

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Papel pronóstico de los neurofilamentos en la esclerosis múltiple

Autor:

PATRICIA LÓPEZ GÓMEZ

Directora:

NATALIA RONCERO COLINA

Leioa, 20 de Abril de 2021

ÍNDICE

ÍNDICE.....	I
ABSTRACT.....	II
GLOSARIO DE SIGLAS	III
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE	1
1.1.1. ETIOPATOGENIA.....	2
1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	3
1.1.3. CLÍNICA.....	4
1.1.4. DIAGNÓSTICO.....	4
1.1.5. EVOLUCIÓN	5
1.1.6. TRATAMIENTO	6
1.1.7. PRONÓSTICO	7
1.2. BIOMARCADORES	9
1.2.1. NEUROFILAMENTOS.....	9
2. MATERIAL Y MÉTODOS	12
3. RESULTADOS	13
3.1. MÉTODO DE ESTUDIO Y PARÁMETROS ESTUDIADOS	20
3.2. VALOR DE LOS RESULTADOS.....	21
3.3. LIMITACIONES	22
4. DISCUSIÓN.....	23
4.1. CORRELACIÓN DEL NFL EN LCR Y SUERO.....	23
4.2. NEUROFILAMENTOS COMO BIOMARCADORES DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD.....	24
4.3. NEUROFILAMENTOS COMO BIOMARCADORES DE LA PROGRESIÓN CLÍNICA.....	25
4.4. NEUROFILAMENTOS COMO BIOMARCADORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO	27
5. CONCLUSIONES	28
6. BIBLIOGRAFÍA.....	28

ABSTRACT

Introducción. La búsqueda de biomarcadores pronósticos que faciliten el estudio y seguimiento de los pacientes con esclerosis múltiples es uno de los focos principales de la investigación contemporánea. Los neurofilamentos destacan sobre los demás potenciales candidatos por su elevada especificidad. Para su validación en la práctica clínica, es necesario el estudio de su capacidad como medidores de la actividad de la enfermedad, de la progresión clínica y de la eficacia del tratamiento.

Material y métodos. Se ha realizado una búsqueda de ensayos clínicos y estudios retrospectivos y prospectivos a través de la plataforma Pubmed y de los congresos ECTRIMS (Comité Europeo para el tratamiento e investigación en Esclerosis Múltiple). La selección de artículos se ha acotado a los publicados en los últimos 10 años que estuvieran escritos en español o inglés, utilizando como palabras clave *multiple sclerosis, neurofilament proteins, neurofilament light* y *prognostic value*.

Resultados. Además de las revisiones, artículos y otras fuentes de información empleadas para confeccionar el marco teórico del trabajo, se han utilizado 17 estudios que correlacionan los niveles de neurofilamentos con la actividad, progresión o respuesta al tratamiento de la esclerosis múltiple.

Conclusiones. La evidencia acumulada recientemente defiende el uso de los neurofilamentos como marcadores pronósticos de la esclerosis múltiple. Sin embargo, todavía es necesario realizar estudios que aclaren algunos aspectos necesarios para su aplicación en la práctica clínica habitual.

Palabras clave: esclerosis múltiple, neurofilamento de cadena ligera, biomarcadores, actividad de la enfermedad, progresión clínica, eficacia terapéutica

GLOSARIO DE SIGLAS

EM	Esclerosis Múltiple
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Sistema Nervioso Periférico
HLA	Antígenos Leucocitarios Humanos
MHC	Complejo Mayor de Histocompatibilidad
VEB	Virus Epstein-Barr
RM	Resonancia Magnética
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
SCA	Síndrome Clínicamente Aislado
EMRR	Esclerosis Múltiple Recidivante-Remitente
EMPS	Esclerosis Múltiple Progresiva Secundaria
EMPP	Esclerosis Múltiple Progresiva Primaria
EMPR	Esclerosis Múltiple Progresiva-Recurrente
TME	Tratamiento Modificador de la Enfermedad
NEDA	No Evidencia de Actividad de la Enfermedad
EDDS	Escala Ampliada del Estado de Discapacidad
Nf	Neurofilamento
NfL	Neurofilamento Ligero/ de cadena ligera
NfM	Neurofilamento Medio/de cadena intermedia
NfH	Neurofilamento pesado/de cadena pesada
BPF	Fracción Parenquimatosa Cerebral
EMCD	Esclerosis Múltiple Clínicamente Definida
BHE	Barrera Hematoencefálica

1. INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es la enfermedad neurológica discapacitante más frecuente en adultos jóvenes (18-35 años), ocupando el segundo lugar después de los traumatismos como causa de discapacidad neurológica en este grupo de edad ¹. Se caracteriza por la afectación y destrucción de la mielina en diferentes localizaciones del Sistema Nervioso Central (SNC), proceso en el que intervienen múltiples mecanismos. Esto genera una variabilidad y heterogeneidad individual significativa en la expresión clínica de la enfermedad, así como en la evolución, pronóstico y respuesta al tratamiento.

Dada la imposibilidad de predecir el comportamiento de esta enfermedad, en los últimos años uno de los principales objetivos de la investigación en este campo ha sido la búsqueda de nuevos biomarcadores que puedan resultar de utilidad para el diagnóstico precoz de la enfermedad, para detectar perfiles evolutivos y pronósticos y para monitorizar la respuesta al tratamiento. Los avances en la búsqueda de nuevos biomarcadores han sido satisfactorios y se han hallado candidatos prometedores, entre los cuales destacan los neurofilamentos. Sin embargo, ninguno de estos potenciales biomarcadores se ha validado adecuadamente, lo que impide su aplicación en la práctica clínica.

En base a los últimos resultados, los expertos recomiendan un giro en la investigación, no tanto hacia el descubrimiento de nuevas moléculas o técnicas de imagen, sino hacia una validación de estos marcadores ya identificados, con el objetivo de promover la investigación traslacional ².

El objetivo de esta revisión es recoger toda la información disponible acerca de los neurofilamentos y su papel en la EM, concretamente el del neurofilamento ligero, así como analizar su utilidad en el pronóstico de esta enfermedad, tanto en lo que respecta a su progresión, como en la evaluación de la respuesta terapéutica.

1.1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La EM es una enfermedad desmielinizante crónica que se caracteriza por la inflamación, destrucción y gliosis selectiva (tejido cicatricial) de la mielina del SNC

en forma de placas, quedando el Sistema Nervioso Periférico (SNP) indemne. La mielina, que en el SNC está formada por la membrana de los oligodendrocitos, envuelve de forma segmentaria los axones y permite que la conducción del impulso nervioso sea de manera saltatoria entre los espacios que quedan sin mielinizar (nódulos de Ranvier). Esto hace posibles velocidades de conducción superiores a las conseguidas en la conducción continua de los nervios amielínicos. Así pues, cuando la mielina se ve afectada se enlentece la conducción nerviosa, lo que interrumpe la comunicación entre el SNC y otras partes del organismo generando la sintomatología característica de la enfermedad.

1.1.1. ETIOPATOGENIA

Aunque no se conoce con seguridad la causa de la destrucción de la mielina, la hipótesis más defendida es que la etiología es de tipo autoinmune. Intervienen diversos mecanismos en los que se ven implicados por una parte los linfocitos T, macrófagos, y el complemento, responsables de la respuesta inflamatoria, y los linfocitos B, productores de autoanticuerpos específicos para mielina. Además, conforme evolucionan las lesiones existe también una proliferación prominente de astrocitos (gliosis).¹

En las fases iniciales los axones pueden adaptarse a la desmielinización (componente inflamatorio), pero conforme progresa la enfermedad se van dañando cada vez más, particularmente dentro de las lesiones fuertemente inflamatorias. Esta afectación continuada del axón acaba conduciendo a una degeneración distal y retrógrada del mismo e incluso a su destrucción (componente neurodegenerativo). Por este doble mecanismo etiopatogénico no puede considerarse la EM como un trastorno que afecte solo a la mielina, y se ha identificado cada vez más a las alteraciones neuronales como un factor fundamental que contribuye a discapacidad neurológica irreversible.¹

1.1.1.1. FACTORES DE RIESGO

A pesar de que aún se desconocen las causas de la EM, la información recogida en los últimos años apunta a que su origen es el resultado de complejas interacciones entre factores genéticos y ambientales. La integración entre dichos factores ocurre a nivel

epigenético^{3,4} y actúa como disparador del proceso inmunitario anómalo que ataca a la mielina.

En cuanto a las consideraciones genéticas, se ha visto que la susceptibilidad a la EM es poligénica y cada gen contribuye con una cantidad relativamente pequeña al riesgo general, contribuyendo sus diferentes combinaciones a la susceptibilidad desarrollada por cada paciente.

Entre los genes involucrados se han identificado algunos alelos de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) codificados en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Como ejemplo están el gen HLA-DRB1, cuya asociación se acompaña de casi 10% de riesgo de padecer la enfermedad¹, y más de 100 variantes genéticas de susceptibilidad para EM identificadas en estudios de asociación del genoma completo, de las cuales muchas participan en el sistema inmunitario.

Por otra parte, entre los factores ambientales de riesgo mejor establecidos se encuentran la deficiencia de vitamina D, el tabaquismo, la obesidad en la adolescencia y la exposición al virus de Epstein-Barr (VEB).

1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La EM es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres, aunque en estos la progresión de la enfermedad suele ser más rápida, constituyendo el sexo masculino un factor de mal pronóstico. La edad de inicio suele ser entre los 20-40 años (algo más tardía en varones) y es raro que se produzca en la niñez (menos de 10 años) o en mayores de 60 años. Es por eso que, al ser una enfermedad potencialmente discapacitante que se da sobre todo en gente joven, la EM provoca un gran impacto social y económico-laboral.

En cuanto a la distribución geográfica, se ha visto que la enfermedad es más prevalente cuando nos acercamos a los polos (áreas templadas y frías) y menos en las proximidades del ecuador, siendo relativamente inusual en zonas tropicales (prevalencia de 10 a 20 veces menor).^{1,5} A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, su prevalencia ha aumentado de forma considerable en los últimos años y se estima que actualmente hay más de 2,5 millones de personas

afectadas en el mundo, 700.000 en Europa y 55.000 en España, de las cuales aproximadamente 2.600 se encuentran en el País Vasco.^{5,6,7}

1.1.3. CLÍNICA

La EM afecta exclusivamente al SNC, quedando el SNP indemne. Suele cursar con episodios recurrentes de disfunción del SNC a los que denominamos brotes, con un inicio agudo o subagudo de la sintomatología seguido de regresión de la misma con recuperación variable.

Las manifestaciones de la enfermedad son muy variadas y dependen de la zona del SNC que se vea afectada. Entre los síntomas iniciales más frecuentes se pueden destacar el trastorno sensitivo, la debilidad de las extremidades, los signos cerebelosos (ataxia, nistagmo), la diplopía (normalmente por afectación del VI par craneal o por oftalmoplejia internuclear) y la neuritis óptica. Esta última es una forma de inicio muy característica y suele tratarse de una neuritis retrobulbar monocular con disminución de la agudeza visual y desaturación de colores en el campo central de la visión (escotoma central), así como dolor a la movilidad del ojo. Otros síntomas frecuentes, pero menos característicos, son los trastornos urinarios, el deterioro cognitivo, la depresión, la fatiga, la espasticidad (marcha espástica), la neuralgia del trigémino y el signo de Lhermitte.

1.1.4. DIAGNÓSTICO

En la actualidad no se dispone de un método definitivo para diagnosticar la EM y en la práctica habitual el diagnóstico se realiza por medio de la historia clínica y la exploración neurológica. Cuando esta información es compatible con EM, generalmente el estudio se completa por medio de pruebas paraclínicas. Las más empleadas son la Resonancia Magnética (RM), que permite observar las lesiones en el SNC, siendo las localizaciones más típicas las yuxtacorticales, periventriculares, infratentoriales y/o medulares; el análisis de sangre y de líquido cefalorraquídeo (LCR), para excluir otras posibles etiologías e identificar componentes de inflamación y activación del sistema inmune; y los potenciales evocados, que permiten evaluar el estado de distintas vías nerviosas.⁶

Por lo general, este proceso diagnóstico se hace bajo los criterios de Mc Donald. Para poder aplicarlos es requisito indispensable haber descartado previamente otras patologías y aunque estos criterios se van modificando y ajustando con los años, la idea principal es la misma: para el diagnóstico de EM es necesario demostrar una afectación múltiple en distintas localizaciones típicas del SNC (diseminación en el espacio) y en diferentes momentos (diseminación en el tiempo). En la práctica clínica estos criterios se aplican cuando una persona experimenta lo que denominamos síndrome clínico aislado (SCA); es decir, la aparición de síntomas típicos de EM de al menos 24 horas en una persona que no ha sido aún diagnosticada por no cumplir criterios, ya que como su propio nombre indica el SCA debe tener un curso aislado en el tiempo y en el espacio.

1.1.5. EVOLUCIÓN

Tras el diagnóstico de EM el curso evolutivo de la misma nos permite diferenciar 4 fenotipos (**Figura 1**)^{1,6,7}:

- A. **EM recurrente/remitente (EMRR)**: es la forma de inicio en el 85% de los casos, característica de las primeras fases de la enfermedad. Se caracteriza por la ausencia de progresión entre los brotes, que al principio van seguidos de una recuperación total que se va haciendo cada vez menos evidente con el paso del tiempo. En esta fase predomina el componente inflamatorio de la enfermedad sobre el neurodegenerativo.
- B. **EM progresiva secundaria (EMPS)**: se inicia igual que la EMRR, sin progresión entre los brotes, pero en algún punto la evolución clínica cambia produciéndose un deterioro continuo de las funciones sin relación con los ataques agudos, que pueden continuar o desaparecer. La mayor parte de los casos de EMRR acaban evolucionando a EMPS al cabo de los años, por lo que se puede considerar una fase tardía de la misma. En esta fase más tardía es el componente neurodegenerativo el que predomina, siendo la degeneración axonal la responsable del deterioro funcional progresivo.
- C. **EM progresiva primaria (EMPP)**: las personas afectadas no experimentan brotes, si no que sufren un deterioro funcional constante y progresivo desde el

principio, por lo que la incapacidad se desarrolla con más rapidez. Supone el 10-15% de los casos y es más frecuente en edades más avanzadas (a partir de los 40 años).

D. EM progresiva/recurrente (EMPR): comparte características de las dos últimas, ya que al igual que la EMPP los pacientes que tienen EMPR sufren un deterioro progresivo desde el inicio, pero a semejanza de la EMPS también experimentan brotes a lo largo de la evolución progresiva. Es la forma más infrecuente, incluyendo <5% del total de los casos.

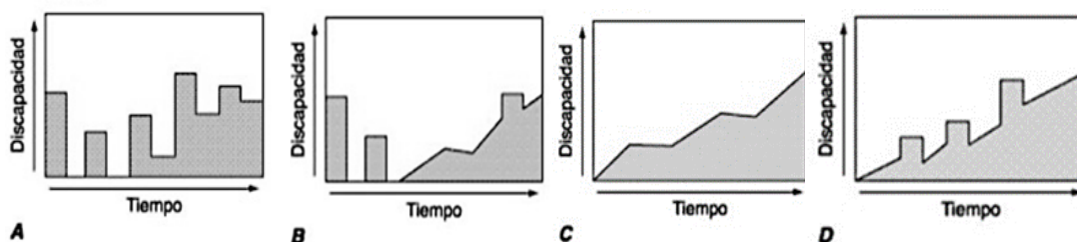


Figura 1. Evolución clínica de la EM. A. EM recurrente/remitente (EMRR) B. EM progresiva secundaria (EMPS) C. EM progresiva primaria (EMPP) D. EM progresiva recidivante (EMPR) (imagen modificada de Kasper D. et al (2016))

1.1.6. TRATAMIENTO

A pesar de que se encuentran bajo investigación varios métodos promisorios, a la fecha no existen tratamientos que favorezcan la remielinización o la reparación neural.¹ En la actualidad el tratamiento farmacológico de la EM se divide en tres pilares fundamentales:

- Tratamiento de los brotes: los ataques agudos por lo general se tratan de forma ambulatoria con glucocorticoides, que reducen la intensidad y acortan la duración de los mismos. Esto aporta un beneficio a corto plazo al mejorar la recuperación de los brotes, pero no modifica la evolución de la enfermedad a largo plazo⁷. También se ha visto que la plasmaféresis puede beneficiar a pacientes con ataques fulminantes de desmielinización que no mejoran con los glucocorticoides, pero el costo es grande y no hay pruebas concluyentes de su eficacia.¹
- Tratamiento modificador de la enfermedad (TME): tiene un carácter preventivo, pues se basa en el empleo de fármacos inmunomoduladores que consiguen reducir la frecuencia y severidad de los brotes y disminuir la formación de nuevas lesiones

en el cerebro y la médula espinal.⁷ Por esta razón, estos medicamentos son más útiles en las fases iniciales de la enfermedad, antes de que evolucione a formas progresivas y se produzcan daños significativos al SNC. La agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (U.S FDA, del inglés Food and Drug Administration) ha aprobado nueve fármacos de este grupo: Interferón Beta 1a (IFN- β -1a), Interferón Beta 1b (IFN- β -1b), acetato de glatirámico (fármacos considerados de primera línea) , natalizumab, fingolimod, dimetil fumarato, teriflunomida, mitoxantrona y alemtuzumab. Mencionar que la mitoxantrona, por su potencial tóxico como inmunodepresor, por lo general se reserva para pacientes con incapacidad progresiva que no han respondido a otros tratamientos¹. A esta lista de fármacos hay que sumar también el ocrelizumab, que desde febrero de 2019 está aprobado también para el tratamiento de las formas progresivas (primaria y secundaria).⁷

- Tratamiento sintomático: tiene como objetivo paliar los síntomas asociados a la enfermedad, que son muy diversos, y mejorar la calidad de vida de las personas afectadas. Un ejemplo serían los cannabinoides y el baclofeno, utilizados para el tratamiento de la espasticidad, o derivados de las aminopiridinas, que mejoran la movilidad en el 50% de los pacientes y se usan para mejorar la marcha, que es el síntoma que más suele preocupar a las personas con EM.

En los últimos años, con el desarrollo de terapias nuevas y más efectivas, se ha establecido el concepto NEDA⁸ (del inglés *No Evidence of Disease Activity*) como objetivo del tratamiento de la EM. Hasta ahora, este concepto que significa “no evidencia de actividad de la enfermedad” se conocía como NEDA-3 y estaba determinado por tres parámetros: la ausencia de brotes o recaídas, la ausencia de progresión de la discapacidad y la ausencia de nuevas lesiones en la RM. Sin embargo, en la actualidad este concepto está siendo sustituido por NEDA-4 que, además de los parámetros anteriores, incluye también la ausencia de disminución del volumen cerebral o lo que es lo mismo, que no haya progresión de la atrofia cerebral.

1.1.7. PRONÓSTICO

A pesar de que la mayoría de los enfermos presentan discapacidad neurológica progresiva, la EM apenas acorta la esperanza de vida. Para la mayoría de los pacientes,

el curso progresivo de la enfermedad puede tardar en aparecer más de diez años y evolucionar a lo largo de varias décadas.³ Sin embargo, la muerte como consecuencia directa de la enfermedad es muy poco frecuente y generalmente los pacientes mueren por las complicaciones (infecciones sobre todo) o por suicidio. Una excepción a esta tendencia general serían la variedad de Marburg, una forma agresiva y rápidamente progresiva que cursa sin remisiones y puede ser mortal en 1-2 años. En el extremo opuesto está la EM benigna, que cursa sin apenas síntomas y no llega a producir discapacidad neurológica. Sin embargo, estos casos son los mínimos.

Los factores pronósticos principales ya establecidos son clínicos y de imagen, aunque el uso de los biomarcadores del LCR como factor pronóstico está cogiendo especial importancia en los últimos años, hecho sobre el que se hablará más detalladamente en apartados posteriores. Son datos de mal pronóstico el sexo masculino, una edad de comienzo tardía (> 40 años), el curso progresivo primario desde el inicio, la presencia de signos cerebelosos y medulares en los brotes y la demostración de lesiones múltiples en la RM cerebral, especialmente si son de localización infratentorial.^{2,6,9}

1.1.7.1. ESCALA EDDS

La Escala Ampliada del Estado de Discapacidad de Kurtzke (EDDS por sus siglas en inglés de *Expanded Disability Status Scale*) es la más utilizada para evaluar la situación funcional de las personas con EM y la progresión de la enfermedad (**Figura 2**). En base a exámenes neurológicos llevados a cabo por un profesional, esta escala valora la discapacidad neurológica asignando puntuaciones del 0 al 10, siendo el 0 un estado normal de salud y el 10 la muerte por EM, que raramente ocurre. La asignación de puntos se da con incrementos de 0,5 unidades que representan niveles mayores de discapacidad en base a medidas de dificultad en 8 sistemas funcionales: sistema piramidal, cerebelo, tronco del encéfalo, función sensitiva/sensorial, funciones cerebrales (mentales), función intestinal, función vesical y función visual.⁷



Figura 2. Escala Ampliada del Estado de Discapacidad. Puntuaciones del 0 al 10 en función del grado de discapacidad neurológica (imagen obtenida de la Sociedad Española de Neurología)

1.2. BIOMARCADORES

Un biomarcador o marcador biológico es una característica que puede ser objetivamente medida y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales o patológicos o como un indicador de respuesta farmacológica.^{2,10} El biomarcador óptimo necesita ser sensible, específico, reproducible, simple, coste-efectivo y estable a lo largo del tiempo.² En la actualidad, los únicos biomarcadores validados para el seguimiento de la EM son las imágenes que nos aporta el estudio radiológico por RM, datos que se complementan con la anamnesis y el uso de escalas que valoran el grado de discapacidad. Sin embargo, el gasto de esta prueba es elevado y basar el seguimiento de un paciente crónico como el de la EM en la RM puede conllevar un costo muy elevado. Es por ello que en los últimos años ha cobrado un papel importante la búsqueda de nuevos biomarcadores que faciliten la evaluación y el seguimiento de los pacientes con EM, así como la toma de decisiones terapéuticas. Entre los potenciales biomarcadores en estudio, destacan los neurofilamentos por ser altamente específicos para el daño celular neuronal.

1.2.1. NEUROFILAMENTOS

Los neurofilamentos (Nfs) son unos filamentos intermedios de unos 10 nm de diámetro que constituyen el componente principal y específico del citoesqueleto axonal de las

neuronas, siendo esta la única localización en la que se encuentran . Estas proteínas se encuentran principalmente en neuronas mielinizadas adultas del SNC y axones mielinizados de gran calibre del SNP¹¹ y están compuestas por tres subunidades de diferente tamaño: cadena ligera de neurofilamento o NfL (68 kDa), cadena media o NfM (160 kDa) y cadena pesada o NfH por su nombre en inglés (205 kDa). De las tres, la principal y más abundante es la NfL, que actúa como la columna vertebral a la que se unen las otras cadenas de Nf.¹² A su vez, cada subunidad de neurofilamento consiste en una región central alfa-helicoidal de doble hebra y altamente conservada, que está limitada por una cabeza N-terminal y una cola C-terminal (**Figura 3**).¹³

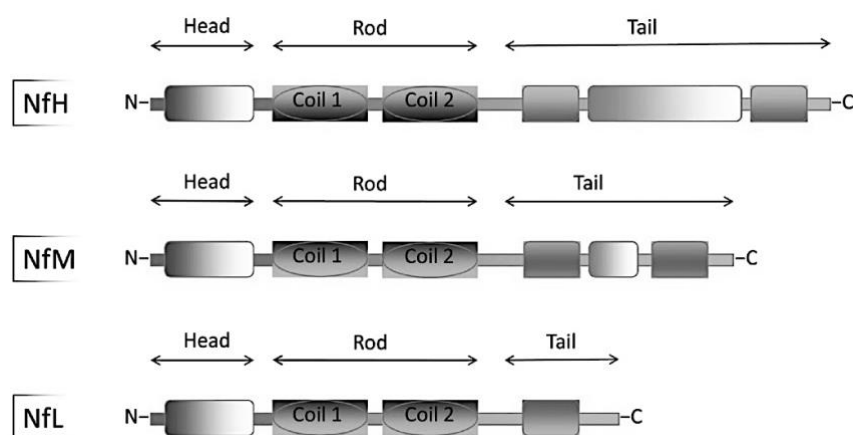


Figura 3. Representación esquemática de las diferentes subunidades de neurofilamentos. NfH: neurofilamento pesado; NfM: neurofilamento medio; NfL: neurofilamento ligero (imagen obtenida de Teunissen C. et al (2012))

Los Nfs proporcionan soporte estructural a las neuronas y son responsables de aumentar y mantener el calibre axonal (determinado por el grado de fosforilación del neurofilamento¹³) y, por lo tanto, de mejorar la transmisión de impulsos eléctricos a lo largo de los axones.¹¹

Cuando se produce daño axonal o neurodegeneración, ya sea por causa traumática o por una enfermedad neurodegenerativa como la EM, los neurofilamentos se liberan en grandes cantidades al líquido extracelular y desde aquí pueden moverse al LCR y posteriormente a la sangre. Es en estos fluidos donde pueden medirse sus niveles y correlacionarse con la extensión del daño axonal o la neurodegeneración (**Figura 4**).

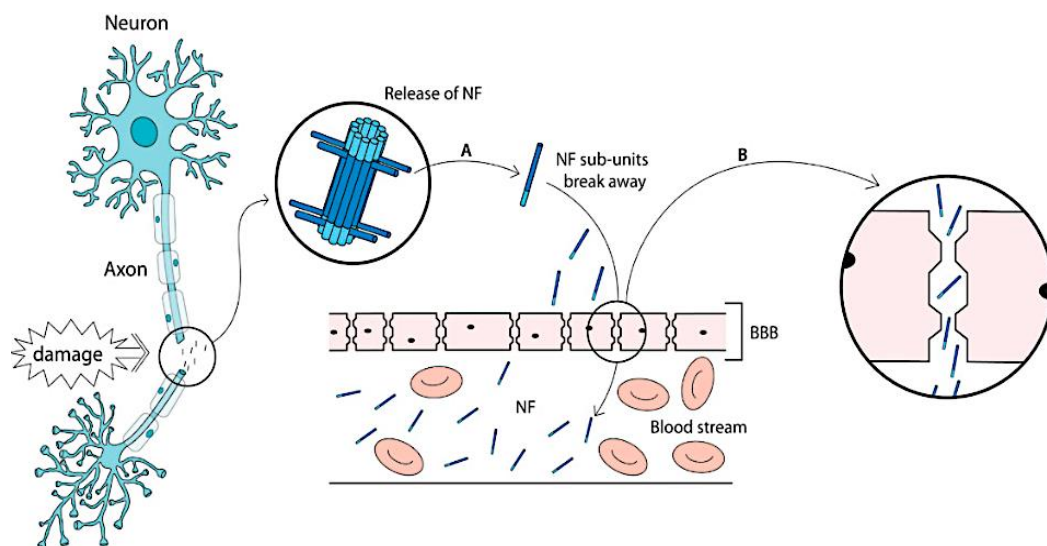


Figura 4. Representación esquemática de daño neuroaxonal que conduce a la liberación de neurofilamentos. Cuando una neurona y su axón se dañan, los neurofilamentos se liberan al espacio extracelular (A) y posteriormente al LCR y a la sangre (B). (imagen obtenida de Lambertsen K. et al (2020))

Para las enfermedades cerebrales, el LCR es el fluido corporal de elección para la detección de biomarcadores, ya que está en contacto directo con los tejidos y, por lo tanto, proporciona una ventana única a la patología local en curso.¹³ Gracias al desarrollo de anticuerpos monoclonales altamente específicos contra los epítomos de Nfs, en los últimos años se han podido llevar a cabo ensayos diagnósticos con cuantificación de Nf soluble en LCR a través de técnicas como el ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción).¹⁴ Sin embargo, la necesidad de punciones lumbares secuenciales para el seguimiento de enfermedades crónicas como la EM hace que este método sea poco práctico en este ámbito, requiriendo un fluido corporal más accesible como la sangre.

Aunque existe una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de Nfs en suero y LCR¹⁵, concretamente del NfL que es el más estudiado, este se encuentra a unas concentraciones aproximadamente 100 veces inferiores en suero en comparación con el LCR. El ELISA convencional no es lo suficientemente sensible para detectar las pequeñas concentraciones en suero, por lo que se requiere un método más sofisticado y costoso para la determinación de Nfs en suero.¹⁴ Como solución a este problema se introdujo en 2010 la tecnología de matriz de una sola molécula (SiMoA)¹⁶, cuya mayor sensibilidad ha ayudado enormemente a establecer el NfL

como un biomarcador en LCR, suero y plasma¹¹. Esto ha impulsado de forma considerable el estudio del papel que cumplen estas partículas en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la EM.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización del trabajo, se lleva a cabo una revisión de la bibliografía disponible acerca del papel pronóstico de los neurofilamentos en la esclerosis múltiple.

Para ello, en primer lugar se ha recurrido a la base de datos MEDLINE, utilizando PUBMED como motor de búsqueda principal. Como primer acercamiento se utilizaron los términos MeSH “multiple sclerosis” AND “neurofilament proteins”, obteniendo un total de 195 referencias. Atendiendo al año de publicación de la mayoría de referencias, se aplicó un filtro de fecha de publicación que acotase la búsqueda únicamente a las publicaciones de los últimos diez años y se utilizaron también los filtros “humans”, “english” y “spanish”, aunque el efecto de los mismos no fue significativo por ser el inglés el idioma predominante en la literatura científica. El número de publicaciones obtenidas seguía siendo inabarcable, por lo que se limitó la búsqueda por tipo de artículo, centrándola principalmente en ensayos clínicos (“clinical trial”) y revisiones (“review” y “systematic review”). De esta forma se obtuvo un total de 25 artículos, descartándose algunos por la información recogida en el título y/o el abstract o por tener un bajo factor de impacto.

Posteriormente, a través de la Revista de Neurología (neurología.com) se accedió a los artículos de las reuniones Post-ECTRIMS que se celebran anualmente en España, donde los mayores expertos de ámbito nacional en esclerosis múltiple analizan los últimos avances en este campo y revisan los temas principales del último Congreso ECTRIMS (Comité Europeo para el tratamiento e investigación en Esclerosis Múltiple). Fruto de esta actividad científica, avalada por la Sociedad Española de Neurología, se genera tras cada reunión post-ECTRIMS un artículo de revisión que sale publicado en dos partes. Para este trabajo se han revisado las partes indicadas entre paréntesis de las reuniones de 2016 (II), 2017 (I) y 2018 (I) por ser los más recientes, descartando el de 2019 y las partes no mencionadas de los artículos previos por no abordar el campo de los neurofilamentos, que constituye el eje central de esta

revisión. De los tres artículos analizados se ha seleccionado el de 2018 por ser el que más contenido presentaba sobre el campo de los neurofilamentos. De estas revisiones se obtuvieron, además, algunos estudios realizados en los últimos años sobre el papel de los neurofilamentos en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, así como tablas que resumían brevemente los resultados obtenidos en los mismos.

Por último, a partir de referencias cruzadas y artículos similares a los seleccionados sugeridos por PUBMED, se obtuvieron algunos artículos más generales sobre la patología a estudio. Estos últimos, junto con la información obtenida de libros (“Harrison. Principios de medicina interna”), de la Sociedad Española de Neurología (SEN) y su revista oficial “Neurología”, y de asociaciones como ADEMBI (Asociación de Esclerosis Múltiple de Bizkaia), AEDEM-COCEMFE (Asociación Española de Esclerosis Múltiple) y FEM (Fundación de Esclerosis Múltiple), sirvieron de base para confeccionar el marco teórico de esta revisión.

3. RESULTADOS

Al tratarse de un campo de estudio muy novedoso, los estudios incluidos en esta revisión son bastante recientes, siendo la mayoría de los últimos 5 años. Hasta el momento la información que se dispone acerca del papel de los Nfs en la patología neurodegenerativa todavía es algo limitada y no hay muchos estudios originales al respecto. Por consiguiente, en esta revisión se han incluido la mayoría de los estudios encontrados, excluyéndose únicamente aquellos que habían quedado ya un poco desfasados o que no se centraban del todo en la temática a estudio.

El resultado de este proceso ha sido la selección de 17 estudios y su análisis en función del objetivo del estudio, los grupos de pacientes incluidos, el biofluido del que se obtuvo la muestra de Nfs, los resultados obtenidos y el valor de dichos resultados. Este análisis se recoge en la tabla que se adjunta en las próximas paginas (**Tabla 1**). Además, tras proceder al análisis individual de cada uno de los estudios, se explicarán el método general de estudio, los parámetros estudiados y su significado, las principales limitaciones que presentan tanto los estudios seleccionados como la presente revisión y las categorías en las que se ha clasificado el valor otorgado a los resultados.

Tabla 1. Evidencias que respaldan el uso de los neurofilamentos (Nf) como biomarcador pronóstico de la esclerosis múltiple (EM)

AUTOR Y AÑO	OBJETIVO	PACIENTES	MUESTRA	RESULTADOS	VALOR
Novakova et al (2017) ¹⁵	Analizar los efectos de la actividad de la EM, la discapacidad y las TME sobre el NfL sérico. Analizar la correlación entre las concentraciones del NfL en suero y LCR.	EM (n=286) Otras condiciones neurológicas (n=45) Controles sanos (n=42)	LCR y suero	Los niveles de NfL en suero y en LCR disminuyeron con el TME en pacientes que no habían sido tratados y en pacientes con escalado a un TME más eficaz, mientras que permanecieron estables en los que no recibieron TME y en los que cambiaron a un TME de eficacia similar	Respuesta al tratamiento
				Los niveles de NfL fueron significativamente mayores en pacientes con EMRR (16,9 ng/L) y con EM progresiva (EMPP y EMSP) (23 ng/L) que en controles (10,5 ng/L).	Progresión clínica
Chitnis et al (2018) ¹⁷	Evaluar el valor de las medidas anuales de NfL para predecir los resultados clínicos y de RMN a 10 años en la EM	EM (n=122)	Suero	Correlación entre los niveles de NfL en las fases iniciales de la enfermedad y las lesiones cerebrales detectadas diez años más tarde, incluyendo la fracción parenquimatosa cerebral y el volumen de lesiones hipertensas en T2	Progresión clínica
Hakansson et al (2017) ¹⁸	Evaluar si las combinaciones de marcadores neurodegenerativos y neuroinflamatorios en LCR podrían predecir la actividad de la enfermedad en pacientes con SCA y EM.	EM o SCA (n=44) controles sanos (n=23)	LCR	Los niveles basales de NfL clasificaron correctamente al 85% de los pacientes que mostraron actividad relacionada con la enfermedad durante 2 años de seguimiento. Este porcentaje subió a 93% en combinación con otros marcadores.	Actividad de la enfermedad

Hakansson et al (2018) ¹⁹	Evaluar la correlación entre el NfL en el LCR y el suero y la relación entre NfL y otros biomarcadores, la actividad posterior de la enfermedad y la pérdida de volumen cerebral en SCA y EMRR	EM o SCA (n=41) controles sanos (n=22)	LCR y suero	Los NfL se asociaron a nuevas lesiones en T2 y a pérdida del volumen cerebral durante 4 años de seguimiento	Progresión clínica
				Los niveles de NfL en suero se correlacionaron con los niveles de NfL en LCR. Los NfL en LCR mostraron una asociación más fuerte con el estado de NEDA-3, con la aparición de nuevas lesiones en T2 y la pérdida de volumen cerebral que los niveles séricos de NfL.	Actividad de la enfermedad Progresión clínica
Varhaug et al (2018) ²⁰	Investigar si el NfL y el tipo 1 de quitinasa 3 (CHI3L1) predicen la actividad de la enfermedad en la EMRR	EMRR (n=85)	Suero	Los niveles de NfL se relacionaron con la presencia de lesiones T1 captantes de gadolinio hasta dos meses antes y un mes después de la medida del biomarcador	Actividad de la enfermedad.
Barro et al (2017) ²¹	Comparar los niveles séricos de NfL en EM y controles sanos, para determinar su asociación con medidas de actividad de la enfermedad y su capacidad para predecir el empeoramiento clínico futuro, así como la pérdida de volumen del cerebro y la médula espinal.	EMRR (n=189) EM progresiva (n=70) Controles sanos (n=259)	Suero	Durante un periodo medio de seguimiento de 6,5 años, los niveles de NfL >P90 de los valores de controles fueron un predictor independiente de empeoramiento de la EDSS al año siguiente. Las lesiones se asociaron de manera independiente al aumento de NfL. Cuanto más elevado era el percentil de NfL, más pronunciada fue la pérdida de volumen cerebral y medular.	Progresión clínica
Plavina et al (2020) ²²	Evaluar el NfL como biomarcador asociado a resultados (neuroimagen) de la enfermedad a largo plazo en el SCA	EM o SCA (n=308)	Suero	Niveles séricos de NfL más elevados en las fases tempranas de la enfermedad se relacionan con una mayor atrofia cerebral a los 5 y 10 años.	Actividad de la enfermedad Progresión clínica

Disanto et al (2017) ²³	Explorar el valor de un ensayo de NfL sérico de matriz de molécula única ultrasensible (SiMoA) en EM	EM cohorte transversal (n=142) EM cohorte longitudinal (n=246) controles sanos (n= 254)	Suero	Los niveles de NfL en suero se correlacionaron con los niveles de NfL en LCR. Los pacientes con lesiones cerebrales o medulares captantes de gadolinio mostraron mayores niveles de NfL, que se asociaron de manera independiente con la EDSS y la presencia de brotes. Los pacientes con niveles de NfL por encima de los percentiles 80, 90, 95, 97,5 y 99 de los controles, tuvieron un mayor riesgo de brotes y empeoramiento de la EDSS. Los NfL se asociaron con el tiempo desde el inicio del TME, independientemente de los brotes	Actividad de la enfermedad. Respuesta al tratamiento
				Los niveles de NfL disminuyeron con los TME inyectables, fingolimod, natalizumab y rituximab de forma similar. Los niveles de NfL durante el seguimiento se correlacionaron negativamente con el tiempo de tratamiento.	Respuesta al tratamiento
Kuhle et al (2017) ²⁴	Investigar el efecto potencial del riluzol sobre los Nf séricos en comparación con placebo y la relación entre los resultados clínicos longitudinales y de RMN y los niveles séricos de Nf	EMRR o SCA con riluzol (n=22) EMRR o SCA con placebo (n=20)	Suero	Los cambios en los NfL durante 24 meses se correlacionaron con los cambios en la EDSS y los resultados neuropsicológicos. El volumen cerebral disminuyó más rápidamente en pacientes con niveles basales de NfL más elevados, una asociación que resultó más fuerte a los 24 meses. Los niveles de NfL más elevados y en aumento a lo largo del tiempo predijeron un mayor número de lesiones captantes de gadolinio.	Progresión clínica Actividad de la enfermedad

P. Calabresi (2018) ²⁵	Definir la relevancia de los niveles de NfL para la estratificación de la gravedad de la enfermedad y la monitorización del tratamiento en pacientes con EMRR usando datos y muestras de 4 ensayos clínicos en fase 3.	EMRR (n = 859) SCA (n=319) EMRR (n=164) EMRR (n=122)	Suero	Los niveles basales de NfL se asociaron con el número de lesiones captantes de gadolinio y con la acumulación de nuevas lesiones en T2. Los pacientes con una tasa elevada de atrofia cerebral tuvieron niveles de NfL altos	Actividad de la enfermedad
				Los niveles de NfL disminuyeron con los TME. El natalizumab redujo los niveles de NfL por debajo de 16 pg/mL en el 96% de pacientes. Los niveles de NfL > 16 pg/mL se relacionaron a largo plazo con progresión en la EDSS (12 años), volumen cerebral en T2 (10 años) y atrofia cerebral (5 años)	Respuesta al tratamiento Progresión clínica
Manouchehrinia et al (2020) ²⁶	Investigar la asociación entre los niveles plasmáticos de NfL y el riesgo de desarrollar un empeoramiento sostenido de la discapacidad neurológica.	EM (n=4385) Controles sanos (n=1026)	Suero	La mediana de NfL plasmático fue de 7,5 pg/ml en controles y 11,4 pg/ml en EM (p<0,001). Valores altos de NfL se asociaron a mayores tasas de empeoramiento en la escala EDSS y a mayor al riesgo de alcanzar puntuaciones sostenidas de 3 o 4 en la escala EDSS. Sin embargo, su asociación con el riesgo de alcanzar puntuaciones sostenidas de 6 o de conversión a EMPS no fue estadísticamente significativa.	Actividad de la enfermedad Progresión clínica
van der Vuurst de Vries et al (2017) ²⁷	Explorar el valor predictivo de los NfL en el LCR para el diagnóstico de EMCD en pacientes con SCA. Comparar los niveles de NfL en LCR en el momento de un primer ataque desmielinizante en niños y en adultos	SCA adultos (n=88) SCA pediátricos (n=65) Controles sanos (n=30)	LCR	El aumento de los niveles de NfL en pacientes con SCA tanto adultos como pediátricos se asoció con un tiempo más corto hasta el diagnóstico de EMCD. Para los pacientes con SCA con un diagnóstico futuro de EMCD los niños mostraron niveles más altos de NfL que los adultos (p=0,007)	Diagnóstico Progresión clínica

Kuhle et al (2019) ²⁸	Evaluar el valor del NfL sérico como un biomarcador de daño tisular y de la actividad de la enfermedad reciente, en curso y a largo plazo, así como su utilidad para controlar la respuesta al tratamiento en la EMRR.	EMRR con fingolimod (n=269) EMRR con IFN-B-1a (n=320) Controles sanos (n=35)	Suero	Los niveles de NfL al inicio del estudio eran más altos en los enfermos que en los controles. Niveles basales altos de NfL se asociaron con más lesiones en T2, recaídas, pérdida de volumen cerebral y empeoramiento de EDDS.	Actividad de la enfermedad Progresión clínica
				El tratamiento con Fingolimod redujo significativamente los niveles de NfL a los 6 meses frente a placebo y frente a IFN-B-1a, hallazgo que se sostuvo hasta el final	Respuesta al tratamiento
Mielke et al (2019) ²⁹	Evaluar y comparar los niveles basales de NfL en plasma y LCR para asociaciones transversales y longitudinales con neuroimagen o cognición y determinar si el cambio NfL del plasma se corresponde con cambios en estos resultados	No demencia (n=79)	LCR y suero	No hubo asociaciones transversales entre NfL y ninguna de las medidas cognitivas o de neuroimagen. Longitudinalmente, un mayor nivel de NfL plasmático basal se asoció con un empeoramiento en todas las medidas de neuroimagen, excepto la PET amiloide y la cognición global. Un nivel basal más alto de NfL en LCR se asoció con un empeoramiento en el grosor cortical y la difusión en la RMN. La beta estimada para el NfL del LCR fueron similares a las del NfL del plasma. El cambio en el NfL plasmático se asoció con cambios en la cognición global, la atención y la PET amiloide.	Actividad de la enfermedad. Progresión clínica
de Flon et al (2018) ³⁰	Evaluar el NfL en plasma y LCR como medida de resultado del TME en la EM	EMRR (n=75)	LCR y suero	Los niveles medios de NFL, tanto en LCR como en plasma, fueron bajos. La reducción de NfL en LCR fue del 25% durante el primer año de seguimiento y fue estadísticamente significativa. La reducción del NfL plasmático fue del 18%, pero no alcanzó significación estadística.	Respuesta al tratamiento

Kuhle et al (2019) ³¹	Investigar la asociación de los niveles de NfL con los resultados a 8 y 15 años en pacientes con EMRR	EMRR (n=301)	LCR y suero	El LCR del año 2 y el NfL sérico del año 3 se asociaron con cambios en la BPF a los 8 años y fueron predictivos de alcanzar una EDDS ≥ 6 a los 8 años. El nivel de NfL en el año 4 fue predictiva de alcanzar una EDSS ≥ 6 a los 15 años de seguimiento. Las concentraciones de NfL fueron complementarias a los cambios en la BPF para predecir resultados a largo plazo.	Actividad de la enfermedad. Progresión clínica
Arrambide et al (2016) ³²	Determinar el valor pronóstico de biomarcadores seleccionados en el SCA para la conversión a EM y la acumulación de discapacidad neurológica.	SCA-SCA (n=33) SCA-EMCD (n=35)	LCR	El único biomarcador que mostró diferencias significativas en el cribado fue el NfL. Las asociaciones más fuertes fueron con los cambios en la BPF y con el cambio porcentual del volumen cerebral a los 5 años. El NfL no se correlacionó con la discapacidad. En la fase de replicación, más pacientes con niveles de NfL superiores al punto de corte evolucionaron a EM. Por cada incremento de 100 ng/L de NfL aumentó el riesgo de evolución a EMCD. Sin embargo, este riesgo seguía siendo inferior a la presencia de bandas oligoclonales o lesiones en T2.	Actividad de la enfermedad. Progresión clínica

EM: esclerosis múltiple; TME: tratamiento modificador de la enfermedad; NfL: neurofilamento de cadena ligera; LCR: líquido cefalorraquídeo; EMRR: esclerosis múltiple recidivante-remitente; EMPP: esclerosis múltiple progresiva primaria; EMPS: esclerosis múltiple progresiva secundaria; RMN: resonancia magnética; SCA: síndrome clínicamente aislado; NEDA: no evidencia de actividad de la enfermedad; EDDS: escala ampliada del estado de discapacidad; BPF: fracción parenquimatosa cerebral; EMCD: esclerosis múltiple clínicamente definida; SCA-SCA: cohorte de pacientes diagnosticados de síndrome clínico aislado que se mantuvo estable sin llegar a desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida; SCA-EMCD: cohorte de pacientes diagnosticados de síndrome clínico aislado que acaba desarrollando una esclerosis múltiple clínicamente definida

3.1. MÉTODO DE ESTUDIO Y PARÁMETROS ESTUDIADOS

Tras la selección de los pacientes de acuerdo a criterios de inclusión específicos de cada estudio, la dinámica de estudio era muy similar en todos ellos, basándose fundamentalmente en la evaluación de 3 parámetros: niveles de Nfs, RM y evaluación clínica mediante anamnesis y escalas de discapacidad neurológica (EDDS). El análisis de estos parámetros se ha hecho siempre al inicio del estudio y con frecuencia también de forma periódica durante el seguimiento, a intervalos de tiempo concretos en cada estudio. El seguimiento de los sujetos a estudio ha sido de 2-4 años en la mayoría y de hasta 15 años en los casos en los que se ha realizado un segundo estudio de extensión.

Dado que en la actualidad la RM es el principal método paraclínico en uso para la evaluación y seguimiento de la EM, la mayoría de estudios utilizan las imágenes obtenidas por esta técnica para el análisis de sus resultados y su correlación con parámetros clínicos. Es por ello que, para una mejor comprensión de los resultados descritos en las páginas anteriores, se proporciona a continuación una explicación de los hallazgos que se pueden encontrar en la RM de una persona con EM:

- RMN ponderada en T2. Permite visualizar las placas desmielinizantes de la EM que, como la mayoría de los procesos patológicos que afectan al parénquima cerebral, se muestran hiperintensas en T2. Los hallazgos observados en esta secuencia se corresponden al número total de lesiones, tanto las nuevas como las antiguas, por lo que nos permite observar la carga total de la enfermedad. El número y el volumen de las lesiones visibles en T2 se relacionan directamente con la duración y la fase clínica de la enfermedad y con el grado de discapacidad clínica permanente. Así pues, el volumen lesional es mínimo al inicio de la fase remitente-recurrente y máximo en fases avanzadas de las formas progresivas secundarias³³.
- RMN ponderada en T1 con contraste (gadolinio). La captación de contraste en las lesiones implica una inflamación activa del tejido y un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) que permite el paso del contraste, lo que en condiciones normales no ocurre. Esto significaría que nos encontramos en una fase activa de la enfermedad, mientras que la ausencia de realce tras la administración

de contraste sugiere una fase inactiva. Esto permite diferenciar, por ejemplo, las fases de recaída de las de remisión.

Por otro lado, también permite diferenciar las distintas formas de presentación de la EM. La incidencia de las lesiones que se realzan con el contraste es más frecuente en las formas recurrentes de la enfermedad, con una progresiva disminución de éstas cuando se entra en la fase secundaria progresiva³³, lo que permite el seguimiento de la evolución de la enfermedad. En la forma primaria progresiva las lesiones activas también son poco frecuentes, lo que refleja un menor grado de inflamación de esta forma clínica³³.

- **Volumetría cerebral.** Sirve para cuantificar el grado de atrofia cerebral, que es el componente degenerativo de la EM y se produce principalmente por la pérdida axonal y mielínica. La atrofia cerebral es un hecho fisiológico del envejecimiento normal que en las enfermedades neurodegenerativas ocurre de una forma precoz y más acelerada. En el caso de la EM, aunque esta atrofia se observa ya en los estadios tempranos, es en las fases avanzadas cuando más relevancia cobra³³, por lo que su progresión es inversa a la del componente inflamatorio, que como ya comentábamos juega un papel más significativo en estadios iniciales.

La cuantificación de la atrofia cerebral mediante RM se utiliza para medir el grado de pérdida de tejido cerebral³³ o, lo que es lo mismo, el daño cerebral irreversible. Por lo general, se mide en términos de cambio en la fracción parenquimatosa cerebral (BPF) y con el cambio porcentual del volumen cerebral, parámetros que se emplean con frecuencia en muchos de los estudios revisados.

3.2. VALOR DE LOS RESULTADOS

Para el estudio del valor pronóstico de los Nf, se ha enfocado el pronóstico de la enfermedad desde 3 perspectivas diferentes y se ha estudiado el significado de las variaciones en la cifras de Nf en base a dichas perspectivas. Es por ello que a la hora de analizar los resultados de los diferentes estudios, se les ha otorgado un valor en función de estas 3 categorías:

- **Actividad de la enfermedad.** La evaluación de la actividad de la enfermedad es útil para orientar las intervenciones terapéuticas. En la actualidad, esta evaluación se

basa en las recaídas clínicas (riesgo de sufrirlas y severidad de las mismas), la progresión de la discapacidad y la aparición de nuevas lesiones en la RM³⁴.

- Progresión clínica. Como ya se ha comentado, la degeneración axonal se acumula durante el curso de la enfermedad y es la causa principal de disfunción neurológica permanente en pacientes con EM.³⁴ La evaluación de la degeneración axonal se basa principalmente en parámetros clínicos y escalas que permiten estadificar el grado de discapacidad neurológica, así como en la medida de la atrofia cerebral y de la pérdida de volumen del SNC en la RM. Conocer la velocidad y la forma en la que progresa la enfermedad nos permite predecir la conversión de un SCA a EMCD o la evolución de formas remitentes-recurrentes de EM a formas progresivas.
- Respuesta al tratamiento. En los últimos años han surgido numerosas opciones terapéuticas para la EM, que van desde opciones muy seguras pero con baja efectividad, hasta otras modalidades de tratamiento más efectivas pero con efectos adversos potencialmente más graves. Se han propuesto muchos algoritmos para optimizar el uso de estos fármacos, la mayoría basados en la aparición de recaídas clínicas, progresión clínica y aparición de nuevas lesiones en RM³⁴. Sin embargo, los parámetros para evaluar la efectividad del tratamiento aún son imprecisos y es necesario seguir estudiando nuevos biomarcadores que puedan contribuir en esta tarea.

3.3. LIMITACIONES

Las limitaciones de esta revisión derivan, por una parte, de las limitaciones de los estudios que se han incluido, y por otra, de las derivadas de la propia búsqueda.

En cuanto a las limitaciones de los estudios, se encuentran el diseño retrospectivo de la mayoría de ellos, el hecho de que no todas las RM y las medidas clínicas estuvieran disponibles para todos los pacientes y en todos los momentos del estudio y la falta de seguimiento completo. Estas dos últimas especialmente destacables en aquellos estudios con seguimiento a largo plazo o con un segundo estudio de extensión.

Sin embargo, la limitación más relevante y la que supone uno de los mayores obstáculos para este campo de investigación en la actualidad, es la falta de una base

de datos completa de valores normativos de NfL que genere valores de referencia relacionados con la edad³¹ con los que poder comparar los valores obtenidos.

Por otro lado, las principales limitaciones en la búsqueda de artículos han sido la imposibilidad para acceder a algunos artículos que no estaban disponibles en inglés/español o que no eran de acceso gratuito, la falta de estudios prospectivos y la poca información disponible sobre este tema en la actualidad, ya que es un campo de estudio muy reciente en el que muchos de los estudios no están completados aun. Además, el hecho de haber acotado la fecha de publicación a los últimos 10 años y de haber centrado la revisión en el NfL por ser el que más relevancia clínica ha mostrado, ha podido generar un sesgo de selección.

4. DISCUSIÓN

Los neurofilamentos han demostrado ser marcadores muy específicos del daño axonal que se produce en enfermedades neurodegenerativas como la EM. Su uso como biomarcadores pronósticos en esta patología está siendo uno de los principales focos de estudio en la actualidad. Debido a que los Nfs son productos exclusivos de las células neuronales, su ventaja clave sobre otros biomarcadores es su especificidad en términos de fuente celular, reflejo del patomecanismo y, por lo tanto, interpretación de la señal; es decir, son altamente específicos para el daño celular neuronal y la muerte neuronal eventual.¹²

En los siguientes párrafos se hará un análisis más práctico de las evidencias recogidas en los estudios seleccionados, intentando asociar los resultados obtenidos con su potencial uso en la práctica clínica.

4.1. CORRELACIÓN DEL NFL EN LCR Y SUERO

Tal y como se observa en varios de los estudios analizados, los niveles de NfL en suero se correlacionan significativamente con los niveles de NfL en LCR, por lo que pueden utilizarse como marcador de daño cerebral. Sin embargo, tal y como se observa en el estudio publicado en 2018 por Hakansson et al¹⁹, el NfL en LCR predice y refleja la actividad de la enfermedad mejor que el NfL en suero, al mostrar un perfil de

asociación más fuerte con el estado de NEDA-3, la aparición de nuevas lesiones en RM potenciada en T2 y la pérdida de volumen cerebral.

Por otro lado, a pesar de que los NfL aparecen en concentraciones muy inferiores en suero, gracias a la técnica de cuarta generación SiMoA pueden detectarse NfL en suero con una sensibilidad muy superior a la del LCR. Además, el NfL en suero ofrece la ventaja de que no es necesario realizar punciones lumbares para su obtención y se puede medir de forma fácil y segura, requisito importante para incorporar un biomarcador a la práctica clínica. Por todo ello, la evidencia acumulada de estudios recientes respalda su uso como biomarcador en EM.

4.2. NEUROFILAMENTOS COMO BIOMARCADORES DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

En todos los estudios realizados, los niveles de NfL han sido significativamente superiores en los pacientes con SCA o EM que en los controles sanos, tanto en las formas recurrentes-remitentes como en las progresivas^{15,28}. Entre los sujetos con EM, hay un aumento significativo de los niveles de NfL en pacientes con marcadores de actividad de la enfermedad en RM (nuevas lesiones en T2 o lesiones realizadas con gadolinio), tanto en el cerebro como en la médula, en comparación con los que no las tienen^{18,25}. Además, la asociación de los niveles de NfL con la presencia de lesiones que realzan con gadolinio se mantiene hasta 2 meses antes y un mes después²⁰ de la aparición de las lesiones, lo que hace más fácil su detección.

Dado que la aparición de nuevas lesiones en T2 y las lesiones que realzan con contraste se identifican con fases activas de la enfermedad, no es de extrañar que se haya observado una asociación de los niveles de NfL con la valoración de la discapacidad (EDDS)^{25,31} y las recaídas; es decir, en pacientes^{25,31} con recaídas recientes o con aumento en las puntuaciones de la EDDS, las cifras de NfL son significativamente más altas. En el caso de las recaídas, se ha observado que los niveles de NfL en LCR aumentan alcanzando su pico a las 2 semanas después del inicio de los síntomas y permaneciendo elevadas durante al menos 15 semanas después.³⁴

Esto, trasladado a la práctica clínica, puede tener dos utilidades. Por una parte, las cifras de NfL por encima de determinados percentiles pueden ayudar a identificar a

los pacientes con un riesgo mayor de recaídas o de empeoramiento de la discapacidad, lo que puede ser útil para la anticipación terapéutica. Pero, además, su capacidad para identificar las recaídas recientes convierte a los NfL en un indicador de daño neuronal reciente. Esto podría ser especialmente útil en los casos de enfermedad subclínica o clínicamente silente y en aquellos hallazgos que pasan inadvertidos o son difíciles de interpretar en la RM, de modo que las mediciones seriadas de NfL podrían desplazar a la RM como método de seguimiento y control de la EM. De esta forma, se podría evitar realizar una RM, con el elevado costo económico que conlleva, a los pacientes que tuvieran un curso clínico estable complementado con unos niveles estables de NfL. Del mismo modo, los niveles elevados de NfL podrían servir como indicación para la realización de dicha prueba.

Por último, se ha demostrado que la medición de NfL en LCR puede predecir la actividad de la enfermedad en el seguimiento a corto plazo con una probabilidad de acierto de en torno al 85%, que aumenta al 93% en combinación con otros marcadores de neuroinflamación y neurodegeneración¹⁸. La asociación de este biomarcador es especialmente fuerte con el estado de NEDA-3¹⁹, por lo que puede también ser un buen predictor de la inactividad de la enfermedad en las fases de remisión.

Estos datos indican que los niveles elevados de NfL se correlacionan con parámetros clínicos y de RM, siendo un biomarcador potencial de la actividad clínica de la EM.³⁴

4.3. NEUROFILAMENTOS COMO BIOMARCADORES DE LA PROGRESIÓN CLÍNICA

Son varias las evidencias del potencial valor de los neurofilamentos como predictores del curso de la enfermedad.

Por una parte, se ha demostrado la asociación de las cifras de NfL con parámetros de neurodegeneración. Niveles altos de NfL en las fases iniciales se asocian con una progresión más rápida de la atrofia cerebral y una pérdida de volumen más pronunciada^{17,22} en los primeros años de seguimiento. Dado que el componente neurodegenerativo de la EM es el responsable de la discapacidad neurológica irreversible, no ha sido una sorpresa observar que los niveles más altos de NfL también se han correlacionado con la progresión de la discapacidad. Estos pacientes han

mostrado un mayor riesgo de alcanzar valores más altos en la EDDS en el seguimiento, así como de mantenerse estables²⁶ en dichos valores a pesar del tratamiento, reflejando así un daño neuronal irreversible.

El hecho de que los niveles de NfL reflejen también la afectación de la médula espinal¹⁸ es un gran paso en la evaluación de la EM, ya que las lesiones en la médula espinal a menudo pasan inadvertidas en la RM. Esto significa que los NfL podrían ser un indicador más preciso de la neurodegeneración y un mejor predictor de la atrofia cerebral que la RM. Además, dado que la afectación de la médula parece tener un papel importante en la acumulación de discapacidad a largo plazo en la EM²¹, este hallazgo es clínicamente relevante, ya que el NfL podría ser útil para identificar a aquellos pacientes con una mayor tasa de atrofia cerebral y servir como indicación para una escalada terapéutica. De este modo se podría prevenir la acumulación de daño neuronal adicional y, con ello, frenar el empeoramiento de la discapacidad neurológica; es decir, podríamos “adelantarnos” a la enfermedad, actuando antes de que los daños que produzca sean irreparables.

Por otra parte, se ha visto también que los niveles de NfL están relacionados con las distintas fases de la enfermedad, siendo un fiel reflejo de la evolución de la EM. Dentro de los sujetos ya diagnosticados de EM, los niveles de NfL son mayores en las formas progresivas que en las remitentes-recurrentes y, dentro de estas últimas, los NfL están elevados en las fases recurrentes respecto a las de remisión¹⁵. Además de la correlación con las diferentes fases de la enfermedad, se ha visto que niveles más altos de NfL se han asociado a una evolución más rápida del SCA a EMCD²⁷ y se está estudiando una posible asociación con el riesgo de evolucionar de fases remitentes-recurrentes a fases progresivas.

En caso de demostrarse esta potencial asociación, podrían mezclarse ambos datos para crear un patrón estándar de progresión de la enfermedad. Esto consistiría en establecer unos niveles estándares de NfL para cada fase de la enfermedad, partiendo desde el SCA, y correlacionándolos con el nivel de atrofia y el volumen cerebral y medular, diseñar unas gráficas que reflejen el patrón de progresión entre fases. De esta manera, a través de mediciones de control de NfL podríamos estimar la tasa de progresión en cada paciente y realizar comparaciones durante el seguimiento, de forma similar a

como se realizan la estimación del peso del feto en ginecología o al cálculo de la velocidad de crecimiento en pediatría. Un seguimiento periódico de este parámetro, por tanto, podría disminuir el impacto de la heterogeneidad interindividual de la enfermedad y emplearse como base para la planificación terapéutica.

4.4. NEUROFILAMENTOS COMO BIOMARCADORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Hasta el momento, existen estudios que analizan la medición de los NfL en la evaluación de la eficacia del tratamiento con rituximab, natalizumab y fingolimod y los resultados obtenidos en todos ellos han seguido una línea muy similar.

Se ha visto que las cifras de NfL disminuyen al iniciar el TME en pacientes sin tratamiento previo, así como al cambiar de TME de primera línea a segunda línea¹⁵. Ejemplo de esto último es el estudio de Kuhle et al²⁸, en el que se compara la reducción de los NfL en pacientes tratados con Fingolimod frente a IFN-B-1a, obteniendo reducciones significativamente superiores con el primer fármaco. Por el contrario, las cifras en los que no recibieron TME se mantienen estables y lo mismo ocurre al cambiar por un TME de eficacia similar¹⁵.

Esta disminución de los niveles de NfL es una prueba de que la antiinflamación mediante las terapias actuales de modificación de la enfermedad protege o reduce el daño neuronal o axonal que hasta ahora solo podía derivarse indirectamente de la RM con mediciones del volumen cerebral¹².

Mencionar también que la reducción de los niveles de NfL fue porcentualmente mayor en las mediciones en LCR, donde sí que alcanzó una significación estadística, mientras que la disminución de NfL en suero fue notable pero no estadísticamente significativa³⁰. Esto podría significar que aunque el NfL en suero muestra una dinámica de cambio similar al NfL en LCR en relación a la intervención con tratamientos inmunomoduladores, es posible que el primero sea menos sensible como medida de eficacia del tratamiento. Sin embargo, es necesario realizar más estudios que analicen este aspecto para poder obtener resultados concluyentes.

En cuanto a la posible asociación de los niveles de NfL con el tiempo de tratamiento, se ha visto que existe una correlación negativa entre ambos parámetros, de manera que a mayor duración del tratamiento, menores son los niveles de NfL.

Estos datos, que se aplican tanto a formas remitentes-recurrentes como a progresivas, sugieren que los niveles de NfL podrían ser un biomarcador útil para la monitorización de la respuesta al tratamiento en tiempo real, así como para identificar a los pacientes no respondedores.

5. CONCLUSIONES

Los neurofilamentos, especialmente los de cadena ligera (NfL), han demostrado ser un marcador muy específico de daño axonal. El desarrollo de nuevas tecnologías que permiten la medición de estas proteínas en líquidos periféricos como la sangre, ha supuesto un avance revolucionario en el estudio de las mismas. Los estudios realizados hasta el momento aportan evidencias favorables al uso de los neurofilamentos como biomarcadores de la actividad y progresión de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento. Su aplicación en la práctica clínica podría ser útil para proporcionar una evaluación y seguimiento más precisos e individualizados de la enfermedad, así como para identificar perfiles pronósticos y evolutivos de la misma. En consecuencia, se dispondría de una mayor evidencia que respalde las decisiones terapéuticas.

Sin embargo, para dar este paso todavía es necesario la realización de más estudios que concreten la frecuencia con la que realizar las mediciones, aclaren alguno de los resultados que todavía no se muestra unánimemente significativos en los diferentes estudios, analicen el impacto de las comorbilidades en los niveles de neurofilamentos y que permitan realizar una estandarización de los valores ajustados por grupo de edad.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. Vol 2. 19th ed.; 2016.
2. Fernández Fernández Ó, Arroyo González R V., Rodríguez Antigüedad A, et al. Biomarcadores en esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2013;56(07):375. doi:10.33588/rn.5607.2013111

3. Fernández Fernández Ó, Tintoré Subirana M del M, Saiz Hinarejos A, et al. Revisión de las novedades presentadas en el congreso ECTRIMS 2018: XI Reunión Post-ECTRIMS (I). *Rev Neurol*. 2019;68(10). doi:10.33588/rn.6810.2019120
4. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(1). doi:10.1038/nrneuro.2016.187
5. Asociación de Esclerosis Múltiple de Bizkaia (ADEMBI). Accessed April 20, 2021. <https://www.esclerosismultipleeuskadi.org/adembi/>
6. Asociación Española De Esclerosis Múltiple (AEDEM-COCEMFE). Accessed April 20, 2021. <https://aedem.org/>
7. FEM (Fundación de Esclerosis Múltiple). Accessed April 20, 2021. <https://www.fem.es/es/la-fundacion/>
8. EM Esclerosis Múltiple Euskadi.
9. Correa-Diaz E, Jácome-Sánchez E, Torres-Herrán G, et al. Factores pronósticos de la Esclerosis Múltiple. *Rev ecuat neurol*. 2018;27(1):62-71.
10. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3). doi:10.1067/mcp.2001.113989
11. Lambertsen KL, Soares CB, Gaist D, Nielsen HH. Neurofilaments: The C-reactive protein of neurology. *Brain Sci*. 2020;10(1). doi:10.3390/brainsci10010056
12. Barro C, Leocani L, Leppert D, Comi G, Kappos L, Kuhle J. Fluid biomarker and electrophysiological outcome measures for progressive MS trials. *Mult Scler*. 2017;23(12):1600-1613. doi:10.1177/1352458517732844
13. Teunissen CE, Khalil M. Neurofilaments as biomarkers in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2012;18(5):552-556. doi:10.1177/1352458512443092
14. Domingues RB, Fernandes GBP, Leite FBVDM, Senne C. Neurofilament light chain in the assessment of patients with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(6):436-441. doi:10.1590/0004-282x20190060

15. Novakova L, Zetterberg H, Sundström P, et al. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein. *Neurology*. 2017;89(22):2230-2237. doi:10.1212/WNL.0000000000004683
16. Rissin DM, Kan CW, Campbell TG, et al. Single-molecule enzyme-linked immunosorbent assay detects serum proteins at subfemtomolar concentrations. *Nat Biotechnol*. 2010;28(6). doi:10.1038/nbt.1641
17. Chitnis T, Gonzalez C, Healy BC, et al. Neurofilament light chain serum levels correlate with 10-year MRI outcomes in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5(12):1478-1491. doi:10.1002/acn3.638
18. Medicine E, Physics R, Sciences H, Sciences H, Medicine E. Neurofilament levels in combination with CCL22 and osteopontin in cerebrospinal fluid in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis at baseline predict disease activity during two years of. :1-26.
19. Håkansson I, Tisell A, Cassel P, et al. Neurofilament levels, disease activity and brain volume during follow-up in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):1-10. doi:10.1186/s12974-018-1249-7
20. Varhaug KN, Barro C, Bjørnevik K, et al. Neurofilament light chain predicts disease activity in relapsing-remitting MS. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation*. 2018;5(1). doi:10.1212/NXI.0000000000000422
21. Barro C, Benkert P, Disanto G, et al. Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *Brain*. 2018;141(8):2382-2391. doi:10.1093/brain/awy154
22. Plavina T, Singh CM, Sangurdekar D, et al. Association of Serum Neurofilament Light Levels With Long-term Brain Atrophy in Patients With a First Multiple Sclerosis Episode. *JAMA Netw open*. 2020;3(11):e2016278. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.16278
23. Disanto G, Barro C, Benkert P, et al. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2017;81(6):857-870. doi:10.1002/ana.24954
24. Kuhle J, Nourbakhsh B, Grant D, et al. *Serum Neurofilament Is Associated with*

Progression of Brain Atrophy and Disability in Early MS From Neurologic Clinic and Policlinic (.; 2017.

25. Calabresi P. Serum neurofilament light (NfL) for disease prognosis and treatment monitoring in multiple sclerosis patients: is it ready for implementation into clinical care? In: *34th Congress of ECTRIMS; Berlin, Germany.* ; 2018.
26. Manouchehrinia A, Stridh P, Khademi M, et al. Plasma neurofilament light levels are associated with risk of disability in multiple sclerosis. *Neurology.* 2020;94(23):e2457-e2467. doi:10.1212/WNL.00000000000009571
27. van der Vuurst de Vries RM, Wong YYM, Mescheriakova JY, et al. High neurofilament levels are associated with clinically definite multiple sclerosis in children and adults with clinically isolated syndrome. *Mult Scler J.* 2019;25(7):958-967. doi:10.1177/1352458518775303
28. Kuhle J, Kropshofer H, Haering DA, et al. Blood neurofilament light chain as a biomarker of MS disease activity and treatment response. *Neurology.* 2019;92(10):E1007-E1015. doi:10.1212/WNL.00000000000007032
29. Mielke MM, Syrjanen JA, Blennow K, et al. Plasma and CSF neurofilament light: Relation to longitudinal neuroimaging and cognitive measures. *Neurology.* 2019;93(3):E252-E260. doi:10.1212/WNL.00000000000007767
30. de Flon P, Laurell K, Sundström P, et al. Comparison of plasma and cerebrospinal fluid neurofilament light in a multiple sclerosis trial. *Acta Neurol Scand.* 2019;139(5):462-468. doi:10.1111/ane.13078
31. Kuhle J, Plavina T, Barro C, et al. Neurofilament light levels are associated with long-term outcomes in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2020;26(13):1691-1699. doi:10.1177/1352458519885613
32. Arrambide G, Espejo C, Eixarch H, et al. Neurofilament light chain level is a weak risk factor for the development of MS. *Neurology.* 2016;87(11):1076-1084. doi:10.1212/WNL.00000000000003085
33. Pacheco Jiménez M. Utilidad de los índices de atrofia cerebral en la predicción de discapacidad en los pacientes con esclerosis múltiple. Published online 2015.

34. Domingues RB, Fernandes GBP, Leite FBV de M, et al. The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis: far beyond the bands. *Einstein (Sao Paulo)*. 2017;15(1):100-104. doi:10.1590/S1679-45082017RW3706