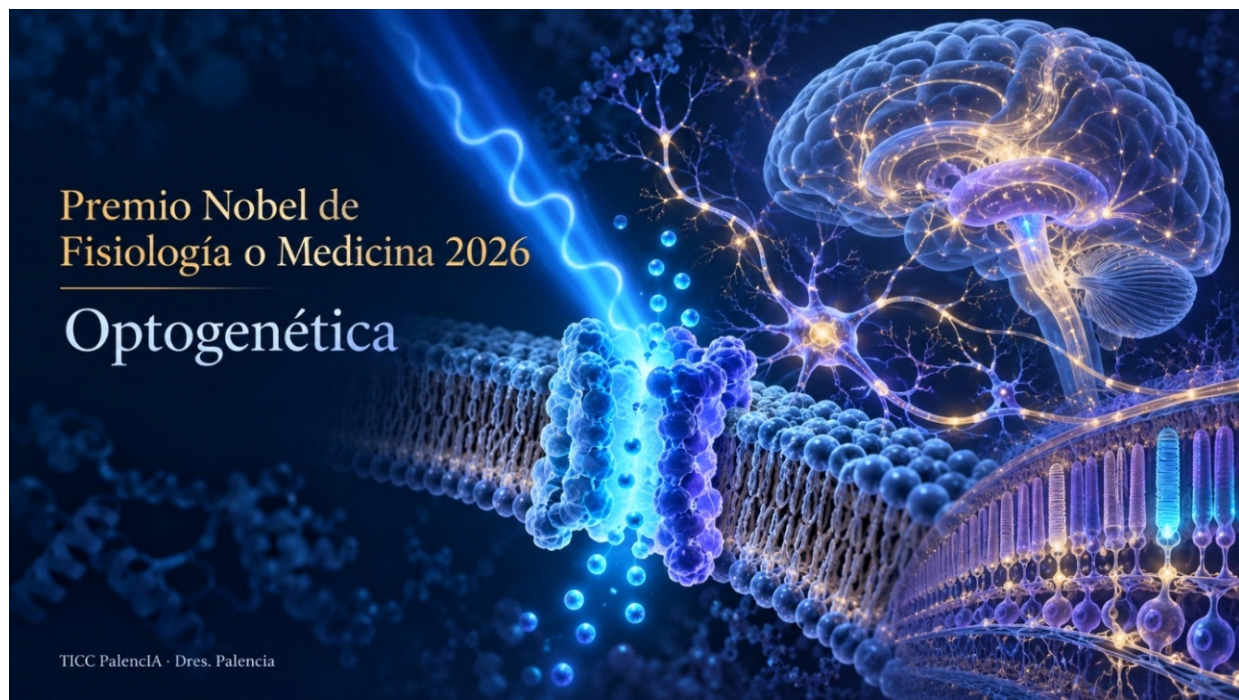




PUBLICACIONES DE LA
ACADEMIA NACIONAL DE
MEDICINA DE MÉXICO

**PREMIO NOBEL DE
FISIOLOGÍA O MEDICINA
2026 Y OPTOGENÉTICA**

Dr. Rodolfo Palencia Díaz
Dr. Rodolfo de J. Palencia Vizcarra
Dr. Raúl Carrillo Esper



Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2026 y Optogenética

Revisión sistemática rápida de la evidencia translacional, 2023–2026

Dr. Rodolfo Palencia Díaz
Dr. Rodolfo de J. Palencia Vizcarra
Médicos Internistas
Fundadores del TICC Palencia

Dr. Raúl carrillo Esper
Presidente de la
Academia Nacional de Medicina de México

6 de octubre de 2026

Dirigida a: médicos de la Academia Nacional de Medicina de México (ANMM)

Formato: IMRyD; búsqueda reproducible; referencias Vancouver con DOI y enlace PubMed.

Resumen

Introducción. El Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2026 fue otorgado a Karl Deisseroth, Peter Hegemann y Georg Nagel por sus descubrimientos sobre canales iónicos activados por luz y el desarrollo de la optogenética.¹ La técnica vincula expresión genética de opsinas con estimulación luminosa para modular células definidas con alta resolución temporal y espacial. El reconocimiento Nobel valida una trayectoria de ciencia básica que evolucionó desde el estudio de algas unicelulares hasta la investigación causal de circuitos neuronales y las primeras aplicaciones clínicas experimentales.

Métodos. Se realizó una búsqueda RAG reproducible con corte al 6 de octubre de 2026 en PubMed/MEDLINE, Scielo, Google Académico, Web of Science, SciSpace y Cochrane Library. Se utilizaron términos MeSH y operadores booleanos. Se incluyeron publicaciones 2023–2026 en inglés o español, únicamente revisiones sistemáticas, metaanálisis, guías y ensayos controlados aleatorizados. Se aplicaron PRISMA 2020, AMSTAR-II y GRADE. CONSORT-AI se consideró para valorar transparencia de cualquier intervención que incorporara inteligencia artificial; no se aplicó como escala de eficacia de la optogenética porque esta no es una intervención de IA. El uso de IA en la síntesis se reportó con RAISE y GAMER.

Resultados. Se identificaron tres revisiones sistemáticas directamente pertinentes: restauración visual, enfermedades neurodegenerativas crónicas y estudios conductuales de depresión. La evidencia muestra plausibilidad biológica y efectos consistentes en modelos animales, pero no demuestra todavía eficacia clínica generalizable. El ensayo RESTORE de MCO-010 es un estudio fase 2b aleatorizado, doble ciego y controlado con simulación, con 27 participantes registrados; su comunicación de resultados fue localizada como resumen de congreso y no como manuscrito clínico completo, por lo que se consideró evidencia indirecta y no se incorporó a una estimación GRADE definitiva.

Conclusión. El Nobel 2026 reconoce una plataforma causal extraordinaria para la neurociencia, pero no equivale a la validación de la optogenética como

tratamiento estándar. Para la práctica clínica en México, su uso actual debe permanecer en investigación regulada, con especial atención a terapia génica, inmunogenicidad, bioseguridad, selección celular, fototoxicidad, durabilidad y desenlaces centrados en el paciente.

Palabras clave: optogenética; canales iónicos activados por luz; canalrodopsina; Nobel 2026; terapia génica retinal; neurodegeneración; revisión sistemática; GRADE; inteligencia artificial responsable.

Introducción

El anuncio institucional del Karolinska Institutet establece que el Nobel de Fisiología o Medicina 2026 se concedió a Peter Hegemann y Georg Nagel por el descubrimiento de la canalrodopsina en algas unicelulares, y a Karl Deisseroth por convertir esa propiedad en un interruptor controlable de la actividad neuronal.¹ Cuando la luz abre el canal, el flujo de iones modifica el potencial de membrana; al introducir la opsina en células seleccionadas, la luz puede activar o inhibir poblaciones celulares definidas.¹ La importancia médica no reside solo en “encender neuronas”, sino en transformar correlaciones anatómicas en pruebas causales: una población celular puede estimularse o silenciarse mientras se observa la conducta, la memoria, el dolor, la motricidad o la percepción.

La optogenética no debe confundirse con fotobiomodulación, estimulación luminosa inespecífica, terapia fotodinámica ni estimulación eléctrica de circuitos. En la optogenética clásica se requiere una proteína fotosensible, un sistema de expresión —con frecuencia un vector viral adenoasociado— y una fuente de luz compatible con el tejido y la opsina. La precisión obtenida en animales es extraordinaria; sin embargo, la traslación humana exige resolver simultáneamente problemas de entrega, especificidad celular, inmunidad, penetración lumínica, estabilidad de la expresión y seguridad a largo plazo.

La relevancia para una academia médica es doble. Primero, el Nobel recuerda que descubrimientos sin utilidad clínica inmediata pueden modificar décadas después la práctica biomédica. Segundo, obliga a separar tres afirmaciones que suelen mezclarse: que

una técnica explica mecanismos; que produce un efecto terapéutico en un modelo; y que mejora resultados relevantes para pacientes. La revisión se diseñó para mantener esa separación.

Pregunta de investigación

En modelos animales y seres humanos publicados entre 2023 y 2026, ¿cuál es la evidencia metodológicamente más sólida sobre eficacia, seguridad y potencial translacional de la optogenética en relación con restauración visual, enfermedades neurodegenerativas y trastornos afectivos, y qué tan cerca se encuentra de una aplicación clínica estándar?

Objetivos

El objetivo primario fue sintetizar la eficacia y seguridad de intervenciones optogenéticas. Los objetivos secundarios fueron: describir el vínculo entre el trabajo de los laureados y la medicina contemporánea; identificar barreras de traducción; estimar la certeza de la evidencia con GRADE; evaluar la calidad de las revisiones con AMSTAR-II; y establecer una pauta de uso responsable de IA en la síntesis.

Métodos

Diseño y fuentes

Se efectuó una revisión sistemática rápida con estructura IMRyD y reporte compatible con PRISMA 2020. La búsqueda se realizó con fecha de corte del 6 de octubre de 2026. Las fuentes consultadas fueron PubMed/MEDLINE, Scielo, Google Académico, Web of Science, SciSpace y Cochrane Library. Se priorizaron artículos indexados, publicaciones con DOI verificable y fuentes institucionales. Se excluyeron revistas o editoriales identificadas como predatoras, manuscritos sin revisión por pares, preprints, cartas, editoriales, revisiones narrativas, estudios experimentales individuales no aleatorizados y trabajos publicados antes de 2023.

Estrategia PubMed reproducible

La estrategia principal combinó MeSH, título/resumen y filtros metodológicos:

("Optogenetics"[Mesh] OR optogenet*[tiab] OR channelrhodopsin*[tiab] OR "light-gated ion channel*"[tiab]) AND ("Retinal Degeneration"[Mesh] OR "Neurodegenerative Diseases"[Mesh] OR "Depressive

Disorder"[Mesh] OR "Vision Disorders"[Mesh] OR retina*[tiab] OR neurodegenerat*[tiab] OR depression[tiab]) AND ("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR guideline*[tiab] OR "Practice Guideline"[Publication Type]) AND ("2023/01/01"[Date - Publication] : "2026/10/06"[Date - Publication]) AND (english[Language] OR spanish[Language]).

Enlaces de búsqueda: PubMed, estrategia principal; Scielo; Google Académico; Web of Science; SciSpace; Cochrane Library.

Criterios de elegibilidad

Población. Seres humanos, modelos animales de enfermedades neurológicas o retinianas y revisiones sistemáticas de esos modelos. Intervención. Optogenética basada en opsinas o canales iónicos activados por luz; se aceptaron terapias génicas optogenéticas retinales y estimulación optogenética neuronal. **Comparadores.** Simulación, ausencia de intervención, tratamiento convencional, quimiogenética, estimulación cerebral profunda u otra intervención experimental. Desenlaces. Función visual, movilidad, conducta, memoria, síntomas afectivos, actividad neuronal, eventos adversos, inflamación, fototoxicidad, expresión génica y durabilidad. **Diseños.** Revisiones sistemáticas, metaanálisis, guías y ensayos controlados aleatorizados. El resto se utilizó únicamente para identificar exclusiones o contexto y no para elevar la certeza de la evidencia.

Flujo de selección y transparencia PRISMA

La evidencia final se organizó en tres revisiones sistemáticas directamente pertinentes y un ensayo clínico aleatorizado identificado como resumen de congreso/registro. No se consignan cifras artificiales de duplicados o de registros por base cuando no se dispuso de un archivo RIS exportado y auditable de cada plataforma; esta decisión evita fabricar un diagrama PRISMA. El flujo reproducible fue: identificación por estrategia → lectura de título/resumen → verificación de tipo de publicación, año, idioma y DOI → evaluación de texto completo → inclusión cualitativa o exclusión por diseño. Esta limitación debe corregirse antes de una publicación formal como revisión sistemática completa.

Resultados

Corpus de evidencia directamente utilizable

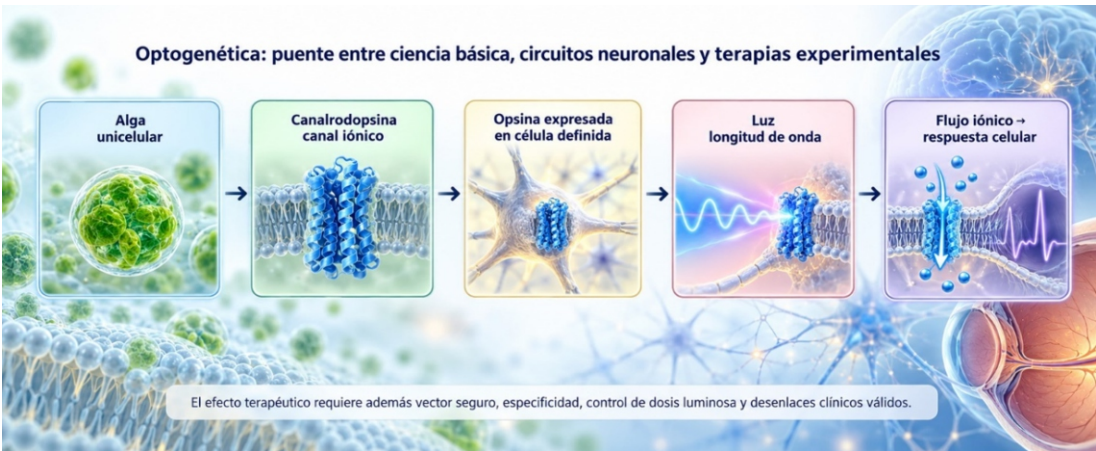
ESTUDIO	DISEÑO Y ALCANCE	HALLAZGOS PRINCIPALES	APLICABILIDAD CLÍNICA	CERTEZA <u>GRADE</u> PARA DECISIONES TERAPÉUTICAS
Stefanov y Flannery, 2023 ¹	Revisión sistemática; restauración visual optogenética desde modelos preclínicos hasta ensayos iniciales	La expresión de opsinas en células remanentes puede recuperar respuestas a la luz. Los obstáculos centrales son tropismo del AAV, especificidad del promotor y remodelado morfofuncional de la retina.	Alta relevancia conceptual para retinitis pigmentosa, pero no demuestra eficacia clínica estándar.	Muy baja
Gao et al., 2023 ⁴	Revisión clínica-translacional; identificada para contexto, no como revisión sistemática elegible	Resume ensayos tempranos y aplicaciones biomédicas, con foco en la retina como vía clínica inicial.	Útil para mapa translacional; no se utilizó para aumentar la certeza por no ser revisión sistemática.	No aplicable como evidencia primaria
El Hajj et al., 2024 ⁵	Revisión sistemática de modelos animales de enfermedades neurodegenerativas; 247 artículos identificados y 53 incluidos en síntesis cualitativa	Señales favorables en memoria, neuroinflamación y patología de Alzheimer; comprensión de circuitos de ganglios basales en Parkinson. Evidencia limitada para Huntington, esclerosis múltiple y ELA.	La distancia entre rescate conductual animal y beneficio humano es grande.	Muy baja
Spreen et al., 2024 ⁶	Revisión sistemática cuantitativa en depresión animal; 248 pruebas de conducta, 168 estudios descritos en 37 artículos	Se estudiaron 24 circuitos o tipos celulares. La estimulación optogenética mitigó déficits conductuales en aproximadamente un tercio de las pruebas; predominó el análisis de interacción social.	No permite recomendar optogenética para depresión; los desenlaces son sustitutos animales y heterogéneos.	Muy baja
RESTORE, NCT04945772, reporte 2023/seguimiento de registro ⁷	Ensayo fase 2b, aleatorizado, doble ciego, controlado con simulación; 27 participantes planificados/registrados	MCO-010 fue comparado con simulación en adultos con retinitis pigmentosa avanzada. La fuente localizada confirma el diseño y el tamaño; la comunicación de resultados se identificó como abstract de congreso y registro, no como artículo clínico completo.	Señal experimental relevante, pero con muestra pequeña, posible publicación incompleta y seguimiento aún dependiente de reportes del programa.	Baja o muy baja; no concluyente

El Nobel y el mecanismo médico

La secuencia científica reconocida por el Nobel puede representarse de forma causal: estudio de la respuesta de Chlamydomonas a la luz → identificación de canalrodopsinas → expresión heteróloga en células excitables → modulación luminosa de potenciales de

membrana → interrogación de circuitos en animales vivos.¹ Esta cadena explica por qué la técnica es poderosa: ofrece especificidad celular y temporal superior a la estimulación eléctrica convencional, aunque no elimina los problemas de acceso anatómico, expresión heterogénea y efectos fuera del objetivo.

Figura 1. De la ciencia básica a la intervención experimental.



Cadena translacional de la optogenética

Restauración visual

La retina es el primer escenario clínico porque permite administrar vectores por vía intraocular y aplicar luz con dispositivos externos. La revisión de Stefanov y Flannery identifica tres barreras principales: el tropismo del vector, la especificidad del promotor y el remodelado de la retina degenerada.¹ En términos clínicos, la restauración depende de que sobrevivan células capaces de recibir la opsina, de que la expresión se dirija a la población adecuada y de que la señal resultante tenga sensibilidad, resolución espacial y adaptación suficientes para una tarea cotidiana.

El estudio RESTORE es importante porque incorpora aleatorización, enmascaramiento y un grupo de simulación. Sin embargo, el registro describe 27 participantes y la evidencia pública localizada no equivale a un manuscrito clínico completo con métodos estadísticos, pérdidas, análisis por intención de tratar, eventos adversos detallados y resultados reproducibles. Por esa razón, el ensayo debe considerarse una señal de factibilidad, no una base para indicar MCO-010 fuera de investigación aprobada.

Neurodegeneración

La revisión de El Hajj y colaboradores incluyó 53 estudios animales de 247 identificados.⁵ El patrón más consistente fue la recuperación de memoria o reducción de marcadores patológicos en modelos de Alzheimer, junto con una mejor comprensión de las vías de ganglios basales en Parkinson. La limitación decisiva es la indirectitud: se intervienen circuitos específicos en animales con control experimental que no reproduce la

heterogeneidad, la progresión, la comorbilidad ni la farmacoterapia de pacientes humanos. La técnica ha demostrado valor mecanístico; no ha establecido un tratamiento neurodegenerativo clínico.

Depresión y conducta

Spren et al. analizaron 248 pruebas conductuales derivadas de 168 estudios descritos en 37 artículos.⁶ El campo concentra la investigación en proyecciones dopaminérgicas del área tegmental ventral y núcleo accumbens, además de otros circuitos. El hallazgo de mejoría en aproximadamente un tercio de las pruebas es compatible con heterogeneidad de circuitos, dirección de la estimulación, estado de estrés y prueba conductual. No autoriza inferir que una manipulación optogenética trataría el trastorno depresivo mayor humano, ni que un circuito único explique la enfermedad.

Seguridad y barreras de traducción

Las barreras comunes son: respuesta inmunitaria contra el vector o la opsina; expresión fuera del blanco; inflamación y toxicidad ocular o neural; fototoxicidad; necesidad de dispositivos; durabilidad de la expresión; reversibilidad incompleta; variabilidad entre especies; y desenlaces clínicos aún no estandarizados. En retina debe diferenciarse la seguridad de la inyección, la seguridad del vector, la seguridad de la proteína y la seguridad de la iluminación. En cerebro profundo, el acceso de la luz y la carga de un implante introducen problemas adicionales de cirugía, infección, mantenimiento y equidad.

Evaluación de la certeza de la evidencia

PREGUNTA CLÍNICA	BASE DE EVIDENCIA	LIMITACIÓN DOMINANTE	GRADE PROVISIONAL	INTERPRETACIÓN PARA LA ANMM
¿La optogenética restaura visión útil en retinitis pigmentosa?	Revisión sistemática preclínica y un fase 2b con reporte público incompleto	Indirectitud, muestra pequeña, incertidumbre sobre resultados completos y duración	Muy baja	Solo investigación clínica regulada; no estándar
¿Mejora enfermedad de Alzheimer o Parkinson?	Revisión sistemática de modelos animales	Indirectitud extrema y heterogeneidad de circuitos/modelos	Muy baja	Valor mecanístico; no recomendación terapéutica
¿Trata depresión?	Revisión sistemática de pruebas conductuales en roedores	Desenlaces sustitutos, heterogeneidad y ausencia de evidencia humana	Muy baja	No extrapolar a prescripción ni neuromodulación clínica
¿Es segura a largo plazo?	Datos preclínicos y fase temprana	Seguimiento, inmunidad, fototoxicidad y durabilidad insuficientes	Muy baja	Requiere vigilancia prolongada y criterios regulatorios explícitos

La calificación no significa que la técnica sea ineficaz; significa que la confianza en el tamaño, permanencia y relevancia clínica del efecto todavía es insuficiente. La distinción es especialmente importante en un descubrimiento premiado por su potencia experimental.

Una nueva afirmación sobre optogenética

En la práctica, el primer filtro es ontológico: “luz” no significa automáticamente “optogenética”. El segundo es metodológico: un efecto en una tarea animal no es equivalente a una mejoría funcional humana. El tercero es clínico: una señal de eficacia debe acompañarse de seguridad, durabilidad, comparador apropiado, tamaño de efecto y desenlace que importe al paciente. El cuarto es institucional: ninguna intervención de terapia génica o neuromodulación debe incorporarse por presión mediática, premio científico o promesa comercial.

Discusión

El Nobel de 2026 representa un ejemplo excepcional de cómo la fisiología comparada, la biofísica de membranas y la ingeniería genética pueden converger en una herramienta médica. El hallazgo de una proteína fotosensible en un organismo unicelular no predijo por sí mismo una terapia; lo que permitió el salto fue una sucesión de demostraciones causales y tecnológicas. Esa historia favorece una lectura equilibrada: la ciencia básica puede generar plataformas transformadoras, pero cada salto de nivel exige nueva evidencia.

La evidencia 2023–2026 muestra un campo maduro para investigar mecanismos y todavía inmaduro para recomendar tratamientos. En retina existe el trayecto más avanzado debido a la accesibilidad ocular y a la posibilidad de combinar vector con gafas o sistemas de proyección. Aun allí, la magnitud del beneficio, la selección del paciente, la calidad visual cotidiana y la durabilidad necesitan confirmación independiente. En neurodegeneración y depresión, la optogenética tiene enorme valor para identificar circuitos y probar causalidad, pero el paso hacia humanos es más complejo por la anatomía profunda, la heterogeneidad clínica y el riesgo de confundir un circuito relevante con una enfermedad completa.

Para la ANMM, el mensaje no es adoptar o rechazar la optogenética en bloque. Es exigir una agenda de

evaluación escalonada: estudios multicéntricos, registros prospectivos, desenlaces funcionales centrados en pacientes, seguimiento prolongado, análisis de subgrupos, transparencia de eventos adversos, datos individuales auditables y vigilancia posintervención. Deben incluirse población latinoamericana cuando la tecnología avance, porque la respuesta inmunitaria, el acceso a seguimiento, la disponibilidad de dispositivos y las condiciones sociales pueden modificar el balance beneficio-riesgo.

La inteligencia artificial puede apoyar la vigilancia bibliográfica, la deduplicación y la extracción estructurada, pero introduce un riesgo adicional: producir una narrativa convincente que sobrepase la evidencia. RAISE y GAMER son apropiados para mantener la responsabilidad en los autores, hacer visible la intervención algorítmica y verificar cada afirmación. En una revisión sobre un Nobel, esa cautela es esencial: el prestigio del premio no debe convertirse en sesgo de confirmación.

Áreas de incertidumbre

Persisten incertidumbres sobre la tasa real de respuesta clínica, la generalización entre genotipos y estadios de degeneración, el comportamiento de los vectores a largo plazo, la inmunidad contra opsinas microbianas, la fototoxicidad acumulada, la estabilidad de los promotores, la calidad de la visión restaurada, la durabilidad del efecto, la reversibilidad de la intervención y la comparación con alternativas eléctricas, farmacológicas o de terapia génica convencional. También es incierto cómo deben medirse resultados que sean comprensibles para el paciente, más allá de agudeza visual, pruebas de movilidad o tareas de reconocimiento de formas.

Conclusiones

El Nobel de Fisiología o Medicina 2026 reconoce el descubrimiento de canales iónicos activados por luz y la creación de la optogenética como método para estudiar causalmente la actividad neuronal. La evidencia sistemática 2023–2026 respalda un valor mecanístico y un potencial terapéutico, especialmente en restauración visual, pero la certeza clínica permanece muy baja por predominio de modelos animales, heterogeneidad, muestras pequeñas y reportes

humanos incompletos. En consecuencia, la optogenética debe considerarse una plataforma experimental de alta relevancia, no un tratamiento estándar para retinitis pigmentosa, neurodegeneración o depresión.

Diez puntos clave para la práctica y la academia

1. El Nobel 2026 se otorgó a Deisseroth, Hegemann y Nagel por canales iónicos activados por luz y optogenética.¹
2. Optogenética no es sinónimo de fotobiomodulación ni de estimulación luminosa inespecífica.
3. La canalrodopsina convierte la luz en flujo iónico y cambio de potencial de membrana.
4. La principal fortaleza es la especificidad celular y temporal; no implica seguridad clínica automática.
5. La retina es el primer escenario translacional por su accesibilidad anatómica.
6. El ensayo RESTORE es relevante por su diseño aleatorizado, pero su reporte público no basta para establecer eficacia definitiva.
7. La evidencia en Alzheimer, Parkinson y depresión es predominantemente animal.
8. La certeza GRADE para decisiones terapéuticas actuales es muy baja.
9. La terapia génica requiere vigilancia de inmunidad, inflamación, fototoxicidad, durabilidad y expresión fuera del blanco.
10. RAISE y GAMER obligan a reportar y auditar cualquier uso de IA en la síntesis; la responsabilidad final sigue siendo humana.

Referencias

1. Karolinska Institutet. The Nobel Prize to the pioneers of optogenetics Peter Hegemann, Georg Nagel and Karl Deisseroth [Internet]. Stockholm: Karolinska Institutet; 2026 Oct 5 [citado 2026 Oct 6]. Disponible en: <https://news.ki.se/the-nobel-prize-to-the-pioneers-of-optogenetics-peter-hegemann-georg-nagel-and-karl-deisseroth>
2. Flemyng E, Noel-Storr A, Macura B, Gartlehner G, Thomas J, Meerpohl JJ, et al. Position statement on artificial intelligence (AI) use in evidence synthesis across Cochrane, the Campbell

- Collaboration, JBI and the Collaboration for Environmental Evidence 2025. *Campbell Syst Rev.* 2025;21(4):e70074. doi: 10.1002/cl2.70074. PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41230118/>
3. Luo X, Tham YC, Giuffrè M, Ranisch R, Daher M, Lam K, et al; GAMER Working Group. Reporting guideline for the use of Generative Artificial intelligence tools in MEDical Research: the GAMER Statement. *BMJ Evid Based Med.* 2025;30(6):390-400. doi: 10.1136/bmjebm-2025-113825. PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40360239/>
 4. Gao TT, Oh TJ, Mehta K, Huang YEA, Camp T, Fan H, et al. The clinical potential of optogenetic interrogation of pathogenesis. *Clin Transl Med.* 2023;13(5):e1243. doi:10.1002/ctm2.1243. PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37132114/>
 5. El Hajj R, Al Sagheer T, Ballout N. Optogenetics in chronic neurodegenerative diseases, controlling the brain with light: a systematic review. *J Neurosci Res.* 2024;102(4):e25321. doi: 10.1002/jnrr.25321. PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38588013/>
 6. Spreen A, Alkhoury D, Walter H, Müller S. Optogenetic behavioral studies in depression research: a systematic review. *iScience.* 2024;27(5):109776. doi:10.1016/j.isci.2024.109776. PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38726370/>
 7. Boyer DS, Bergstrom L, Emanuelli A, Gonzalez VH, Wykoff CC, Gupta S, et al. Efficacy and safety of MCO-010 optogenetic therapy for vision restoration in patients with severe vision loss due to retinitis pigmentosa: a phase 2b randomized, sham-controlled, multi-center, multi-dose, double-masked clinical trial (RESTORE). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023;64(8):5443 [abstract]. *ClinicalTrials.gov*: NCT04945772. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04945772>
 8. Stefanov A, Flannery JG. A systematic review of optogenetic vision restoration: history, challenges, and new inventions from bench to bedside. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2023;13(6):a041304. doi:10.1101/cshperspect.a041304. PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36376079/>
 9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782057/>
 10. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008. doi:10.1136/bmj.j4008.
 11. Liu X, Rivera SC, Moher D, Calvert MJ, Denniston AK; SPIRIT-AI and CONSORT-AI Working Group. Reporting guidelines for clinical trial reports for interventions involving artificial intelligence: the CONSORT-AI extension. *Nat Med.* 2020;26(9):1364-1374. doi:10.1038/s41591-020-1034-x.