

## **DERIVACIÓN EMPÍRICA APLICADA A LA INVESTIGACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN BIOMARCADORES NATURALES FLUORESCENTES**

EMPIRICAL DERIVATION APPLIED TO DIAGNOSTIC TEST RESEARCH ON NATURAL FLUORESCENT BIOMARKERS

### **Guillermo Cano-Verdugo**

Doctor en Ciencias de Enfermería

Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

guillermocano\_verdugo@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4905-1939>

### **Dora Julia Onofre-Rodríguez**

Doctora en Filosofía con Orientación en Trabajo Social y Políticas comparadas de Bienestar Social

Facultad de Enfermería, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

donofre64@yahoo.com.mx

<https://orcid.org/0000-0003-1214-9761>

### **Raquel Alicia Benavides-Torres**

PhD in Nursing Sciences

Facultad de Enfermería, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

rabenavi@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-5113-4250>

### **Dafne Astrid Gómez-Melasio**

Doctora en Ciencias de Enfermería

Facultad de Enfermería, Universidad Autónoma de Coahuila, Saltillo, Coahuila, México

dafne.gomez@uadec.edu.mx

<https://orcid.org/0000-0002-2608-1350>

---

*Artículo recibido el 25 de marzo de 2023. Aceptado en versión corregida el 07 de abril de 2024.*

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La derivación de declaraciones es una estrategia creada para desarrollar enunciados acerca de un fenómeno empleando analogías entre dos campos de conocimiento. De esta forma, una declaración de un campo de conocimiento es empleada para dar origen a otra de otro campo, inclusive de otra rama del conocimiento, compartiendo una estructura o contenido en común. **OBJETIVO:** Desarrollar una herramienta que permita identificar la factibilidad de crear y evaluar biomarcadores naturales fluorescentes, derivada de la arquitectura para investigación en pruebas diagnósticas de Glud y Glud. **METODOLOGÍA:** Para realizar el proceso de derivación de declaraciones se utilizaron los cinco pasos propuestos por Walker y Avant. **DESARROLLO:** Revisión exhaustiva de la arquitectura para investigación en pruebas diagnósticas de Glud y Glud; Indagación en literatura en ciencias biomédicas, salud pública, metodología de la investigación en ciencias de la salud, medicina molecular, física y biología; Selección de método de fluorescencia como campo de origen; Adaptación de la arquitectura para investigación en pruebas diagnósticas; Redefinición de las nuevas declaraciones. **CONCLUSIÓN:** La derivación de declaraciones basada en la arquitectura para investigación en pruebas diagnósticas de Glud y Glud es relevante, ya que permite contar con una herramienta para crear y evaluar biomarcadores naturales fluorescentes.

**Palabras clave:** Derivación empírica, investigación en pruebas diagnósticas, biomarcadores.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Statement derivation is a strategy used to develop statements about a phenomenon by employing analogies between two fields of knowledge. Thus, a statement from one field of knowledge is used to develop another statement from another field, even from another branch of knowledge, which shares a common structure or content. **OBJECTIVE:** To develop a tool that facilitates identifying the feasibility of creating and evaluating natural fluorescent biomarkers, derived from the architecture for research into diagnostic tests by Glud and Glud. **METHODOLOGY:** To carry out the process of statement derivation, the five steps proposed by Walker and Avant were used. **DEVELOPMENT:** Exhaustive review of the architecture for research into diagnostic tests by Glud and Glud; inquiry related to literature in biomedical sciences, public health, research methodology in health sciences, molecular medicine, physics, and biology; selection of fluorescence method as the field of origin; adaptation of the architecture for research into diagnostic tests; redefinition of the new statements. **CONCLUSION:** Statement derivation based on the architecture for research into diagnostic tests by Glud and Glud is relevant, as it facilitates designing a tool to create and evaluate natural fluorescent biomarkers.

**Keywords:** Empirical derivation, research into diagnostic tests, natural fluorescent biomarkers.

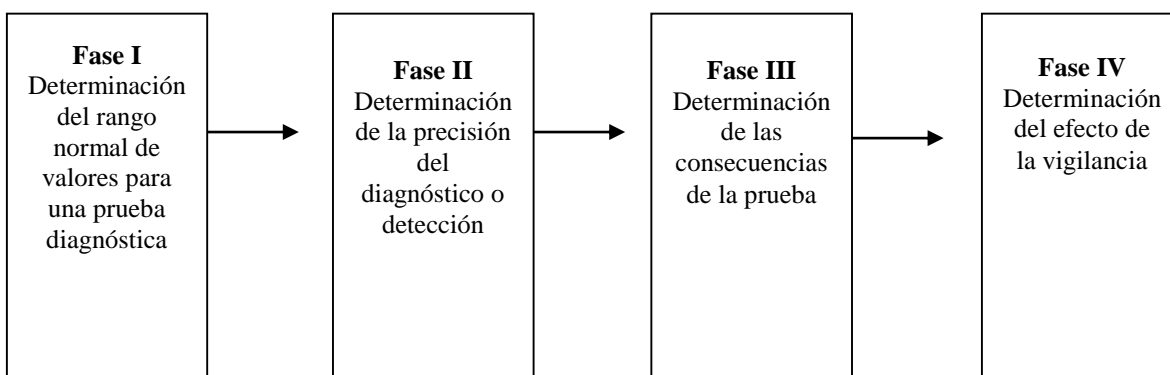
[http://dx.doi.org/10.7764/Horiz\\_Enferm.35.1.129-143](http://dx.doi.org/10.7764/Horiz_Enferm.35.1.129-143)

## INTRODUCCIÓN

Los biomarcadores son sustancias que indican un estado biológico, ampliamente utilizados para detectar enfermedades y representan una alternativa para la detección rápida y sensible de gran importancia para la prevención y el tratamiento <sup>(1)</sup>. Proporcionan un método directo y de bajo costo para la detección de agentes patógenos fácilmente identificables mediante luminiscencia, lo anterior debido a su selectividad con dichos agentes, considerados así buenos elementos para emplearse como pruebas diagnósticas <sup>(2-3)</sup>.

En las últimas décadas se ha disparado el interés por desarrollar nuevos

biomarcadores naturales fluorescentes para mejorar los modelos de predicción médica <sup>(4)</sup>. La metodología para evaluarlos también ha sido un área de investigación activa. Gludd y Gludd <sup>(5)</sup> declaran que los estudios para nuevas pruebas diagnósticas deben rigurosamente contar con una metodología que permita su evaluación, asegurando sus beneficios o amenazas. Los anteriores autores, proponen una arquitectura para investigación en pruebas diagnósticas dividida en cuatro fases, haciendo mención que puede agregarse fases de acuerdo con el producto evaluado (Figura 1).



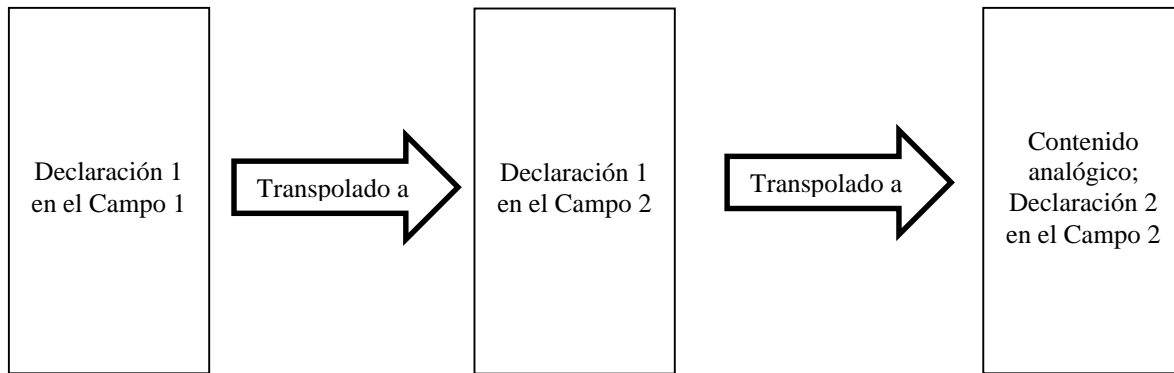
**Figura 1.** Arquitectura para investigación en pruebas diagnósticas de Gludd y Gludd (5).

Sin embargo, dicha metodología de carácter general aplicable a métodos ya elaborados no permite su empleo en casos donde los investigadores propongan la realización de un nuevo método diagnóstico y posterior comprobación <sup>(5)</sup>, por lo anterior es imprescindible generar nuevas ideas y conexiones sobre los fenómenos clínicos, para ello, resulta relevante observar los campos

circundantes de las ciencias con el objetivo de identificar interconexiones que puedan surgir. Dentro de la investigación biomédica existen métodos destinados a profundizar en el conocimiento y proponer soluciones a los problemas de salud de las personas, dichos métodos deben ser adecuados o adaptados de acuerdo con su propósito, considerando incorporar la información de todas las fuentes

científicas posibles para sus adecuaciones<sup>(6-7)</sup>. En este sentido, la derivación de declaraciones es un método filosófico de las ciencias de enfermería que permite

transpoliar declaraciones de un campo a otro campo, reexpresando su contenido analógico (Figura 2)<sup>(8)</sup>.



**Figura 2.** *Proceso de la derivación de declaraciones de Walker y Avant (8).*

La derivación de declaraciones es una estrategia creada para desarrollar enunciados acerca de un fenómeno empleando analogías entre dos campos de conocimiento. En el contexto de la derivación de declaraciones, un enunciado corresponde a una sentencia declarativa que propone una relación entre dos o más conceptos. De esta forma, una declaración de un campo de conocimiento es empleada para dar origen a otra de otro campo, inclusive de otra rama del conocimiento, compartiendo una estructura o contenido en común<sup>(8)</sup>. Es de utilidad cuando una o más declaraciones acerca de un fenómeno no son bien comprendidas, para conocer de qué manera se relacionan dos o más conceptos, o para derivar un conjunto de ideas que, posteriormente, pueden integrarse como un modelo teórico<sup>(8)</sup>. Si bien la derivación de declaraciones proviene de la rama de las ciencias de

enfermería, puede ser aplicada a diversos campos de la ciencia, esto obedeciendo al carácter flexible que esta metodología representa.

Por lo anterior, surge la necesidad de desarrollar una herramienta que permita identificar la factibilidad de crear y evaluar biomarcadores naturales fluorescentes, derivada de la arquitectura para investigación en pruebas diagnósticas de Glud y Glud<sup>(5)</sup>, empleando el método de derivación de declaraciones propuesto por Walker y Avant<sup>(8)</sup>.

## METODOLOGÍA

Para realizar la derivación de declaraciones se siguieron los cinco pasos propuestos por Walker y Avant<sup>(8)</sup>, el primer paso consistió en familiarizarse íntimamente con la literatura existente relacionada al tópico de interés. En el segundo, se indagó en otros campos del

conocimiento y literatura relacionada al tópico de interés. En el tercer paso, se seleccionó la fuente o campo de origen a ser usado en el proceso de derivación y se identificó la estructura y contenido de los enunciados madre. El cuarto paso, consistió en desarrollar las nuevas declaraciones del contenido del tópico de interés basado en la estructura de las declaraciones del campo de origen. En el quinto paso, se redefinieron las declaraciones para ser ajustadas a las necesidades específicas del tópico de interés.

## **DESARROLLO**

### **Derivación de declaraciones**

#### ***Paso 1***

Revisión exhaustiva sobre la arquitectura para la investigación de pruebas diagnósticas y fases del desarrollo de biomarcadores naturales fluorescentes. Se profundizó en la teoría existente propuesta por Gluud y Gludd <sup>(5)</sup>, los conceptos que la componen y sus relaciones. Esto trajo consigo el esclarecimiento de la metodología a ser derivada, y una discusión entre un equipo de expertos multidisciplinario para aclarar dudas. Se tomó como base o teoría madre el método original propuesto por los anteriores autores. Una primera revisión sistemática fue realizada para indagar sobre literatura acerca de la arquitectura para la investigación diagnóstica propuesta por Gluud y Gludd <sup>(5)</sup>, y estudios donde fuera empleada, donde se constató la pertinencia del método, originalidad, factibilidad y estructura <sup>(9)</sup>. Se consideró la lista de verificación de PRISMA para la

organización del documento <sup>(10)</sup>. La búsqueda fue realizada en Cochrane, MEDLINE, PubMed, NCBI y Scielo bajo los operadores booleanos “DIAGNOSTIC RESEARCH” AND “ARCHITECTURE”, “DIAGNOSTIC RESEARCH” AND “METHODOLOGY” y “PHASES OF DIAGNOSTIC RESEARCH” AND “TRIAL”. Se consideró solamente literatura publicada con cinco años de antigüedad y en el idioma inglés, esto debido a que se pretendió contar con la información más reciente. Respecto a los criterios de inclusión, se seleccionaron investigaciones científicas que abordaran la arquitectura de la investigación diagnóstica en la evaluación de biomarcadores naturales fluorescentes. No hubo restricciones de búsqueda respecto al país de publicación.

Cumpliendo con los criterios antes mencionados, se eligieron publicaciones provenientes de siete países (EE.UU., Canadá, México, República Checa, Australia, Arabia Saudita e Inglaterra). Todos artículos originales, provenientes de revistas indexadas en JCR, de entre los años 2018 a 2022 y que cumplieron con un proceso de verificación por pares. La metodología se obtuvo siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA para mejorar las publicaciones sistemáticas y metaanálisis <sup>(11)</sup>. Los artículos se seleccionaron de acuerdo a una rúbrica que contenía los criterios de inclusión. Los artículos extraídos pasaron por un proceso secuencial de cribado realizado por pares, a través del análisis del título, resumen y texto completo. Adicionalmente, se evaluó la calidad de la

evidencia acorde al diseño de los artículos analizados a texto completo. Los análisis de los datos se sintetizaron narrativamente y los resultados fueron tabulados individualmente. Se empleó el programa informático Excel, donde se realizó una tabla para vaciar la información y se colocaron las principales características de cada publicación: referencia, periodo de colección de datos, país, población de estudio, muestra, edad, sexo, prueba diagnóstica evaluada y hallazgos. No fue llevado a cabo metaanálisis ni algún análisis estadístico similar en el proceso aquí mencionado. La información fue resumida en cuadros y comparada para su posterior discusión con el equipo de expertos. Como principales medidas de resumen se emplearon porcentajes, no se realizaron análisis adicionales. Se omitió la búsqueda de información en la literatura gris para minimizar el riesgo de sesgo.

La síntesis de resultados mostró que el enfoque de Gluud y Gluud propone un marco arquitectónico para la investigación en pruebas diagnósticas, basado en fases similares a las de la investigación de medicamentos. Este modelo progresivo evalúa la eficacia, precisión y utilidad clínica de las pruebas, comenzando con una fase preclínica para evaluar la viabilidad técnica, seguida de una fase de investigación clínica temprana para estudiar la seguridad y tolerabilidad en una muestra reducida de pacientes. Se avanza luego a una fase de investigación clínica más amplia para evaluar la precisión diagnóstica en una población representativa, y finalmente, se lleva a cabo una fase de implementación y evaluación en la práctica clínica real para

investigar la efectividad y el impacto en el manejo de los pacientes. Este enfoque sistemático facilita decisiones clínicas fundamentadas y mejora la atención médica.

### ***Paso 2***

Indagar en literatura en ciencias biomédicas, salud pública, metodología de la investigación en ciencias de la salud, medicina molecular, física y biología. Una segunda revisión sistemática fue realizada para obtener información fidedigna de campos circundantes al fenómeno de interés, considerando la lista de verificación de PRISMA para la organización del documento (10). Dicha búsqueda fue realizada en Cochrane, MEDLINE, PubMed, NCBI, Scielo y Google Scholar. Se emplearon los operadores booleanos “NATURAL BIOMARKERS” AND “FLUORESCENCE”, “DIAGNOSTIC RESEARCH” AND “NATURAL FLUORESCENT BIOMARKERS” y “PHASES OF DIAGNOSTIC RESEARCH” AND “BIOMARKERS”. Se consideró solamente literatura publicada con cinco años de antigüedad y en el idioma inglés. Respecto a los criterios de inclusión, se seleccionaron investigaciones científicas que abordaran la arquitectura de la investigación diagnóstica en la evaluación de biomarcadores naturales fluorescentes sin importar el campo de origen. No hubo restricciones de búsqueda respecto al país de publicación. Cumpliendo con los criterios antes mencionados, se eligieron publicaciones provenientes de doce países (EE.UU., Rusia, España, México,

Argentina, Inglaterra, Francia, Alemania, Suecia, Japón, Canadá y Holanda). Todos artículos originales, provenientes de revistas indexadas en JCR, de entre los años 2018 a 2022 y que cumplieron con un proceso de verificación por pares. Tanto para el Paso 1 como para el Paso 2 se siguió la misma metodología siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA para mejorar las publicaciones sistemáticas y metaanálisis <sup>(11)</sup>.

Los resultados revelaron que la aplicación del marco de investigación de pruebas diagnósticas propuesto por Gluud y Gluud <sup>(5)</sup> a otros campos ha generado un creciente interés. La literatura en disciplinas como psicología, ingeniería biomédica e informática médica muestra una tendencia a adoptar fases similares a las de la investigación de medicamentos. Este enfoque permite una evaluación sistemática de nuevas herramientas diagnósticas, desde una fase exploratoria hasta la implementación en entornos clínicos reales. Esta adaptación demuestra la versatilidad del modelo y su utilidad en diversos campos científicos.

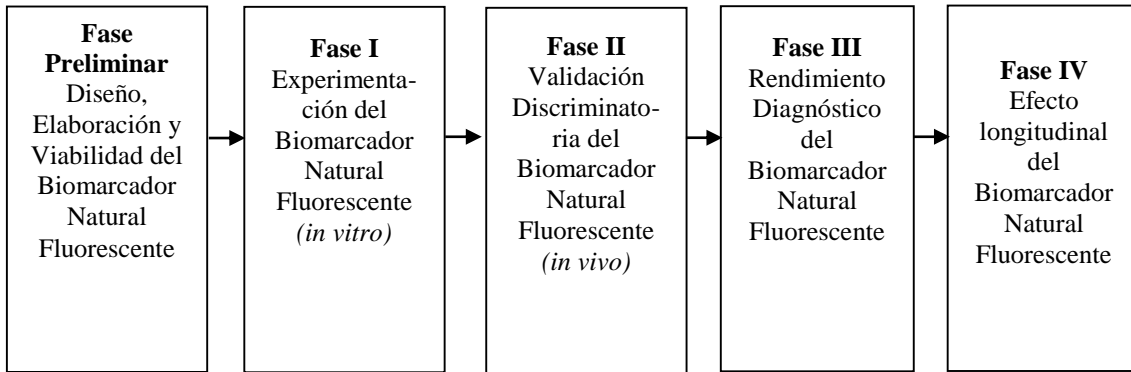
### **Paso 3**

Se seleccionó método de fluorescencia como el campo de origen, lo anterior, al ser conducidas las dos revisiones sistemáticas previas en el Paso 1 y Paso 2 y ser discutidas con un equipo de expertos multidisciplinario. El análisis de la literatura arrojó que la estructura del método de fluorescencia se divide en mecanismos, ecuaciones, reglas y aplicaciones <sup>(12)</sup>. Sus principales enunciados se basan en la intensidad de

emisión dada una determinada longitud de onda y de la potencia de excitación. Lo anterior fue imprescindible debido a que permitió conocer el empleo del método de la fluorescencia en los biomarcadores naturales; dando como resolución que la espectroscopía de fluorescencia, como técnica de diagnóstico de alteraciones patológicas en organismos, mide la radiación electromagnética que emana de la materia o que interactúa con ella. Su aplicación en áreas de la medicina se encuentra en la región del espectro ultravioleta (UV). Se emplea para el análisis de los cambios bioquímicos y morfológicos de los tejidos *in vivo* y *ex vivo* <sup>(13)</sup>. Se ha propuesto como herramienta auxiliar en el diagnóstico médico de enfermedades como diabetes, fibrosis hepática, cáncer, entre otras. En diferentes investigaciones científicas la espectroscopía de fluorescencia ha presentado una alta sensibilidad y especificidad cuando es comparada con la histopatología de los tejidos <sup>(14)</sup>. Los principios de la espectroscopía de fluorescencia se basan en investigar la localización celular de una proteína en células o tejido, que pueden estar unidos directamente a fluorocromos para detectar diversas patologías <sup>(15-19)</sup>.

### **Paso 4**

Se adaptó la arquitectura para la investigación de pruebas diagnósticas estableciendo nuevas declaraciones con fundamento en las revisiones sistemáticas del Paso 1, 2 y 3. Paso 2, y la revisión de literatura del Paso 3 (Figura 3).



**Figura 3.** Herramienta para crear y evaluar biomarcadores naturales fluorescentes.

Respecto a la fase I que es determinar el rango normal de valores para una prueba diagnóstica a través de estudios observacionales en individuo sanos, la literatura declara que es imprescindible el probar los nuevos biomarcadores naturales fluorescentes en ensayos *in vitro* asegurando su sensibilidad y especificidad previo a cualquier ensayo *in vivo*, por lo que se derivó a experimentación en ensayos *in vitro* para determinar sensibilidad y especificidad. Autores como Jalali et al. <sup>(20)</sup>, declaran la necesidad de evaluar el poder máximo curativo previo al empleo *in vivo* de cualquier sustancia, lo anterior al investigar el poder de una planta autóctona en las regiones del Mediterráneo e India, en el tratamiento del cáncer, a través de una revisión sistemática. Por otro lado, Hema et al. <sup>(21)</sup>, realizaron una revisión sistemática donde compararon los biomarcadores orales en saliva. Se analizaron nueve artículos en los que se compararon 308 individuos sanos con 340 pacientes con carcinoma oral de células escamosas. Los resultados mostraron que los biomarcadores salivales

pueden utilizarse como herramienta de diagnóstico altamente sensibles y específicos, para la detección temprana de lesiones orales potencialmente malignas siendo probados en experimentos a nivel *in vitro* donde se pueda constatar su poder de rendimiento previo. En síntesis, los estudios revelan que la experimentación en ensayos *in vitro* previo al empleo *in vivo*, es de vital importancia para asegurar el éxito futuro de los biomarcadores naturales fluorescentes que se empleen.

En relación con la fase II que es determinar la precisión diagnóstica mediante estudios de casos y controles incluidas personas sanas, la literatura relacionada declara la necesidad de probar en individuos sin presencia aparente de enfermedad el nuevo biomarcador natural fluorescente, esto con la finalidad de poder establecer razón o proporción de falsos positivos, por lo que se derivó a validación discriminatoria en ensayos controlados en población abierta. Autores como Hema et al. <sup>(21)</sup>, realizaron una revisión sistemática donde compararon biomarcadores orales en saliva. Se analizaron nueve artículos en



los que se compararon 308 individuos sanos con 340 pacientes con carcinoma oral de células escamosas. Los resultados mostraron que los biomarcadores salivales pueden utilizarse como herramienta de diagnóstico altamente sensibles y específicos, para la detección temprana de lesiones orales potencialmente malignas. Por otro lado, Cicciù et al. <sup>(22)</sup>, evaluaron la eficacia clínica a través de una revisión sistemática de VELscope<sup>®</sup>, herramienta de diagnóstico aplicada a la cavidad oral empleando fluorescencia. Se incluyeron 25 publicaciones y se evaluaron manualmente. Los datos reflejan alta sensibilidad y especificidad, discriminando en verdaderos positivos y falsos negativos. En síntesis, la literatura concluye que es imprescindible el probar las nuevas invenciones en intervenciones con controles sanos para asegurar su sensibilidad y especificidad al obtener resultados significativos en los estudios *in vivo*.

En cuanto a la fase III que es determinar las consecuencias clínicas de la introducción de una prueba diagnóstica a través de ensayos aleatorizados, literatura relacionada al tema aborda que se debe aumentar la muestra en ensayos clínicos *in vivo* para comprobar la efectividad de los nuevos biomarcadores naturales fluorescentes, por lo que se derivó a rendimiento diagnóstico en ensayos controlados <sup>(23)</sup>. Autores como Daly et al. <sup>(24)</sup>, investigaron el uso de un sistema de tomografía de fluorescencia guiada por imágenes (igFT) para estimar la profundidad de la invasión tumoral en modelos de cáncer oral que simulan tejidos. La intervención fue realizada

posterior a una Fase II donde decidieron ampliar su tamaño muestral para obtener datos más fidedignos, concluyendo al final de la misma que el empleo de esas tecnologías son una opción confiable, económica y aceptable en la medicina. Dang et al. <sup>(25)</sup>, realizaron un ensayo clínico en EE.UU. donde estudiaron la detección del VPH oral en muestras de enjuague bucal. Como principales resultados obtuvieron que 33% de 100 pacientes con cáncer fueron positivos para cualquier tipo del VPH oral; indicando que la detección del VPH a través de PCR de reacción en cadena fluorescente en muestras de enjuague bucal puede ser útil como herramienta de detección para detectar cánceres orales asociados al VPH oral. En síntesis, la literatura refiere que puede haber una ampliación del tamaño muestral para realizar nuevamente las intervenciones a modo de test re test, esto se traduce en datos más fidedignos y con mayor peso científico.

Con respecto a la fase IV que es determinar los efectos de la introducción de una nueva prueba diagnóstica en la práctica clínica por vigilancia en grandes estudios de cohorte, la literatura externa que se debe asegurar que los nuevos biomarcadores fluorescentes no presenten efectos secundarios a largo plazo, por lo que se derivó a efecto longitudinal en ensayos controlados. Autores como Jiang et al. <sup>(26)</sup>, identificaron posibles biomarcadores asociados a los efectos secundarios de la dexametasona en diferentes tumores, al identificar que el uso excesivo o prolongado de dexametasona puede causar efectos secundarios graves. Concluyeron que se deben establecer los

efectos a largo plazo asociados a biomarcadores, argumentando que es de vital importancia para su empleo masivo. Por otro lado, Avgerinos et al. <sup>(27)</sup>, indagaron en el uso del biomarcador EEG para facilitar la monitorización en tiempo real de los efectos de los fármacos opiáceos y permitir una administración de opiáceos más precisa y personalizada. Encontraron, que es importante establecer posibles efectos adversos de los biomarcadores empleados que faciliten su uso en la práctica rutinaria. En síntesis, la literatura enfatiza en mantener una vigilancia permanente ante las nuevas invenciones en el campo de biomarcadores, lo que se traduce en poder establecer los efectos secundarios que pudiera tener.

#### **Paso 5**

Se redefinieron las nuevas declaraciones para ajustar al campo específico del tópico de interés (Figura 3).

Se agregó la Fase preliminar que es diseño, elaboración y viabilidad del biomarcador natural fluorescente, lo anterior obedeciendo el propósito principal del producto a elaborar y evaluar, además, de corroborar su factibilidad *in vitro* para continuar con una Fase I.

Fase I que es determinar la precisión diagnóstica mediante estudios de casos y controles incluidas personas sanas, fue redefinida como determinar la experimentación del biomarcador natural fluorescente (*in vitro*). Esto debido a la comprobación previa de posibilidad de éxito obtenida en una Fase Preliminar, y como paso requerido para continuar con una Fase II.

Fase II que es determinar la precisión diagnóstica mediante estudios de casos y controles incluidas personas sanas, fue redefinida a determinar la validación discriminativa del biomarcador natural fluorescente (*in vivo*). Tomando en base las encomiendas del método original propuesto por Gludd y Gludd <sup>(5)</sup>, dónde se hace hincapié en dividir la Fase II en una Fase IIa, IIb, IIc, según la pertinencia del estudio, y a conveniencia del investigador, esta Fase podría desglosarse según los intereses del investigador. Lo anterior, podría representar la realización de diversos estudios longitudinales donde se corrobore la efectividad diagnóstica de los biomarcadores naturales fluorescentes.

Fase III que es determinar las consecuencias clínicas de la introducción de una prueba diagnóstica a través de ensayos aleatorizados, fue redefinida a determinar el rendimiento diagnóstico del biomarcador natural fluorescente. Esto haciendo alusión a determinar las posibles efectos secundarios o efectos no deseados que pudieran presentar los nuevos biomarcadores naturales fluorescentes que se introduzcan a la práctica clínica.

Fase IV que es determinar los efectos de la introducción de una nueva prueba diagnóstica en la práctica clínica por vigilancia en grandes estudios de cohorte, fue redefinida a determinar el efecto longitudinal del biomarcador natural fluorescente. Esta fase representaría una vigilancia constante para implementar cambios o mejoras en los nuevos biomarcadores naturales fluorescentes si así se requieren, ya que se estarían identificando efectos adversos previamente en una Fase III. Esta Fase IV,

podría desglosarse en Fase IVa, IVb o sucesivamente según el caso que lo requiera si es empleada en diferentes cohortes.

## DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue desarrollar una herramienta que permita identificar la factibilidad de crear y evaluar biomarcadores naturales fluorescentes, derivada de la arquitectura para investigación en pruebas diagnósticas de Gluud y Gluud<sup>(5)</sup>, empleando el método de derivación de declaraciones propuesto por Walker y Avant<sup>(8)</sup>. Debido a que dentro de las ciencias básicas como las ciencias clínicas es imprescindible contar con un método que permita evaluar y sea adaptado a cada situación, a través de una metodología precisa y de calidad, donde se compruebe el efecto diagnóstico de cualquier biomarcador natural fluorescente.

En la literatura actual, no existen estudios similares que empleen la derivación de declaraciones para adaptar la arquitectura para investigación en pruebas diagnósticas de Gluud y Gluud<sup>(5)</sup>, aún y cuando esta ha resultado ser una herramienta muy general para evaluar cualquier tipo de prueba diagnóstica, e incluso los mismos autores consideran que puede ser adaptada en función del tipo de prueba diagnóstica a evaluar.

Algunas aproximaciones para evaluar pruebas diagnósticas utilizando la arquitectura para investigación en pruebas diagnósticas de Gluud y Gluud<sup>(5)</sup> sin ser adaptada son, el estudio realizado por Tshibangu-Kabamba<sup>(28)</sup> que tenía como objetivo desarrollar una herramienta

serodiagnóstica y seroepidemiológica para infección por *Helicobacter Pylori* en África y determinar la precisión diagnóstica y la solidez de dicha herramienta con la arquitectura de Gluud y Gluud<sup>(5)</sup>. Los autores determinaron que el nuevo sistema de ELISA era adecuado para la detección la infección por *Helicobacter Pylori*, obteniéndose un ensayo sólido que proporcionó resultados reproducibles con alto rendimiento diagnóstico, según la arquitectura para investigación en pruebas diagnósticas de Gluud y Gluud<sup>(5)</sup>.

Otro estudio realizado por Jabbar<sup>(29)</sup>, pretendió diseñar y validar un análisis proteómico cuantitativo dirigido para identificar y distinguir entre lesiones quísticas pancreáticas premalignas y neoplasias quísticas con displasia de alto grado empleando la arquitectura para investigación en pruebas diagnósticas de Gluud y Gluud<sup>(5)</sup>. Como principales resultados obtuvieron un análisis dirigido de espectrometría altamente preciso y confiable de acuerdo con la metodología empleada.

Adicionalmente, Carless<sup>(30)</sup> evaluó un ensayo que emplea partículas de látex recubiertas con anticuerpos monoclonales por medio de la arquitectura para investigación en pruebas diagnósticas de Gluud y Gluud<sup>(5)</sup>, donde reportaron robustez y rendimiento analítico, sugiriendo su uso en un laboratorio clínico de rutina.

Las investigaciones anteriores ilustran el potencial uso de la arquitectura para investigación en pruebas diagnósticas de Gluud y Gluud<sup>(5)</sup> en la evaluación de diferentes tipos de pruebas diagnósticas,

sin embargo, se evidencia la necesidad de tener herramientas de evaluación específicas para cada situación específica.

## CONCLUSIONES

La derivación de declaraciones basada en la arquitectura para investigación en pruebas diagnósticas de Gluud y Gluud es relevante, ya que permitió contar con una herramienta para crear y evaluar biomarcadores naturales fluorescentes. Se consideró apropiado el uso de la derivación de declaraciones para generar la herramienta mencionada, debido a que es una estrategia que permite crear conocimiento y analogías de un campo a otro. Además de ser una metodología de carácter flexible.

La revisión sistemática de la literatura realizada durante la fase uno y dos de la derivación de declaraciones permitió confirmar que la arquitectura para investigación en pruebas diagnósticas de Gluud y Gluud fue adecuada como base para el desarrollo de la herramienta para crear y evaluar biomarcadores naturales fluorescentes, ya que, propone un marco arquitectónico para la investigación en pruebas diagnósticas, evaluando la eficacia, precisión y utilidad clínica de las pruebas, y esta puede ser adaptada. Lo anterior favoreció el desarrollo de la herramienta para crear y evaluar biomarcadores naturales fluorescentes.

Se considera que la herramienta desarrollada será de utilidad para conocer la factibilidad de crear y evaluar biomarcadores naturales fluorescentes, se recomienda que sea utilizada en futuros estudios. La mayoría de los estudios relacionados analizados, destacaron la

importancia de contar con metodologías precisas, por lo que el presente estudio cumple con las demandas de la nueva investigación científica de alto rigor metodológico que la comunidad científica requiere.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo recibido a Esther Carlota Gallegos-Cabriales PhD, y a la Subdirección de Posgrado de la Facultad de Enfermería de la Universidad Autónoma de Nuevo León (México), por su asesoramiento en el desarrollo de esta investigación.

## Financiación

Este trabajo recibió apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología en el periodo 2019-2022 para el primer autor (CONACyT, beca 826759).

## Intereses de Conflicto

Los autores declarar no tener conflicto de intereses.

## Contribuciones de los Autores

La autora, Dora Julia Onofre-Rodríguez colaboró en la redacción, revisión y edición del artículo; Raquel Alicia Benavides-Torres, en la supervisión, visualización e investigación; Dafne Astrid Gómez-Melasio en la conceptualización y metodología; Guillermo Cano-Verdugo en la visualización e investigación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Geng J, Li Y, Lin H, Liu Q, Lu J, Wang, X. A new three-dimensional zinc (ii) metal-organic framework as

- a fluorescence sensor for sensing the biomarker 3-nitrotyrosine. *J Chem Soc Dalton trans* [Internet]. 2022 [cited 2021 Dec 5];30:11390-11396.
2. Guo Z, Huang S, Wang J, & Feng YL. Recent advances in non-targeted screening analysis using liquid chromatography-high resolution mass spectrometry to explore new biomarkers for human exposure. *Talanta* [Internet]. 2022 [cited 2021 Nov 11];219:121339.
  3. Nikolouzakis TK, Falzone L, Lasithiotakis K, Krüger-Krasagakis S, Kalogeraki A, Sifaki M, et al. Current and future trends in molecular biomarkers for diagnostic, prognostic, and predictive purposes in non-melanoma skin cancer. *J Clin Med* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jan 6];9(9):2868.
  4. Cook NR. Quantifying the added value of new biomarkers: how and how not. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 14];2:1-7.
  5. Gluud C, & Gluud LL. Evidence based diagnostics. *Br Med J (Clin Res Ed)* [Internet]. 2004 [cited 2021 Dec 12];330;7493:724–726.
  6. Rahman MM, Ghoshal UC, Ragnath K, Jenkins G, Rahman M, Edwards C, et al. Biomedical research in developing countries: Opportunities, methods, and challenges. *Indian J Gastroenterol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 1];39:292-302.
  7. Zeggini E, Baumann M, Götz M, Herzig, de Angelis MH, & Tschöp MH. Biomedical research goes viral: dangers and opportunities. *Cell* [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 5];181:1189-1193.
  8. Walker LO & Avant KC. *Strategies for theory construction innursing*. Pearson/Prentice Hall. 5th ed. Upper Saddle River, NJ. [Internet] 2011 [cited 2021 Dec 5].
  9. Sackett DL & Haynes RB. *The architecture of diagnostic research*. *BMJ* [Internet]. 2002 [cited 2021 Mar 21];324:539-541.
  10. 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* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 5];74:790-799.
  11. Urrútia G & Bonfill. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med clin* [Internet]. 2010 [cited 2021 Dec 5];135:507-511.
  12. Guilbault GG. *Practical fluorescence* (2nd ed). Boca Raton: CRC Press. 2020.
  13. Wegner KD & Hildebrandt N. Quantum dots: bright and versatile in vitro and in vivo fluorescence imaging biosensors. *Chem Soc Rev* [Internet]. 2015 [cited 2021 Dec 5];44:4792-4834.
  14. Gramotnev DK, & Bozhevolnyi SI. Nanofocusing of electromagnetic radiation. *Nat Photonics* [Internet]. 2014 [cited 2021 Oct 9];8:13.
  15. Nejdil L, Havlikova M, Mravec F, Vaculovic T, Faltusova V, Pavelicova K, Baron M, Kumsta M, Ondrousek

- V, Adam V, Vaculovicova M. UV-Induced fingerprint spectroscopy. *Food Chem* [Internet]. 2022 [cited 2021 Dec 5];368:130499.
16. Li K, Hu XX, Liu HW, Xu S, Huan SY, Li JB, & Zhang XB. In Situ Imaging of Furin Activity with a Highly Stable Probe by Releasing of Precipitating Fluorochrome. *Anal Chem* [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 5];90:11680-11687.
  17. Park CK, Kim YH, Hwangbo S, & Cho H. Photodynamic therapy by conjugation of cell-penetrating peptide with fluorochrome. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2017 [cited 2021 Dec 5];12:8185-8196.
  18. García RC, & Martínez LFL. Mejora de la resolución espectral de un monocromador usando un controlador de micropasos. *Pistas Educativas* [Internet]. 2018 [cited 2021 Apr 12];36:998-1019.
  19. Sahl SJ, Hell SW, & Jakobs, S. Fluorescence nanoscopy in cell biology. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. 2017 [cited 2021 Dec 5];18:685.
  20. Jalali A, Dabaghian F, & Zarshenas MM. Alkaloids of *Peganum harmala*: Anticancer biomarkers with promising outcomes. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 5];27:185-196.
  21. Hema Shree K, Ramani P, Sherlin H, Sukumaran G, Jeyaraj G, Don KR, & Sundar R. Saliva as a diagnostic tool in oral squamous cell carcinoma—a systematic review with meta analysis. *Pathol Oncol Res* [Internet]. 2019 [cited 2021 Dec 5];25:447-453. .
  22. Ciccì M, Cervino G, Fiorillo L, D'Amico C, Oteri G, Troiano G, & Laino L. Early diagnosis on oral and potentially oral malignant lesions: a systematic review on the VELscope® fluorescence method. *J Dent* [Internet]. 2019 [cited 2022 Feb 5];7:93.
  23. Seo MK, & Strong M. A Practical Guide to Modeling and Conducting a Cost-Effectiveness Analysis of Companion Biomarker Tests for Targeted Therapies Using R: Tutorial Paper. *PharmacoEconomics* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 5];39:1373-1381.
  24. Daly MJ, Fleisig J, Chan H, Ferrari M, Douglas C, Wilson BC & Irish JC. Image-guided fluorescence tomography in tissue phantom models of oral cancer. *BiOS* [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 12];1:112220.
  25. Dang J, Feng Q, Eaton KD, Jang H & Kiviat NB. Detection of HPV in oral rinse samples from OPSCC and non-OPSCC patients. *BMC Oral Health* [Internet]. 2015 [cited 2021 Sept 13];15:126.
  26. Jiang D, Jin H, Zuo J, Kong Y, Zhang X, Dong Q & Li Y. Potential biomarkers screening to predict side effects of dexamethasone in different cancers. *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. 2020 [cited 2021 Nov 5];8:e1160.
  27. Avgerinos KI, Mullins RJ, Egan JM & Kapogiannis D. Ketone Ester Effects on Biomarkers of Brain Metabolism and Cognitive Performance in Cognitively Intact Adults  $\geq$  55 Years Old. A Study Protocol for a Double-

- Blinded Randomized Controlled Clinical Trial. JPAD [Internet]. 2022 [cited 2021 Dec 2];9:54-66.
28. Tshibangu-Kabamba E, Phuc BH, Tuan VP, Fauzia KA, Kabongo-Tshibaka A, Kayiba NK, et al. Assessment of the diagnostic accuracy and relevance of a novel ELISA system developed for seroepidemiologic surveys of *Helicobacter pylori* infection in African settings. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2021 [cited 2023 Dec 28]9;15(9):e0009763.
29. Jabbar KS, Arike L, Verbeke CS, Sadik R, Hansson GC. Highly Accurate Identification of Cystic Precursor Lesions of Pancreatic Cancer Through Targeted Mass Spectrometry: A Phase IIc Diagnostic Study [Internet]. J Clin Oncol. 2018 [cited 2023 Dec 28]1;36(4):367-375.
30. Carless DR, Małgorzata W, Catherine K, Kevin R. Harrison, Nicola Calder, Alistair S. Hall & Julian H. Barth (2013) Clinical and analytical evaluation of an immunoturbidimetric heart-type fatty acid-binding protein assay, Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation [Internet]. 2013 [cited 2023 Dec 28]73:1, 48-53.