

Biomarcadores en neurología

La referencia más antigua que recoge Medline/PubMed con el término *biomarker* en su título data de 1973, y versa sobre la búsqueda de «marcadores biológicos» de porfirinas fosilizadas en material terrestre del precámbrico y material extraterrestre de las misiones Apolo 11, 12 y 14¹. En los 30 años siguientes, las publicaciones indexadas sobre biomarcadores (en Medicina) fueron escasas, observándose un notable incremento, de progresión aritmética, a partir del 2000. Creemos, sin embargo, que este campo todavía está en sus albores.

¿Qué es un biomarcador? En 2001, los *National Institutes of Health* (NIH) definieron biomarcador así: característica que puede medirse de forma objetiva como indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos (sic) o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica². En consecuencia, los biomarcadores tendrían las siguientes aplicaciones básicas: diagnóstico de enfermedades, estadiaje de enfermedades, indicador pronóstico y predicción de respuesta terapéutica². Esta definición engloba, además de determinaciones genéticas y variables biológicas en sangre y otros fluidos (concepto original de biomarcador), variables clínicas y paraclínicas.

La información que podemos obtener de los biomarcadores en neurología es amplísima y de muy diversa índole. Disponemos de biomarcadores anatómicos (p. ej., atrofia focal en la neuroimagen), fisiopatológicos (imagen molecular, determinaciones en líquido cefalorraquídeo [LCR], simples (velocidad de sedimentación globular), compuestos (combinaciones de dos o más biomarcadores, cocientes de biomarcadores en LCR) y, con el tiempo, probablemente dispongamos de biomarcadores complejos (integración de *-omics*, datos de la historia clínica electrónica, etc.)^{3,4}. Nos preguntamos si existen o existirán biomarcadores *sintéticos* (relaciones entre variables de combinación antiintuitiva) e incluso *químéricos* (relaciones entre variables biológicas y otras ajena a la persona, como las de otra persona, la tasa de paro local o el color del coche, por ejemplo). Esto último, que parece una boutade y de hecho lo es, conlleva algo de razón. La ciencia de datos, el *big data* (análisis de datos masivos), la inteligencia artificial, etc., ya han puesto sus ojos en el campo de los biomarcadores⁵. Se trata de integrar todos los datos posibles (clínicos, paraclínicos, demográficos y otras fuentes) y analizarlos con las técnicas adecuadas (clasificación, minería de datos, algoritmos de agrupamiento o *clustering*) con el objetivo, entre otros, de descubrir patrones ocultos en los datos⁵. Si esto se cumple, tendremos que aprender a manejar cambios de direccionalidad entre hipótesis y resultados.

Las fuentes de biomarcadores son muy diversas. Siguiendo el criterio amplio de los NIH, tendrían cabida: datos clínicos y semiológicos, fluidos/tejidos biológicos (sangre, LCR, saliva, etc.) y otros estudios paraclínicos (radiológicos, neurofisiológicos, neuropsicológicos, etc.); siguiendo un criterio creativo, como se sugiere en el párrafo anterior, muchas otras. Por ejemplo, una forma de obtener un biomarcador fuera del cuerpo (sin alejarse demasiado de este) es el estudio de biomarcadores volátiles, como recientemente se ha validado en la enfermedad de Parkinson⁶. Tras una observación casual, se llevó a cabo un estudio de la composición de los componentes volátiles del sebo de pacientes frente a controles, identificándose diversas firmas volátiles asociadas a la enfermedad detectables por personas hiperósmicas y por los dispositivos oportunos.

Si amplio es el concepto de biomarcador, variados sus tipos y diversas sus fuentes, extenso y por explorar es el capítulo de sus finalidades. Algunas de ellas son o pueden ser las siguientes: interés epidemiológico, confirmar normalidad, detección del fraude, objetivar enfermedades cuyos diagnósticos se fundamentan en criterios clínicos o actos de fe, establecer diagnósticos clínicos precisos (presintomáticos, prodrómicos, tempranos, establecidos, diferenciales y comórbidos), determinar factores pronósticos con alta seguridad

(esperanza de vida, tiempo hasta objetivos clínicos concretos, progresión subclínica, recaída, otros) y, finalmente, todo lo relacionado con la personalización y precisión del tratamiento, como optimización de las decisiones terapéuticas o la predicción de respuesta.

De todas estas posibilidades, cobra especial relevancia la visibilización biológica de enfermedades y trastornos tan frecuentes y mal entendidos como el déficit de atención e hiperactividad de niños, adolescentes y adultos; la fibromialgia, el síndrome de fatiga crónica y otros cuadros relacionados; la depresión, la ansiedad y otros procesos que atañen a la conducta, las emociones y los afectos; e incluso la migraña y otras cefaleas primarias. Es más, muchos de los que se dicen «profesionales» ponen en tela de juicio la existencia de algunas de estas formas de manifestarse el desconcierto, el dolor y el sufrimiento humanos, de modo que disponer de biomarcadores fiables es una necesidad perentoria.

La Medicina ha sido y es el arte de gestionar la incertidumbre, un ejercicio de probabilidades para valientes: pacientes, familiares y médicos. Esto es especialmente cierto en lo que nos concierne: el sistema nervioso. Urge, en efecto, disponer de buenos biomarcadores que reduzcan en el futuro la variabilidad y las imprecisiones de nuestro quehacer diario. En este número de la revista y el 4 de 2019 se revisa el estado de la cuestión en los siguientes grupos de enfermedades: enfermedad de Alzheimer y otras demencias, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad cerebrovascular, epilepsia, tumores cerebrales y migraña. Esperamos que la lectura de estos trabajos sea grata, útil en la práctica clínica e inspiradora para mentes inquietas y sus futuras investigaciones. Es probable que en el 2020 dediquemos al menos otro número a este fascinante campo.

Este primer número dedicado a los biomarcadores en neurología se completa con dos trabajos especiales. Por un lado, se ofrece una excelente panorámica de las actuales, inminentes y futuras terapias farmacológicas en el campo de la migraña, destacando los anticuerpos monoclonales antirreceptor de CGRP (erenumab) o anti-CGRP (el resto) y los gepantes. Por otro, el apartado de Neurohumanidades hace un hueco en este número y el 4 de 2019 a la labor de neurocooperación que han llevado a cabo neurólogas y neurólogos españoles en diferentes países de África y otros continentes.

Con este número de Kranion se inicia una nueva etapa. Se publicarán cuatro números anuales, se trabajará para incluir la revista en más índices internacionales, además de EMBASE/Excerpta Medica, los trabajos se gestionarán mediante un *publisher* específico y se revisarán por pares, cambiará su web, etc. Todo esto es posible gracias al apoyo que Exeltis nos ha prestado en los últimos años, al que ahora se une Novartis. Nuestro más sincero agradecimiento a ambas empresas por su compromiso con las neurociencias y por confiar en esta revista.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rho JH, Bauman AJ, Boettger HG, Yen TF. A search for porphyrin biomarkers in Nonesuch Shale and extraterrestrial samples. *Space Life Sci.* 1973;4(1):69-77.
2. Biomarker Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate end points: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89-95.
3. Wu PY, Cheng CW, Kaddi CD, Venugopalan J, Hoffman R, Wang MD. -Omic and electronic health record big data analytics for precision medicine. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2017;64(2):263-73.
4. Gligorjević V, Malod-Dognin N, Pržulj N. Integrative methods for analyzing big data in precision medicine. *Proteomics.* 2016;16(5):741-58.
5. Li R. Data mining and machine learning methods for dementia research. *Methods Mol Biol.* 2018;1750:363-70.
6. Trivedi DK, Sinclair E, Xu Y, Sarkar D, Walton-Doyle C, Liscio C, et al. Discovery of volatile biomarkers of Parkinson's disease from sebum. *ACS Cent Sci.* 2019;5(4):599-606.

David Ezpeleta

Director de Kranion

Servicio de Neurología

Hospital Universitario Quirónsalud

Madrid