datos creada Ad Hoc en Excel. (Ver anexo 1)

4.6. Procedimientos

4.6.1. Pasos previos al desarrollo de la Revisión Sistemática

- **Autorizaciones:** este estudio no necesitó la aprobación por parte del Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH), sin embargo, se obtuvo la autorización del Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias Médicas para la realización de esta Revisión Sistemática.
- **Capacitación:** contamos con capacitaciones por parte del facilitador Ing. Daniel Carrión Román, quien nos instruyó sobre la búsqueda en las diferentes bases digitales, la correcta forma de crear una ecuación de búsqueda, el uso de los filtros, la evaluación del nivel de impacto mediante la herramienta Scimago Journal Rank, el índice H e índice PRICE. Junto a esto las capacitaciones sobre la metodología estuvieron a cargo del Dr. Julio Jaramillo Oyervide.
- **Supervisión y proceso:** para la realización de esta Revisión Sistemática se contó con la supervisión y revisión a cargo del Dr. Julio Alfredo Jaramillo Oyervide.

4.6.2. Fases de la Revisión Sistemática de la Literatura:

A. Definición de la pregunta de investigación:

La formulación de la pregunta de la Revisión Sistemática se llevó a cabo siguiendo el formato PICO, en donde se detalla a continuación los cuatro aspectos que permitieron formular la misma.

P (población estudiada): adultos y adultos mayores.

I (intervención realizada): biopsia líquida

C (comparar la intervención): antígeno prostático específico (PSA)

O (desenlace): utilidad en el diagnóstico del cáncer de próstata.

De esta forma se formuló la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la utilidad de la biopsia líquida en el diagnóstico del cáncer de próstata en adultos y adultos mayores en contraste con el Antígeno Prostático Específico (PSA)?

B. Búsqueda de estudios científicos: se realizó la búsqueda de artículos que respondan la pregunta de investigación planteada en esta Revisión Sistemática en cinco bases digitales: Scopus, Ebsco, Pubmed, Science Direct y BVS, para lo cual se empleó las siguientes palabras clave que han sido definidas mediante DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) y MeSH (Medical Subject Headings): “liquid biopsy”, “prostate specific antigen”, “diagnosis”, “prostatic neoplasms”. Sumados al operador booleano AND se definió la siguiente ecuación de búsqueda:

"prostatic neoplasms" AND "liquid biopsy" AND "prostate specific antigen" AND "diagnosis"

Junto a esas palabras clave se utilizó los siguientes filtros: artículos de libre acceso, que hayan sido publicados en el período comprendido entre octubre del año 2018 hasta octubre del año 2023, incluidos artículos de literatura gris, llevados a cabo en seres humanos, específicamente adultos y adultos mayores, disponibles en inglés o español.

- C. Selección de artículos:** se seleccionaron los artículos en relación a los criterios de elegibilidad y se realizó la elección de los mismos en base a dos etapas; la primera consistió en la lectura del título y el resumen del artículo, mientras que en la segunda etapa el cribado se centró en la lectura completa del texto.
- D. Extracción de datos:** se ordenó los artículos seleccionados en la matriz de extracción de datos que contiene DOI, título, autores, base digital de la cual se extrajo el artículo, año de publicación, país donde fue publicado, afiliaciones, acceso abierto, indexación, idioma, preimpresión, índice de price, nivel de impacto y tipo de estudio.
- E. Evaluación:** se evaluó críticamente la calidad metodológica mediante la escala Sackett (ver anexo 2) la misma que clasifica los estudios en niveles desde 1 a 5 siendo el nivel 1 la “mejor evidencia” y el nivel 5 la peor o la menos buena. (60). Mediante esta escala se obtuvo nueve artículos con calidad 1a y siete artículos con calidad 2b.
- El riesgo de sesgo se evaluó mediante la herramienta de ROBIS (ver anexo 3) la cual evalúa tanto el riesgo de sesgo en una revisión como también la relevancia de una revisión para la pregunta de investigación en cuestión. (61) En la misma se obtuvo que los 16 artículos incluidos en esta Revisión Sistemática tenían un riesgo de sesgo bajo.
- F. Síntesis:** la información científica obtenida se sintetizó de forma narrativa y se presentaron los resultados en tablas de frecuencia para mostrar la información obtenida.
- G. Redacción:** los hallazgos de la Revisión Sistemática se redactaron en base a la estructuración de las directrices PRISMA.

4.7. Plan de análisis:

Tabulación y análisis

El análisis se realizó teniendo dos enfoques, un enfoque cuantitativo y otro cualitativo. Respecto al enfoque cuantitativo la información de los artículos analizados fue presentada en gráficos dinámicos utilizando la estadística descriptiva, posteriormente en el enfoque cualitativo se realizó una descripción en forma narrativa de la información encontrada en dichos artículos. En la gestión de las referencias bibliográficas se utilizó Zotero garantizando que la información se presente de forma organizada, con una correcta atribución de citas.

4.8 Aspectos éticos

Los autores del trabajo de titulación declaran no tener conflicto de intereses. El presente estudio debido a que es una Revisión Sistemática está exenta del consentimiento informado por parte del CEISH. La investigación es autofinanciada lo que implica que la información presentada no está sujeta a sesgos externos.

Capítulo V

5.1 Resultados

5.2 Cumplimiento del estudio:

Se logró recopilar información científica de las siguientes bases digitales; Ebsco, Scopus, Pubmed, Science Direct y BVS, obteniendo en la búsqueda inicial un total de 269 artículos, de los cuales algunos fueron excluidos por las siguientes causas:

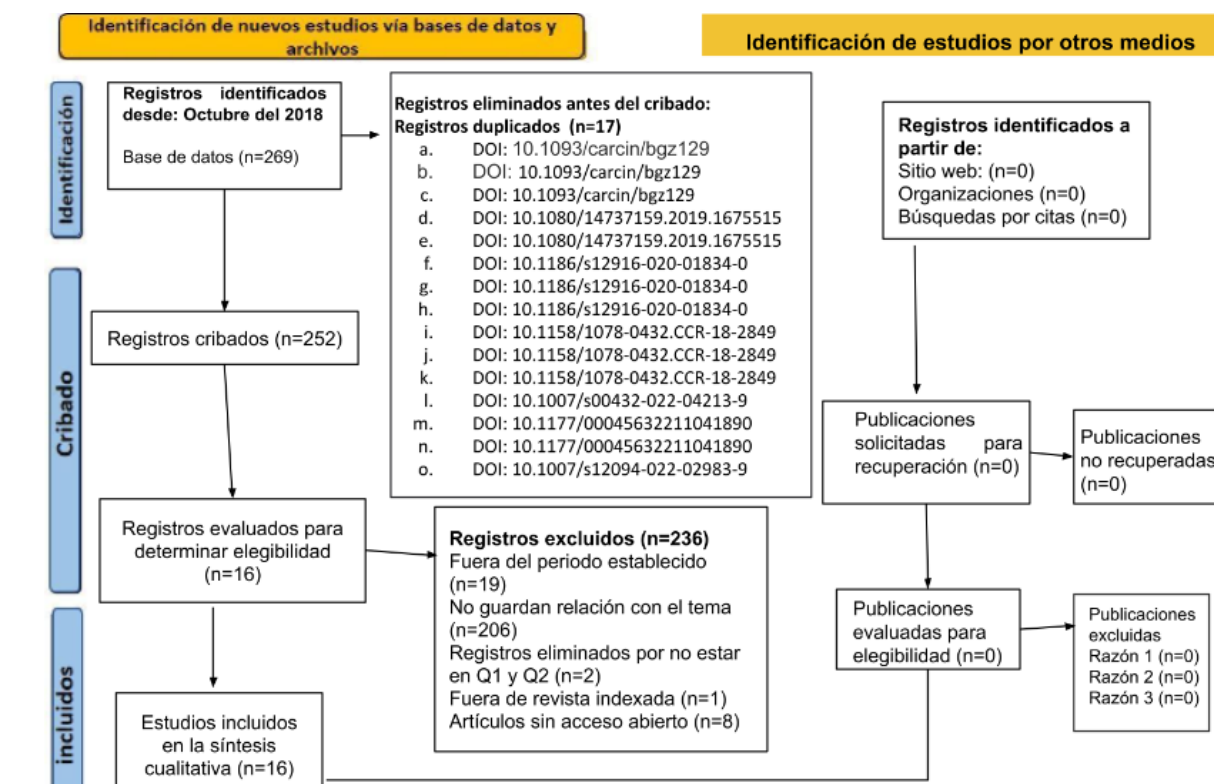
- 17 fueron excluidos por duplicación.
- 19 artículos por encontrarse fuera del periodo de tiempo establecido.
- 206 artículos se les excluyó porque el título no guardaba relación con el tema de la revisión.
- 2 artículos por no pertenecer al cuartil 1 ni al cuartil 2 (Q1, Q2).
- 1 artículo porque la revista en donde fue publicado no se encontraba indexada.
- 8 artículos que no tenían acceso abierto.

Finalmente, la matriz de extracción de datos se consolidó con un total de 16 artículos.

5.3 Diagrama de flujo según PRISMA

A continuación, se presenta el diagrama de flujo incluido en la declaración PRISMA 2020, en el cual se detalla la identificación, el cribado y finalmente la inclusión de 16 artículos que fueron utilizados para la realización del presente trabajo de titulación, permitiendo así responder al primer objetivo específico planteado en esta Revisión Sistemática

Figura 1: diagrama de flujo PRISMA 2020



Fuente: matriz de extracción de datos.

Elaborado por: Campoverde M., Carabajo H.

5.4 Caracterización de artículos incluidos en la presente Revisión Sistemática

En este acápite presentamos la caracterización de los artículos seleccionados; en base al título del artículo, el tipo de estudio, la revista en la cual fue publicada el artículo, el país de publicación de la revista, el año de publicación, el nivel de impacto según Scimago, la valoración de la calidad mediante la escala Sackett y finalmente la valoración del sesgo mediante la herramienta ROBIS. La presente caracterización de los artículos permite corroborar el cumplimiento del segundo objetivo específico planteado en esta Revisión Sistemática.

Tabla 1: caracterización de los artículos incorporados en la presente Revisión Sistemática.

#	Título del artículo	Tipo de estudio	Revista	País	Año de publicación	Nivel de impacto según Scimago	Valoración de la calidad mediante la escala de Sackett	Valoración del riesgo de sesgo mediante ROBIS
1	Clinical utility of emerging biomarkers in prostate cancer liquid biopsies.	Revisión sistemática	Expert Rev Mol Diagn	Países Bajos	2020	Q1	1a	Bajo
2	A rich array of prostate cancer molecular biomarkers: Opportunities and challenges	Revisión sistemática	International Journal of Molecular Sciences	EE.UU	2019	Q1	1a	Bajo
3	Detection of exosome miRNAs using molecular beacons for diagnosing prostate cancer	Revisión sistemática	Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology	Corea del Sur	2018	Q1	1a	Bajo
4	Extracellular vesicles as a source of prostate	Revision sistematica	British Journal of Cancer	Noruega/Paises Bajos/E	2021	Q1	1a	Bajo

	cancer biomarkers in liquid biopsies: a decade of research			spaña				
5	Extracellular vesicles: The next generation of biomarkers for liquid biopsy-based prostate cancer diagnosis	Revision sistematica	Theranostics	Australia	2020	Q1	1a	Bajo

#	Título del artículo	Tipo de estudio	Revista	País	Año de Publicación	Nivel de impacto según Scimago	Valoración de la calidad mediante la escala de Sackett	Valoración del riesgo de sesgo mediante ROBIS
6	Urinary MicroRNAs as Biomarkers of Urological Cancers: A Systematic Review	Revisión sistemática	International Journal of Molecular Sciences	Suiza	2023	Q1	1a	Bajo
7	Detection and Prognosis of Prostate Cancer Using Blood-Based Biomarkers	Revisión sistemática	Mediators of Inflammation	China	2020	Q2	1a	Bajo
8	Tumour markers in prostate cancer: The post-prostate-specific antigen era	Revisión sistemática	Annals of Clinical Biochemistry	Reino Unido	2022	Q2	1a	Bajo
9	Large-scale Circulating microRNA Profiling for the Liquid Biopsy of Prostate Cancer.	Casos y controles	Clin Cancer Res	EEUU	2019	Q1	2b	Bajo
10	Clinical significance of STEAP1 extracellular vesicles in prostate cancer	Casos y controles	Prostate Cancer and Prostatic Diseases	Canadá	2021	Q1	2b	Bajo
11	Evaluation of micro-RNA in extracellular	Casos y controles	PLoS ONE	Corea del Sur	2021	Q1	2b	Bajo

	vesicles from blood of patients with prostate cancer							
12	A novel urinary mRNA signature using the droplet digital polymerase chain reaction platform improves discrimination between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia within the prostate-specific antigen gray zone	Casos y controles	Korean Urological Association	Corea del Sur	2020	Q2	2b	Bajo
13	Development and validation of a 25-Gene Panel urine test for prostate cancer diagnosis and potential treatment follow-up	Cohorte retrospectiva	BMC Med	Reino Unido	2020	Q1	2b	Bajo

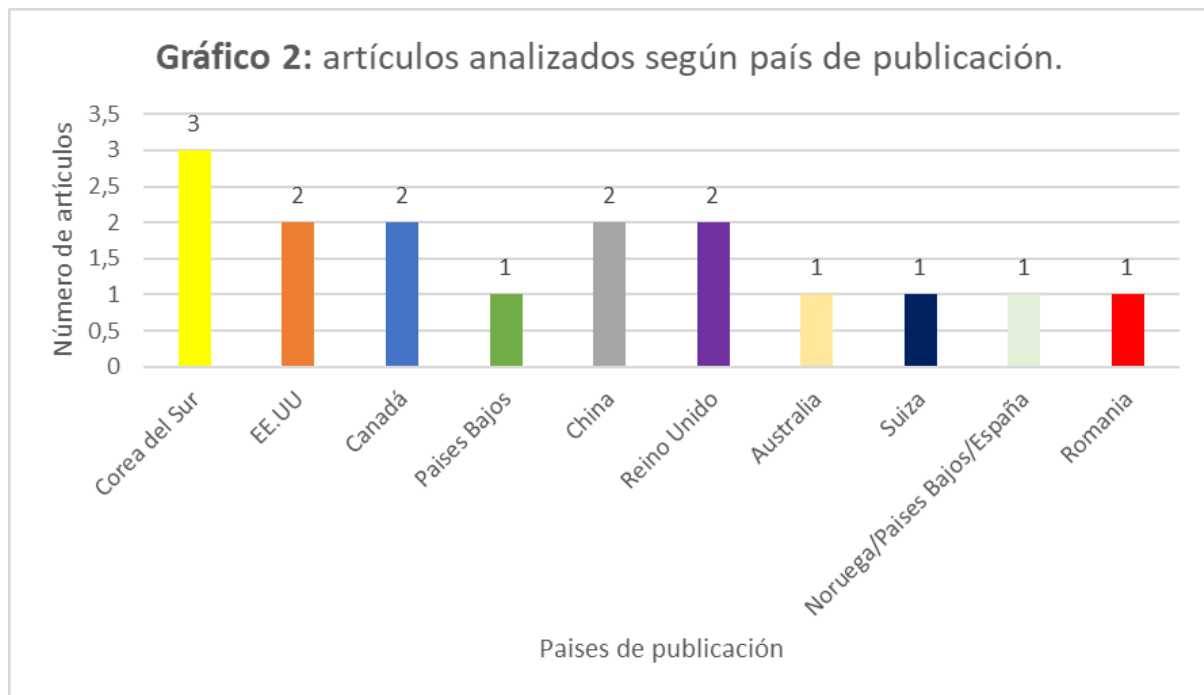
#	Título del artículo	Tipo de estudio	Revista	País	Año de Publicación	Nivel de impacto según Scimago	Valoración de la calidad mediante la escala de Sackett	Valoración del riesgo de sesgo mediante ROBIS
14	Discovery and validation of serum MicroRNAs as early diagnostic biomarkers for prostate cancer in Chinese population	Cohorte retrospectiva	BioMed Research International	China	2019	Q2	2b	Bajo
15	Affinity captured urinary extracellular vesicles provide mRNA and miRNA biomarkers for improved accuracy of prostate cancer detection: A pilot study	Cohorte retrospectiva	International Journal of Molecular Sciences	Canadá	2020	Q1	2b	Bajo
16	Diagnostic Value of microRNA-375 as Future Biomarker for Prostate Cancer Detection: A Meta-Analysis	Metaanálisis	Medicina (Lithuania)	Rumania	2022	Q2	1a	Bajo

Fuente: matriz de extracción de datos

Elaborado por: Campoverde M., Carabajo H.

A continuación, se presentan los gráficos que amplían la información de los artículos analizados según: país de publicación, tipo de estudio, año de publicación y nivel de evidencia según Sackett.

Figura 2: artículos analizados según país de publicación

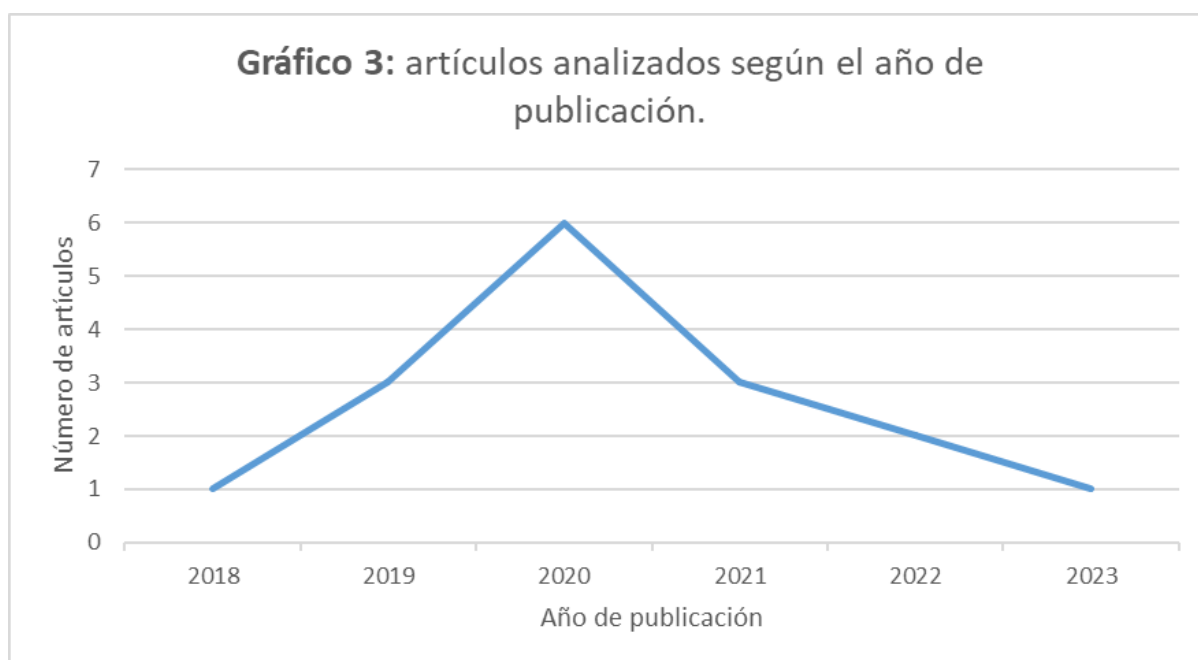


Fuente: matriz de extracción de datos

Elaborado por: Campoverde M., Carabajo H.

Corea del Sur lidera las publicaciones acerca biopsia líquida con 3 artículos, en adición, se denota el alto avance científico en países del hemisferio norte ya que en estos países predominan las investigaciones.

Figura 3: artículos analizados según el año de publicación.

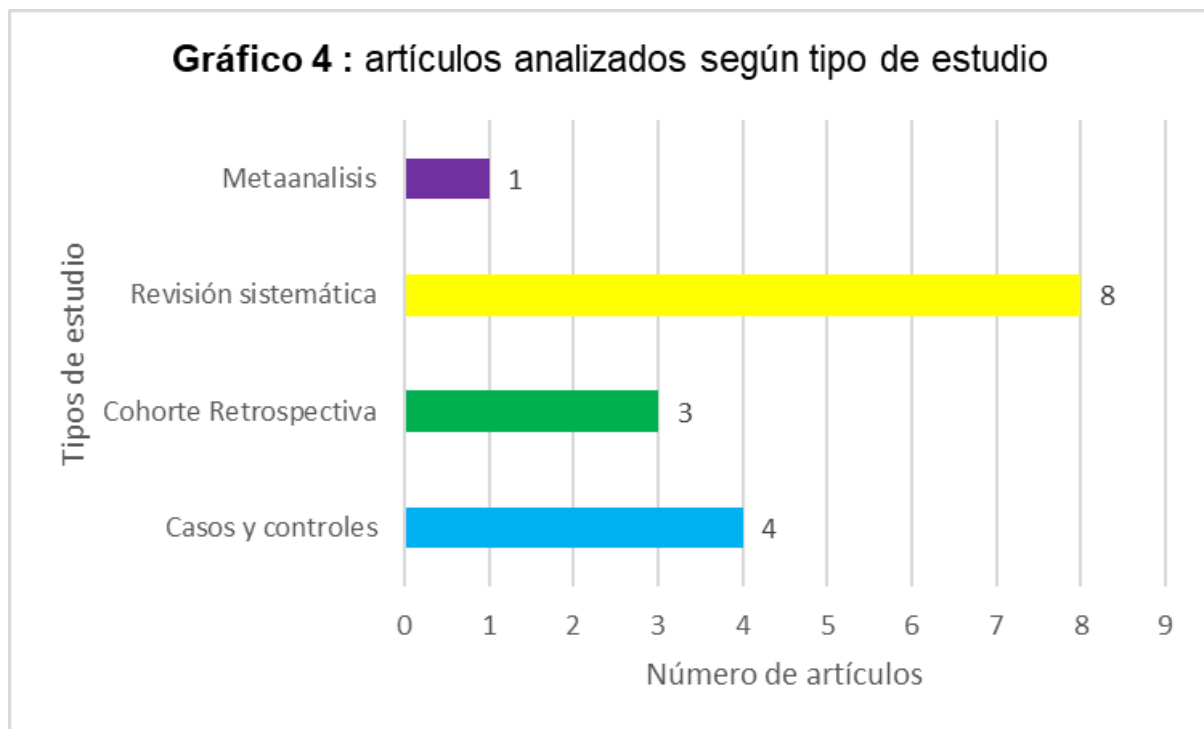


Fuente: matriz de extracción de datos

Elaborado por: Campoverde M., Carabajo H.

Desde el año 2018 hasta el año 2020 hubo un incremento en las investigaciones sobre la biopsia líquida como método de diagnóstico del cáncer de próstata. Sin embargo, las mismas disminuyeron en años posteriores.

Figura 4: artículos analizados según el tipo de estudio.

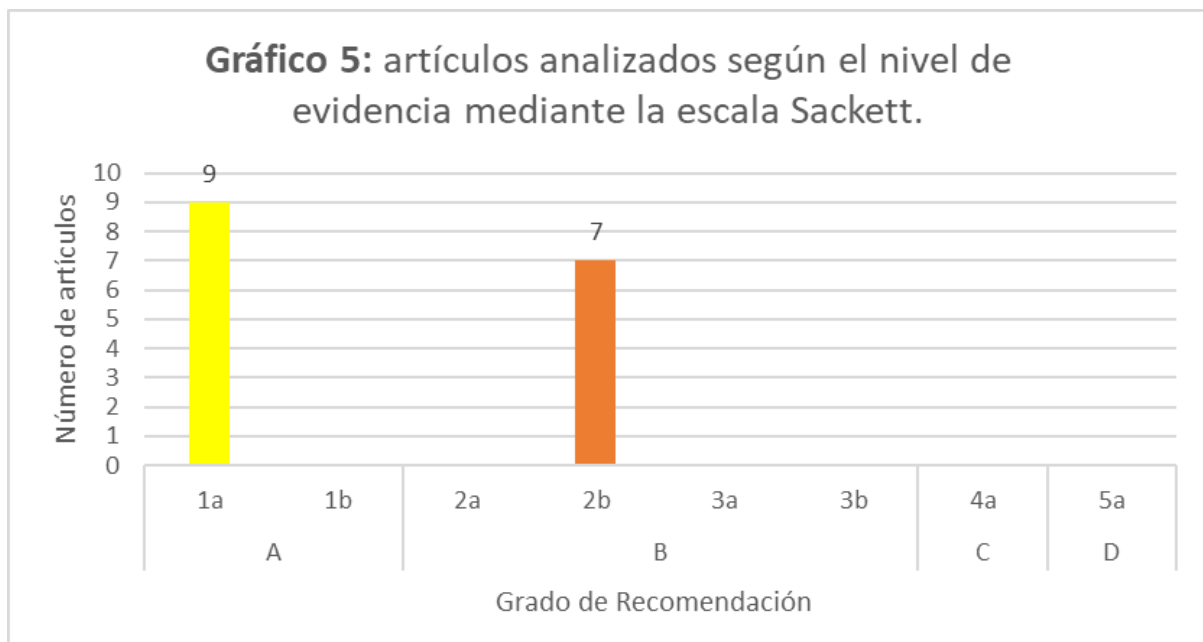


Fuente: matriz de extracción de datos

Elaborado por: Campoverde M. Carabajo H

Según la categorización por tipo de estudio, de los 16 artículos incluidos en esta Revisión Sistemática predominan las Revisiones Sistemáticas en un 50%, seguidos por los casos y controles en un 25%.

Figura 5: artículos analizados según el nivel de evidencia mediante la escala Sackett.



Fuente: matriz de extracción de datos

Elaborado por: Campoverde M., Carabajo H.

Al evaluar la evidencia utilizando los criterios de calidad mediante la escala Sackett, se conoce que el 56% de los artículos incluidos se encuentran en el grado de recomendación 1a, es decir, se consideran la mejor evidencia científica.

En las siguientes tablas se presentan los resultados encontrados en los 16 artículos que analizan la utilidad de la biopsia líquida en contraste con el Antígeno Prostático Específico (PSA) en el diagnóstico del cáncer de próstata en adultos y adultos mayores. Los cuales fueron clasificados en base al tipo de estudio, permitiendo de esta forma dar respuesta al tercer objetivo específico planteado en esta Revisión Sistemática.

Tabla 2: presentación de resultados encontrados en los artículos de Revisiones Sistemáticas.

#	Título del artículo	Autor	Resultados
1	Clinical utility of emerging biomarkers in prostate cancer liquid biopsies (46).	Boerrigter, et al (46).	Las biopsias líquidas son mínimamente invasivas que han demostrado su potencial como diagnóstico y pronóstico. Se ha demostrado que algunos tipos de miARN, son relevantes en el diagnóstico del cáncer de próstata, donde destacan el miR 141 y miR-375 (46).
2	A rich array of prostate cancer molecular biomarkers: Opportunities and challenges (24).	Kohaari, et al (24).	Se ha determinado que los exosomas son más altos en pacientes con cáncer de próstata y se relaciona con puntuaciones altas de Gleason, también los miR-141 y miR-375 derivados del suero se encuentran en pacientes con cáncer de próstata (24).
3	Detection of exosome miRNAs using molecular beacons for diagnosing prostate cancer (62).	Lee J. et al (62).	Los exosomas llevan consigo información crucial, tanto fisiológica como patológica, que proviene de las células madre de origen y se dispersa a través del sistema circulatorio del organismo humano, por ende, las células cancerígenas también contienen exosomas principalmente reflejándose en fluidos como la sangre y la orina. Los miARN derivados de exosomas, están protegidos por una bicapa lipídica, lo que ha determinado su utilidad como biomarcadores del diagnóstico del cáncer de próstata. Sin embargo, hay diversos obstáculos que deben superarse antes de que los miARN circulantes puedan ser empleados con fines diagnósticos. Un ejemplo de estos desafíos es la posibilidad de degradación de los miARN circulantes debido a la exposición a nucleasas presentes en los fluidos corporales, lo que podría ocasionar diagnósticos imprecisos. Además, existe la dificultad adicional de que se mezclen en los fluidos, haciendo imposible rastrear su origen (62).

4	Extracellular vesicles as a source of prostate cancer biomarkers in liquid biopsies: a decade of research (63).	Ramírez et al (63).	La concentración más alta de las vesículas extracelulares derivadas de la próstata se encuentra en líquido prostático y plasma seminal. Se ha determinado que es beneficioso la recolección de la orina para el análisis de VE después del tacto rectal para mejorar la sensibilidad. Se ha determinado que varios miARN, sobre todo miR-21, miR-375 y miR-141 aumentan en pacientes con CAP en comparación con pacientes sanos o con HPB. Incluso la evidencia actual muestra que las moléculas de ADN en VE derivados de la sangre muestran superioridad sobre el ADN libre de células como biomarcadores de cáncer. Otra proteína que se ha investigado como marcador de CaP es la survivina, un miembro de la familia de proteínas inhibidoras de la apoptosis. Se ha informado que los niveles de esta proteína en la VE plasmáticos medidos mediante ELISA eran más altos en pacientes con CaP que en pacientes con HPB o individuos sanos (63).
5	Extracellular vesicles: The next generation of biomarkers for liquid biopsy-based prostate cancer diagnosis (51).	Pang et al (51).	La investigación también sugiere que los vehículos eléctricos pueden regular los procesos fisiológicos y mediar en la diseminación sistémica de varios cánceres. Por lo tanto, los vehículos eléctricos son prometedores para el descubrimiento de nuevos biomarcadores basados en biopsias líquidas para el diagnóstico y seguimiento del CaP. Los vehículos eléctricos pueden considerarse un biomarcador destacado de biopsia líquida, pero su aislamiento y análisis son bastante desafiantes debido a su pequeño tamaño y baja densidad. Se investigaron varias proteínas de superficie, incluidas CD63, PTK7, EpCAM, LZH8, HER2, PSA y CA25. Todos los marcadores demostraron un nivel elevado en pacientes con CaP en comparación con controles sanos, excepto PSA. Esta evidencia confirmó además que el marcador PSA actual no es preciso para el diagnóstico de CaP ni como indicador de agresividad biológica (51).
6	Urinary MicroRNAs as Biomarkers of Urological Cancers: A Systematic Review (64).	Aveta et al (64).	Se determinó que los miARN podrían servir como biomarcador complementario al PSA para el diagnóstico, pero también para la predicción de la progresión del cáncer, según los últimos estudios. Sin embargo, actualmente ninguno de ellos se utiliza en la toma de decisiones (64).
7	Detection and Prognosis of Prostate Cancer Using Blood-Based	Jin W. et al (36).	Este estudio informó que existen tipos de miARN aislados de exosomas que se encuentran elevados en la etapa temprana del cáncer de próstata, tales como: los miR-141 y miR-375, mientras que la elevación de niveles plasmáticos de miR-1290 y miR-21 sirven de marcador de progresión del cáncer. A pesar de esto, se destaca que su aplicación clínica rutinaria enfrenta varios desafíos por ende es esencial abordar deficiencias y dificultades, estandarizando métodos de aislamiento, perfiles y llevando a cabo ensayos clínicos más

	Biomarkers (36).		amplios, antes de que estos avances puedan implementarse de manera generalizada (36).
8	Tumour markers in prostate cancer: The post-prostate-specific antigen era (1).	Garrido et al. (1).	Se ha determinado que los miARN son posibles biomarcadores de diagnóstico en el cáncer de próstata. Y los más estudiados actualmente son:miR-1, miR-21, miR-106b, miR-141, miR,145, miR-205, miR-221 y miR-375 (1).

Fuente: matriz de extracción de datos

Elaborado por: Campoverde M., Carabajo H.

Tabla 3: presentación de los resultados encontrados en los artículos de Casos y Controles.

#	Título del artículo	Autor	Población de estudio	Resultados
1	Large-scale Circulating microRNA Profiling for the Liquid Biopsy of Prostate Cancer (65).	Urabe et al (65).	809 casos de cáncer de próstata y 241 casos de biopsia de próstata negativa y 41 muestras de suero de control de hombres sanos	Se consideró una combinación de dos miARN (miR-17-3p y miR-1185-2-3p) como biomarcador para el cáncer de próstata (índice de diagnóstico = 0,657). $\times$ miR-17-3p + 0,385 $\times$ miR-1185-2-3p - 6,341; AUC, 0,99; sensibilidad, 91 %; especificidad, 97 %). Los miARN individuales también fueron estadísticamente significativos y efectivos para distinguir a los pacientes con cáncer (AUC, 0,97 para miR-17-3p; 0,92 para miR-1185-2-3p)(65).
2	Clinical significance of STEAP1 extracellular vesicles in prostate cancer (50).	Khanna et al (50).	Muestras de sangre de 121 pacientes con CaP (rango de edad de 50 a 80 años) y de 55 hombres sanos del mismo rango de edad (rango de edad de 50 a 70 años)	Se encontró que los niveles de STEAP1 (antígeno epitelial de seis transmembranas de la próstata 1) en EV estaban significativamente elevados en hombres con CaP en comparación con hombres sanos (44.230 ± 15.701 y 20.659 ± 9132 eventos totales, respectivamente, $p < 0,0001$). Como herramienta de detección no invasiva, los niveles de EV positivos para STEAP1 pueden representar un método de detección superior a la prueba de PSA y podría usarse como plataforma de detección para mejorar la selección de individuos para una biopsia de seguimiento (50).
3	Evaluation of micro-RNA in extracellular vesicles from blood of patients with prostate cancer (66).	Kim et al (66).	38 pacientes con CaP (localizado n=15, avanzado local n=16 y metastatizado n=7) y 8 con HPB	Se evaluaron 3 microRNA (miR-21, miR-141 y miR-221) contenidos en vesículas extracelulares (VE) de pacientes con cáncer de próstata y se comparó con el PSA. - miR-21: los grupos de pacientes con cáncer de próstata no mostraron cambios significativos en comparación con el grupo control. - miR-141: el grupo de cáncer metastásico tuvo una expresión 7,60 veces mayor que el grupo de CaP local avanzado ($p < 0,05$) y 13,58 veces mayor expresión que el grupo CaP localizado ($p < 0,05$)

				-miR-221: los pacientes con CaP localizado mostró una expresión 33,45 veces mayor que el grupo control ($p<0,01$), en el CaP local avanzado hubo una expresión 17,08 veces mayor que el grupo control y en el grupo con metástasis mostró una expresión 24,92 veces mayor que el grupo control, pero estos cambios no fueron estadísticamente significativos. - PSA: solo el grupo con CaP metastásico mostró diferencias significativas, no hubo diferencias significativas en el grupo local y local avanzado, lo que significa que el nivel de PSA no es discriminatorio en el estado de enfermedad menos progresada, pero si en el estado de mayor progresión. Sobre la previsibilidad del CaP, el miR-221 el área bajo la curva (AUC) fue de 0,98 (IC del 95 %: 0,94 a 1,02, $p<0,0001$), mientras que el AUC para PSA fue 0,86 (IC 95%: 0,73 a 0,98, $p<0,01$), lo que sugiere que el miR-221 en EV de plasma separo el grupo de CaP del grupo de HPB mejor que la concentración de PSA. El AUC de miR-21 y miR-141 fue de 0,64 y 0,52, respectivamente, y menor que el del PSA. Dado que es vital detectar el CAP en etapa temprana donde el PSA no discrimina entre pacientes, la información de miR- 221 podría aplicarse de manera útil en esta perspectiva (66).
--	--	--	--	---

#	Título del artículo	Autor	Población de estudio	Resultados
4	A novel urinary mRNA signature using the droplet digital polymerase chain reaction platform improves discrimination between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia within the prostate-specific antigen gray zone (67).	Kang et al (67).	Tejidos de próstata de 24 pacientes: 16 con CaP y 8 con HPB, con una edad media de 70 años	Se calculó la puntuación del riesgo molecular de CaP urinario (UMPCaRS) a partir de la proporción de tres genes regulados positivamente (PDLIM5, GDF-15, THBS4) como numerador y tres genes regulados negativamente (UPK1A, SSTR3, NPFFR2). La precisión diagnóstica de UMPCaRS fue comparable con el PSA, el AUC para la UMPCaRS fue de 0,843 y el del PSA fue de 0,628 para las muestras que cayeron en la zona gris de PSA (3–10 ng/mL), cada $p < 0,05$; comparación de curva ROC, $p < 0,001$. Lo que indica que a UMPCaRS fue significativamente mejor para discriminar entre CaP y HPB dentro de la “zona gris” diagnóstica del PSA total (3 a 10 ng/ml) (67).

Fuente: matriz de extracción de datos

Elaborado por: Campoverde M., Carabajo H.

Tabla 4: presentación de los resultados de los artículos de Cohorte Retrospectiva.

#	Título del artículo	Autor	Población de estudio	Resultados
1	Affinity captured urinary extracellular vesicles provide mRNA and miRNA biomarkers for improved accuracy of prostate cancer detection: A pilot study (68).	Davey. et al (68).	Muestras de orina de 56 pacientes: 28 positivos y 28 negativos para CaP según biopsia de tejido.	Los vehículos eléctricos urinarios contienen una carga relevante para el diagnóstico del cáncer de próstata, la combinación de siete paneles de ARNm y dos de miARN (miR-375 y miR-574) arrojó un AUC de 0,843, una sensibilidad del 79 % y una especificidad del 89 % , lo cual muestra un valor diagnóstico prometedor, aumentando su efectividad cuando se usa junto con los parámetros clínicos actuales. Por lo tanto, las vesículas extracelulares urinarias son una fuente clínicamente aplicable y mínimamente invasiva de biomarcadores de ARNm y miARN con potencial para mejorar la precisión de la detección y el diagnóstico del cáncer de próstata (68).
2	Development and validation of a 25-Gene Panel urine test for prostate cancer diagnosis and potential treatment follow-up (69).	Johnson H, et al (69).	Los tejidos de CaP ($n = 56$) en la cohorte se obtuvieron de muestras de biopsia de pacientes, y los tejidos benignos de próstata ($n = 98$) se obtuvieron de muestras de autopsia de próstata de pacientes con enfermedad benigna.	Se desarrolló una prueba en orina con panel de 25 genes para el diagnóstico del CaP, utilizando muestras de orina recolectadas sin DRE. Se concluye que se puede utilizar para el diagnóstico del CaP para identificar con precisión a los pacientes que necesitan una biopsia para evitar una gran cantidad de biopsias innecesarias. Se descubrió que la misma es específica para el diagnóstico del CaP, incluso en pacientes con otros tipos de cáncer. La prueba cuenta con una S y E superior al 90% y un AUC superior al 0,9, lo cual sugiere que puede ser una herramienta de diagnóstico más precisa y superior al PSA, los parámetros clínicos, los biomarcadores existentes y sus combinaciones. E incluso el estudio sugiere que puede combinarse con el PSA, imágenes de RM o una biopsia para aumentar su precisión y evitar biopsias innecesarias y sobre diagnósticos. La prueba de orina 25-Gene Panel es el primer método de biopsia líquida no invasivo y de alta precisión sin DRE para el diagnóstico de CaP (69).

#	Título del artículo	Autor	Población de estudio	Resultados
3	Discovery and validation of serum MicroRNAs as early diagnostic biomarkers for prostate cancer in Chinese population (70).	Lyu et al (70).	En la fase de descubrimiento, incluimos 27 pacientes con CaP clínicamente localizado que se sometieron a prostatectomía radical y 8 pacientes con HPB que se sometieron a resección transuretral de la próstata. En la fase de formación: 78 pacientes con CaP, 77 pacientes con HPB y 14 voluntarios sanos. En la fase de validación: 57 pacientes con CaP y 43 con HPB	Los miARN están ampliamente involucrados en la biología de los tumores, incluido el inicio, el desarrollo, la resistencia a los medicamentos, la metástasis y el diagnóstico del tumor. Entre los cinco miARN expresados diferencialmente, miR-424-5p, miR-29b-3p y miR-27a-3p tienen una especificidad relativamente buena. El panel tiene un AUC de 0,892 en la fase de entrenamiento y de 0,7 en la fase de validación multicéntrica (70).

Fuente: matriz de extracción de datos

Elaborado por: Campoverde M., Carabajo H.

Tabla 5: presentación de los resultados de los artículos de Metaanálisis.

#	Título del artículo	Autor	Población de estudio	Resultados
1	Diagnostic Value of microRNA-375 as Future Biomarker for Prostate Cancer Detection: A Meta-Analysis (71).	Nitusca et al. (71)	Los siete estudios (de seis artículos) que coincidieron con la selección incluyeron 422 pacientes con CaP y 212 controles (70 voluntarios sanos + 142 con enfermedades benignas de la próstata).	Este metanálisis mostró una sensibilidad combinada de 0,76 (IC del 95 %: 0,55–0,89) y una especificidad combinada de 0,83 (IC del 95 %: 0,63–0,94) y un valor de AUC de 0,87 (IC del 95 %: 0,83–0,89, lo que deja en evidencia la buena precisión diagnóstica que posee el miR-375 (71).

Fuente: matriz de extracción de datos

Elaborado por: Campoverde M., Carabaj

Capítulo VI

6.1 Discusión

El cáncer de próstata ocupa el segundo lugar respecto a la mortalidad a nivel mundial (9), por ende, su evaluación clínica y diagnóstico debe ser lo antes posible. Actualmente el diagnóstico del cáncer de próstata se basa en la biopsia del tejido prostático indicada tras la elevación del Antígeno Prostático Específico (PSA) o tras encontrar hallazgos anormales en el tacto rectal. Sin embargo, el PSA presenta limitaciones, ya que no es específico de cáncer, pudiéndose elevar sus niveles en procesos benignos como prostatitis, hiperplasia prostática benigna y traumatismo, lo que conlleva a un sobrediagnóstico y un sobretratamiento. Frente a esta problemática se han realizado investigaciones en busca de biomarcadores de diagnóstico del cáncer de próstata, en donde destaca la biopsia líquida.

En base a los artículos revisados se analiza la utilidad de la biopsia líquida en el diagnóstico del cáncer de próstata. En esta revisión se incluyó ocho revisiones sistemáticas, cuatro estudios de casos y controles, tres estudios de cohorte retrospectiva y un metaanálisis.

En cuanto al análisis de las ocho Revisiones Sistemáticas, como similitudes se encontraron que todas coinciden en que, dentro de los biomarcadores de la biopsia líquida, solo las vesículas extracelulares (VE) y sus subtipos, como los exosomas al contener varios tipos de moléculas del cáncer dentro de su bicapa lipídica podrían informar sobre la presencia y el comportamiento del cáncer y por tanto pueden ser de utilidad para el diagnóstico del cáncer de próstata. Mientras que las células tumorales circulantes, el ADN libre de células y el ARN libre de células, son de utilidad en el pronóstico y el seguimiento de la respuesta terapéutica, puesto que en etapas tempranas del cáncer se encuentran en niveles bajos y aumentan al progresar el cáncer de próstata.

Debido a que el contenido molecular de las VE es diverso, el estudio del diagnóstico del cáncer de próstata se centra principalmente en el análisis de proteínas y miARN. Estas similitudes se recalcaron en los siguientes artículos: Kohaar, et al, en su artículo realizado en EEUU en el año 2019 (72). Boerrigter, et al, en su artículo realizado en los Países Bajos, en 2020 (46). Jin et al, en su artículo realizado en China en 2020 y Garrido et al, en su artículo realizado en Reino Unido en el 2022 (1). Todos estos artículos demostraron que algunos tipos de miARN son relevantes en el diagnóstico del cáncer de próstata, donde destacan el miR-141 y miR-375. Ramírez et al, en su artículo realizado en el 2021 en Noruega (63), además

de corroborar los resultados de los otros colegas, destacó que el miR-21 también aumenta en pacientes con cáncer de próstata en comparación con pacientes sanos y determinó que los biomarcadores múltiples funcionan mejor que los biomarcadores de cáncer únicos para hacer el diagnóstico de cáncer de próstata, también demostró que los niveles plasmáticos de la survivina eran más altos en pacientes con cáncer de próstata que en pacientes con HPB o individuos sanos. Pang et al, en su artículo realizado en Australia en 2020 (51), destacó que las proteínas de superficie (CD63, PTK7, EpCAM, LZH8, HER2) de VE también son útiles en el diagnóstico del cáncer de próstata ya que estos marcadores demostraron un nivel elevado en pacientes con cáncer de próstata en comparación con pacientes sanos. Además, Aveta et al, su artículo realizado en Suiza en 2023 (64), menciona que los miARN pueden servir como biomarcador complementario al PSA para el diagnóstico del cáncer de próstata.

Ramírez et al, determinó que el mejor fluido biológico para aislar las VE es la orina por la proximidad anatómica con la próstata a través de la uretra, sobre todo después del tacto rectal al aumentar la cantidad de líquido prostático en la orina.

Los autores de las Revisiones Sistemáticas no encontraron limitaciones en sus estudios.

Dentro de los artículos analizados de casos y controles encontramos los siguientes aportes: Urabe et al, en su artículo realizado en EEUU, en el año 2019 (65), aportó con una combinación de dos miARN (miR-17-3p y miR-1185-2-3p) como biomarcador para el cáncer de próstata (índice de diagnóstico = $0,657 + 0,385$, respectivamente) AUC 0,99; sensibilidad 91 %; especificidad 97 %), pero también los miARN individuales fueron estadísticamente significativos y efectivos para distinguir a los pacientes con cáncer de próstata (AUC, 0,97 y 0,92 respectivamente).

Kang et al, en su artículo realizado en Corea del Sur en 2020 (67), calculó la puntuación del riesgo molecular de CaP urinario (UMPCaRS) a partir de la proporción de tres genes regulados positivamente (PDLIM5, GDF-15, THBS4) como numerador y tres genes regulados negativamente (UPK1A, SSTR3, NPFFR2). La precisión diagnóstica de UMPCaRS fue comparable con el PSA, el AUC para la UMPCaRS fue de 0,843 y el del PSA fue de 0,628 para las muestras que cayeron en la zona gris de PSA (3–10 ng/mL), lo que indica que la UMPCaRS fue significativamente mejor para discriminar entre cáncer de próstata y hiperplasia prostática benigna (HPB) dentro de la “zona gris” diagnóstica del PSA total.

Kim et al, en su artículo realizado en Corea del Sur en el año 2021 (66), evaluó 3 microRNA (miR-21, miR-141 y miR-221) contenidos en VE de pacientes con cáncer de próstata y los comparó con el PSA. Se obtuvo que, sobre la previsibilidad del cáncer de prostate, el AUC del miR-221 fue de 0,98 (IC del 95 %: 0,94 a 1,02, $p < 0,0001$), mientras que el AUC para PSA fue 0,86 (IC 95%: 0,73 a 0,98, $p < 0,01$), lo que sugiere que el miR-221 en VE de plasma separo el grupo de cáncer de próstata del grupo de HPB mejor que la concentración de PSA. El AUC de miR-21 y miR-141 fue de 0,64 y 0,52, respectivamente, y menor que el del PSA.

Por otro lado, Khanna et al, en su artículo realizado en Canadá en 2021 (50), encontró que los niveles de STEAP1 (antígeno epitelial de seis transmembranas de la próstata 1) en VE estaban significativamente elevados en hombres con cáncer de próstata en comparación con hombres sanos (44.230 ± 15.701 y 20.659 ± 9132 eventos totales, respectivamente, ($p < 0,0001$) y determinó que este método de detección era superior a la prueba de PSA.

Dentro del grupo de casos y controles, solo el artículo de Kang et al, presentó limitaciones debido al pequeño número de muestras que reduce el poder estadístico.

De los artículos tipo cohorte retrospectiva, se obtuvieron los siguientes aportes: Lyu et al, en su artículo realizado en China en 2019 (70), encontró que entre los cinco miARN estudiados, solo tres (miR-424-5p, miR-29b-3p y miR-27a-3p) presentaron una especificidad relativamente buena. Sin embargo, una limitación de este estudio fue que la muestra sólo incluyó pacientes asiáticos, por lo tanto, estos microARN deben evaluarse más a fondo en personas distintas de los asiáticos para ver su potencia diagnóstica.

Así también, Davey et al, en su artículo realizado en Canadá en 2020 (68), demostró que la combinación de siete paneles de ARNm y dos de miARN (miR-375 y miR-574) aislados de VE urinarias, arrojó un AUC de 0,843, una sensibilidad del 79 % y una especificidad del 89 %, lo cual muestra un valor diagnóstico prometedor, aumentando su efectividad cuando se usa junto con los parámetros clínicos actuales.

Johnson H, et al, en su artículo realizado en el año 2020 en Reino Unido desarrolló una prueba de orina con panel de 25 genes y encontró que la prueba cuenta con una sensibilidad y especificidad superior al 90% y un AUC mayor al 0,9 lo cual sugiere que puede ser una herramienta de diagnóstico más precisa y superior al PSA, los parámetros clínicos, los biomarcadores existentes y sus combinaciones. E incluso el autor sugiere que puede combinarse con el PSA, imágenes de RM o una biopsia para aumentar su precisión. También

se descubrió que esta prueba es específica del cáncer de próstata y es el primer método de biopsia líquida que se realiza en muestras de orina recolectadas sin DRE (examen rectal digital).

Finalmente, en el metaanálisis realizado por Nitusca et al, en el año 2022 en Romania (71), se determinó que el miR-375 tiene una sensibilidad combinada de 0,76 (IC del 95 %: 0,55–0,89) y una especificidad combinada de 0,83 (IC del 95 %: 0,63–0,94) y un valor de AUC de 0,87 (IC del 95 %: 0,83–0,89, lo que deja en evidencia la buena precisión diagnóstica que posee el miR-375. Este estudio no presentó limitaciones.

Según la evidencia científica actual, las investigaciones de las vesículas extracelulares son activas y en los últimos años se han dispuesto varios recursos para su investigación debido a las ventajas que se han encontrado hasta el momento como es su valor diagnóstico en el cáncer de próstata.

En el proceso de realización de esta Revisión Sistemática, los autores manifestamos que encontramos ciertas limitaciones, sobre todo de recursos financieros que obstaculizaron el uso de evidencia científica obtenida de artículos de pago. Además, originalmente la redacción de los artículos proviene del inglés y al ser traducidos, dan paso a confusiones en la información, debido a que la traducción no se realiza de forma nativa.

Capítulo VII

7.2 Conclusiones

Las siguientes conclusiones presentadas son fruto del análisis de los resultados encontrados en los 16 artículos incorporados en esta Revisión Sistemática.

- Los países del hemisferio norte, sobre todo Corea del Sur muestran mayor avance en las investigaciones sobre biopsia líquida como método de diagnóstico del cáncer de próstata.
- En el año 2020 aumentaron las investigaciones sobre biopsia líquida como método de diagnóstico del cáncer de próstata, sin embargo, para el año 2023 dichas investigaciones disminuyeron.
- El 50% de los autores de los artículos analizados prefieren realizar Revisiones Sistemáticas que otros tipos de estudios.
- El 56 % de los artículos incluidos se encuentran en el nivel de evidencia A, es decir, se consideran la mejor evidencia científica.
- La totalidad de los artículos analizados tienen un riesgo de sesgo bajo lo que demuestra la alta validez de los resultados.
- Los miARN, sobre todo miR-141, miR-375, miR-21 y miR-221 extraídos de vesículas extracelulares demuestran ser útiles en el diagnóstico del cáncer de próstata e incluso superan al PSA al tener una sensibilidad y especificidad superior al 90%, sin embargo, su efectividad aumenta si se usa en conjunto con el PSA y los parámetros clínicos.
- Las proteínas de superficie (CD63, PTK7, EpCAM, LZH8, HER2) al igual que la survivina extraídas de vesículas extracelulares demuestran ser útiles en el diagnóstico de cáncer de próstata e incluso superan al PSA.
- El mejor fluido biológico para aislar las VE es la orina, por su proximidad anatómica con la próstata a través de la uretra.
- Los miARN actualmente no se usan en la práctica clínica ya que se encuentran en investigación, por la falta de un método adecuado para la extracción de las vesículas extracelulares de los fluidos biológicos.

- La combinación de dos miARN (miR-17-3p y miR-1185-2-3p) es útil como biomarcador de diagnóstico del cáncer de próstata, y su utilidad no cambia si se utilizan de manera aislada.
- La puntuación del riesgo molecular de cáncer de próstata (UMPCaRS) es significativamente mejor para discriminar entre cáncer de próstata e hiperplasia prostática benigna (HPB) dentro de la “zona gris” diagnóstica del PSA total.
- Los niveles de STEAP1 (antígeno epitelial de seis transmembranas de la próstata 1) en vesículas extracelulares están elevados en pacientes con cáncer de próstata, y su utilidad es superior al PSA.
- La combinación de siete paneles de ARNm y dos de miARN (miR-375 y miR-574) aislados de VE urinarias, muestran un valor diagnóstico prometedor, aumentando su efectividad cuando se usa junto con los parámetros clínicos actuales.
- La prueba de orina con panel de 25 genes tiene una sensibilidad y especificidad superior al 90%, lo cual sugiere que puede ser una herramienta de diagnóstico más precisa y superior al PSA, los parámetros clínicos, los biomarcadores existentes y sus combinaciones.
- Los biomarcadores de células tumorales circulantes (CTC), ARN libre de células, y ADN libre de células que forman parte de la biopsia líquida no son de utilidad diagnóstica para el cáncer de próstata, sin embargo, demuestran utilidad para el pronóstico y el seguimiento de la respuesta terapéutica en el cáncer de próstata.

7.3 Recomendaciones

- Realizar una actualización en el sílabo de la cátedra de Oncología abordando el tema de biopsia líquida como método de diagnóstico del cáncer de próstata ya que el mismo está demostrando sus ventajas frente al PSA.
- Motivar a los estudiantes de último año de la carrera de Medicina a continuar investigando sobre la biopsia líquida como tema de trabajo de titulación, para que de esta forma se siga actualizando la información sobre este método diagnóstico.
- Integrar el tema de biopsia líquida en las líneas de investigación de la Facultad de Ciencias Médicas, para que así, los estudiantes de la carrera de Medicina, puedan escoger este tema para realizar su trabajo de titulación.
- Asignar por parte del Ministerio de Salud Pública recursos para la investigación de la biopsia líquida, con la finalidad de ampliar el conocimiento de la misma dentro del Ecuador.
- Promover al personal de salud que considere este trabajo de titulación como base para futuras investigaciones sobre biopsia líquida.

Referencias

1. Garrido MM, Bernardino RM, Marta JC, Holdenrieder S, Guimarães JT. Tumour markers in prostate cancer: The post-prostate-specific antigen era. *Ann Clin Biochem* [Internet]. 1 de enero de 2022 [citado 11 de noviembre de 2023];59(1):46-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/00045632211041890>
2. Di Zazzo E, Intrieri M, Davinelli S. Liquid Biopsy and Cancer: An Ongoing Story. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. enero de 2023 [citado 11 de noviembre de 2023];12(7):2690. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/7/2690>
3. Alix- Panabières C, Pantel K. Liquid biopsy: from discovery to clinical implementation. *Mol Oncol* [Internet]. junio de 2021 [citado 12 de noviembre de 2023];15(6):1617-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8169443/>
4. Rzhavskiy AS, Kapitannikova AY, Butnaru DV, Shpot EV, Joosse SA, Zvyagin AV, et al. Liquid Biopsy in Diagnosis and Prognosis of Non-Metastatic Prostate Cancer. *Biomedicines* [Internet]. diciembre de 2022 [citado 18 de junio de 2023];10(12):3115. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/12/3115>
5. Yu W, Hurley J, Roberts D, Chakraborty SK, Enderle D, Noerholm M, et al. Exosome-based liquid biopsies in cancer: opportunities and challenges. *Ann Oncol* [Internet]. abril de 2021 [citado 27 de noviembre de 2023];32(4):466-77. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8268076/>
6. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol*. 1 de septiembre de 2021;74(9):790-9.
7. Crocetto F, Russo G, Di Zazzo E, Pisapia P, Mirto BF, Palmieri A, et al. Liquid Biopsy in Prostate Cancer Management—Current Challenges and Future Perspectives. *Cancers* [Internet]. enero de 2022 [citado 17 de junio de 2023];14(13):3272. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/13/3272>
8. Diagnóstico oportuno del Cáncer de Próstata [Internet]. SOLCA. [citado 11 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.solca.med.ec/informacion-al-paciente/prevencion-de-cancer/diagnostico-oportuno-del-cancer-de-prostata/>
9. Cancer today [Internet]. [citado 17 de junio de 2023]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
10. Matuszczak M, Schalken JA, Salagierski M. Prostate Cancer Liquid Biopsy Biomarkers' Clinical Utility in Diagnosis and Prognosis. *Cancers (Basel)* [Internet]. 5 de julio de 2021 [citado 17 de junio de 2023];13(13):3373. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8268859/>

11. Wasim S, Lee SY, Kim J. Complexities of Prostate Cancer. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. enero de 2022 [citado 6 de noviembre de 2023];23(22):14257. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/22/14257>
12. Matuszczak M, Schalken JA, Salagierski M. Prostate Cancer Liquid Biopsy Biomarkers' Clinical Utility in Diagnosis and Prognosis. *Cancers* [Internet]. enero de 2021 [citado 5 de noviembre de 2023];13(13):3373. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/13/3373>
13. Pang B, Zhu Y, Ni J, Thompson J, Malouf D, Bucci J, et al. Extracellular vesicles: the next generation of biomarkers for liquid biopsy-based prostate cancer diagnosis. *Theranostics*. 16 de enero de 2020;10(5):2309-26.
14. Coradduzza D, Solinas T, Balzano F, Culeddu N, Rossi N, Cruciani S, et al. miRNAs as Molecular Biomarkers for Prostate Cancer. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2022;24(11):1171-80.
15. Jang A, Rauterkus GP, Vaishampayan UN, Barata PC. Overcoming Obstacles in Liquid Biopsy Developments for Prostate Cancer. *Onco Targets Ther* [Internet]. 26 de agosto de 2022 [citado 16 de junio de 2023];15:897-912. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9427206/>
16. Prioridades de investigación en salud, 2013-2017.
17. Ramírez LMH. Biblioguías: Guía de recursos para Medicina: ¿Qué es la literatura basada en la evidencia? [Internet]. [citado 16 de octubre de 2023]. Disponible en: https://javeriana.libguides.com/medicina/literatura_evidencia
18. Perner CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 12 de enero de 2018 [citado 25 de julio de 2023];8(12):a030361. Disponible en: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/8/12/a030361>
19. Trujillo B, Wu A, Wetterskog D, Attard G. Blood-based liquid biopsies for prostate cancer: clinical opportunities and challenges. *Br J Cancer*. 1 de noviembre de 2022;127(8):1394-402.
20. Rouvière H, Delmas A. Anatomía Humana Descriptiva, Topográfica y Funcional. 11va ed. Barcelona: ELSEVIER, Masson; 2005. 2450 p.
21. Moore K, Dalley A, Agur A. MOORE Anatomía con Orientación Clínica. 9a ed. WOLTERS KLUWER; 1198 p.
22. Tortora G, Derrickson B. Principios de anatomía y fisiología. Madrid: Médica Panamericana; 2018. 1146 p.
23. ¿Qué es el cáncer de próstata? [Internet]. [citado 25 de julio de 2023]. Disponible en:

<https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-prostata/acerca/que-es-cancer-de-prostata.html>

24. Kohaar I, Petrovics G, Srivastava S. A Rich Array of Prostate Cancer Molecular Biomarkers: Opportunities and Challenges. *Int J Mol Sci*. 12 de abril de 2019;20(8):1813.
25. Savón Moiran L. Cáncer de próstata: actualización. *Revista Información Científica*. febrero de 2019;98(1):117-26.
26. Islas Pérez LÁ, Martínez Reséndiz JI, Ruiz Hernández A, Ruvalcaba Ledezma JC, Benítez Medina A, Beltran Rodríguez MG, et al. Epidemiología del cáncer de próstata, sus determinantes y prevención. *Journal of Negative and No Positive Results*. 2020;5(9):1010-22.
27. Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editores. *Harrison principios de medicina interna*. Volumen 1. Vigésima edición. Ciudad de México: Mc Graw Hill; 2018. 1647 p.
28. Rozman C. *Farreras: Medicina Interna*. 19va ed. Madrid: ELSEVIER; 2020.
29. Chen Z, Li C, Zhou Y, Yao Y, Liu J, Wu M, et al. Liquid biopsies for cancer: From bench to clinic. *MedComm* (2020) [Internet]. 23 de julio de 2023 [citado 11 de noviembre de 2023];4(4):e329. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10363811/>
30. Jack McAninch. *Smith y Tanagho Urología general*. 19a ed. Mc. Graw-Hill; 2020. 667 p.
31. Cáncer de Próstata - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [citado 6 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/prostata?showall=1&showall=1>
32. Berenguer CV, Pereira F, Câmara JS, Pereira JAM. Underlying Features of Prostate Cancer—Statistics, Risk Factors, and Emerging Methods for Its Diagnosis. *Curr Oncol*. 15 de febrero de 2023;30(2):2300-21.
33. Baboudjian M, Ploussard G, Rouprêt M. Interés de la detección sistemática del cáncer de próstata. *EMC - Tratado de Medicina*. 1 de agosto de 2022;26(3):1-6.
34. Rojas PA, Hurtado C, Montecinos VP, Godoy AS, Francisco IFS. Estilo de vida y agresividad del cáncer de próstata. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas*. 2 de agosto de 2018;43(2):25-32.
35. Berenguer CV, Pereira F, Câmara JS, Pereira JAM. Underlying Features of Prostate Cancer—Statistics, Risk Factors, and Emerging Methods for Its Diagnosis. *Curr Oncol* [Internet]. 15 de febrero de 2023 [citado 25 de julio de 2023];30(2):2300-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9955741/>
36. Scopus - Document details - Detection and Prognosis of Prostate Cancer Using Blood-Based Biomarkers | Signed in [Internet]. [citado 7 de diciembre de 2023]. Disponible en:

<https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0->

85085538611&doi=10.1155%2f2020%2f8730608&origin=inward&txGid=666cfd28597033a9de1b8214babc8484

37. Robles Rodríguez A, Garibay Huarte TR, Acosta Arreguín E, Morales López S, Robles Rodríguez A, Garibay Huarte TR, et al. La próstata: generalidades y patologías más frecuentes. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*. agosto de 2019;62(4):41-54.
38. Merriel SWD, Funston G, Hamilton W. Prostate Cancer in Primary Care. *Adv Ther*. 2018;35(9):1285-94.
39. Heidenreich A, Bolla, Joniau S, Mason MD. Guía Clínica sobre el cáncer de próstata. 1ra ed. European Association of Urology; 2010. 196 p.
40. De CJM, Caño VJ, Aragón CJ, Andrés BG, Herranz AF, Hernández FC. CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANZADO. DEFINICIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. *Archivos Españoles de Urología*. 28 de abril de 2018;71(3):231-228.
41. Canessa CE. Examen proctológico y tacto rectal en el diagnóstico clínico de síntomas anorrectales. *Revista Médica del Uruguay*. junio de 2011;27(2):65-72.
42. Molecules | Free Full-Text | Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches [Internet]. [citado 25 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/17/5730>
43. Hernández Jiménez J, Borrás Blasco C. Análisis de biopsias líquidas para el diagnóstico del cáncer: revisión sistemática. *Revista Española de Geriátría y Gerontología* [Internet]. noviembre de 2020 [citado 11 de noviembre de 2023];55(6):343-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211139X20301396>
44. Casanova-Salas I, Athie A, Boutros PC, Del Re M, Miyamoto DT, Pienta KJ, et al. Quantitative and Qualitative Analysis of Blood-based Liquid Biopsies to Inform Clinical Decision-making in Prostate Cancer. *Eur Urol*. junio de 2021;79(6):762-71.
45. Nikanjam M, Kato S, Kurzrock R. Liquid biopsy: current technology and clinical applications. *J Hematol Oncol*. 12 de septiembre de 2022;15:131.
46. Boerrigter E, Groen LN, Van Erp NP, Verhaegh GW, Schalken JA. Clinical utility of emerging biomarkers in prostate cancer liquid biopsies. *Expert Review of Molecular Diagnostics* [Internet]. 1 de febrero de 2020 [citado 7 de diciembre de 2023];20(2):219-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14737159.2019.1675515>
47. Markou A, Tzanikou E, Lianidou E. The potential of liquid biopsy in the management of cancer patients. *Seminars in Cancer Biology* [Internet]. 1 de septiembre de 2022 [citado 25 de julio de 2023];84:69-79. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X22000694>
48. Mugoni V, Ciani Y, Nardella C, Demichelis F. Circulating RNAs in prostate cancer

- patients. *Cancer Letters* [Internet]. 1 de enero de 2022 [citado 19 de junio de 2023];524:57-69. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383521005218>
49. Casanova-Salas I, Athie A, Boutros PC, Del Re M, Miyamoto DT, Pienta KJ, et al. Quantitative and Qualitative Analysis of Blood-based Liquid Biopsies to Inform Clinical Decision-making in Prostate Cancer. *Eur Urol* [Internet]. junio de 2021 [citado 19 de junio de 2023];79(6):762-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8941682/>
50. Khanna K, Salmond N, Lynn KS, Leong HS, Williams KC. Clinical significance of STEAP1 extracellular vesicles in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* [Internet]. septiembre de 2021 [citado 7 de diciembre de 2023];24(3):802-11. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41391-021-00319-2>
51. Pang B, Zhu Y, Ni J, Thompson J, Malouf D, Bucci J, et al. Extracellular vesicles: the next generation of biomarkers for liquid biopsy-based prostate cancer diagnosis. *Theranostics* [Internet]. 16 de enero de 2020 [citado 19 de junio de 2023];10(5):2309-26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7019149/>
52. Ionescu F, Zhang J, Wang L. Clinical Applications of Liquid Biopsy in Prostate Cancer: From Screening to Predictive Biomarker. *Cancers* [Internet]. enero de 2022 [citado 25 de julio de 2023];14(7):1728. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/7/1728>
53. Boerrigter E, Groen LN, Van Erp NP, Verhaegh GW, Schalken JA. Clinical utility of emerging biomarkers in prostate cancer liquid biopsies. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 1 de febrero de 2020;20(2):219-30.
54. Gao Z, Pang B, Li J, Gao N, Fan T, Li Y. Emerging Role of Exosomes in Liquid Biopsy for Monitoring Prostate Cancer Invasion and Metastasis. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 4 de mayo de 2021 [citado 25 de julio de 2023];9:679527. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8129505/>
55. Kowalik A, Kowalewska M, Góźdz S. Current approaches for avoiding the limitations of circulating tumor cells detection methods—implications for diagnosis and treatment of patients with solid tumors. *Translational Research*. 1 de julio de 2017;185:58-84.e15.
56. Eickelschulte S, Riediger AL, Angeles AK, Janke F, Duensing S, Sültmann H, et al. Biomarkers for the Detection and Risk Stratification of Aggressive Prostate Cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 11 de diciembre de 2022 [citado 18 de junio de 2023];14(24). Disponible en: <https://ebsco.ucuenca.elogim.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=36551580&lang=es&site=ehost-live>
57. Reina Y, Villaquirán C, García-Perdomo HA. Advances in high-risk localized prostate cancer: Staging and management. *Curr Probl Cancer*. agosto de 2023;47(4):100993.

58. Wang G, Zhao D, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev* [Internet]. 9 de enero de 2018 [citado 25 de julio de 2023];32(17-18):1105-40. Disponible en: <http://genesdev.cshlp.org/content/32/17-18/1105>
59. Método PRISMA: ¿en qué consiste y cómo aplicarla? [Internet]. 2023 [citado 7 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://exitoacademico.es/metodo-prisma/>
60. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Revista chilena de infectología* [Internet]. diciembre de 2014 [citado 6 de diciembre de 2023];31(6):705-18. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0716-10182014000600011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
61. Bristol U of. ROBIS [Internet]. University of Bristol; [citado 6 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/robis/>
62. Full article: Detection of exosome miRNAs using molecular beacons for diagnosing prostate cancer [Internet]. [citado 7 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21691401.2018.1489263>
63. Ramirez-Garrastacho M, Bajo-Santos C, Line A, Martens-Uzunova ES, de la Fuente JM, Moros M, et al. Extracellular vesicles as a source of prostate cancer biomarkers in liquid biopsies: a decade of research. *British Journal of Cancer*. 2021;
64. Aveta A, Cilio S, Contieri R, Spena G, Napolitano L, Manfredi C, et al. Urinary MicroRNAs as Biomarkers of Urological Cancers: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(13).
65. Urabe F, Matsuzaki J, Yamamoto Y, Kimura T, Hara T, Ichikawa M, et al. Large-scale Circulating microRNA Profiling for the Liquid Biopsy of Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 15 de mayo de 2019 [citado 30 de noviembre de 2023];25(10):3016-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2849>
66. Kim J, Cho S, Park Y, Lee J, Park J. Evaluation of micro-RNA in extracellular vesicles from blood of patients with prostate cancer. *PLoS ONE*. 2021;16(12 December).
67. Kang HW, Lee HY, Byun YJ, Jeong P, Yoon JS, Kim DH, et al. A novel urinary mRNA signature using the droplet digital polymerase chain reaction platform improves discrimination between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia within the prostate-specific antigen gray zone. *Investigative and Clinical Urology*. 2020;61(4):411-8.
68. Davey M, Benzina S, Savoie M, Breault G, Ghosh A, Ouellette RJ. Affinity captured urinary extracellular vesicles provide mRNA and miRNA biomarkers for improved accuracy of prostate cancer detection: A pilot study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(21):1-21.
69. Johnson H, Guo J, Zhang X, Zhang H, Simoulis A, Wu AHB, et al. Development and

- validation of a 25-Gene Panel urine test for prostate cancer diagnosis and potential treatment follow-up. *BMC Medicine* [Internet]. 1 de diciembre de 2020 [citado 7 de diciembre de 2023];18(1):376. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01834-0>
70. Lyu J, Zhao L, Wang F, Ji J, Cao Z, Xu H, et al. Discovery and Validation of Serum MicroRNAs as Early Diagnostic Biomarkers for Prostate Cancer in Chinese Population. *BioMed Research International* [Internet]. 25 de agosto de 2019 [citado 7 de diciembre de 2023];2019:e9306803. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/9306803/>
71. Nitusca D, Marcu A, Seclaman E, Bardan R, Sirbu IO, Balacescu O, et al. Diagnostic Value of microRNA-375 as Future Biomarker for Prostate Cancer Detection: A Meta-Analysis. *Medicina* [Internet]. abril de 2022 [citado 7 de diciembre de 2023];58(4):529. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1648-9144/58/4/529>
72. Kohaar I, Petrovics G, Srivastava S. A rich array of prostate cancer molecular biomarkers: Opportunities and challenges. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(8).
73. Ferluga ED, Archer KR, Sathe NA, Krishnaswami S, Klint A, Lindegren ML, et al. Table 5, Levels of evidence (adapted from Sackett) used in Snider review [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 [citado 14 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132444/table/methods.t4/>

Anexos

Anexo A: Matriz de extracción de datos Microsoft Excel Ad Hoc.

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
N°	DOI	TÍTULO	AUTORES	BASE DIGITAL	AÑO DE PUBLICACIÓN	PAÍS DONDE FUE PUBLICADO	CUARTIL	INDEXACIÓN	IDIOMA	ÍNDICE DE PRICE	NIVEL DE IMPACTO	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	OBSERVACIONES
1														
2														

Fuente: Elaboración propia

Anexo B: Clasificación de los niveles de evidencia según Sackett.

GR	NE	Terapia, prevención, etiología y daño	Pronóstico	Diagnóstico	Estudios económicos
A	1a	RS de EC con AA	RS con homogeneidad y Meta-análisis de estudios de cohortes concurrentes	RS de estudios de diagnóstico nivel 1	RS de estudios económicos nivel 1
	1b	EC con AA e intervalo de confianza estrecho	Estudio individual de cohortes concurrente con seguimiento superior del 80% de la cohorte	Comparación independiente y enmascarada de un espectro de pacientes consecutivos, sometidos a la prueba diagnóstica y al estándar de referencia	Análisis que compara los desenlaces posibles contra una medida de costos. Incluye un análisis de sensibilidad
B	2a	RS de estudios de cohortes	RS de estudios de cohortes históricas	RS de estudios de diagnósticos de nivel mayor que 1	RS de estudios económicos de nivel mayor que 1
	2b	Estudios de cohortes individuales. EC de baja calidad	Estudio individual de cohortes históricas	Comparación independiente y enmascarada de pacientes no consecutivos, sometidos a la prueba diagnóstica y al estándar de referencia	Comparación de un número limitado de desenlaces contra una medida de costo. Incluye análisis de sensibilidad
	3a	RS con homogeneidad de estudios de casos y controles			
	3b	Estudio de casos y controles individuales		Estudios no consecutivos o carentes de un estándar de referencia	Análisis sin una medida exacta de costo, con análisis de sensibilidad
C	4	Serie de casos. Estudios de cohortes y de casos y controles de mala calidad	Serie de casos. Estudios de cohortes de mala calidad	Estudios de casos y controles sin la aplicación de un estándar de referencia	Estudio sin análisis de sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, o basada en fisiología, o en investigación teórica	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, o basada en fisiología, o en investigación teórica	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, o basada en fisiología, o en investigación teórica	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, o basada en investigación económica

AA: Asignación aleatoria.

Fuente: Ferluga ED et al (73).

Anexo C: Evaluación del riesgo de sesgo según ROBIS

Revisiones de la intervención:

Categoría	Pregunta objetivo (por ejemplo, visión general o directriz)	Revisión objeto de evaluación
Pacientes/población(es):		
Intervención(es):		
Comparador(es):		
Resultado(s):		

Para revisiones etiológicas:

Categoría	Pregunta objetivo (por ejemplo, visión general o directriz)	Revisión objeto de evaluación
Pacientes/población(es):		
Exposición(es) y comparador(es):		
Resultado(s):		

Para las revisiones del DTA:

Categoría	Pregunta objetivo (por ejemplo, visión general o directriz)	Revisión objeto de evaluación
Pacientes):		
Prueba(s) de índice:		
Norma de referencia:		
Condición objetivo:		

Para revisiones pronósticas:

Categoría	Pregunta objetivo (por ejemplo, visión general o directriz)	Revisión objeto de evaluación
Pacientes:		
Resultado previsible:		
Uso previsto del modelo:		
Momento previsto en el tiempo:		

Fase 2: Determinación de los problemas que plantea el proceso de revisión

ÁMBITO 1: CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DEL ESTUDIO	
Describa los criterios de elegibilidad del estudio, cualquier restricción a la elegibilidad y si había pruebas de que los objetivos y los criterios de elegibilidad estaban preespecificados:	
1.1 ¿Se ajustó la revisión a los objetivos y criterios de elegibilidad predefinidos?	S/PY/PN/N/NI
1.2 ¿Fueron los criterios de elegibilidad apropiados para la pregunta de revisión?	S/PY/PN/N/NI
1.3 ¿Eran inequívocos los criterios de elegibilidad?	S/PY/PN/N/NI
1.4 ¿Hubo restricciones en los criterios de elegibilidad basados en el estudio? características apropiadas (por ejemplo, fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, resultados medidos)?	S/PY/PN/N/NI
1.5 ¿Existe alguna restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información adecuada (por ejemplo, estado o formato de la publicación, idioma, disponibilidad de datos)?	S/PY/PN/N/NI
Preocupación por la especificación de los criterios de elegibilidad del estudio	BAJO/ALTO/DESPEJADO
Motivo de preocupación:	

ÁMBITO 2: IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	
Describa los métodos de identificación y selección de estudios (por ejemplo, número de revisores implicados):	
2.1 ¿Incluyó la búsqueda una gama adecuada de bases de datos/fuentes electrónicas para informes publicados y no publicados?	S/PY/PN/N/NI
2.2 ¿Se utilizaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar informes pertinentes?	S/PY/PN/N/NI
2.3 ¿Eran los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda susceptibles de recuperar tantos estudios elegibles como sea posible?	S/PY/PN/N/NI
2.4 ¿Eran restricciones basadas en la fecha, el formato de publicación o la lengua? ¿Es apropiado?	S/PY/PN/N/NI
2.5 ¿Se intentó minimizar el error en la selección de los estudios?	S/PY/PN/N/NI
Preocupación por los métodos utilizados para identificar y/o seleccionar los estudios	BAJO/ALTO/DESPEJADO
Motivo de preocupación:	

ÁMBITO 3: RECOGIDA DE DATOS Y EVALUACIÓN DEL ESTUDIO	
Describa los métodos de recopilación de datos, qué datos se extrajeron de los estudios o se recopilaban por otros medios, cómo se evaluó el riesgo de sesgo (por ejemplo, el número de revisores implicados) y la herramienta utilizada para evaluar el riesgo de sesgo:	
3.1 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar los errores en la recogida de datos?	S/PY/PN/N/NI
3.2 ¿Se disponía de suficientes características de los estudios para ambos autores de la revisión?	S/PY/PN/N/NI
y lectores para poder interpretar los resultados?	
3.3 ¿Se recopilaban todos los resultados pertinentes de los estudios para utilizarlos en la síntesis?	S/PY/PN/N/NI
3.4 ¿Se evaluó formalmente el riesgo de sesgo (o la calidad metodológica) utilizando criterios adecuados?	S/PY/PN/N/NI
3.5 ¿Se intentó minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgo?	S/PY/PN/N/NI
Preocupación por los métodos de recogida de datos y evaluación de los estudios	BAJO/ALTO/DESPEJADO
Motivo de preocupación:	

ÁMBITO 4: SÍNTESIS Y CONCLUSIONES	
Describir los métodos de síntesis:	
4.1 ¿Incluyó la síntesis todos los estudios que debía?	S/PY/PN/N/NI
4.2 ¿Se comunicaron todos los análisis predefinidos o se explicaron las desviaciones?	S/PY/PN/N/NI
4.3 ¿Fue adecuada la síntesis dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, los diseños de los estudios y los resultados de los estudios incluidos?	S/PY/PN/N/NI
4.4 Fue entre estudios mínima o entre estudios (heterogeneidad) ¿se abordan en la síntesis?	S/PY/PN/N/NI
4.5 ¿Fueron sólidas las conclusiones, por ejemplo, como lo demuestra el embudo?	S/PY/PN/N/NI
4.6 ¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en el análisis de sensibilidad?	S/PY/PN/N/NI
Preocupaciones sobre la síntesis y los resultados	BAJO/ALTO/DESPEJADO
Motivo de preocupación:	

Y=SÍ, PY=PROBABLEMENTE SÍ, PN=PROBABLEMENTE NO, N=NO, NI=SIN INFORMACIÓN

Fase 3: Evaluación del riesgo de sesgo

Resume los problemas detectados durante la evaluación de la fase 2:

Dominio	Preocupación	Motivos de preocupación
1. Preocupaciones relativas a la especificación del estudio criterios de admisibilidad		
2. Preocupación por los métodos utilizados para identificar y/o seleccionar estudios		
3. Preocupación por los métodos utilizados para recopilar datos y evaluar estudios		
4. Preocupaciones relativas a la síntesis y resultados		

RIESGO DE SESGO EN LA REVISIÓN

Describa si las pruebas respaldan las conclusiones:	
A. ¿Se abordaron en la interpretación de los resultados todas las inquietudes identificadas en los ámbitos 1 a 4?	S/PY/PN/N/NI
B. ¿Fue la relevancia de los estudios identificados para la investigación de la revisión pregunta adecuadamente considerada?	S/PY/PN/N/NI
C. ¿Evitaron los revisores destacar los resultados en función de su significación estadística?	S/PY/PN/N/NI
Riesgo de sesgo en la revisión	RIESGO: BAJO/ALTO/NO CLARO
Justificación del riesgo:	

Y=SÍ, PY=PROBABLEMENTE SÍ, PN=PROBABLEMENTE NO, N=NO, NI=SIN INFORMACIÓN

Fuente: Bristol U (61).