

Nuevos biomarcadores en plasma para la esclerosis múltiple: neurofilamentos de cadena ligera (NfL) y proteína GFAP.

La **esclerosis múltiple** (EM) es una enfermedad inflamatoria, desmielinizante y degenerativa del sistema nervioso central (SNC), caracterizada por una presentación clínica heterogénea y una evolución incierta. El objetivo terapéutico prioritario es la consecución del estado NEDA-3 (sin evidencia de actividad de la enfermedad), ya que la prevención de las recaídas clínicas y la actividad subclínica es determinante para frenar el daño neuroaxonal acumulativo y la progresión de la discapacidad.

Nuevos biomarcadores pronósticos y de monitorización

En los últimos años, la identificación de nuevos biomarcadores ha transformado el seguimiento de la EM. Estos permiten monitorizar la actividad de la enfermedad y la eficacia de los tratamientos modificadores de la enfermedad (DMT) de manera más objetiva que la evaluación clínica aislada. La capacidad de estos marcadores para predecir futuros brotes y detectar actividad subclínica permite a los clínicos intensificar el tratamiento de forma precoz o seleccionar a aquellos pacientes tributarios de terapias de alta eficacia desde el diagnóstico si presentan un perfil más agresivo. Así, estos biomarcadores actúan como indicadores pronósticos cruciales para mejorar la personalización del tratamiento de los pacientes.

Dentro del panel de nuevos biomarcadores, destacan los neurofilamentos de cadena ligera (NfL) y la proteína ácida fibrilar glial (GFAP):

- **Neurofilamentos de cadena ligera (NfL):** Son proteínas específicas del citoesqueleto axonal que están presentes tanto en el sistema nervioso central (SNC) como en el sistema nervioso periférico. Su función principal es mantener la estabilidad estructural, la homeostasis y la polarización axonal. Con el daño o degeneración axonal, los neurofilamentos se liberan al espacio extracelular y pasan al líquido cefalorraquídeo (LCR) y a la sangre. Son indicadores directos del daño neuronal y su elevación se correlaciona con la actividad inflamatoria (brotes y nuevas lesiones en la resonancia magnética) y la progresión de la discapacidad.
- **Proteína ácida fibrilar glial (GFAP):** Es una proteína de filamento intermedio expresada específicamente por los astrocitos, que comprenden aproximadamente el 20% de las células del cerebro humano. Estas células realizan funciones esenciales en el SNC, como el mantenimiento de la barrera hematoencefálica, la regulación de los niveles de neurotransmisores y la respuesta a las lesiones. Concentraciones elevadas de GFAP

Catlab Informa

reflejan la activación astrocitaria (astrogliosis reactiva) y la pérdida de integridad del SNC. En la EM, la GFAP se ha asociado estrechamente con fenotipos progresivos y la progresión independiente de la actividad de brotes (PIRA).

Implementación en la rutina clínica: del LCR al plasma

Históricamente, estos biomarcadores se detectaban en LCR, pero la transición de la medida al plasma/suero ha sido posible gracias a tecnologías ultrasensibles como el SIMOA (Single Molecule Array) y a sistemas automatizados como el Lumipulse G (Fujirebio). La medida en plasma permite una implementación fácil en la rutina diaria, ya que se obtiene mediante una extracción de sangre convencional, siendo una alternativa mínimamente invasiva y repetible que evita las complicaciones de la punción lumbar.

Metodología analítica en Catlab

Un reto importante es que no existe actualmente ningún calibrador internacional universal para estos biomarcadores, lo que implica que los resultados obtenidos por diferentes métodos (como SIMOA o Lumipulse) no son directamente comparables entre sí. En Catlab, se utiliza el analizador automatizado Lumipulse G (Fujirebio) para la cuantificación de NfL y GFAP en plasma, un sistema basado en un inmunoensayo de quimioluminiscencia (CLIA). La bibliografía indica que el Lumipulse presenta una excelente precisión (CV <5%) y una fuerte correlación con el método de referencia SIMOA. En el caso de los NfL, el Lumipulse tiende a dar valores ligeramente superiores a los de SIMOA.

Consideraciones analíticas

Para garantizar la fiabilidad de los resultados, se recomienda la siguiente preanalítica:

- Extracción de la muestra preferiblemente en ayunas.
- Uso de tubos con EDTA para plasma.
- Centrifugación en las 3 horas posteriores a la extracción y traspasar el plasma en un tubo de polipropileno para evitar la adhesión de las proteínas de interés al tubo.
- Almacenamiento a -80°C si el análisis no es inmediato.

Interpretación de los resultados

Es fundamental tener en cuenta que estos biomarcadores están influenciados por factores fisiológicos: los valores aumentan con la edad, se ven afectados por el IMC (por el volumen de

Catlab Informa

distribución) y/o por la función renal. Los valores de normalidad deben establecerse en función de estos parámetros para evitar interpretaciones erróneas.

Para armonizar los resultados y ajustarlos a las características individuales, se utiliza el *z-score*. Calculadoras como la disponible en la plataforma on-line del grupo de investigación del Dr. Kuhle del Centro de EM del Hospital Universitario de Basilea (Suiza), permiten introducir el método utilizado, el valor obtenido, la edad y el IMC del paciente para obtener un valor normalizado (*z-score*) por paciente respecto a una base de datos de controles sanos ajustada por edad e IMC:

Para NfL: <https://shiny.dkfbasel.ch/baselnflreference>

Para GFAP: <https://shiny.dkfbasel.ch/baselgfapreference>

La interpretación de los resultados de los NfL en función del **z-score** es la siguiente:

Z-score	Percentil	Interpretación Clínica
< 0.84	<80	Niveles dentro del rango de normalidad.
≥0.84 - ≤1.5	80 - 93.3	Niveles ligeramente elevados; sugieren actividad en el límite de la normalidad.
> 1.5 - ≤ 2.0	93.3 – 97.7	Patológico. Asociado a un riesgo 3 veces superior de actividad clínica o en la resonancia magnética.
> 2.0	> 97.7	Patológico. Niveles fuertemente elevados; riesgo muy alto de progresión de la discapacidad.

Para la monitorización longitudinal de los NfL, se utiliza el **Valor de Cambio de Referencia (RCV)**. El RCV permite establecer si el % de variación (valor absoluto), entre los valores de dos determinaciones sucesivas en un mismo paciente es significativamente superior a la variabilidad biológica (según el valor de variación biológica de la base de datos de la EFML) y analítica (según la variación intrínseca del analizador), indicando así una actividad real de la enfermedad:

% variación aumentada (2ª muestra > 1ª muestra) (valor absoluto):

Si el % es > RCV: incremento significativo respecto al valor previo.

Si el % es ≤ RCV: incremento *no* significativo respecto al valor previo.

% variación disminuida (2ª muestra < 1ª muestra) (valor absoluto):

Si el % > RCV: disminución significativa respecto al valor previo.

Si el % ≤ RCV: disminución *no* significativa respecto al valor previo.

Catlab Informa

Cabe recordar que, a diferencia de los NfL que pueden presentar picos agudos, la GFAP no suele variar significativamente con el tiempo de forma aguda, siendo más estable como marcador de progresión crónica.

Recomendaciones de determinación

Se aconseja realizar la determinación de estos biomarcadores en los siguientes contextos y frecuencias:

- **En el diagnóstico:** Para establecer un valor basal y un perfil pronóstico inicial. Unos NfL altos predicen una conversión más rápida de CIS (síndrome clínicamente aislado) a EM.
- **Monitorización del tratamiento:** Medida a los 3-6 meses de iniciar o cambiar un DMT para confirmar la respuesta terapéutica (normalización del *z-score*).
- **Pacientes estables (NEDA-3):** Determinación cada 3-6 meses para detectar actividad subclínica.
- **Post-actividad:** 3-4 meses después de un brote o nueva lesión en RM para establecer un nuevo basal.
- **Casos de incerteza:** Para confirmar la actividad en sospechas de pseudobrotos o en formas progresivas de difícil evaluación clínica.

Mireia Fonolleda Ramboux

FEA Inmunología

Mireia Pallarés Borràs

FEA Inmunología

Judit Vidal

Residente en Análisis Clínicos

www.catlab.cat

Catlab Informa

Bibliografía

1. Kamada J, Hamanaka T, Oshimo A, Sato H, Nishii T, Fujita M, et al. Glial Fibrillary Acidic Protein's Usefulness as an Astrocyte Biomarker Using the Fully Automated LUMIPULSE® System. *Diagnostics*. 2024;14(22):2520.
2. Simrén J, Andreasson U, Gobom J, Suárez-Calvet M, Borroni B, Gillberg C, et al. Establishment of reference values for plasma neurofilament light based on healthy individuals aged 5–90 years. *Brain Commun*. 2022;4(4):fcac174.
3. Suárez-Calvet M, Abdelnour C, Alcolea D, Mendióroz-Iriarte M, Balasa M, Morenas-Rodríguez E, et al. Biomarcadores en sangre para la enfermedad de Alzheimer: posicionamiento y recomendaciones de uso del Grupo de Estudio de Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología*. 2024; (En prensa).
4. Tortosa-Carreres J, Cubas-Núñez L, Castillo-Villalba J, Forés-Toribio L, Gasque-Rubio R, Quintanilla-Bordas C, et al. Cross-platform analytical assessment of serum GFAP quantification in multiple sclerosis: SIMOA versus two automated immunoassays. *Front Neurol*. 2025;16:1682198.
5. Delaby C, Ladang A, Martinez-Yriarte J, Zecca C, Logroscino G, Körtvelyessy P, et al. Clinical use and reporting of neurofilament quantification in neurological disorders: A global overview. *Alzheimers Dement*. 2025;21(6):e70343.
6. Nicoletta V, Fiorenza M, Monteiro I, Novarella F, Sirica R, D'Angelo M, et al. Clinical utility of the Lumipulse™ immunoassay for plasma neurofilament light chain in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2024;463:123115.
7. Gasque-Rubio R, Cubas-Nuñez L, Tortosa-Carreres J, Forés-Toribio L, Castillo-Villalba J, Carratalá-Boscá S, et al. Comparative Assessment of Simoa and Lumipulse for Measuring Serum Neurofilament Light Chain in Multiple Sclerosis Patients. *Acta Neurol Scand*. 2024;2024:1950913.
8. García Domínguez JM, Villar LM, Arrambide G, Blanco Y, Calles MC, Casanova B, et al. Relevance of serum neurofilament light chain determination as a biomarker in multiple sclerosis. Consensus of the Spanish Society of Neurology's Study Group on Multiple Sclerosis and Related Neuroimmune Diseases. *Neurología*. 2025; (En prensa).
9. Benkert P, Meier S, Schaedelin S, Manouchehrinia A, Yaldizli O, Maceski A, et al. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol*. 2022;21(3):246-257.