



www.neurobiomarcadores.com

MÓDULO 3

Biomarcadores en esclerosis múltiple

Lección 3 Laboratorio

Dr. Francisco Carlos Pérez Miralles

Unidad de Neuroinmunología (Centros, Servicios y Unidades de Referencia –CSUR–),
Servicio de Neurología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

1. Introducción

1.1. Breve historia de los biomarcadores en esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes

En 2018 se cumplieron 150 años de la primera descripción por J. M. Charcot de la llamada *sclérose en plaques*, conocida hoy en nuestro medio como esclerosis múltiple (EM), y que la situaba como entidad propia, fuera de las entonces llamadas mielitis crónicas ⁽¹⁾.

Desde entonces y hasta casi finales del siglo XX, la EM y sus llamadas “variantes”, como la neuromielitis óptica de Dévic (NMO) u otras enfermedades desmielinizantes monofásicas, como la enfermedad de Schilder, Marburg o la esclerosis concéntrica de Baló, han tenido un proceso diagnóstico exclusivamente basado en los hallazgos de la exploración clínica. Todo esto hacía del diagnóstico de la EM un proceso largo y extremadamente complejo, debido a la extrema heterogeneidad de las manifestaciones clínicas y del curso clínico de la enfermedad, y a la rigidez de los criterios exclusivamente clínicos, que precisaban que un paciente desarrollase signos y síntomas clínicos no solamente repetidos, sino que afectasen a áreas distintas del sistema nervioso central (SNC).

Aunque actualmente, la técnica de laboratorio principal para el diagnóstico siguen siendo las bandas oligoclonales de IgG (BOC-IgG), esta se desarrolló inicialmente en el campo de la neuroinfectología. Siguiendo el desarrollo de las técnicas de electroforesis en suero, ya a finales de los años cuarenta del siglo pasado se demostró la presencia de γ -globulina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con neurosífilis ⁽²⁾. Sin embargo, no es hasta finales de los años cincuenta que se describe por primera vez la expresión de inmunoglobulinas dentro del LCR como indicador de varias enfermedades como la panencefalitis esclerosante subaguda, la tripanosomiasis africana humana y, finalmente y por primera vez, la EM.

Inicialmente, la determinación era cuantitativa, mediante la comparación de la cantidad de albúmina (que procede exclusivamente del suero de la sangre) y γ -globulina, que es la base del que definiremos más adelante como índice de IgG ⁽³⁾, pero pronto, entre los años 1959 y 1960, y gracias al cambio de técnica de

electroforesis, se pudo constatar la presencia de varios picos de γ -globulinas en estos pacientes con enfermedades inflamatorias del SNC. Lowensthal, van Sande y Karcher se pueden considerar como los padres de las BOC-IgG ^{(4) (5)}, pero se debe remarcar que inicialmente no se analizaban conjuntamente con el suero, con lo que no era posible discernir si la elevación de IgG era producida intratecal o no. No es hasta las recomendaciones de Laterre que se empezó a comparar junto con el suero, siendo de esta manera más sensible que los estudios cuantitativos de síntesis intratecal de IgG ^{(6) (7)}. El alumno puede encontrar este tema más ampliado en la revisión histórica del Dr. Trygve Holmøy del año 2009, en su 50 aniversario del descubrimiento de las BOC-IgG ⁽⁸⁾.

El uso de las BOC-IgG no se oficializó en el diagnóstico de EM hasta la revisión de los criterios diagnósticos de Poser de 1983 ⁽⁹⁾ y se ha mantenido firme en las sucesivas actualizaciones de los actuales criterios de McDonald ^{(10) (11) (12) (13)}.

El uso de marcadores biológicos de laboratorio no se ha usado exclusivamente para el diagnóstico de la EM, sino también para diferenciarla de otras entidades hoy día consideradas completamente apartadas de ella, como la NMO o la más recientemente definida enfermedad asociada al anticuerpo anti-glicoproteína de la mielina del oligodendrocito (MOGad) ⁽¹⁴⁾.

Finalmente, cada vez más grupos están usando o están interesados en usar en la práctica clínica otro biomarcador de destrucción neuronal que puede estar relacionado con la presencia de actividad de la enfermedad, como es la detección de la cadena ligera del neurofilamento (NfL), no solamente en el LCR, sino también en suero ⁽¹⁵⁾.

1.2. Clasificación de los biomarcadores en enfermedades desmielinizantes

No existe una forma unánime de clasificar los biomarcadores usados en enfermedades desmielinizantes y el alumno podrá comprobar, en la lectura de las distintas referencias bibliográficas de esta sección y en otras, que cada autor ha usado un criterio completamente distinto, según haya querido resaltar bien la naturaleza del biomarcador (anticuerpos, partes del citoesqueleto, citocinas, etc.), de su efecto biológico (de destrucción neuronal, de inflamación, ligando-específicos, de rotura de la barrera hematoencefálica, etc.), de su lugar de obtención (suero, plasma, LCR, lágrimas u otros líquidos biológicos), etc.

Las agencias reguladoras, en especial la Food and Drug Administration de los EE. UU. de América, los clasifican en marcadores biológicos (medición de un signo físico o de laboratorio que ocurre en asociación con un proceso patológico y que tiene una utilidad diagnóstica y/o pronóstica putativa), variables sustitutas (del inglés *surrogate endpoints*, aquellos biomarcadores que podrían sustituir variables clínicas significativas y de las que se espera puedan predecir el efecto de una intervención terapéutica) y variables clínicas (aquellas medidas de relevancia clínica de cómo el paciente se siente, funciona o sobrevive). Idealmente, un biomarcador debe ser sensible, específico, con buenos valores predictivos, no invasivo y relevante clínicamente; es decir, su resultado debe condicionar la actitud diagnóstica o terapéutica^{(16) (17)}.

La lista completa de biomarcadores de laboratorio es muy extensa. En esta lección, trataré de resumir la evidencia de aquellos biomarcadores actuales que ya están en uso o son muy prometedores para el futuro, con lo que es más que probable que no aparezcan muchos de ellos o no se profundice todo lo que el alumno pudiera desear en alguno en concreto. Valgan mis disculpas por adelantado y ánimo al alumno con interés a consultar la bibliografía del capítulo.

Desde un punto de vista práctico, he optado por usar una clasificación basada en la utilidad clínica de los biomarcadores: de diagnóstico o diagnóstico diferencial, de pronóstico y relacionados con la eficacia o la seguridad de los tratamientos.

2. Biomarcadores de diagnóstico

2.1. En líquido cefalorraquídeo

La punción lumbar es una técnica diagnóstica relativamente sencilla y poco cruenta, aunque sin duda molesta para el paciente, lo que resulta en su principal limitación para su uso repetido como fuente de biomarcadores.

En términos generales, se aconseja realizarla en condiciones óptimas, al menos 30 días tras haber recibido tratamiento con corticosteroides y obtener suficiente cantidad de LCR para poder realizar las determinaciones –en general entre 3 y 15 mL– para poder realizar las determinaciones que vayan a ser necesarias para el diagnóstico sin tener que repetirla. Las características organolépticas del LCR en sí ya aportan información valiosa: el LCR en la EM es de aspecto normal, es decir, transparente con aspecto de “cristal de roca” y normalmente paucicelular con población exclusivamente monocítica, con un claro predominio de linfocitos T CD4+, seguidos de linfocitos activados y células plasmáticas; es infrecuente y debe poner en alerta sobre otros diagnósticos que exista una pleocitosis superior a 50 células/mm³ o la presencia en cualquier proporción de otras poblaciones leucocitarias como polimorfonucleares o eosinófilos. Las proteínas, asimismo, suelen estar en niveles normales, con un cociente de albúmina entre LCR y suero habitualmente por debajo de 5. La presión de apertura del LCR suele ser normal. Es necesaria siempre la extracción de sangre de forma paralela para poder determinar los índices de albúmina, inmunoglobulinas y la comparación de glucosa, lactato y BOC en sangre y LCR ⁽¹⁸⁾.

2.1.1. Bandas oligoclonales de IgG y secreción intratecal de IgG

Existen dos formas de demostrar la síntesis intratecal de IgG: una cualitativa, que es la detección del pico oligoclonal de IgG (BOC-IgG), y otra cuantitativa, que es la determinación de la cantidad de IgG presente en LCR que no es explicable por la simple difusión pasiva desde el suero.

Como se ha comentado previamente, el descubrimiento de las BOC-IgG se produjo casi a mitad del siglo pasado en el campo de la neuroinfectología y su presencia no es un fenómeno exclusivo de la EM. A pesar de estar presentes en otras enfermedades neuroinfecciosas o neuroinflamatorias y no ser patognomónicas de EM, la determinación de BOC-IgG junto con el índice IgG contribuyen a asegurar el diagnóstico, ya que la mayoría de los pacientes de EM muestran síntesis intratecal de IgG.

En personas sanas, la cantidad de inmunoglobulina G (IgG) en el SNC es muy escasa, y es un reflejo de la presente en el suero. Por eso, el pico de γ -globulina se ve como un espectro policlonal, sin bandas, tras su separación en la técnica de isoelectroenfoque (IEF). En los pacientes con EM, sin embargo, existe un proceso de tipo autoinmune crónico, en el que existe una secreción intratecal perenne de IgG, a su vez producida por un número reducido de linfocitos B activados y células plasmáticas. Esto se traduce en una separación nítida de los picos oligoclonales de las γ -globulinas en el LCR, que no se produce (al menos en la misma magnitud) en el suero. Se han descrito distintos patrones de resultados del IEF, de los que se considera como característicos de EM aquellos que demuestran la presencia de al menos 2 bandas adicionales a los hallazgos en suero (**Figura 1**). La técnica de IEF mediante fosfatasa alcalina se ha mostrado superior a la clásica mediante peroxidasa ⁽¹⁹⁾.

Las BOC-IgG, a pesar de no ser patognomónicas de la EM, juegan un papel importante en el diagnóstico diferencial de la enfermedad y pueden ser decisorias en casos de lesiones dudosas en la neuroimagen (como, por ejemplo, las que se dan en migraña o en lesiones isquémicas crónicas de pequeño vaso) ⁽²⁰⁾. Las BOC también predicen de manera sensible y específica la conversión de un síndrome clínico aislado (SCA) en una EM clínicamente definida ⁽²¹⁾⁽²²⁾. También tienen un papel pronóstico sobre la discapacidad a largo plazo, algo inferior a otros marcadores radiológicos (carga de lesiones elevada desde el primer brote) ⁽²²⁾.

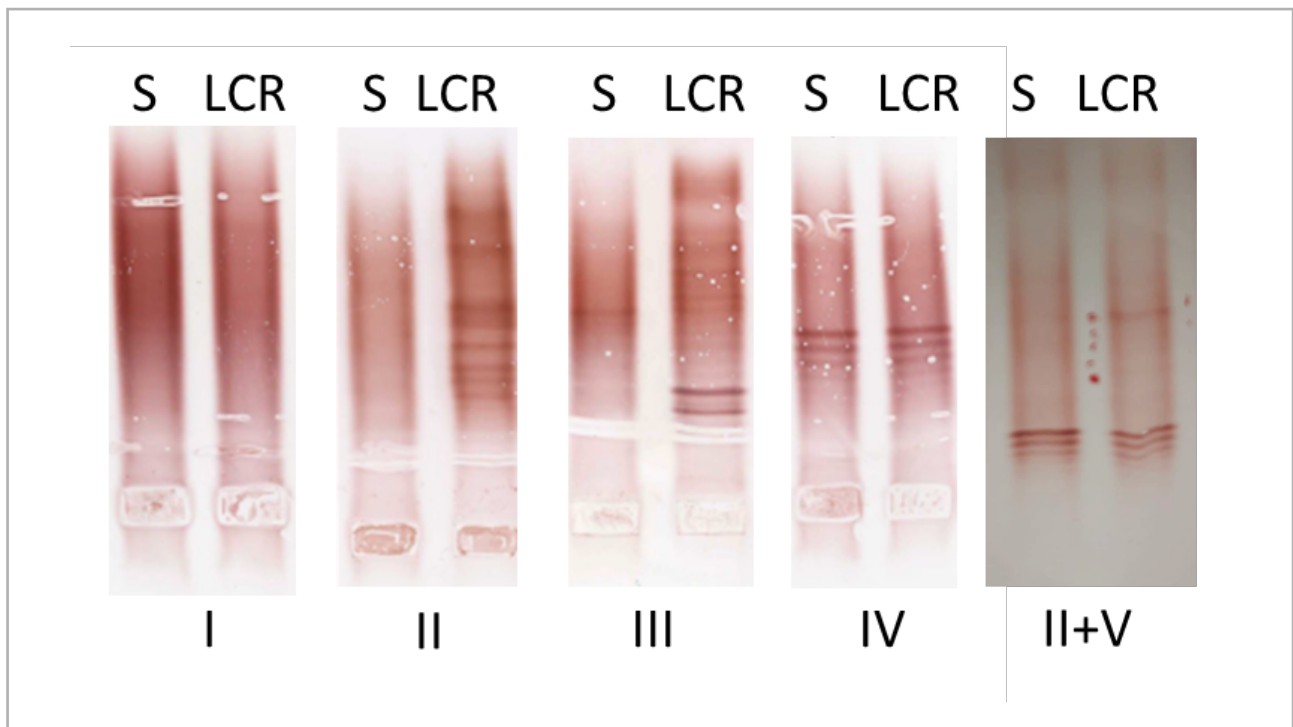


Figura 1. Patrones del estudio por isoelectroenfoque del líquido cefalorraquídeo (LCR) y el suero (S). I: se considera normal, con una respuesta policlonal tanto en suero como en el LCR; II: respuesta oligoclonal en LCR y policlonal sistémica. Solamente aparecen bandas en el LCR. Indica síntesis intratecal de inmunoglobulinas y es típico de la esclerosis múltiple (EM); III: patrón “más que”. Hay síntesis oligoclonal sistémica e intratecal, pero se observan 2 o más bandas en LCR que no aparecen en el suero. Es un patrón típico de la EM; IV: patrón “en espejo”. Se observa el mismo patrón oligoclonal tanto en suero como en LCR. Refleja una enfermedad inflamatoria sistémica o una infección cerebral como una meningitis. Algunos autores consideran un quinto patrón (V), que consiste en la aparición de una banda monoclonal cerca del cátodo en LCR y en suero. Expresaría una síntesis monoclonal y sería sospechoso de enfermedad hematológica del tipo gammopatía monoclonal. En el ejemplo mostrado (II + V) en este último patrón la paciente padecía una forma progresiva de EM con bandas oligoclonales de IgG positivas (patrón de tipo II, varias bandas tenues no presentes en suero), aparte de una gammopatía monoclonal de significado incierto (3-4 bandas muy próximas entre sí y cercanas al cátodo). Imágenes cortesía de la Dra. María Simó Castelló y de Amparo Requena, del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

La estimación cuantitativa de la síntesis intratecal de IgG tiene un inconveniente fundamental, que en los procesos neuroinflamatorios (y neuroinfecciosos) suele haber un daño estructural de la barrera hematoencefálica (BHE), lo que aumenta la permeabilidad de la red capilar del parénquima del SNC y, por tanto, el paso de las proteínas séricas al LCR. Para paliar este efecto y poder estimar la síntesis intratecal de IgG, se han desarrollado varias fórmulas matemáticas tomando como referencia la concentración en LCR y suero de una proteína de origen exclusivamente sérico como es la albúmina y comparándola con las inmunoglobulinas. También se puede representar de forma gráfica mediante los llamados reibergramas ⁽²³⁾. De esta manera, se puede deducir qué fracción de las IgG puede tener un origen intratecal y no como resultado del trasiego pasivo fruto del daño de la BHE. Existen varios métodos (**Tabla 1**), algunos de ellos no enteramente independientes del daño sobre la BHE ⁽²⁴⁾. El más utilizado hoy en día es el índice de IgG. De este último, se considera patológico un valor superior a 0,7.

Año y autores	Nombre	Fórmula	Dependiente de función de BHE
1975, Tourtellotte	Índice de Tourtellotte	$\text{Tasa síntesis de IgG (mg/24 h)} = \left\{ \left[\text{IgG LCR} - \frac{\text{IgG suero}}{369} \right] - \left[0,43 \times \left(\text{Alb LCR} - \left(\frac{\text{Alb suero}}{230} \right) \times \frac{\text{IgG suero}}{\text{Alb suero}} \right) \right] \right\} \times 5$	Sí
1977, Tibbling <i>et al.</i>	Índice de IgG o índice de Tibbling y Link	$\text{Índice de IgG} = \frac{\frac{\text{IgG LCR}}{\text{IgG suero}}}{\frac{\text{Alb LCR}}{\text{Alb suero}}}$	No
1985, Schuller y Sagar	Índice de Schuller y Sagar	$\text{Índice Schuller IgG (mg/L)} = \text{IgG LCR} - \left[30 + \left(\frac{\text{Alb LCR} - 210}{60} \times \text{IgG suero} \right) \right]$	Sí
1987, Reiber <i>et al.</i>	Índice de Reiber	$\text{IgG(oc)}(\text{mg/dL}) = \left[\left(\frac{\text{IgG LCR}}{\text{IgG suero}} - \left[0,8 \sqrt{\left(\frac{\text{Alb LCR}}{\text{Alb suero}} \right)^2 + 15} \right] \right) + 1,8 \right] \times \text{IgG suero}$	Sí
1989, Öhman <i>et al.</i>	Índice de IgG extendido	$\text{Índice extendido de IgG} = \frac{\frac{\text{IgG LCR}}{\text{IgG suero}}}{\left(\frac{\text{Alb LCR}}{\text{Alb suero}} \right)^{1,2}}$	Sí
1990, Mclean <i>et al.</i>	Índice log IgG	$\text{Índice logarítmico de IgG} = \ln \left(\frac{\frac{\text{IgG LCR}}{\text{IgG suero}}}{\frac{\text{Alb LCR}}{\text{Alb suero}}} \right) + 1$	No
1993, Blennow <i>et al.</i>	IGGPROD	$\text{Índice de producción de IgG (mg/L)} = \text{IgG LCR} - \left[\left(\frac{0,51 \times \text{Alb LCR} \times \text{IgG suero}}{\text{Alb suero}} \right) \right]$	No

Alb: albúmina; IgG: inmunoglobulina G; LCR: líquido cefalorraquídeo

Tabla 1. Fórmulas para la cuantificación de la producción intratecal de inmunoglobulina de tipo G ⁽²⁴⁾.

2.1.2. Otros: índice de cadenas kappa

Durante la producción de las inmunoglobulinas, existe un exceso de cadenas ligeras no ligadas a las cadenas pesadas, exceso que es liberado al espacio extracelular por las células plasmáticas. Por tanto, en la EM, al igual que hay inmunoglobulinas en el LCR, que se traducen en las BOC-IgG (o IgM), también existe la presencia de cadenas ligeras libres como consecuencia de los fenómenos patológicos que produce la EM en el SNC. La ventaja sobre la determinación de las BOC-IgG es, de un lado, que esta producción de cadenas ligeras libres es proporcional al grado de activación de los linfocitos B y células plasmáticas, y, por otro, que la metodología de su detección y cuantificación (nefelometría o turbidimetría) es muy sencilla y rápida. Se calculan igual que el índice IgG, comparando la concentración en suero y LCR ⁽²⁵⁾.

La detección de la concentración de cadenas ligeras kappa aporta una información cuantitativa sobre el proceso inflamatorio crónico exclusivo del SNC, quizá incluso más sensible que las BOC-IgG, aunque menos específico. Por esto, algunos autores recomiendan su determinación como técnica complementaria y no sustituta de las BOC-IgG ⁽²⁶⁾. Es posible que, con la validación y la obtención de puntos de corte fiables, asuman un rol en futuras actualizaciones de los criterios diagnósticos de EM ⁽²⁷⁾.

2.2. De diagnóstico diferencial

2.2.1. Test de cribados de autoinmunidad: anticuerpos antinucleares, anti-toplasma de neutrófilos, etc.

El diagnóstico de EM sigue siendo eminentemente clínico y no se basa en la aplicación ciega de criterios diagnósticos (solamente aplicables a cuadros clínicos muy concretos y típicos), sino en la exquisita observación e interpretación de los síntomas y signos clínicos del paciente, de la neuroimagen y, en su caso, de otras pruebas paraclínicas como el análisis del LCR y otras que precise para el diagnóstico diferencial. A la hora de definir el diagnóstico de la EM siempre se usa la coletilla de “excluir que no haya una mejor explicación” a los síntomas y signos del paciente. Esto no implica descartar una lista interminable de enfermedades cerebrovasculares, inflamatorias infecciosas y autoinmunes, genéticas y tóxicas, actitud que, más que ayudar, paraliza el diagnóstico e impide las decisiones clínicas.

No existe un panel recomendado de pruebas de cribado serológico/autoinmunidad; más bien al contrario, el clínico solamente debería solicitar aquello que sospecha, dado que las positividades en test de autoanticuerpos (antinucleares, anti-SSA o anti-SSB, anticuerpos antifosfolípidos) son relativamente prevalentes en pacientes con primeros brotes de EM, sin que ello implique que padezcan o que padecerán clínicamente una enfermedad reumatológica o del tejido conectivo ^{(28) (29) (30)}.

Por tanto, las recomendaciones de test adicionales para descartar diagnósticos alternativos deben darse según la presencia de “banderas rojas” al diagnóstico, presentaciones atípicas o síntomas concomitantes (por ejemplo, síndrome seco acompañante, aftas orales/genitales, presencia de artritis, etc.).

2.2.2. Inmunoglobulinas antiacuaporina 4 (IgNMO)

La NMO se consideraba una variante de la EM, incluso recibiendo nombres como EM “opticoespinal” (como algunos autores aún consideran que se expresa la EM en la población de origen asiático). Sin embargo, la NMO debe considerarse hoy en día como una enfermedad aparte, ya que presenta un fenotipo clínico distinto, una etiopatogenia diferente a la de la EM clásica e incluso un manejo terapéutico completamente diferente ⁽¹⁴⁾.

En 2004, el grupo de la Clínica Mayo asoció la NMO con un nuevo marcador sérico, que vino a llamarse IgNMO. Este se depositaba en la superficie abluminal de los microvasos, la piamadre y el espacio de Virchow-Robin, similar al descrito depósito de inmunocomplejos en las lesiones de NMO. Además, se demostró que, aparte, marcaba el túbulo renal distal y el epitelio de la mucosa gástrica, lo que indicó que esta unión se produce frente a un canal de agua, la acuaporina 4 (AQP4). Dicho canal de agua es el más abundante del SNC.

Su determinación permitía una buena precisión para distinguir la NMO de la EM clásica (73% de sensibilidad y 91% de especificidad en la serie original), predice la aparición de nuevos episodios tras un primer brote medular extenso y está relacionada con la gravedad de la discapacidad residual. Tales fueron estos hallazgos, que redefinieron el concepto de la NMO y se desarrollaron unos nuevos criterios diagnósticos de NMO, en los que el diagnóstico de esta entidad se simplificaba con la presencia de IgNMO (**Tabla 2**)⁽³¹⁾. La importancia de este hallazgo radica no solo en que permite diferenciar ambas entidades, NMO y EM, en función de un test diagnóstico en suero, sino en que ofrece un nuevo modelo etiopatogénico que las distingue, modelo que ya se intuía en las observaciones clínicas previas⁽¹⁴⁾.

TENMO con IgNMO

1. Al menos 1 síndrome clínico principal
2. Test IgNMO positivo usando el mejor método de detección disponible (se recomienda encarecidamente usar CBA)
3. Excluir diagnósticos alternativos

TENMO sin IgNMO o con estatus IgNMO desconocido

1. Al menos 2 síndromes clínicos principales, resultado de 1 o más brotes, y que cumplan los siguientes requerimientos:
 - Al menos 1 de los 2 síndromes clínicos debe ser una neuritis óptica o una MTLE aguda o un síndrome de área postrema
 - Diseminación en el espacio (2 o más síndromes principales distintos entre sí)
 - Cumplir las características radiológicas adicionales, según aplique a cada síndrome clínico principal
2. Test IgNMO negativo a pesar de usar el mejor método de detección disponible o bien test IgNMO no disponible
3. Excluir diagnósticos alternativos

Síndromes clínicos principales

1. Neuritis óptica
2. Mielitis aguda
3. Síndrome de área postrema: episodios de hipo o de náuseas y vómitos inexplicables
4. Síndrome agudo de tronco del encéfalo
5. Narcolepsia sintomática o síndrome clínico diencefálico con lesiones en RM típicas de TENMO

Características radiológicas de RM adicionales para el diagnóstico de TENMO sin IgNMO o con estatus IgNMO desconocido

1. Neuritis óptica aguda: requiere RM cerebral que muestre
 - Hallazgos normales o hiperintensidades en sustancia blanca inespecíficas
 - Lesión hiperintensa en T2 en el nervio óptico o realce en secuencia T1 con gadolinio en más de la mitad de la longitud del nervio óptico, o afectación del quiasma óptico
2. Mielitis aguda: requiere lesión intramedular que se extiende ≥ 3 segmentos vertebrales contiguos (MTLE) o ≥ 3 segmentos contiguos de atrofia focal de médula espinal en casos de historia previa compatible con mielitis aguda
3. Síndrome de área postrema: requiere lesiones en dorso de bulbo raquídeo o área postrema
4. Síndrome agudo del tronco del encéfalo: requiere lesiones en el tronco del encéfalo periependimarias

Tomado de Wingerchuk et al. 2015 [31]

CBA: ensayo basado en células; IgNMO: anticuerpos antiacuporina 4; MTLE: mielitis transversa longitudinalmente extensa; RM: resonancia magnética; TENMO: trastorno del espectro de la neuromielitis óptica

Tabla 2. Criterios diagnósticos de trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMO).

Existen 2 isoformas principales del canal de acuaporina 4, la isoforma M1, algo más grande ⁽³²⁾, y la M23 ⁽³³⁾. Si bien funcionalmente son iguales, la estructura cuaternaria de la isoforma M23 suele facilitar la disposición ortogonal en forma de tetrámeros con 4 poros permeables al agua por tetrámero en la membrana celular (la isoforma M1 también puede producirlos, pero con menor frecuencia; **Figura 2**). Los anticuerpos frente AQP4, si bien se ligan a ambas isoformas, parecen tener más afinidad sobre la isoforma M23, sobre la que suelen ligarse de forma bivalente. A pesar de estas observaciones, la mayor parte de los test diagnósticos usan la isoforma M1 como antígeno y los test comerciales basados en la isoforma M23 no superan en sensibilidad y especificidad a estos últimos; solamente son superiores a los test comerciales aquellos test *in house* que usan la isoforma M23 basados en análisis basados en cultivos celulares (*cell-based assays* -CBA-) o mediante clasificación de células activadas por fluorescencia (*fluorescence-activated cell sorting* -FACS-) ⁽³⁴⁾.

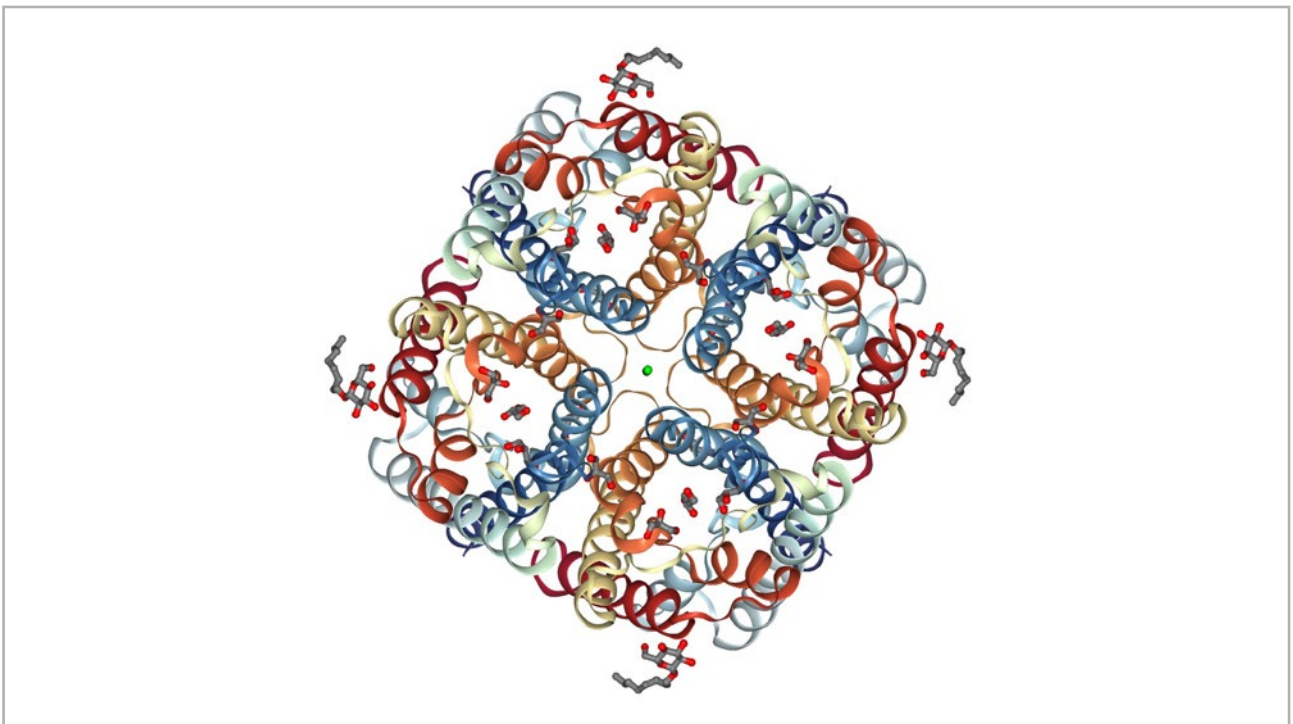


Figura 2. Estructura cristalina cuaternaria en forma de tetrámeros de la isoforma M1 del canal de acuaporina 4. Imagen obtenida mediante NGL Viewer -Rose AS, Bradley AR, Valasatava Y, Duarte JM, Prlic A, Rose PW. NGL viewer: web-based molecular graphics for large complexes. Bioinformatics. 2018 Nov 1;34(21):3755-8. PMID: 29850778- y RCSB Protein Data Bank.

En la NMO, la mayoría de los pacientes presentan anticuerpos frente a la acuaporina 4. Estos anticuerpos, de clase IgG1, son generados por los plasmablastos en la sangre periférica, que cruzan a su vez la barrera hematoencefálica para llegar al interior del SNC, donde se unen a la acuaporina 4 de los pies de los astrocitos. Una parte de estos anticuerpos se produciría dentro del SNC, especialmente durante los brotes de NMO, momento en el que la mitad de la IgNMO parece ser de procedencia intratecal ⁽³⁵⁾; no obstante, la detección en suero, además de ser menos invasiva, es también más sensible en términos generales que la detección en el LCR ^{(34) (36)}.

2.2.3. Inmunoglobulinas anti-glicoproteína de la mielina del oligodendrocito (IgMOG)

Desde la década de los ochenta, la glicoproteína de la mielina del oligodendrocito (MOG) se ha postulado como candidato antigénico en la patogenia de la EM. De hecho, se ha usado y se usa como antígeno sensibilizante para el modelo murino de encefalomiелitis autoinmune experimental. La MOG es una proteína transmembrana que se expresa exclusivamente en la superficie de la membrana de los oligodendrocitos del SNC y en las capas más externas de las vainas de mielina que estos producen. Su función aún está por dilucidar ⁽³⁷⁾.

Los anticuerpos que se ligan a la MOG (IgMOG) suscitaron mucho interés como factor diagnóstico de EM en 2003, a raíz de un trabajo, quizá algo precipitado, que los relacionaba con un diagnóstico precoz de EM clínicamente definida (EMCD) después de un primer evento de origen desmielinizante o SCA, junto con los anticuerpos ligados a la proteína básica de la mielina (MBP) ⁽³⁸⁾. Muy pronto aparecieron múltiples trabajos que refutaron estas observaciones, no encontrando asociación con conversión a EMCD ^{(39) (40)} y encontrando su presencia en otras enfermedades como la encefalomiелitis aguda diseminada (EAD) o incluso en controles sanos ⁽⁴¹⁾.

Esta falta de especificidad se atribuyó a que la técnica empleada (enzimoinmunoanálisis) se estaba usando con proteínas desnaturalizadas de la porción extramembranosa y no en su conformación tridimensional natural. Se observó que usando estas proteínas sin desnaturalizar aumentaba la sensibilidad de su detección en un subgrupo de pacientes con EAD, pero muy raramente en pacientes con EM ⁽⁴²⁾.

En estudios basados en CBA con inmunofluorescencia (CBA-IF) que expresan MOG se observó que no solamente se detectaba en un subgrupo de EAD, sino que también en una proporción variable (entre el 30 y el 70%) de los pacientes calificados como NMO seronegativa ^{(43) (44) (45) (46)}. La doble positividad de IgNMO e IgMOG es extremadamente infrecuente, encontrándose casos aislados en la literatura ⁽⁴⁷⁾. Aparte, la especificidad de los test implica no solamente usar la proteína natural con sus correspondientes dominios transmembrana, sino también la forma humana ⁽⁴⁸⁾. De igual forma, los test que usan células transfectadas vivas tienen mayor sensibilidad que los comerciales con células fijadas ⁽⁴⁹⁾. Se ha observado que la IgMOG se une de forma bivalente a su diana y que apenas es capaz de fijar complemento (C1q), de lo que se extrae que la activación del complemento no es probablemente el mayor mecanismo patogénico de las MOGpatías, lo que puede tener implicaciones terapéuticas respecto al uso de terapias anticomplemento como eculizumab en formas NMO seronegativas o con sospecha de MOGad ⁽⁴⁸⁾.

Las recomendaciones actuales para su correcta determinación son: usar CBA, usar como anticuerpos secundarios IgG1 o IgG-Fc para evitar reacciones cruzadas con IgA o IgM y usar sueros diluidos 1:160 para CBA-IF o usar puntos de corte más altos si la lectura es mediante CBA-FACS para evitar interpretar como positivos títulos bajos inespecíficos. Además, dado que la producción de estos anticuerpos es mayoritariamente extratecal, la determinación de IgMOG en suero tiene mayor rendimiento diagnóstico ^{(50) (51) (52)}.

Esta última recomendación se ha puesto recientemente en duda, dada la descripción de varios casos de NMO seronegativa en los que se ha encontrado IgMOG en LCR ^{(53) (54)}. La descripción de estos casos pone en duda la teoría patogénica de las MOGad como una enfermedad similar a la NMO, exclusivamente periférica con afectación central, sino que puede ser más heterogénea y haber múltiples mecanismos patogénicos ^{(55) (56)}. Por tanto, el neurólogo debe valorar la determinación de IgMOG en LCR en pacientes seronegativos con una alta sospecha de MOGad.

El perfil clínico de las MOGad es extremadamente heterogéneo. En la **Tabla 3** se ha tratado de resumir las principales diferencias con la NMO y la EM. Muy recientemente se ha publicado la primera propuesta de criterios diagnósticos de MOGpatía (**Tabla 4**) ⁽⁵⁷⁾.

	MOGad	NMO (IgNMO+)	EM
Sexo (♀:♂)	1:1	9:1	3:1
Etnia	No claro predominio étnico/racial	Más frecuente en asiáticos y origen africano	Más frecuente en caucásicos
Antecedente de infección/vacunación	Frecuente	Raro	Raro
Curso	A brotes o monofásico. Es raro un curso progresivo	A brotes. Es raro un curso progresivo	A brotes (85%) o progresivo desde el comienzo (15%)
Forma de presentación			
Neuritis óptica	Muy frecuente; Otros: bilateral, curso crónico	Muy frecuente; Otros: bilateral	Frecuente (25% primeros episodios), unilateral, rara vez bilateral
Mielitis	Frecuente; MTLE	Muy frecuente; MTLE	Muy frecuente (40% primeros episodios); Mielitis típicamente incompleta, afectación predominantemente sensitiva
Síndrome de área postrema	Raro	Frecuente	Raro
Encefalopatía	Frecuente	Rara	Rara
Características del LCR			
Presencia de BOC	< 20% (transitorias)	< 20% (transitorias)	> 85% (persistentes)
Recuento celular > 50/μL	35%	13-35%	Rara vez
Características de RM			
Durante episodio agudo			
Nervio óptico	Uni/Bilateral, afectación longitudinal (> 50%), predominio en segmentos anteriores, realce perineural	Uni/Bilateral, predominio en segmentos posteriores incluyendo quiasma	Generalmente unilateral, lesiones cortas en tracto intraorbitario
Médula espinal	MTLE (60%), afectación de cono medular	MTLE (85%), realce tras contraste irregular o con anillo largo. Lesiones centrales o que abarcan todo el espesor medular	Lesiones cortas, que rara vez afectan 2 o más segmentos medulares, periféricas. Realce tras contraste en anillo o de tipo nodular
Encéfalo	Lesión de tipo EAD, algodonosas afectando sustancia blanca y gris profunda, afectación de pedúnculos cerebelosos	No específicas en sustancia blanca, otras afectando epéndimo alrededor de III y IV ventrículos, tractos corticoespiniales, área postrema	Lesiones de aspecto ovoideo en lugares típicos: periventriculares, yuxtacorticales, infratentoriales. Signo de la vena central en secuencias de susceptibilidad magnética
Tratamiento			
Agudo	Metilprednisolona; PlAf en casos graves; Ig iv. como alternativa	Metilprednisolona; PlAf prácticamente indicada en todos los casos agudos	Metilprednisolona; PlAf reservada a casos graves
Recuperación tras episodios	Variable, generalmente se describe buena recuperación incluso en brotes graves	A menudo incompleta, dejando secuelas irreversibles	Generalmente buena
Mantenimiento	No hay fármacos con evidencia de grado 1, sino empíricos derivados de la experiencia en NMO: MMF, rituximab, Ig iv. periódicas, tocilizumab, corticosteroides orales. Se sospecha que ecilizumab sea no efectivo. Los fármacos usados en EM (salvo rituximab) o no han mostrado eficacia o pueden ser perjudiciales	Hay fármacos con evidencia de grado 1: ecilizumab, inebilizumab, rituximab, satralizumab. Otros fármacos empleados descritos en la literatura: azatioprina, MMF, corticosteroides orales, tocilizumab. Los fármacos usados en EM (salvo rituximab) o no han mostrado eficacia o pueden ser perjudiciales	Hay fármacos con evidencia de grado 1: interferón beta 1a y 1b, acetato de glatirámico, teriflunomida, dimetilfumarato, fumarato de diroximel, fingolimod, siponimod, ozanimod, ponesimod, natalizumab, cladribina, ocrelizumab, ofatumumab, mitoxantrona

Modificado de Sechi et al. [37]
BOC: bandas oligoclonales; EAD: encefalomiелitis aguda; IgNMO: anticuerpo anti-canal de acuporina 4; Ig iv.: inmunoglobulinas intravenosas; LCR: líquido cefalorraquídeo; MMF: micofenolato de mofetilo; MTLE: mielitis transversa longitudinalmente extensa; PlAf: plasmaféresis; RM: resonancia magnética

Tabla 3. Características clínicas, de laboratorio y de neuroimagen en enfermedad asociada a anticuerpos anti-MOG (MOGad), neuromielitis óptica (NMO) y su espectro, y esclerosis múltiple (EM).

(A) Síndromes clínicos desmielinizantes principales	• Neuritis óptica • Mielitis • EAD • Déficit mono- o polifocal • Déficit de tronco del encéfalo o cerebelo • Encefalitis cortical cerebral (a menudo con crisis epilépticas)		
(B) Test de IgMOG positivo	Test basados en células transfectadas		
	Positivo evidente	No precisa más hallazgos de soporte para el diagnóstico	
	Positivo débil		
	Positivo sin conocer titulación de anticuerpos	Test de IgNMO (antiacuporina 4) negativo y	
	Negativo, pero con LCR positivo	≥ 1 hallazgo clínico o de RM de soporte para el diagnóstico	
El diagnóstico de MOGad requiere de los 3 criterios A, B y C			
(C) Exclusión de una mejor alternativa diagnóstica, incluyendo EM	Hallazgos clínicos o radiológicos de soporte diagnóstico	Neuritis óptica	• Afectación clínica bilateral simultánea • Afectación longitudinal del nervio óptico (> 50% de la longitud del nervio óptico) • Realce tras contraste perineural de la vaina del nervio óptico • Edema de papila
		Mielitis	• Mielitis longitudinal extensa • Lesión central de la médula espinal o signo de la H (afectación de sustancia gris medular) • Lesión del cono medular
		Síndrome cerebral, cerebeloso o del tronco del encéfalo	• Múltiples lesiones hiperintensas en secuencias T2, mal definidas, en regiones de sustancia blanca supra- o infratentoriales • Afectación de la sustancia gris profunda • Lesiones hiperintensas en T2 mal definidas en la protuberancia, pedúnculos cerebelosos medios o bulbo raquídeo • Lesión cortical con/sin realce tras contraste meníngeo

Tomada de Banwell B, et al. 2023 [57]

EAD: encefalomiелitis aguda diseminada; EM: esclerosis múltiple; IgMOG: anticuerpos anti-glicoproteína de la mielina del oligodendrocito; IgNMO: anticuerpos antiacuporina-4; LCR: líquido cefalorraquídeo; MOGad: enfermedad asociada a anticuerpos anti-MOG; RM: resonancia magnética

Tabla 4. Criterios diagnósticos de enfermedad asociada a anticuerpos anti-MOG.

3. Biomarcadores pronósticos

3.1. Bandas oligoclonales de IgM y secreción intratecal de IgM

En los estudios anatomopatológicos de placas desmielinizantes de EM es frecuente encontrar depósitos de complemento en los bordes de estas. Estos depósitos de complemento colocan habitualmente con depósitos de IgG, pero se observó que otras ocasiones esto no es así, lo que planteó que existe otro componente de las inmunoglobulinas, la IgM, que influye notablemente en su formación y mantenimiento ⁽⁵⁸⁾.

Las IgM son producidas de forma intratecal por linfocitos de clase B positivos al CD5. Forman parte de la respuesta inicial específica inmune, pero también de la innata, y pueden ser permanentes frente a antígenos de naturaleza no proteica ⁽⁵⁹⁾. Hasta en un 40% de los pacientes con EM puede encontrarse la presencia de BOC-IgM. Esta reacción de tipo IgM es persistente en el tiempo y parece dirigida frente a lípidos de membrana, principalmente fosfatidilcolina ⁽⁶⁰⁾, aunque también hemos detectado depósitos de IgM dirigidos no solamente frente a lípidos de membrana de la mielina, sino frente a antígenos neuronales ⁽⁶¹⁾. Un hecho diferencial de esta respuesta IgM frente a la fisiológica es que este tipo de IgM presenta hipermutaciones somáticas, al igual que sucede de forma fisiológica en las respuestas inmunológicas específicas de IgG, probablemente debido a una activación persistente de la citidín-deaminasa linfocitaria ⁽⁶²⁾.

Aunque la técnica de identificación de las BOC-IgM y la secreción intratecal, bien por el índice de IgM o alguna alternativa similar a este, como el índice de Reiber **(Tabla 1)**, es similar en concepto a la de IgG, la determinación de las BOC-IgM lipidoespecíficas es más laboriosa ⁽⁶⁰⁾ y no existe en la actualidad un kit comercial que permita su generalización ⁽⁶³⁾.

Pronto se observó que la presencia de estas bandas juega un papel pronóstico en las fases precoces de la enfermedad, ya que los paciente con un primer evento desmielinizante (SCA) BOC-IgM+ presentaban un menor tiempo para desarrollar un segundo brote y adquirir de forma precoz mayor discapacidad que los pacientes que no las presentan ⁽⁶⁴⁾ ⁽⁶⁵⁾, así como desarrollar mayor carga de

lesiones cerebrales y atrofia cerebral⁽⁶⁶⁾ y peor respuesta a interferón β (aunque no a otras terapias inmunomoduladoras como el acetato de glatirámico)^{(67) (68)}. También predice un mayor paso a formas secundariamente progresivas de EM, una mayor carga de lesiones en la médula espinal⁽⁶⁹⁾ y un mayor deterioro cognitivo⁽⁷⁰⁾. No obstante, su papel parece ir más allá y puede servir de factor pronóstico protector del desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con natalizumab^{(71) (72)}, de mayor agresividad en formas primarias progresivas de EM⁽⁷³⁾ y una mayor correlación con otros biomarcadores de destrucción neuronal como las NfL⁽⁷⁴⁾.

3.2. Marcadores de destrucción de fibras nerviosas/neuronas: neurofilamentos

Los neurofilamentos son estructuras filamentosas que forman parte del citoesqueleto celular de las neuronas. Según su peso molecular, se distinguen 3 tipos de cadenas: ligera, intermedia y pesada. De ellas, la más abundante y soluble es la NfL. Su detección en el medio extracelular es, pues, un reflejo de la destrucción neuronal y/o de axones, pero también ocurre de forma fisiológica con el envejecimiento natural. Durante una lesión aguda sobre el SNC, las NfL se vierten de forma masiva al espacio extracelular circundante; de ahí pasan al LCR e incluso pueden pasar al plasma sanguíneo. Sin embargo, la presencia en este último medio es hasta 40 veces inferior al LCR⁽⁷⁵⁾, en el orden de menos de 10 pg/mL, según la edad y el sexo, lo que hasta hace bien poco era la limitación principal para su determinación.

En el momento actual, es el biomarcador que más interés está suscitando en neurología, gracias a la aparición de técnicas analíticas más sensibles, como el Simoa® (matriz de molécula única-*single molecule array*), Advia Centaur® o Ella™ Automated Immunoassay System, que permiten su detección en suero o plasma, obviando así su determinación en LCR^{(76) (77)}. Sin embargo, la NfL es un biomarcador inespecífico, cuyos niveles aumentan en una amplia variedad de enfermedades neurodegenerativas, tanto del SNC como del sistema nervioso periférico (SNP), tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de neurona motora, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, el ictus, los traumatismos craneoencefálicos, las neuropatías periféricas, la encefalopatía anóxica tras parada cardíaca, las polineuropatías desmielinizantes/axonales inflamatorias, la EM y otras enfermedades inflamatorias del SNC^{(78) (79)}.

Aun siendo inespecífico, su medición en EM, no solamente en LCR, sino también y muy relevantemente en suero, es muy prometedora, ya que se ha visto relacionado con el pronóstico de la enfermedad ⁽⁸⁰⁾, con la respuesta a los tratamientos modificadores del curso de la enfermedad e incluso como marcador de brote agudo ^{(81) (82) (83) (84) (85)}. Sin embargo, existe una multitud de factores que pueden influir en los niveles en suero, como la insuficiencia renal, la diabetes mellitus o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica ⁽⁸⁶⁾. De igual forma, la interpretación individual debe ser cautelosa, dado que son extremadamente variables, dándose oscilaciones significativas en sus niveles sin que ello parezca influir en el pronóstico de los pacientes. De hecho, los valores absolutos parecen predecir mejor la aparición de nuevos brotes que los cambios relativos ^{(85) (87)}. También, la localización del brote puede influir en la elevación o no de las NfL, siendo los brotes medulares menos susceptibles de elevar sus niveles ⁽⁸⁸⁾. Esta aparente disociación se da probablemente porque las NfL no son exactamente un marcador de inflamación aguda, sino un marcador de destrucción axonal ⁽⁸⁹⁾, que puede producirse durante la formación o la actividad de una lesión focal y que identifica actividad actual, pero que no va a coincidir siempre en el tiempo con esa actividad inflamatoria. Otra limitación es que las NfL no parecen predecir la progresión de la discapacidad en formas progresivas ^{(90) (91)}.

En resumen, las NfL se han establecido como un marcador de destrucción axonal debida a actividad aguda de enfermedad (tanto clínica como radiológica), de respuesta terapéutica y como predictor de discapacidad a largo plazo (no en formas progresivas), pero todo ello al nivel poblacional, no para su aplicación individual. En este sentido, el uso de percentiles o de desviaciones Z (z-score) podría tener una mejor correlación individual que los valores absolutos ⁽⁹²⁾.

3.3. Proteína 1 similar a la quitinasa 3 (CHI3L1)

La *CHI3L1* es una glicoproteína de unos 40 kDa, que es expresada por el gen *CHI3L1* (1q32.1). También es conocida como YKL-40, abreviatura derivada de los primeros tres aminoácidos N-terminales tirosina (Y), lisina (K), leucina (L) y el peso molecular de 40 kDa, y como HCgp39 (*human cartilage glycoprotein 39*). Pertenece a la familia 18 de las glicosilhidroxilasas, entre las que se encuentran las quitinasas. Su función es desconocida y, al contrario que otras proteínas similares a la quitinasa como la quitotriosidasa, no mantiene la función de quitinasa al estar inutilizado su sitio activo, aunque sí es capaz de ligarse a ella y a la heparina en otro sitio específico.

La quitina no es una proteína propia de los animales vertebrados; es posible que la *CHI3L1* sea una proteína que evolutivamente proviene de unas proteínas quitinasas como mecanismo de defensa del sistema inmunológico innato frente a hongos y bacterias, pero que en el proceso evolutivo han quedado inutilizadas para esta función. Se expresa fundamentalmente en células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos maduros), en células del tejido conectivo (condrocitos, sinoviocitos, osteoblastos, músculo liso vascular), en células cancerosas y embrionarias ⁽⁹³⁾, e, interesantemente, en astrocitos reactivos en el SNC ⁽⁹⁴⁾. Esta ubicuidad hace que se encuentre elevada en suero en multitud de enfermedades inflamatorias ⁽⁹⁵⁾, como la enfermedad periodontal ⁽⁹⁶⁾, la arteritis de células gigantes ⁽⁹⁷⁾ ⁽⁹⁸⁾, el cáncer ⁽⁹⁹⁾, el lupus eritematoso sistémico ⁽¹⁰⁰⁾, la artritis reumatoide y otras enfermedades del tejido conectivo ⁽⁹³⁾, etc.

In vivo, la producción de *CHI3L1* parece producirse mayoritariamente en los astrocitos, mientras que *in vitro* son los macrófagos los que son capaces de producirlo ⁽¹⁰¹⁾. En estudios anatomopatológicos, la expresión de *CHI3L1* en placas crónicas de EM se da en astrocitos, independientemente de la actividad linfocitaria y en asociación con degeneración activa ⁽¹⁰²⁾. La elevación de *CHI3L1* en el LCR está fuertemente implicada en el desarrollo de EM tras un SCA y en el desarrollo de discapacidad ⁽¹⁰³⁾ ⁽¹⁰⁴⁾. La *CHI3L1* se encuentra más elevada en el LCR de pacientes con EM progresiva que en formas recurrentes ⁽¹⁰⁵⁾ ⁽¹⁰⁶⁾ ⁽¹⁰⁷⁾ y predice mejor la progresión clínica que las NfL en formas progresivas ⁽⁹¹⁾. En suero, la determinación de *CHI3L1* no parece ser útil ⁽¹⁰⁷⁾.

3.4. Otros biomarcadores pronósticos

3.4.1. Proteína gliofibrilar ácida

La proteína gliofibrilar ácida (GFAP) es un filamento intermedio presente en astrocitos, con lo que es una proteína específica de daño sobre el SNC. Parece tener propiedades de biomarcador similares a la *CHI3L1*, con la ventaja de que, al ser específica del SNC, su determinación en suero es proporcional a su determinación en LCR y no está influenciada por otros contextos inflamatorios (inflamación articular, infecciones, etc.) ⁽¹⁰⁸⁾.

3.4.2. Citocinas: CXCL13

Las citocinas son un conjunto de proteínas producidas por multitud de células ligadas al sistema inmunológico que dirigen y coordinan las respuestas inflamatorias. Entre ellas, las quimiocinas son aquellas que atraen un tipo específico de célula inmunitaria. Según la estructura del extremo N-terminal de la proteína respecto al espaciado entre 2 primeros residuos de cisteína, se subdividen a su vez en 4 familias: quimiocinas CC (los 2 residuos de cisteína están adyacentes) o quimiocinas- β , quimiocinas CXC (los 2 residuos de cisteína están separados por un aminoácido) o quimiocinas- α , quimiocinas C (solamente hay una cisteína en el N-terminal y otra en el otro extremo) o quimiocinas- γ y, finalmente, las quimiocinas CX3C (hay 3 aminoácidos entre los 2 residuos de cisteína) o quimiocinas- δ .

Entre todas ellas, la más prometedora como biomarcador en EM es la CXCL13, también llamada quimiocina 1 atrayente de linfocitos B. Esta interactúa con el receptor linfocitario CXCR5, controla la organización de las células B dentro de los ganglios linfáticos y es parte imprescindible en la formación de los folículos linfáticos secundarios meníngeos⁽¹⁰⁹⁾. Su determinación se debe realizar en LCR y parece relacionarse con el grado de agresividad de la actividad inflamatoria y con la respuesta terapéutica a varios fármacos^{(110) (111)}.

3.4.3. MicroARN

Los microARN (miRNA) son pequeñas cadenas de ARN no codificante, que presentan la capacidad de interferir con la expresión génica al unirse a cadenas de ARN mensajero. Actúan, pues, como moduladores de la expresión génica y tienen un impacto en la función inmunológica⁽¹¹²⁾. Hay distintas “firmas” de miRNA (conjunto de distintas concentraciones de secuencias distintas de miRNA) asociadas a distintos fenotipos de pacientes, como las formas progresivas⁽¹¹³⁾, la presencia de BOC-IgM⁽¹¹⁴⁾, pacientes con síndrome radiológico aislado que convierten a EM⁽¹¹⁵⁾, etc. Lo más interesante es que se pueden adaptar a paneles de biosensores, de forma que con poco material podría establecerse el pronóstico y orientar el tratamiento⁽¹¹⁶⁾.

Conclusiones

- La inmunopatogenia de la enfermedad es muy compleja: existe un fenómeno inflamatorio inicial dependiente de célula B y T, pero en el que pronto se establece una cronificación del proceso, dependiente de la microglía y la formación de folículos meníngeos ectópicos. El conocimiento de la patogenia ha permitido diferenciar nuevas entidades separadas de la EM, como la NMO y la MOGad.
- Con todo, existe una gran necesidad de nuevos biomarcadores de diagnóstico, pronóstico y respuesta al tratamiento en pacientes con EM. Por el momento, las BOC-IgG son los marcadores diagnósticos más fiables y los únicos con un consenso amplio de uso para el diagnóstico de la enfermedad. A pesar del gran número de estudios y de biomarcadores candidatos, muy pocos alcanzan una validación interna y externa suficiente para ser reconocidos y muchos menos son aplicables en la práctica clínica.
- Al menos en nuestro medio, se considera a las BOC-IgM, en especial las lipidoespecíficas, como un biomarcador pronóstico de EM ya de aplicación en la práctica clínica habitual. Las NfL son buenos indicadores de presencia de actividad inflamatoria aguda, pero no parecen diferenciar el pronóstico de los pacientes. A este respecto, la quitinasa *3-like-1* parece guardar una mejor relación con el fenotipo de la enfermedad, pero tiene el inconveniente de ser solamente fiable (al menos por las evidencias actuales) en LCR.
- Aunque su desarrollo es lento y en general adolecen de una falta de correlación clínica individual, el futuro de los biomarcadores en EM es prometedor.

Referencias bibliográficas

1. Zalc B. One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. *Brain*. 2018 Dec 1;141(12):3482-8. [\[Pubmed\]](#)
2. Kabat EA, Moore DH, Landow H. An electrophoretic study of the protein components in cerebrospinal fluid and their relationship to the serum proteins. *J Clin Invest*. 1942 Sep;21(5):571-7. [\[Pubmed\]](#)
3. Frick E, Scheid-Seydel L. [Research with I 131-labelled gamma-globulin on the problem of the origin of cerebrospinal fluid proteins]. *Klin Wochenschr*. 1960 Dec 15;38:1240-3. German. [\[Pubmed\]](#)
4. Lowenthal A, Vansande M, Karcher D. The differential diagnosis of neurological diseases by fractionating electrophoretically the CSF gamma-globulins. *J Neurochem*. 1960 Aug;6:51-6. [\[Pubmed\]](#)
5. Karcher D, Van Sande M, Lowenthal A. Micro-electrophoresis in agar gel of proteins of the cerebrospinal fluid and central nervous system. *J Neurochem*. 1959 Jun;4(2):135-40. [\[Pubmed\]](#)
6. Laterre EC. [Agar gel electrophoresis of cerebrospinal fluid proteins. Semiology of the gamma zone]. *Acta Neurol Psychiatr Belg*. 1966 Apr;66(4):289-304. French. [\[Pubmed\]](#)
7. Laterre EC, Callewaert A, Heremans JF, Sfaello Z. Electrophoretic morphology of gamma globulins in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis and other diseases of the nervous system. *Neurology*. 1970 Oct;20(10):982-90. [\[Pubmed\]](#)
8. Holmøy T. The discovery of oligoclonal bands: a 50-year anniversary. *Eur Neurol*. 2009;62(5):311-5. [\[Pubmed\]](#)
9. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983 Mar;13(3):227-31. [\[Pubmed\]](#)
10. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001 Jul;50(1):121-7. [\[Pubmed\]](#)
11. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6):840-6. [\[Pubmed\]](#)
12. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292-302. [\[Pubmed\]](#)

13. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-73. [\[Pubmed\]](#)
14. Pérez-Miralles FC, Alcalá Vicente C, Boscá Blasco I. Diagnóstico de las enfermedades desmielinizantes con afectación opticoespinal. En: *Monografías en esclerosis múltiple XIV: enfermedades desmielinizantes con afectación óptica y medular en la esclerosis múltiple.* Grupo Acción Médica; 2014. Disponible en: [\[Enlace\]](#)
15. Kölliker Frers RA, Otero-Losada M, Kobiec T, Udovin LD, Aon Bertolino ML, Herrera MI, Capani F. Multidimensional overview of neurofilament light chain contribution to comprehensively understanding multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2022 Jul 28;13:912005. [\[Pubmed\]](#)
16. Lesko LJ, Atkinson AJ Jr. Use of biomarkers and surrogate endpoints in drug development and regulatory decision making: criteria, validation, strategies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001;41:347-66. [\[Pubmed\]](#)
17. Rolan P, Atkinson AJ Jr, Lesko LJ; Scientific Organizing Committee; Conference Report Committee. Use of biomarkers from drug discovery through clinical practice: report of the Ninth European Federation of Pharmaceutical Sciences Conference on Optimizing Drug Development. *Clin Pharmacol Ther.* 2003 Apr;73(4):284-91. [\[Pubmed\]](#)
18. Moral Torres, E, Mendibe Bilbao M, Oreja Guevara C, Fernández Fernández O, Montalbán Gairin X, Rodríguez Antigüedad A. Guía oficial de práctica clínica en esclerosis múltiple. Sociedad Española de Neurología; 2014. Disponible en: [\[Enlace\]](#)
19. Andlovic A, Babič M, Accetto S, Rot U. Comparison of two methods for the detection of oligoclonal bands in a large number of clinically isolated syndrome and multiple sclerosis patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012 Jul;114(6):659-62. [\[Pubmed\]](#)
20. Álvarez-Cermeño JC, Villar LM. Multiple sclerosis: Oligoclonal bands--a useful tool to avoid MS misdiagnosis. *Nat Rev Neurol.* 2013 Jun;9(6):303-4. [\[Pubmed\]](#)
21. Masjuán J, Álvarez-Cermeño JC, García-Barragán N, Díaz-Sánchez M, Espiño M, Sádaba MC, et al. Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology.* 2006 Feb 28;66(4):576-8. [\[Pubmed\]](#)
22. Tintoré M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain.* 2015 Jul;138(Pt 7):1863-74. [\[Pubmed\]](#)
23. Dorta-Contreras AJ. [Reibergrams: essential element in cerebrospinal fluid immunological analysis]. *Rev Neurol.* 1999 May 16-31;28(10):996-8. Spanish. [\[Pubmed\]](#)
24. Blennow K, Fredman P, Wallin A, Gottfries CG, Frey H, Pirttilä T, et al. Formulas for the quantitation of intrathecal IgG production. Their validity in the presence of blood-brain barrier damage and their utility in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 1994 Jan;121(1):90-6. [\[Pubmed\]](#)

25. Sanz Diaz CT, de Las Heras Flórez S, Carretero Perez M, Hernández Pérez MÁ, Martín García V. Evaluation of Kappa Index as a Tool in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: Implementation in Routine Screening Procedure. *Front Neurol*. 2021 Aug 11;12:676527. [\[Pubmed\]](#)
26. Gaetani L, Di Carlo M, Brachelente G, Valletta F, Eusebi P, Mancini A, et al. Cerebrospinal fluid free light chains compared to oligoclonal bands as biomarkers in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2020 Feb 15;339:577108. [\[Pubmed\]](#)
27. Hegen H, Arrambide G, Gnanapavan S, Kaplan B, Khalil M, Saadeh R, et al. Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A consensus statement. *Mult Scler*. 2023 Feb;29(2):182-95. [\[Pubmed\]](#)
28. Adamec I, Bošković M, Škvorc A, Posavec V, Radmilović M, Gabelić T, Habek M. Do we need broad immunological work-up in all patients with CIS? *J Neurol Sci*. 2012 Apr 15;315(1-2):86-8. [\[Pubmed\]](#)
29. Szmyrka-Kaczmarek M, Pokryszko-Dragan A, Pawlik B, Gruszka E, Korman L, Podemski R, et al. Antinuclear and antiphospholipid antibodies in patients with multiple sclerosis. *Lupus*. 2012 Apr;21(4):412-20. [\[Pubmed\]](#)
30. Negrotto L, Tur C, Tintoré M, Arrambide G, Sastre-Garriga J, Río J, et al. Should we systematically test patients with clinically isolated syndrome for auto-antibodies? *Mult Scler*. 2015 Dec;21(14):1802-10. [\[Pubmed\]](#)
31. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al.; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89. [\[Pubmed\]](#)
32. Ho JD, Yeh R, Sandstrom A, Chorny I, Harries WE, Robbins RA, et al. Crystal structure of human aquaporin 4 at 1.8 Å and its mechanism of conductance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 May 5;106(18):7437-42. [\[Pubmed\]](#)
33. Jarius S, Paul F, Franciotta D, Waters P, Zipp F, Hohlfeld R, et al. Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008 Apr;4(4):202-14. [\[Pubmed\]](#)
34. Waters PJ, Pittock SJ, Bennett JL, Jarius S, Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Evaluation of aquaporin-4 antibody assays. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2014 Oct;5(3):290-303. [\[Pubmed\]](#)
35. Kowarik MC, Dzieciatkowska M, Wemlinger S, Ritchie AM, Hemmer B, Owens GP, Bennett JL. The cerebrospinal fluid immunoglobulin transcriptome and proteome in neuromyelitis optica reveals central nervous system-specific B cell populations. *J Neuroinflammation*. 2015 Jan 28;12:19. [\[Pubmed\]](#)
36. Majed M, Fryer JP, McKeon A, Lennon VA, Pittock SJ. Clinical utility of testing AQP4-IgG in CSF: Guidance for physicians. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Apr 20;3(3):e231. [\[Pubmed\]](#)

37. Sechi E, Cacciaguerra L, Chen JJ, Mariotto S, Fadda G, Dinoto A, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (MOGAD): A Review of Clinical and MRI Features, Diagnosis, and Management. *Front Neurol*. 2022 Jun 17;13:885218. [\[Pubmed\]](#)
38. Berger T, Rubner P, Schautzer F, Egg R, Ulmer H, Mayringer I, et al. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N Engl J Med*. 2003 Jul 10;349(2):139-45. [\[Pubmed\]](#)
39. Rauer S, Euler B, Reindl M, Berger T. Antimyelin antibodies and the risk of relapse in patients with a primary demyelinating event. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Jun;77(6):739-42. [\[Pubmed\]](#)
40. Kuhle J, Pohl C, Mehling M, Edan G, Freedman MS, Hartung HP, et al. Lack of association between antimyelin antibodies and progression to multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2007 Jan 25;356(4):371-8. [\[Pubmed\]](#)
41. Lampasona V, Franciotta D, Furlan R, Zanaboni S, Fazio R, Bonifacio E, et al. Similar low frequency of anti-MOG IgG and IgM in MS patients and healthy subjects. *Neurology*. 2004 Jun 8;62(11):2092-4. [\[Pubmed\]](#)
42. O'Connor KC, McLaughlin KA, De Jager PL, Chitnis T, Bettelli E, Xu C, et al. Self-antigen tetramers discriminate between myelin autoantibodies to native or denatured protein. *Nat Med*. 2007 Feb;13(2):211-7. [\[Pubmed\]](#)
43. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, de Haidar Jorge FM, Takahashi T, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014 Feb 11;82(6):474-81. [\[Pubmed\]](#)
44. Kim SM, Woodhall MR, Kim JS, Kim SJ, Park KS, Vincent A, et al. Antibodies to MOG in adults with inflammatory demyelinating disease of the CNS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Oct 15;2(6):e163. [\[Pubmed\]](#)
45. Redenbaugh V, Montalvo M, Sechi E, Buciu M, Fryer JP, McKeon A, et al. Diagnostic value of aquaporin-4-IgG live cell based assay in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2021 Nov 26;7(4):20552173211052656. [\[Pubmed\]](#)
46. Carnero Contentti E, López PA, Pettinicchi JP, Pappolla A, Míguez J, Patrucco L, et al. What percentage of AQP4-ab-negative NMOSD patients are MOG-ab positive? A study from the Argentinean multiple sclerosis registry (RelevarEM). *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Apr;49:102742. [\[Pubmed\]](#)
47. Spiezia AL, Carotenuto A, Iovino A, Moccia M, Gastaldi M, Iodice R, et al. AQP4-MOG Double-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Case Report with Central and Peripheral Nervous System Involvement and Review of Literature. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 23;23(23):14559. [\[Pubmed\]](#)
48. Macrini C, Gerhards R, Winklmeier S, Bergmann L, Mader S, Spadaro M, et al. Features of MOG required for recognition by patients with MOG antibody-associated disorders. *Brain*. 2021 Sep 4;144(8):2375-89. [\[Pubmed\]](#)

49. Gastaldi M, Scaranzin S, Jarius S, Wildeman B, Zardini E, Mallucci G, et al. Cell-based assays for the detection of MOG antibodies: a comparative study. *J Neurol*. 2020 Dec;267(12):3555-64. [\[PubMed\]](#)
50. Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale RC, de Seze J, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation*. 2018 May 3;15(1):134. [\[PubMed\]](#)
51. Wynford-Thomas R, Jacob A, Tomassini V. Neurological update: MOG antibody disease. *J Neurol*. 2019 May;266(5):1280-6. [\[PubMed\]](#)
52. Reindl M, Schanda K, Woodhall M, Tea F, Ramanathan S, Sagen J, et al. International multicenter examination of MOG antibody assays. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Feb 5;7(2):e674. Erratum in: *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Mar 20;7(3): [\[PubMed\]](#)
53. Mariotto S, Gajofatto A, Batzu L, Delogu R, Sechi G, Leoni S, et al. Relevance of antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in CSF of seronegative cases. *Neurology*. 2019 Nov 12;93(20):e1867-e1872. [\[PubMed\]](#)
54. Kwon YN, Kim B, Kim JS, Mo H, Choi K, Oh SI, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein-Immunoglobulin G in the CSF: Clinical Implication of Testing and Association With Disability. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Oct 28;9(1):e1095. [\[PubMed\]](#)
55. Akaishi T, Takahashi T, Misu T, Kaneko K, Takai Y, Nishiyama S, et al. Difference in the Source of Anti-AQP4-IgG and Anti-MOG-IgG Antibodies in CSF in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurology*. 2021 Jul 6;97(1):e1-e12. [\[PubMed\]](#)
56. Dalmau J, Dalakas MC, Kolson DL, Paul F, Sánchez-Valle R, Zamvil SS. N2 Year in Review. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023 Jan 3;10(1):e200076. [\[PubMed\]](#)
57. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, Kim HJ, Brilot F, Flanagan EP, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol*. 2023 Jan 24:S1474-4422(22)00431-8. Epub ahead of print. [\[PubMed\]](#)
58. Prineas JW, Kwon EE, Cho ES, Sharer LR, Barnett MH, Oleszak EL, et al. Immunopathology of secondary-progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001 Nov;50(5):646-57. [\[PubMed\]](#)
59. Dintzis HM, Dintzis RZ. Profound specific suppression by antigen of persistent IgM, IgG, and IgE antibody production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Feb 1;89(3):1113-7. [\[PubMed\]](#)
60. Villar LM, Sádaba MC, Roldán E, Masjuán J, González-Porqué P, Villarrubia N, et al. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. *J Clin Invest*. 2005 Jan;115(1):187-94. [\[PubMed\]](#)
61. Beltrán E, Hernández A, Lafuente EM, Coret F, Simó-Castelló M, Boscá I, et al. Neuronal antigens recognized by cerebrospinal fluid IgM in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2012 Jun 15;247(1-2):63-9. [\[PubMed\]](#)

62. Beltrán E, Obermeier B, Moser M, Coret F, Simó-Castelló M, Bosca I, et al. Intrathecal somatic hypermutation of IgM in multiple sclerosis and neuroinflammation. *Brain*. 2014 Oct;137(Pt 10):2703-14. [\[Pubmed\]](#)
63. Espiño M, Abaira V, Arroyo R, Bau L, Cámara C, Campos-Ruiz L, et al. Assessment of the reproducibility of oligoclonal IgM band detection for its application in daily clinical practice. *Clin Chim Acta*. 2015 Jan 1;438:67-9. [\[Pubmed\]](#)
64. Villar LM, Masjuán J, González-Porqué P, Plaza J, Sádaba MC, Roldán E, et al. Intrathecal IgM synthesis predicts the onset of new relapses and a worse disease course in MS. *Neurology*. 2002 Aug 27;59(4):555-9. [\[Pubmed\]](#)
65. Ozakbas S, Cinar BP, Özcelik P, Baser H, Kosehasanoğullari G. Intrathecal IgM index correlates with a severe disease course in multiple sclerosis: Clinical and MRI results. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017 Sep;160:27-9. [\[Pubmed\]](#)
66. Magraner MJ, Bosca I, Simó-Castelló M, García-Martí G, Alberich-Bayarri A, Coret F, et al. Brain atrophy and lesion load are related to CSF lipid-specific IgM oligoclonal bands in clinically isolated syndromes. *Neuroradiology*. 2012 Jan;54(1):5-12. [\[Pubmed\]](#)
67. Bosca I, Villar LM, Coret F, Magraner MJ, Simó-Castelló M, Álvarez-Cermeño JC, Casanova B. Response to interferon in multiple sclerosis is related to lipid-specific oligoclonal IgM bands. *Mult Scler*. 2010 Jul;16(7):810-5. [\[Pubmed\]](#)
68. Casanova B, Lacruz L, Villar ML, Domínguez JA, Gadea MC, Gascón F, et al. Different clinical response to interferon beta and glatiramer acetate related to the presence of oligoclonal IgM bands in CSF in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci*. 2018 Aug;39(8):1423-30. [\[Pubmed\]](#)
69. Alcalá Vicente C, Lacruz L, Gascón F, Carratalà S, Quintanilla-Bordás C, Sanz MT, et al. Oligoclonal M bands and cervical spinal cord lesions predict early secondary progressive multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2022 Oct 28;13:991596. [\[Pubmed\]](#)
70. Coll-Martínez C, Quintana E, Buxó M, Salavedra-Pont J, Gasull-Vicens L, Quiroga-Varela A, et al. Oligoclonal IgM bands are a promising biomarker for long-term cognitive outcomes in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Dec;68:104397. [\[Pubmed\]](#)
71. Villar LM, Costa-Frossard L, Masterman T, Fernández O, Montalbán X, Casanova B, et al. Lipid-specific immunoglobulin M bands in cerebrospinal fluid are associated with a reduced risk of developing progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with natalizumab. *Ann Neurol*. 2015 Mar;77(3):447-57. [\[Pubmed\]](#)
72. Toboso I, Tejeda-Velarde A, Álvarez-Lafuente R, Arroyo R, Hegen H, Deisenhammer F, et al. New Algorithms Improving PML Risk Stratification in MS Patients Treated With Natalizumab. *Front Neurol*. 2020 Dec 17;11:579438. [\[Pubmed\]](#)
73. Villar LM, Casanova B, Ouamara N, Comabella M, Jalili F, Leppert D, et al. Immunoglobulin M oligoclonal bands: biomarker of targetable inflammation in primary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014 Aug;76(2):231-40. [\[Pubmed\]](#)

74. Casanova B, Castillo J, Quintanilla-Bordás C, Sanz MT, Fernández-Velasco JI, Alcalá C, et al. Oligoclonal M bands unveil occult inflammation in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Dec;68:104118. [\[Pubmed\]](#)
75. Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, Di Filippo M, Parnetti L, Zetterberg H. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Aug;90(8):870-81. [\[Pubmed\]](#)
76. Nötzel M, Werder LI, Ziemssen T, Akgün K. Ella versus Simoa Serum Neurofilament Assessment to Monitor Treatment Response in Highly Active Multiple Sclerosis Patients. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 15;23(20):12361. [\[Pubmed\]](#)
77. Lee S, Plavina T, Singh CM, Xiong K, Qiu X, Rudick RA, et al. Development of a Highly Sensitive Neurofilament Light Chain Assay on an Automated Immunoassay Platform. *Front Neurol*. 2022 Jul 25;13:935382. [\[Pubmed\]](#)
78. Lambertsen KL, Soares CB, Gaist D, Nielsen HH. Neurofilaments: The C-Reactive Protein of Neurology. *Brain Sci*. 2020 Jan 18;10(1):56. [\[Pubmed\]](#)
79. Ferreira-Atuesta C, Reyes S, Giovanonni G, Gnanapavan S. The Evolution of Neurofilament Light Chain in Multiple Sclerosis. *Front Neurosci*. 2021 Apr 6;15:642384. [\[Pubmed\]](#)
80. Cantó E, Barro C, Zhao C, Caillier SJ, Michalak Z, Bove R, et al. Association Between Serum Neurofilament Light Chain Levels and Long-term Disease Course Among Patients With Multiple Sclerosis Followed up for 12 Years. *JAMA Neurol*. 2019 Nov 1;76(11):1359-66. [\[Pubmed\]](#)
81. Novakova L, Zetterberg H, Sundström P, Axelsson M, Khademi M, Gunnarsson M, et al. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein. *Neurology*. 2017 Nov 28;89(22):2230-7. [\[Pubmed\]](#)
82. Preziosa P, Rocca MA, Filippi M. Current state-of-art of the application of serum neurofilaments in multiple sclerosis diagnosis and monitoring. *Expert Rev Neurother*. 2020 Aug;20(8):747-69. [\[Pubmed\]](#)
83. Hyun JW, Kim Y, Kim G, Kim SH, Kim HJ. Longitudinal analysis of serum neurofilament light chain: a potential therapeutic monitoring biomarker for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020 May;26(6):659-67. [\[Pubmed\]](#)
84. Uher T, Schaedel S, Srpova B, Barro C, Bergsland N, Dwyer M, et al. Monitoring of radiologic disease activity by serum neurofilaments in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Apr 9;7(4):e714. Erratum in: *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Nov 25;8(1): [\[Pubmed\]](#)
85. Thebault S, Reaume M, Marrie RA, Marriott JJ, Furlan R, Laroni A, et al. High or increasing serum NfL is predictive of impending multiple sclerosis relapses. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Mar;59:103535. [\[Pubmed\]](#)

86. Fitzgerald KC, Sotirchos ES, Smith MD, Lord HN, DuVal A, Mowry EM, Calabresi PA. Contributors to Serum NfL Levels in People without Neurologic Disease. *Ann Neurol*. 2022 Oct;92(4):688-98. [\[PubMed\]](#)
87. Bridel C, Verberk IMW, Heijst JJA, Killestein J, Teunissen CE. Variations in consecutive serum neurofilament light levels in healthy controls and multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jan;47:102666. [\[PubMed\]](#)
88. Alcalá C, Cubas L, Carratalá S, Gascón F, Quintanilla-Bordás C, Gil-Perotín S, et al. NFL during acute spinal cord lesions in MS: a hurdle for the detection of inflammatory activity. *J Neurol*. 2022 Jul;269(7):3495-500. [\[PubMed\]](#)
89. Yik JT, Becquart P, Gill J, Petkau J, Traboulsee A, Carruthers R, et al. Serum neurofilament light chain correlates with myelin and axonal magnetic resonance imaging markers in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jan;57:103366. [\[PubMed\]](#)
90. Martin SJ, McGlasson S, Hunt D, Overell J. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain in multiple sclerosis and its subtypes: a meta-analysis of case-control studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Sep;90(9):1059-67. [\[PubMed\]](#)
91. Pérez-Miralles F, Prefasi D, García-Merino A, Gascón-Giménez F, Medrano N, Castillo-Villalba J, et al. CSF chitinase 3-like-1 association with disability of primary progressive MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Jul 1;7(5):e815. [\[PubMed\]](#)
92. Benkert P, Meier S, Schaedelin S, Manouchehrinia A, Yaldizli Ö, Maceski A, et al.; NfL Reference Database in the Swiss Multiple Sclerosis Cohort Study Group. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol*. 2022 Mar;21(3):246-57. [\[PubMed\]](#)
93. Johansen JS. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer. *Dan Med Bull*. 2006 May;53(2):172-209. [\[PubMed\]](#)
94. Burman J, Raininko R, Blennow K, Zetterberg H, Axelsson M, Malmeström C. YKL-40 is a CSF biomarker of intrathecal inflammation in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2016 Mar 15;292:52-7. [\[PubMed\]](#)
95. Tizaoui K, Yang JW, Lee KH, Kim JH, Kim M, Yoon S, et al. The role of YKL-40 in the pathogenesis of autoimmune diseases: a comprehensive review. *Int J Biol Sci*. 2022 May 21;18(9):3731-46. [\[PubMed\]](#)
96. Chavan V, Sabavath S, Babu CH, Boyapati L. Estimation of YKL-40 Acute-Phase Protein in Serum of Patients with Periodontal Disease and Healthy Individuals: A Clinical-Biochemical Study. *Contemp Clin Dent*. 2019 Apr-Jun;10(2):249-55. [\[PubMed\]](#)
97. Johansen JS, Baslund B, Garbarsch C, Hansen M, Stoltenberg M, Lorenzen I, Price PA. YKL-40 in giant cells and macrophages from patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1999 Dec;42(12):2624-30. [\[PubMed\]](#)

98. Hall F. YKL-40 (HCgp-39) in giant cell arteritis. *Arthritis Res Ther*. 2000;2:66778. Disponible en: [\[Enlace\]](#)
99. Kzhyshkowska J, Gratchev A, Goerdt S. Human chitinases and chitinase-like proteins as indicators for inflammation and cancer. *Biomark Insights*. 2007 May 3;2:128-46. [\[Pubmed\]](#)
100. Vos K, Steenbakkers P, Miltenburg AM, Bos E, van Den Heuvel MW, van Hogezaand RA, et al. Raised human cartilage glycoprotein-39 plasma levels in patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis*. 2000 Jul;59(7):544-8. [\[Pubmed\]](#)
101. Bonne-Barkay D, Bissel SJ, Kofler J, Starkey A, Wang G, Wiley CA. Astrocyte and macrophage regulation of YKL-40 expression and cellular response in neuroinflammation. *Brain Pathol*. 2012 Jul;22(4):530-46. [\[Pubmed\]](#)
102. Cubas-Núñez L, Gil-Perotín S, Castillo-Villalba J, López V, Solís Tarazona L, Gasqué-Rubio R, et al. Potential Role of *CHI3L1*+ Astrocytes in Progression in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Mar 3;8(3):e972. [\[Pubmed\]](#)
103. Comabella M, Fernández M, Martín R, Rivera-Vallvé S, Borrás E, Chiva C, et al. Cerebrospinal fluid chitinase 3-like 1 levels are associated with conversion to multiple sclerosis. *Brain*. 2010 Apr;133(Pt 4):1082-93. [\[Pubmed\]](#)
104. Cantó E, Tintoré M, Villar LM, Costa C, Nurtdinov R, Álvarez-Cermeño JC, et al. Chitinase 3-like 1: prognostic biomarker in clinically isolated syndromes. *Brain*. 2015 Apr;138(Pt 4):918-31. [\[Pubmed\]](#)
105. Cantó E, Reverter F, Morcillo-Suárez C, Matesanz F, Fernández O, Izquierdo G, et al. Chitinase 3-like 1 plasma levels are increased in patients with progressive forms of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Jul;18(7):983-90. [\[Pubmed\]](#)
106. Gil-Perotin S, Castillo-Villalba J, Cubas-Núñez L, Gasque R, Hervas D, Gómez-Mateu J, et al. Combined Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Chain Protein and Chitinase-3 Like-1 Levels in Defining Disease Course and Prognosis in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2019 Sep 23;10:1008. [\[Pubmed\]](#)
107. Floro S, Carandini T, Pietroboni AM, De Riz MA, Scarpini E, Galimberti D. Role of Chitinase 3-like 1 as a Biomarker in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022 May 9;9(4):e1164. [\[Pubmed\]](#)
108. Meier S, Willemse EAJ, Schaedelin S, Oechtering J, Lorscheider J, Melie-García L, et al. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein Compared With Neurofilament Light Chain as a Biomarker for Disease Progression in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2023 Feb 6. Epub ahead of print. [\[Pubmed\]](#)
109. Londoño AC, Mora CA. Role of CXCL13 in the formation of the meningeal tertiary lymphoid organ in multiple sclerosis. *F1000Res*. 2018 Apr 27;7:514. [\[Pubmed\]](#)

110. Pachner A. The Brave New World of Early Treatment of Multiple Sclerosis: Using the Molecular Biomarkers CXCL13 and Neurofilament Light to Optimize Immunotherapy. *Biomedicines*. 2022 Aug 28;10(9):2099. [\[Pubmed\]](#)
111. Lucchini M, De Arcangelis V, Piro G, Nociti V, Bianco A, De Fino C, et al. CSF CXCL13 and Chitinase 3-like-1 Levels Predict Disease Course in Relapsing Multiple Sclerosis. *Mol Neurobiol*. 2023 Jan;60(1):36-50. [\[Pubmed\]](#)
112. Mansoor SR, Ghasemi-Kasman M, Yavarpour-Bali H. The role of microRNAs in multiple sclerosis. *Int Rev Immunol*. 2022;41(2):57-71. [\[Pubmed\]](#)
113. Muñoz-San Martín M, Gómez I, Quiroga-Varela A, González-Del Río M, Robles Cedeño R, Álvarez G, et al. miRNA Signature in CSF From Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022 Dec 9;10(1):e200069. [\[Pubmed\]](#)
114. Quintana E, Ortega FJ, Robles-Cedeño R, Villar ML, Buxó M, Mercader JM, et al. miRNAs in cerebrospinal fluid identify patients with MS and specifically those with lipid-specific oligoclonal IgM bands. *Mult Scler*. 2017 Nov;23(13):1716-26. [\[Pubmed\]](#)
115. Muñoz-San Martín M, Torras S, Robles-Cedeño R, Buxó M, Gómez I, Matute-Blanch C, et al. Radiologically isolated syndrome: targeting miRNAs as prognostic biomarkers. *Epigenomics*. 2020 Dec;12(23):2065-76. [\[Pubmed\]](#)
116. Johnson BN, Mutharasan R. Biosensor-based microRNA detection: techniques, design, performance, and challenges. *Analyst*. 2014 Apr 7;139(7):1576-88. [\[Pubmed\]](#)