



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Artículo especial

## Biomarcadores: cómo lograr su consolidación en práctica clínica

María Jesús García de Yébenes Prous\* y Loreto Carmona Ortells

Instituto de Salud Musculoesquelética (InMusc), Madrid, España



### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 14 de febrero de 2024

Aceptado el 20 de mayo de 2024

On-line el 15 de junio de 2024

#### Palabras clave:

Biomarcador  
Medicina personalizada  
Validación  
Implementación

#### Keywords:

Biomarkers  
Personalized medicine  
Validation  
Implementation

### RESUMEN

Una validación inadecuada de un biomarcador puede tener consecuencias importantes en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de muchos pacientes, por lo que debe ponerse especial interés en realizar estos análisis de forma correcta para que los biomarcadores sean aplicables en los pacientes y pueda generarse evidencia sobre su utilidad clínica. Se presenta un trabajo metodológico sobre el concepto de biomarcadores, así como las dificultades asociadas al abordaje metodológico para su desarrollo, validación e implementación en la práctica clínica.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

### Biomarkers: How to consolidate them in clinical practice

#### ABSTRACT

An inadequate biomarker validation can affect many patients' diagnosis, treatment, and follow-up. Therefore, special interest should be placed on performing these analyses correctly so that biomarkers can be applicable to patients and evidence of their clinical usefulness can be generated. A methodological work on the concept of biomarkers is presented, as well as the difficulties associated with the methodological approach to their development, validation, and implementation in clinical practice.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

### Introducción

La medicina personalizada, o de precisión, se define como el «abordaje emergente para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad que tiene en cuenta la variabilidad individual, ambiental y el estilo de vida de cada persona»<sup>1</sup>. Este nuevo abordaje es posible gracias al desarrollo, entre otras, de las técnicas de biología molecular, en concreto al auge de las técnicas ómicas (genómica, proteómica, metabolómica). Estas técnicas se caracterizan por producir una cantidad masiva de datos, lo que ha permitido conocer mejor los determinantes genéticos y biológicos de la enfermedad y dar un gran impulso al descubrimiento de biomarcadores.

Los biomarcadores son «características objetivamente mensurables que son indicadores de procesos biológicos normales o patológicos y de respuesta al tratamiento»<sup>2</sup>. Es decir, son parámetros medibles o cuantificables que, en general, pertenecen a tres grupos moleculares distintos: proteínas, metabolitos y ácidos nucleicos o genes. Hay también biomarcadores de imagen, físicos y mecánicos, incluso psicológicos o conductuales, entre otros, pero para entender mejor el concepto, vamos a ceñirnos a los biológicos en este trabajo, pudiéndose extrapolar toda la información a los otros tipos.

Al reflejar los procesos biológicos, los biomarcadores pueden ser muy útiles para la toma de decisiones relacionadas con el diagnóstico, el tratamiento, la actividad de la enfermedad y su pronóstico, por lo que a veces se categorizan en cuanto a sus aplicaciones clínicas (fig. 1):

- biomarcadores de **susceptibilidad o predisposición**: indican la probabilidad de desarrollar la enfermedad,

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mjgarciaeyebenes@inmusc.eu](mailto:mjgarciaeyebenes@inmusc.eu)  
(M.J. García de Yébenes Prous).

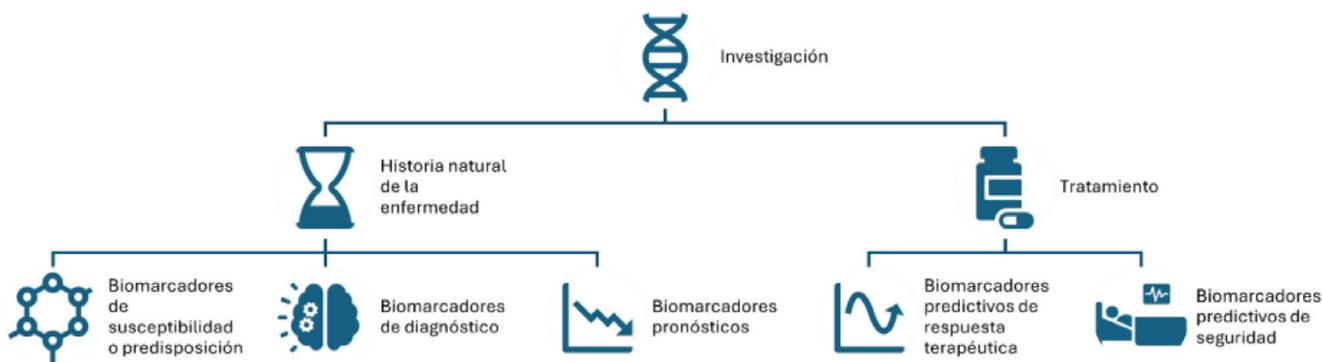


Figura 1. Tipos de biomarcadores en salud.

- biomarcadores de **diagnóstico**: permiten confirmar el diagnóstico de una enfermedad concreta,
- biomarcadores **pronósticos**: informan sobre la evolución de la enfermedad (recidiva o recurrencia),
- biomarcadores **predictivos** de respuesta terapéutica o de seguridad.

Por supuesto, los biomarcadores se pueden utilizar también en investigación como criterios de valoración indirectos o medidas **subrogadas** de un desenlace<sup>3</sup>. Pero que sean útiles en investigación no implica que lo sean en la práctica clínica.

Aunque un mismo biomarcador pueda ser empleado para varias de estas aplicaciones, es importante obtener evidencia de su utilidad para cada una<sup>4</sup>. Es más, aunque puede parecer que existe un solapamiento entre las definiciones de los tipos de biomarcadores en cuanto a su aplicación, existen características distintivas para cada uso particular.

La validación de un biomarcador se refiere a la demostración, mediante métodos estadísticos robustos, de la asociación entre un biomarcador y un desenlace clínico. Esta asociación es independiente del tratamiento (biomarcadores diagnósticos o pronósticos), de la predicción del efecto de un tratamiento sobre un criterio clínico de valoración indirecta (predictivos), o de la posibilidad de reemplazar un criterio clínico para valorar los efectos de un tratamiento (medidas subrogadas)<sup>5</sup>. Un biomarcador validado puede facilitar el tratamiento dirigido, mejorar el diagnóstico clínico y servir como factor pronóstico o predictivo de un determinado desenlace. Por consiguiente, los estudios de validación, tanto analíticos como clínicos, son fundamentales. Una validación inadecuada de un biomarcador puede tener consecuencias importantes en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de muchos pacientes, por lo que debe ponerse especial interés en realizar estos análisis de forma correcta para que los biomarcadores sean aplicables en los pacientes y pueda generarse evidencia sobre su utilidad clínica.

### Proceso de implementación de biomarcadores en la práctica clínica

La adopción de un biomarcador en la práctica clínica es un proceso complejo y requiere múltiples pasos para garantizar la seguridad y fiabilidad de los resultados<sup>3,4</sup>. En general, este proceso consta de las siguientes fases (fig. 2): 1) descubrimiento, 2) desarrollo, 3) validación y 4) demostración de la utilidad clínica

#### Descubrimiento

La primera fase consiste en la identificación de los biomarcadores y en su definición como expresión génica, nivel de proteína y tipo de tejido o fluido en el que se realizará la medición. En esta



Figura 2. Proceso de implementación de un nuevo biomarcador.

fase se debe elegir qué tipo de biomarcador se está buscando: diagnóstico, pronóstico o predictivo, e identificar el tipo de muestra biológica en donde tiene sentido medirlo. En este paso se utilizan herramientas de genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica para apoyar que el biomarcador y el tipo de muestra elegidos representan el proceso fisiológico que se pretende medir.

Para saber si esta fase se ha cumplido con éxito es importante que haya consenso en que el biomarcador y el tipo de muestra elegidos representan el proceso fisiológico que se pretende medir.

#### Desarrollo

El objetivo de esta fase es definir el procedimiento experimental para medir la molécula objeto de interés y optimizar el método analítico para obtener resultados fiables. Son estudios de puesta a punto que a veces llevan mucho tiempo. En ocasiones, se minusvalora la importancia de esta fase, por lo costoso de la técnica, y se pasa a la siguiente etapa directamente.

#### Validación

El valor de los biomarcadores en el diagnóstico, evaluación y pronóstico de los pacientes depende de la demostración previa de la validez de su asociación con una enfermedad específica o una manifestación concreta de esa enfermedad. La validación es el proceso que permite establecer que el rendimiento de una prueba es aceptable para la finalidad prevista. La validación interna analiza el rendimiento del test en la muestra de desarrollo, mientras que la externa lo hace en una muestra independiente. Además, en el caso de biomarcadores es preciso diferenciar dos aspectos de validación: la validación analítica y la clínica<sup>6</sup>.

**Tabla 1**  
Mediciones de la validación analítica

Medición	Definición
Exactitud	Proximidad del valor medido al valor real (concentración)
Precisión	Proximidad entre concentraciones individuales de mediciones repetidas
Sensibilidad	Concentración más baja que puede medirse con exactitud y precisión
Reproducibilidad	Precisión de la medida en diferentes condiciones (días, observadores)
Estabilidad	Degradación del biomarcador desde su extracción a su análisis

La validación analítica es la exactitud con la que el biomarcador identifica el resultado de interés (gen o proteína específicos) y el proceso biológico en estudio. El objetivo es definir las características técnicas del biomarcador y no su utilidad. Es decir, establecer la exactitud, precisión, sensibilidad, reproducibilidad y estabilidad del biomarcador que garantizan una medición coherente con los valores verdaderos desconocidos (tabla 1)<sup>6,7</sup>.

Este tipo de validación puede verse afectada por diferentes factores<sup>7</sup>, y debe incluir también la determinación del rango de detección y la reproducibilidad. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han publicado algunas guías metodológicas sobre estos procesos<sup>8,9</sup>.

La validación clínica pretende demostrar la asociación entre el biomarcador y el resultado de interés, así como su utilidad. Es decir, si el biomarcador identifica, de forma precisa y fiable, un trastorno definido clínica o biológicamente y si es capaz de discriminar entre grupos con características clínicas o biológicas diferentes. Se basa en la validación externa y puede realizarse con distintos diseños en función del tipo de biomarcador, objetivos, tipo de muestra, tamaño etc.<sup>6,10</sup>

Los principales parámetros de validez clínica son la sensibilidad (proporción de casos con test positivo) y la especificidad (proporción de «no casos» con resultado negativo). Otros parámetros importantes son la reproducibilidad o capacidad de un biomarcador de ofrecer los mismos resultados en condiciones similares y los valores predictivos o medida del comportamiento de una prueba en distintos contextos<sup>10</sup>. El biomarcador debe demostrar un rendimiento preciso y fiable en comparación con un patrón de referencia. Para ello, se utilizan curvas *receiver operating characteristics* (ROC) y su área bajo la curva (AUC) o capacidad de discriminación entre casos y no casos, que debe acercarse lo más posible a 1.<sup>6</sup>

#### Utilidad clínica

Los biomarcadores deben ser adecuadamente validados antes de ser empleados en la clínica. La evaluación de la utilidad clínica valora la capacidad del biomarcador para ofrecer información útil sobre el diagnóstico, tratamiento o prevención de una enfermedad<sup>11</sup>. Pretende confirmar si los resultados del biomarcador modifican el manejo del paciente; es decir, si son útiles para orientar las decisiones clínicas y obtener mejores resultados en comparación con los que se obtendrían si no se aplicaran los biomarcadores. Para evaluar la posibilidad de usar el biomarcador en la práctica clínica, se deben identificar escenarios en los que el biomarcador mejore los resultados del paciente. El mejor contexto para ver esto es incluir el biomarcador para estratificar los resultados de una prueba diagnóstica o de un ensayo clínico de un fármaco<sup>6</sup>.

A pesar del gran desarrollo de la biología molecular y de la abundancia de biomarcadores candidatos, la realidad es que los requisitos aplicados para su uso son escasos. En general, se exige una demostración de la sensibilidad analítica y de la precisión en un número limitado de muestras. Sin embargo, la demostración de su rendimiento diagnóstico en un estudio de validación clínica adecuado no es una exigencia actual y algunos autores reconocen que muchos biomarcadores se implementan de forma demasiado

precoz y sin una evaluación previa adecuada. La falta de estudios rigurosos de validación puede deberse a múltiples razones como las siguientes: desconocimiento, por parte de investigadores y clínicos, de la metodología adecuada; desarrollo metodológico heterogéneo sin aplicación en los marcos normativos existentes; normativa centrada en la validación analítica; falta de análisis de cuestiones preanalíticas, y variación biológica. Por último, los estudios de validación clínica son muy escasos probablemente debido a los requisitos metodológicos específicos que conlleva el diseño y análisis de este tipo de estudios y a la dificultad de encontrar patrones oro adecuados<sup>7,12</sup>.

#### Marco teórico para la validación de biomarcadores

A pesar de que, por el momento, no existe un marco regulatorio común para la evaluación de biomarcadores, se han realizado algunas propuestas metodológicas para facilitar su desarrollo e implementación<sup>7,12</sup>. Es importante tener en cuenta que la implementación de un nuevo biomarcador es un proceso cíclico que comienza con el reconocimiento de una necesidad no cubierta, seguido de un amplio proceso de evaluación y aprobación.

En la tabla 2 se presentan los aspectos a considerar en las distintas fases a modo de aproximación metodológica para el desarrollo e implementación de un biomarcador<sup>12</sup>.

#### Consideraciones metodológicas en la validación de biomarcadores

La validación de biomarcadores presenta desafíos metodológicos importantes. Por el momento no existen normas definidas sobre la evaluación y adopción de biomarcadores y criterios de valoración indirectos (*surrogate endpoints*) en ausencia de datos robustos de validación. Uno de los grandes desafíos de la validación es la ausencia de muestras biológicas de alta calidad y de medidas estandarizadas de respuesta en los ensayos clínicos.

Además, las técnicas ómicas permiten la medición simultánea de múltiples variables (genes, polimorfismo de un solo nucleótido [SNP]), por lo que el biomarcador puede estar constituido, no por un único gen, sino, por ejemplo, por un *microarray* de 70 genes. Esto multiplica la dificultad de validación de los biomarcadores, ya que la metodología estadística habitual está pensada para una única variable (una hipótesis para cada biomarcador) y no para múltiples variables (una hipótesis para un conjunto de X genes).

Por consiguiente, la validación de biomarcadores presenta algunas características diferenciales que deben tenerse en cuenta a la hora de realizar el análisis estadístico<sup>13,14</sup> y que se presentan a continuación (tabla 3).

#### Correlación intrasujeto

En los estudios de biomarcadores es habitual disponer de observaciones múltiples de un mismo parámetro; por ejemplo, la medición de marcadores tumorales de distintas muestras anatómicas de un mismo paciente o la medición repetida de un mismo marcador a lo largo del tiempo (estudios de seguimiento).

**Tabla 2**  
Aproximación metodológica para el desarrollo e implementación de biomarcador

Fase	Aspectos por considerar
Necesidad clínica	Identificar una necesidad no cubierta Población diana, práctica habitual Soluciones actuales Resultados esperados Barreras
Validación analítica	Sensibilidad y especificidad Rango de determinación Linealidad Fiabilidad y precisión Estabilidad, interferencias Consistencia
Factores preanalíticos	Recogida de muestras Procesamiento Transporte y almacenamiento
Variación biológica y factores clínicos	Variabilidad circadiana y diaria Edad, sexo y peso Embarazo Fármacos, cirugía mayor y otras condiciones
Interpretabilidad	Distribución entre individuos sanos Distribución en la población diana Definición de normalidad-riesgo
Rendimiento o utilidad diagnóstica y pronóstico	Población y selección de pacientes Determinación de la prueba índice y patrón de referencia Recogida y análisis de los datos Cálculo de los parámetros de validez
Factores posanalíticos	Plazos de entrega Presentación de resultados Control de calidad
Resultados clínicos y en salud	Morbilidad y mortalidad PROM, calidad de vida Mayor precisión en la evaluación de riesgos Mayor rapidez en el diagnóstico Simplificación de los procesos Costes

PROM: *Patient Reported Outcome Measures*.

Fuente: Kolev et al.<sup>12</sup>

**Tabla 3**  
Dificultades en la validación de biomarcadores y posibles abordajes

Problema	Posible origen	Abordaje metodológico
Observaciones correlacionadas	Múltiples observaciones por sujeto Múltiples lesiones por sujeto	Modelos lineales mixtos (estructura de correlación)
Multiplicidad	Múltiples biomarcadores o desenlaces	Métodos que controlen la tasa de falsos positivos
Múltiples desenlaces	Interés en más de un desenlace	Medidas compuestas Priorización de desenlaces
Sesgo de selección	Datos retrospectivos o estudios observacionales	Modelos multivariantes Muestras pareadas Índice de propensión

Fuente: Ensor<sup>13</sup>

En estos casos, las observaciones (mediciones de un biomarcador) no son independientes, sino que están correlacionadas.

El análisis de las observaciones correlacionadas mediante los métodos estadísticos tradicionales (concebidos para observaciones independientes) aumenta el riesgo de error de tipo I y, por tanto, la probabilidad de obtener asociaciones espurias o falsos positivos. Por consiguiente, es necesario utilizar métodos que tengan en cuenta la correlación intrasujeto (estructura de varianza-covarianza), como los modelos lineales mixtos. Las comparaciones basadas, por ejemplo, en modelos de ecuaciones de estimación generalizada (GEE) ajustan la dependencia de las observaciones permitiendo obtener valores p e intervalos de confianza más realistas.

**Multiplicidad**

Los estudios de validación de biomarcador tienen distintas fuentes de multiplicidad:

- Múltiples marcadores: combinación de genes, SNP.
- Múltiples formas de medir un biomarcador.
- Múltiples puntos de corte (biomarcador continuo).

La presencia de multiplicidad demanda la utilización de procedimientos estadísticos para controlar la tasa de falsos positivos.

En los análisis estadísticos empleamos el nivel de significación (valor p) para decidir si los resultados observados se deben al azar.

El contraste de hipótesis calcula cuál es la probabilidad de observar una asociación entre dos variables, y se rechaza la hipótesis de no asociación si el valor de probabilidad es inferior a uno prefijado (habitualmente 0,05).

La hipótesis nula de la validación es que el biomarcador en cuestión no tiene efecto sobre el pronóstico de la enfermedad, la respuesta terapéutica o el proceso biológico. La utilización de más de un contraste de hipótesis incrementa la probabilidad de encontrar un resultado estadísticamente significativo. Es decir, cuantos más contrastes realicemos, más probabilidades tendremos de encontrar algún tipo de asociación (mayor probabilidad de falsos positivos). Es lo que se conoce en estadística como «comparaciones múltiples».

Las comparaciones múltiples aumentan la probabilidad de asociaciones espurias (falsos positivos), por lo que debe ajustarse la tasa de error de tipo I. Dos conceptos importantes en este tipo de análisis son la tasa de error familiar (*Family Wise Error Rate* [FWER]) y la tasa de descubrimiento falso (*False Discovery rate* [FDR]). La FWER se define como la probabilidad de que ocurra al menos un falso positivo, mientras que la FDR es la proporción esperada de errores de tipo I o probabilidad de que una hipótesis nula rechazada sea cierta.

Existen diferentes métodos de ajuste de la tasa de error de tipo I. La elección de uno u otro depende de distintos factores, como la naturaleza exploratoria o confirmatoria del análisis, o el número de contrastes previstos. Se han desarrollado árboles de decisión para elegir el método adecuado<sup>15</sup> e incluso calculadoras en línea para comparaciones múltiples<sup>16</sup>.

Los métodos de ajuste convencionales controlan la tasa de falsos positivos o FWER y se basan en el rechazo de la hipótesis nula con valores p más bajos. Uno de los más utilizados es el de Bonferroni que consiste en dividir el nivel de significación habitual ( $\alpha$ ) entre el número de comparaciones realizadas (n) rechazando las hipótesis nulas cuyos valores p sean inferiores al cociente  $\alpha/n$  en lugar de  $\alpha$ . La reducción del nivel de significación disminuye la probabilidad de falsos positivos, pero también la potencia estadística para detectar diferencias reales, lo que limita su aplicabilidad<sup>15,17</sup>.

Los métodos de ajuste del FDR se han convertido en una alternativa habitual a la corrección de Bonferroni, especialmente en estudios de genómica. El objetivo del control del FDR es conseguir que, entre las pruebas declaradas significativas, la proporción de hipótesis nulas verdaderas sea inferior a un umbral especificado. El procedimiento de Benjamin-Hochberg controla el FDR mediante la utilización del *q-value*, el análogo FDR del valor p. El *q-value* se define como la proporción esperada de falsos positivos entre todos los test iguales o más extremos que el observado. Un valor p del 5% significa que el 5% de todas las pruebas serán falsos positivos; un valor q del 5% significa que el 5% de los resultados significativos serán falsos positivos<sup>15,17</sup>.

Estos métodos se basan en diferentes supuestos y tienen distintos niveles de complejidad y poder, pero todos apuntan a equilibrar la compensación entre los errores de tipo I y tipo II.

### Múltiples medidas de resultado

La utilización de distintas medidas de resultado también es una fuente de multiplicidad.

En la literatura no es infrecuente encontrar estudios en los que se emplean simultáneamente diferentes medidas de resultado sin corregir por multiplicidad. Por ejemplo, en un mismo estudio pueden usarse como medidas de resultado la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión, la tasa de remisión y la tasa de enfermedad estable. Este problema de multiplicidad es aún mayor cuando la definición de los intervalos «tiempo a evento» varía en función de la fecha elegida como inicio de la exposición (fecha de diagnóstico, de inicio de tratamiento, de cirugía, etc.).

En estos casos, es difícil alcanzar un consenso sobre la validez de un biomarcador o sobre qué decisión tomar cuando los hallazgos de diferentes medidas de resultado son contradictorios. Se han propuesto diferentes abordajes como:

- Utilizar una medida de resultado como «fundamental», ajustar el análisis por comparaciones múltiples, y considerar el resto de los desenlaces como biológicamente relacionados.
- Combinar diferentes medidas de resultado en un único desenlace a evaluar.
- Priorizar los desenlaces y realizar el análisis del primero. Si los resultados son significativos, dar por finalizado el análisis, si no lo son pasar al segundo desenlace y así, sucesivamente.

Es fundamental no hacer más contrastes de hipótesis de los precisos. Se debe elegir un desenlace y aceptar los resultados obtenidos con el fin de conseguir la reproducibilidad y coherencia de los datos.

### Sesgos de selección

En epidemiología molecular es habitual utilizar diseños retrospectivos por razones de viabilidad, ya que los datos retrospectivos suelen ser más fácilmente accesibles y facilitan la realización de análisis «tiempo a evento». Los diseños retrospectivos presentan limitaciones que deben ser tenidas en cuenta.

Por otra parte, los diferentes estratos de los biomarcadores (p. ej., normal frente a sobreexpresión), pueden no ser homogéneos respecto a otros posibles predictores de los desenlaces en estudio. El hecho de que los predictores de eficacia clínica no estén equilibrados entre los distintos niveles de un biomarcador no es un sesgo de selección *sensu strictu*, pero sí puede confundir las asociaciones. La consecuencia es un problema de inferencia y una limitación de la capacidad de los investigadores para establecer el valor pronóstico y predictivo de un biomarcador.

Por consiguiente, la validación de estos biomarcadores debe abordar estos problemas mediante el uso de métodos estadísticos que permitan controlar la confusión como:

- Modelos multivariantes para controlar los distintos factores de confusión.
- Muestras pareadas por los factores que pueden afectar a los resultados.
- Índice de propensión para simular las condiciones de un ensayo clínico controlado, el patrón oro para estimar un efecto.

### Tipos de diseños

Además de los desafíos metodológicos comentados, es importante tener en cuenta que también puede haber diferencias en el diseño de los estudios de validación en función del tipo de biomarcador objetivo de análisis.

En el caso de los biomarcadores pronósticos, el objetivo es demostrar una asociación entre el biomarcador, o su cambio a lo largo del tiempo, y la aparición de un resultado clínico independiente del tratamiento. Inicialmente, los estudios retrospectivos pueden aportar suficientes datos para este análisis. Sin embargo, la validación debe realizarse de forma multicéntrica o bien con técnicas de remuestreo si solo se dispone de un único centro. Una vez confirmada la validación multicéntrica, la prueba definitiva de la utilidad clínica de un biomarcador debe efectuarse en ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados. Los biomarcadores pronósticos son relativamente fáciles de identificar, pero rara vez se hace validación multicéntrica<sup>5</sup>.

Los biomarcadores predictivos son aquellos en los que el valor basal o los cambios a lo largo del tiempo predicen la eficacia o

toxicidad de un tratamiento. El análisis estadístico de estos biomarcadores requiere de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, preferentemente con un diseño de interacción, para averiguar si el estatus del biomarcador modifica la asociación entre el tratamiento y el efecto observado.

Una alternativa es utilizar los llamados diseños de «selección» que solo incluyen pacientes con biomarcador positivo y que sirven para confirmar la utilidad del biomarcador para identificar las poblaciones en las que un tratamiento puede ser eficaz. Sin embargo, en estos diseños no puede establecerse realmente que el biomarcador sea predictivo, ya que no se dispone de información sobre la ausencia de eficacia en pacientes con biomarcador negativo.

Dada la dificultad para realizar estudios randomizados para validar biomarcadores predictivos, lo que muchas veces se utiliza es una validación retrospectiva mediante la evaluación de ensayos clínicos previos para valorar si existe un efecto diferencial del tratamiento en función de la presencia de un biomarcador. Por tanto, la validación de un biomarcador predictivo es costosa y necesita de ensayos aleatorios y metaanálisis<sup>5</sup>.

## Conclusión

El gran desarrollo de biomarcadores facilita la toma de decisiones relacionadas con el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad y allana el camino hacia una medicina personalizada, o de precisión. No obstante, el proceso de desarrollo e implementación de biomarcadores es complejo y requiere múltiples pasos para garantizar la seguridad y fiabilidad de los resultados. Además, los estudios de rendimiento diagnóstico deben ser un requisito importante para la implementación de un biomarcador. Estos estudios presentan características diferenciales y requisitos metodológicos peculiares que deben tenerse en cuenta a la hora de efectuar, de forma adecuada, la validación de biomarcadores y poder garantizar su utilidad en la práctica clínica.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido financiación.

## Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener conflictos de intereses.

## Bibliografía

- Mestre-Ferrándiz J, Nuño-Solinís R, Del Llano Núñez-Cortés A, Del Llano Señarís F J.E. Los biomarcadores como motor de la Medicina de Precisión en Oncología 2023. 1 ed. Madrid, Fundación Gaspar Casal. [consultado 11 Dic 2023]. Disponible en: [https://fundaciongasparcasal.org/wp-content/uploads/2023/03/Los.biomarcadores.2023\\_web\\_2as.pdf](https://fundaciongasparcasal.org/wp-content/uploads/2023/03/Los.biomarcadores.2023_web_2as.pdf).
- Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5:463–6.
- Gimenez Mascarell P, Peel C. Biomarcadores en la práctica clínica. Validación y verificación. *Dianas*. 2014;3:e20140914.
- Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers-A General Review. *Curr Protoc Pharmacol*. 2017;76:9.23.1–17.
- Buyse M, Sargent DJ, Grothey A, Matheson A, De Gramont A. Biomarkers and surrogate end points—the challenge of statistical validation. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7:309–17.
- Ou FS, Michiels S, Shyr Y, Adjei AA, Oberg AL. Biomarker Discovery and Validation: Statistical Considerations. *J Thorac Oncol*. 2021;16:537–45.
- Kraus VB. Biomarkers as drug development tools: discovery, validation, qualification and use. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:354–62.
- European Medicines Agency. Qualification of novel methodologies for drug development: guidance to applicants 2014. [consultado 11 Dic 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/qualification-novel-methodologies-drug-development-guidance-applicants.en.pdf>
- Food and Drug Administration. Bionalytical method validation. Guidance for industry 2018. [consultado 11 Dic 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioanalytical-Method-Validation-Guidance-for-Industry.pdf>
- Hayes DF. Biomarker validation and testing. *Mol Oncol*. 2015;9:960–6.
- Navanandan N, Searns J, Ambroggio L. Methodology of Phases of Biomarker Discovery. *Hosp Pediatr*. 2023;13:e181–5.
- Kolev M, Horn MP, Semmo N, Nagler M. Rational development and application of biomarkers in the field of autoimmunity: A conceptual framework guiding clinicians and researchers. *J Transl Autoimmun*. 2022;5:100151.
- Ensor JE. Biomarker validation: common data analysis concerns. *Oncologist*. 2014;19:886–91.
- Sargent DJ, Mandrekar SJ. Statistical issues in the validation of prognostic, predictive, and surrogate biomarkers. *Clin Trials*. 2013;10:647–52.
- Menyhart O, Weltz B, Györfy B. MultipleTesting.com: A tool for life science researchers for multiple hypothesis testing correction. *PLoS One*. 2021;16:e0245824.
- Multiple testing correction. A tool for life science researchers for multiple hypothesis testing correction. Disponible en: [www.multipletesting.com](http://www.multipletesting.com). [consultado Abr 2024].
- Glickman ME, Rao SR, Schultz MR. False discovery rate control is a recommended alternative to Bonferroni-type adjustments in health studies. *J Clin Epidemiol*. 2014;67:850–7.