



Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS)

Neurofilamentos de cadena ligera sérico como biomarcador fluido para el manejo de la Esclerosis Múltiple

Respuesta rápida de evaluación de tecnologías sanitarias

Respuesta rápida de evaluación de tecnologías sanitarias elaborada por el Servicio de Evaluación y Planificación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud (SESCS) a petición de la Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud.

Fecha de solicitud de respuesta: 8 de julio de 2025.

Fecha de respuesta: 25 de julio de 2025.

Responsable y personas de contacto: Lilisbeth Perestelo-Pérez (responsable del Servicio de Evaluación y Planificación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud).

Documentalista: Estefanía Herrera Ramos.



Una Evaluación de Tecnología Sanitaria de la Cadena Ligera de Neurofilamentos como Biomarcador Fluido para el Manejo de la Esclerosis Múltiple

Resumen Ejecutivo

La esclerosis múltiple (EM) es un trastorno neurológico crónico y complejo caracterizado por una doble patología de inflamación y neurodegeneración progresiva. Durante décadas, el manejo de la EM se ha guiado por evaluaciones clínicas y resonancia magnética (RM), herramientas que, aunque valiosas, tienen limitaciones significativas para rastrear el alcance completo de la enfermedad, particularmente el insidioso daño neuroaxonal que es el principal impulsor de la discapacidad irreversible. Esto ha creado una profunda necesidad insatisfecha de un biomarcador objetivo, accesible y mínimamente invasivo capaz de cuantificar la lesión neuronal en curso, predecir el curso futuro de la enfermedad y monitorear la eficacia terapéutica.

La cadena ligera de neurofilamentos (NfL), una proteína estructural del citoesqueleto neuronal, ha surgido como el candidato más prometedor para llenar este vacío crítico. Liberada en los fluidos corporales tras el daño neuroaxonal, los niveles de NfL sirven como una medida directa de la lesión neuronal. El desarrollo de la tecnología ultrasensible de matriz de molécula única (SIMOA) ha sido la innovación fundamental, permitiendo la cuantificación fiable de las diminutas concentraciones de NfL en la sangre periférica (suero o plasma), superando así la barrera del muestreo invasivo de líquido cefalorraquídeo (LCR).

Esta evaluación de tecnología sanitaria proporciona una valoración integral de la evidencia que respalda la integración del NfL sérico (sNfL) en la ruta de atención de la EM. La validez clínica del sNfL está ahora respaldada por un vasto cuerpo de evidencia. Los niveles elevados de sNfL se correlacionan fuertemente con la actividad inflamatoria concurrente, como las recaídas clínicas y las nuevas lesiones en la RM. Más importante aún, el sNfL demuestra potentes capacidades pronósticas, con niveles elevados que predicen la atrofia cerebral futura, la acumulación de discapacidad y la conversión a EM clínicamente definida, en algunos casos años antes del inicio clínico. Además, el sNfL ha demostrado ser un valioso biomarcador farmacodinámico; sus niveles disminuyen significativamente en respuesta a terapias modificadoras de la enfermedad (TME) eficaces, proporcionando una medida objetiva del efecto del tratamiento sobre el daño neuroaxonal.

A pesar de esta evidencia convincente, deben superarse obstáculos significativos y bien definidos antes de que el sNfL pueda integrarse sin problemas en la práctica clínica rutinaria. Los desafíos más críticos son analíticos e interpretativos. Existe una necesidad urgente de



estandarizar las metodologías de ensayo y el manejo de muestras preanalíticas para garantizar que los resultados sean comparables entre diferentes laboratorios y plataformas. El establecimiento de bases de datos normativas grandes y robustas de niveles de sNfL de individuos sanos, estratificadas por factores de confusión clave como la edad y el índice de masa corporal (IMC), es un prerrequisito absoluto para la interpretación precisa de los resultados de un paciente individual. Finalmente, se requieren algoritmos clínicos claros y basados en la evidencia y recursos educativos para guiar a los médicos y pacientes en el uso e interpretación apropiados de los datos de sNfL dentro de un marco de evaluación multimodal que incluye hallazgos clínicos y de RM.

Este informe concluye que el sNfL no es simplemente una mejora incremental, sino una tecnología transformadora con el potencial de cambiar el paradigma del manejo de la EM hacia un modelo más personalizado, predictivo y proactivo. Su verdadero valor no reside en reemplazar las herramientas existentes, sino en complementarlas, proporcionando una medida dinámica y longitudinal de la salud neuroaxonal. Para realizar este potencial, se requiere un esfuerzo concertado de todas las partes interesadas. Esta evaluación proporciona recomendaciones estratégicas para los responsables políticos, pagadores, laboratorios de diagnóstico, socios de la industria, médicos y organismos de investigación para construir colaborativamente la infraestructura necesaria —protocolos de estandarización, bases de datos normativas y guías clínicas— para facilitar la adopción responsable y efectiva del sNfL en el estándar de atención para las personas que viven con EM.

Introducción: El Paisaje en Evolución del Manejo de la Esclerosis Múltiple

La Carga Patofisiológica y Económica de la Esclerosis Múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica y autoinmune del sistema nervioso central (SNC) definida por una compleja interacción de inflamación y neurodegeneración.[1, 2] La enfermedad se manifiesta típicamente en adultos jóvenes, más comúnmente entre los 20 y 40 años, y sigue un curso de por vida de acumulación de discapacidad neurológica.[3, 4] La patología subyacente implica una respuesta inmune aberrante dirigida contra la mielina, la vaina protectora que rodea las fibras nerviosas, lo que lleva a la desmielinización y al daño posterior de los propios axones.[4, 5]

Una característica definitoria de la EM es su profunda heterogeneidad. La enfermedad se presenta con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, trayectorias de progresión y respuestas a la terapia, lo que hace que el manejo del paciente sea excepcionalmente desafiante.[6, 7] Históricamente, la EM se conceptualizó principalmente como un trastorno



inflamatorio, caracterizado por ataques focales o recaídas. Sin embargo, la comprensión moderna reconoce una doble patología donde los procesos inflamatorios coexisten con un componente neurodegenerativo progresivo e insidioso desde las primeras etapas de la enfermedad.[5, 6] Es este elemento neurodegenerativo —la pérdida progresiva de axones— lo que ahora se entiende como el principal correlato patológico de la discapacidad irreversible, el deterioro cognitivo y la atrofia cerebral.[1] Los estudios han demostrado que las personas con EM pueden experimentar una reducción de hasta el 60% en los axones en varios niveles espinales, una pérdida que contribuye directamente a la acumulación de déficits neurológicos permanentes.[1]

Esta condición crónica y debilitante impone una carga considerable a los pacientes, sus familias, los sistemas de salud y la sociedad en general. Los desafíos económicos son sustanciales, derivados del alto costo de las terapias modificadoras de la enfermedad (TME), las frecuentes consultas médicas, los procedimientos de diagnóstico y los significativos costos indirectos asociados con la pérdida de productividad y la necesidad de cuidados a largo plazo.[8, 9] La naturaleza impredecible de la enfermedad añade una carga psicológica y emocional significativa, disminuyendo aún más la calidad de vida de los más de dos millones de personas afectadas en todo el mundo.[10]

La Necesidad Insatisfecha: Limitaciones de los Paradigmas de Monitoreo Actuales

El estándar de atención actual para diagnosticar y monitorear la EM se basa en una combinación de exámenes neurológicos, escalas de discapacidad clínica y resonancia magnética (RM) del cerebro y la médula espinal.[1, 6] Si bien estas herramientas han sido la base del manejo de la EM durante décadas, sus limitaciones son cada vez más evidentes y representan una necesidad insatisfecha significativa en el campo.[6, 11]

Las evaluaciones clínicas, como la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS), son valiosas pero sufren de una alta variabilidad entre evaluadores y a menudo son insensibles a cambios sutiles pero significativos en la condición de un paciente, particularmente en dominios no ambulatorios como la cognición y la función de las extremidades superiores. Crucialmente, los cambios en las puntuaciones clínicas a menudo se retrasan considerablemente con respecto a los procesos patológicos subyacentes, lo que significa que ya puede haber ocurrido un daño neuroaxonal significativo e irreversible para cuando un cambio es clínicamente detectable.[1]

La RM ha revolucionado la atención de la EM al permitir a los médicos visualizar lesiones inflamatorias focales en el SNC. Es esencial para el diagnóstico y se utiliza para monitorear



nuevas lesiones o el agrandamiento de lesiones ponderadas en T2 y lesiones que realzan con gadolinio (Gd+), que son marcadores de inflamación aguda y ruptura de la barrera hematoencefálica.[12, 13] Sin embargo, la RM no está exenta de sus propias limitaciones. Es costosa, puede ser una carga para los pacientes y su disponibilidad es limitada en muchas partes del mundo.[6, 12] Más fundamentalmente, la RM tiene una sensibilidad limitada para detectar la inflamación difusa y "latente" y la neurodegeneración lenta que ocurre en la materia blanca y gris de apariencia normal, que son impulsores clave de la discapacidad progresiva.[6] Esto contribuye a la bien documentada "paradoja clínico-radiológica", donde la carga de lesiones observadas en la RM a menudo se correlaciona pobremente con el estado clínico real y el nivel de discapacidad de un paciente.[1]

La evolución en la comprensión de la patología de la EM —de una enfermedad impulsada únicamente por "brotes" inflamatorios a una con una "inundación lenta" neurodegenerativa coexistente e implacable— es la fuerza principal que impulsa la búsqueda de mejores herramientas de monitoreo. Si bien la RM es muy adecuada para detectar los eventos inflamatorios focales, es menos hábil para cuantificar la lesión neuroaxonal difusa y continua que finalmente dicta los resultados a largo plazo. La constatación de que los pacientes continúan acumulando discapacidad incluso en ausencia de recaídas clínicas o nuevas lesiones en la RM, un fenómeno denominado progresión independiente de la actividad de recaída (PIRA), ha puesto de manifiesto esta brecha con cruda claridad.[14] Esto ha creado una necesidad crítica insatisfecha de un biomarcador fluido objetivo, cuantificable y de fácil acceso que pueda medir directamente el daño neuroaxonal en tiempo real. Dicha herramienta podría proporcionar información pronóstica invaluable, permitir la detección temprana de una respuesta subóptima al tratamiento y facilitar un enfoque más personalizado y proactivo para manejar esta compleja enfermedad.[6, 11]

La Tecnología: Cadena Ligera de Neurofilamentos y su Cuantificación

La Base Biológica de NfL como Biomarcador

Los neurofilamentos son proteínas específicas de las neuronas que forman un componente principal del citoesqueleto neuronal, proporcionando soporte estructural y determinando el diámetro de los axones.[5, 15, 16] Son heteropolímeros compuestos por tres subunidades primarias, clasificadas por su peso molecular: cadena ligera de neurofilamentos (NfL), cadena media de neurofilamentos (NfM) y cadena pesada de neurofilamentos (NfH).[2, 5] De estas, la NfL es la más abundante y ha sido la más estudiada como biomarcador.[15]



Cuando las neuronas o sus axones se dañan o degeneran debido a cualquier proceso patológico —ya sea inflamatorio, neurodegenerativo, traumático o isquémico— sus componentes estructurales, incluidos los neurofilamentos, se liberan al espacio extracelular circundante.[2, 16] Desde allí, se difunden al líquido cefalorraquídeo (LCR) y, en concentraciones mucho más bajas, pasan posteriormente al torrente sanguíneo periférico.[10, 17, 18] Esta cascada biológica forma el principio fundamental de la NfL como biomarcador fluido: su concentración en el LCR y la sangre sirve como una medida directa y cuantitativa de la tasa de lesión neuroaxonal en curso.[19]

Es fundamental reconocer que este proceso no es específico de la esclerosis múltiple. Se han reportado niveles elevados de NfL en una amplia gama de trastornos neurológicos, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la demencia frontotemporal, la lesión cerebral traumática y el accidente cerebrovascular.[17, 18, 20] Por lo tanto, la NfL no puede usarse como una prueba de diagnóstico independiente para la EM. Su valor radica en su capacidad para cuantificar el grado de daño neuroaxonal dentro del contexto de un diagnóstico de EM establecido, sirviendo como un marcador dinámico de la actividad y progresión de la enfermedad.[21]

Evolución Tecnológica de los Ensayos de NfL

El surgimiento clínico del NfL sérico es tanto una historia de innovación tecnológica como de descubrimiento biológico. Si bien el potencial de la NfL como biomarcador fue reconocido durante años en el LCR, su traducción a una herramienta clínica de rutina se vio fundamentalmente limitada por las limitaciones de las tecnologías de medición existentes y la naturaleza invasiva de las punciones lumbares.

Los ensayos de primera generación, como el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) y los métodos de electroquimioluminiscencia (ECL), poseían suficiente sensibilidad para cuantificar las concentraciones relativamente altas de NfL encontradas en el LCR.[5, 15] Sin embargo, cuando se aplicaron a muestras de sangre (suero o plasma), donde las concentraciones de NfL son aproximadamente 40 veces más bajas, estos ensayos encontraron un "efecto suelo". Simplemente no eran lo suficientemente sensibles para detectar y cuantificar de manera fiable los niveles muy bajos de NfL presentes en la sangre de muchos individuos, lo que limitó severamente su utilidad clínica para el monitoreo longitudinal.[10, 15] Las punciones lumbares repetidas y rutinarias son imprácticas e inaceptables para los pacientes para el monitoreo frecuente que requiere una enfermedad crónica como la EM, creando un techo rígido en la aplicación clínica de la NfL en LCR.[10, 22]



El avance fundamental llegó con el desarrollo y la validación de una tecnología ultrasensible conocida como Matriz de Molécula Única, o SIMOA.[15, 23] Esta tecnología de inmunoensayo digital es capaz de atrapar y detectar moléculas de proteína individuales, reduciendo el límite de detección al rango de femtogramos por mililitro (fg/mL).[1] SIMOA es aproximadamente 125 veces más sensible que el ELISA convencional, un salto tecnológico que finalmente permitió la cuantificación precisa, fiable y reproducible de las bajas concentraciones de picogramos por mililitro (pg/mL) de NfL que se encuentran típicamente en la sangre.[1]

Este avance tecnológico, comercializado por empresas como Quanterix, resolvió eficazmente el problema analítico que había frenado el campo. Transformó el sNfL de una curiosidad de investigación en una herramienta clínicamente traducible, desatando un torrente de investigaciones y estudios clínicos que han validado su utilidad en la EM. Posteriormente, otras importantes empresas de diagnóstico, como Siemens Healthineers y Roche Diagnostics, han desarrollado o están desarrollando sus propios ensayos de alta sensibilidad, allanando aún más el camino para una adopción clínica generalizada.[15, 24] La propuesta de valor del sNfL está, por lo tanto, inextricablemente ligada a la disponibilidad y el rendimiento de estas plataformas de ensayo ultrasensibles específicas.

Tabla 1: Comparación de las Tecnologías de Medición de la Cadena Ligera de Neurofilamentos (NfL)

Tecnología	Principio del Método	Tipo de Muestra Principal	Sensibilidad (Límite de Detección)	Utilidad Clínica para sNfL en EM	Proveedores Comerciales Clave
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; detección	LCR	Baja (rango ng/mL)	Limitada al LCR; sensibilidad insuficiente	UmanDiagnostics



	colorimétrica de la unión antígeno-anticuerpo.			nte para la mayoría de las muestras de sangre ("efecto suelo").	
ECL	Electroquimioluminiscencia; emisión de luz por reacción electroquímica de anticuerpos marcados.	LCR, Sangre	Moderada (rango bajo pg/mL)	Más sensible que ELISA pero aún no suficiente para detectar las concentraciones más bajas en sangre.	Meso Scale Diagnostics
SIMOA	Matriz de Molécula Única; inmunoensayo digital que atrapa moléculas individuales en	Sangre (Suero/ Plasma) , LCR	Muy Alta (rango fg/mL a bajo pg/mL)	Estándar de oro para la cuantificación de sNfL; permite una	Quanterix, Siemens Healthineers, Roche Diagnostics



	pocillos de tamaño femtolitro para su detección.			medición fiable y reproducible en sangre para uso clínico y de investigación.	
--	--	--	--	---	--

Datos compilados de las fuentes.[1, 5, 10, 15, 23, 24]

Correlación de NfL en LCR y Suero

Un requisito fundamental para usar un biomarcador basado en sangre como sustituto de un proceso del SNC es una fuerte correlación entre su concentración en la sangre y en el LCR. Un extenso cuerpo de investigación ha establecido firmemente esta relación para la NfL.[6, 15] Múltiples estudios han demostrado una alta correlación entre los niveles de NfL medidos en muestras pareadas de LCR y suero de los mismos individuos con EM.[17, 25]

Los coeficientes de correlación (r) reportados son consistentemente fuertes, a menudo oscilando entre $r=0.62$ y hasta $r=0.88$. [15, 25] Esta robusta asociación proporciona la justificación biológica y clínica para usar un análisis de sangre periférica mínimamente invasivo para inferir el grado de lesión neuroaxonal en curso dentro del SNC, obviando así la necesidad de punciones lumbares más invasivas, costosas y menos frecuentemente toleradas.[1, 8, 17]

Sin embargo, es importante señalar que la correlación, aunque fuerte, no es perfecta. Existe cierta variabilidad entre los estudios, y algunos informes han encontrado una correlación más débil, particularmente en cohortes de pacientes con EM progresiva ($r=0.52$ en un estudio).[15] Esto sugiere que si bien el NfL sérico es un proxy fiable del NfL en LCR en la mayoría de las situaciones, puede haber factores fisiológicos sutiles que influyen en el



transporte de NfL desde el LCR a la sangre que aún no se comprenden completamente, especialmente en diferentes etapas de la enfermedad o subgrupos de pacientes.[17, 26] A pesar de este matiz, la fuerza general de la correlación es suficiente para respaldar el desarrollo clínico y el uso de sNfL como un biomarcador clave para el manejo de la EM.

Evaluación de la Validez y Utilidad Clínica

El valor clínico de un biomarcador se determina por su capacidad para proporcionar información significativa sobre el diagnóstico, pronóstico o respuesta a la terapia de un paciente. Para el NfL sérico en la esclerosis múltiple, la evidencia de su validez y utilidad clínica es extensa y convincente, abarcando sus roles como marcador de actividad aguda, predictor de resultados a largo plazo y herramienta para monitorear los efectos del tratamiento.

Correlación con Marcadores Establecidos de Actividad de la Enfermedad

Una aplicación principal de un biomarcador dinámico es rastrear la actividad de la enfermedad en curso. Los niveles de NfL sérico demuestran una fuerte asociación con los marcadores clínicos y radiológicos establecidos de inflamación aguda en la EM.

Actividad en RM: Las correlaciones más fuertes se observan con lesiones inflamatorias activas en la RM. La presencia de lesiones nuevas o en crecimiento ponderadas en T2, y particularmente nuevas lesiones que realzan con gadolinio (Gd+), se asocia con un aumento significativo y medible en los niveles de sNfL.[6, 13, 16, 17] Esto refleja el daño neuroaxonal agudo que ocurre dentro de estos sitios inflamatorios focales. Sin embargo, un examen crítico de la dinámica temporal revela una tensión importante en su utilidad. Si bien la especificidad de sNfL para las lesiones activas es alta —lo que significa que un nivel elevado de sNfL es un fuerte indicador de actividad inflamatoria subyacente— su sensibilidad es relativamente baja.[12, 27] Los estudios han demostrado que la mayoría de los pacientes con nuevas lesiones Gd+ pueden no tener una elevación correspondiente de sNfL por encima de un umbral predefinido.[12] Además, el aumento de sNfL a menudo se retrasa con respecto a la aparición de la lesión Gd+ en la RM en un período de uno a dos meses.[12, 27] Este desfase temporal y la modesta sensibilidad significan que sNfL no puede reemplazar actualmente a la RM para la detección inmediata y en tiempo real de nuevas lesiones inflamatorias.

Recaídas Clínicas: De acuerdo con su vínculo con la actividad inflamatoria en la RM, se ha demostrado que los niveles de sNfL aumentan durante y en las semanas posteriores a una



recaída clínica.[7, 17, 28] Este pico refleja el estallido de lesión neuroaxonal asociado con el evento clínico agudo. Se han desarrollado modelos para ayudar a los médicos y pacientes a visualizar esta dinámica, como comparar una recaída con buena recuperación con un "incendio" que causa un pico temporal en sNfL que posteriormente vuelve a niveles cercanos a la línea de base.[7, 28]

Valor Pronóstico para la Progresión de la Enfermedad

Quizás la aplicación más poderosa y transformadora de sNfL es su capacidad para predecir el curso futuro de la enfermedad. Esta capacidad pronóstica ofrece a los médicos una ventana al riesgo futuro de un paciente, permitiendo una estratificación de riesgos y una planificación del tratamiento más personalizadas.

Enfermedad Preclínica y Temprana: Evidencia notable de estudios de cohortes longitudinales ha revelado que el daño neuroaxonal comienza mucho antes del inicio clínico de la EM. En un estudio histórico de personal militar de EE. UU., se encontró que los niveles de sNfL estaban elevados hasta seis años antes del primer diagnóstico clínico, lo que indica una larga fase prodrómica de patología subclínica.[6, 17] En individuos que han experimentado un primer evento desmielinizante (Síndrome Clínico Aislado, SCA) o que tienen lesiones similares a la EM en la RM sin síntomas clínicos (Síndrome Radiológico Aislado, SRA), un nivel elevado de sNfL es un fuerte predictor de un mayor riesgo de conversión a EM clínicamente definida.[17, 18, 29]

Discapacidad y Atrofia a Largo Plazo: El poder pronóstico de sNfL se extiende mucho más allá en el curso de la enfermedad. Numerosos estudios a gran escala y a largo plazo han demostrado consistentemente que un nivel más alto de sNfL al inicio es un predictor robusto de peores resultados a largo plazo. Esto incluye una acumulación más rápida de discapacidad irreversible, medida por la EDSS, y una mayor tasa de pérdida de volumen cerebral y de la médula espinal (atrofia) durante períodos de seguimiento de 5, 10 e incluso 15 años.[30, 31, 32] Esta capacidad para predecir la neurodegeneración futura es una fortaleza central del biomarcador y proporciona información que no está fácilmente disponible solo con las evaluaciones clínicas o de RM iniciales.

Predicción de Eventos de Empeoramiento: Análisis más recientes y granulares han demostrado que los niveles de sNfL comienzan a aumentar en uno o dos años *antes* de un episodio de empeoramiento confirmado de la discapacidad (CDW), incluido el empeoramiento que ocurre independientemente de cualquier recaída clínica.[14] Este hallazgo es de profunda importancia, ya que sugiere que existe una ventana biológica medible de escalada



de la lesión neuroaxonal que precede al deterioro clínicamente aparente. Esto puede proporcionar una oportunidad crucial para que los médicos intervengan de manera proactiva para prevenir o mitigar la progresión de la discapacidad futura.

Papel en el Monitoreo de la Respuesta Terapéutica

La capacidad de medir objetivamente el efecto de un fármaco sobre la patología subyacente de una enfermedad es un objetivo clave del desarrollo de biomarcadores. El NfL sérico ha surgido como un biomarcador farmacodinámico muy valioso para evaluar la eficacia de las TME en la EM.

Respuesta a las TME: Un hallazgo consistente en numerosos ensayos clínicos y estudios del mundo real es que las TME eficaces conducen a una reducción significativa en los niveles de sNfL.[24, 28, 32] Esta reducción se observa típicamente dentro de los 6 a 12 meses posteriores al inicio del tratamiento y es más pronunciada con terapias de alta eficacia.[30, 32, 33] Esto demuestra que estas terapias están mitigando con éxito el daño neuroaxonal en curso que impulsa la enfermedad. Una reducción en los niveles de sNfL después de iniciar el tratamiento se asocia con mejores resultados clínicos y de RM a largo plazo, incluyendo menos atrofia cerebral y progresión de la discapacidad en años posteriores.[30]

Identificación de Respuesta Subóptima: El corolario de esto es que los niveles de sNfL persistentemente elevados o en aumento en un paciente en terapia pueden ser una señal crítica de una respuesta subóptima al tratamiento.[24] Esta progresión "silenciosa", donde el daño neuroaxonal continúa a pesar del tratamiento y en ausencia de actividad clínica o de RM manifiesta, es un desafío importante en el manejo de la EM. El monitoreo regular de sNfL podría proporcionar una señal de advertencia temprana de que un tratamiento está fallando, lo que provocaría una discusión más oportuna sobre la escalada a una terapia más efectiva antes de que se acumule una discapacidad irreversible.[24, 30, 34] Algunas cohortes clínicas pioneras ya han comenzado a explorar algoritmos de tratamiento guiados por NfL, donde los niveles elevados de NfL, incluso como único indicador de actividad, pueden desencadenar un cambio en la estrategia de manejo.[11, 34]

Aplicación a través de los Fenotipos de EM

La interpretación y utilidad de sNfL pueden diferir a lo largo del espectro clínico de la EM, reflejando el equilibrio cambiante de la patología inflamatoria y neurodegenerativa.

EM Remitente-Recurrente (EMRR): En la EMRR, que se caracteriza por períodos de ataques inflamatorios agudos, los niveles de sNfL tienden a fluctuar. Los picos en sNfL son



impulsados principalmente por la lesión neuroaxonal focal que ocurre durante las recaídas y la formación de nuevas lesiones en la RM.[24, 30] En este contexto, sNfL sirve como un marcador dinámico de la actividad inflamatoria de la enfermedad.

EM Progresiva (EMP): En las formas progresivas de la EM (EM Secundaria Progresiva y EM Primaria Progresiva), la patología está dominada por una neuroinflamación más difusa y "latente" y una neurodegeneración constante e insidiosa, a menudo independiente de las recaídas agudas. En estos pacientes, los niveles de sNfL pueden estar crónica y establemente elevados, reflejando esta "inundación lenta" de pérdida neuroaxonal continua.[7, 28] Críticamente, en un paciente por lo demás clínica y radiológicamente estable con EM progresiva, un nivel elevado de sNfL puede ser la *única* evidencia objetiva de patología activa y en curso de la enfermedad.[11] Esto convierte a sNfL en una herramienta potencialmente invaluable para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de terapias dirigidas a la progresión de la enfermedad y para monitorear la eficacia de dichos tratamientos.

La evidencia respalda firmemente una visión matizada de la utilidad clínica de sNfL. No es un simple reemplazo de la RM basado en sangre en el contexto del manejo agudo de la enfermedad. El desfase temporal y la menor sensibilidad para nuevas lesiones significan que la RM sigue siendo el estándar de oro para responder a la pregunta inmediata: "¿Hay una nueva lesión inflamatoria en este momento?". En cambio, el valor verdadero y transformador de sNfL radica en su papel como herramienta de monitoreo, pronóstica y longitudinal. Proporciona una trayectoria personalizada de la salud neuroaxonal subyacente de un paciente, respondiendo a la pregunta más estratégica: "¿Cuál es la tasa de daño neuronal a largo plazo de este paciente y su terapia actual lo está controlando eficazmente?". Esto replantea su propuesta de valor de una tecnología de reemplazo a una herramienta poderosa y complementaria que proporciona una ventana dinámica al componente neurodegenerativo de la patología de la EM.

Tabla 2: Resumen de la Evidencia de la Correlación del NfL Sérico (sNfL) con Resultados Clave de la EM

Aplicación Clínica / Parámetro	Nivel de Evidencia	Hallazgos Clave y Advertencias
-----------------------------------	-----------------------	--------------------------------



Correlación con Actividad en RM		
<i>Lesiones que Realzan con Gadolinio (Gd+)</i>	+++	Los niveles de sNfL aumentan significativamente con las lesiones Gd+. La especificidad es alta, pero la sensibilidad es baja, y el pico de sNfL a menudo se retrasa 1-2 meses con respecto a la detección por RM. Un sNfL normal no descarta lesiones activas.[12, 17, 27]
<i>Nuevas Lesiones T2</i>	++	La aparición y el número de nuevas lesiones T2 se asocian con un aumento de los niveles de sNfL, aunque la correlación es generalmente más débil que con las lesiones Gd+.[17, 30]
Correlación con Actividad Clínica		
<i>Recaídas Actuales/Recientes</i>	+++	Los niveles de sNfL alcanzan su punto máximo durante y después de las recaídas clínicas, reflejando fuertemente el daño neuroaxonal agudo. Los niveles se normalizan a medida que la recaída se resuelve.[7, 17, 28]
Valor Pronóstico		



<i>Conversión de SRA/SCA a EM</i>	+++	Un sNfL elevado en Síndromes Radiológicos o Clínicos Aislados es un fuerte predictor de un mayor riesgo y una conversión más rápida a EM clínicamente definida.[17, 18, 29]
<i>Recaídas Futuras (1-3 años)</i>	+++	Los niveles altos de sNfL se asocian consistentemente con un mayor riesgo de recaídas clínicas en los siguientes 1-3 años.[17, 30]
<i>Atrofia Cerebral y Medular Futura</i>	++	Los niveles altos de sNfL son predictivos de mayores tasas de pérdida de volumen cerebral y medular futuras a nivel de grupo durante 2-5 años.[17, 30]
<i>Progresión de la Discapacidad a Largo Plazo (EDSS)</i>	++	Los niveles altos de sNfL al inicio predicen un mayor riesgo de empeoramiento de la discapacidad a largo plazo (p. ej., alcanzar EDSS ≥ 4 o ≥ 6) durante 5-15 años. Los niveles de NfL también aumentan 1-2 años <i>antes</i> de que se detecte clínicamente el empeoramiento confirmado de la discapacidad.[14, 30, 32]
Monitoreo de la Respuesta Terapéutica		
<i>Reducción con TME</i>	+++	Las TME eficaces, particularmente las terapias de alta eficacia, conducen a una



		reducción significativa de los niveles de sNfL, generalmente dentro de 6-12 meses, lo que indica una reducción del daño neuroaxonal en curso.[24, 28, 30, 32, 35]
<i>Identificación de Respuesta Subóptima</i>	++	Los niveles de sNfL persistentemente altos o en aumento en un paciente tratado se asocian con peores resultados clínicos y de RM futuros y pueden indicar una respuesta subóptima a la TME actual.[24, 30, 34]

Escala de nivel de evidencia: +++ (Alta: Evidencia consistente de múltiples estudios de alta calidad), ++ (Moderada: Evidencia generalmente consistente pero con algunos resultados contradictorios o necesidad de más estudios a gran escala), + (Baja: Evidencia limitada o inconsistente). Evidencia compilada de las fuentes.[7, 12, 14, 17, 18, 24, 27, 28, 29, 30, 32, 34, 35]

Análisis Económico y Evaluación de Valor

La integración de una nueva tecnología en la práctica clínica requiere una evaluación exhaustiva de sus implicaciones económicas, incluyendo su costo, costo-efectividad y asequibilidad para el sistema de salud. Si bien las evaluaciones económicas cuantitativas y formales de la prueba de sNfL en la EM aún están surgiendo, se puede construir un caso cualitativo y conceptual sólido para su valor a partir de la evidencia disponible.

Consideraciones de Costo y Costo-Efectividad

El costo directo del ensayo de sNfL en sí mismo se considera relativamente bajo, particularmente cuando se ve en el contexto del costo general de la atención de la EM.[9, 36] Sin embargo, el valor económico de sNfL no se deriva de ser una prueba barata, sino de su potencial para impulsar una toma de decisiones clínicas más eficiente y efectiva, influyendo así en el uso de recursos mucho más caros.



El principal argumento económico para sNfL se centra en su capacidad para optimizar el uso de las TME, que representan el mayor componente de los costos médicos directos en la EM.[3] El costo anual de las TME de alta eficacia puede ser sustancial. Un desafío clave para los médicos y los sistemas de salud es garantizar que estas costosas terapias se utilicen de manera efectiva. Al proporcionar una señal temprana y objetiva de la respuesta o el fracaso del tratamiento, la prueba de sNfL tiene el potencial de generar un valor significativo. Identificar a un paciente con una respuesta subóptima meses o incluso años antes de lo que sería posible con las medidas clínicas o de RM solas permite un cambio más rápido a una terapia potencialmente más efectiva.[9] Esta estrategia podría evitar el gasto desperdiciado en un medicamento ineficaz y, lo que es más importante, podría reducir los inmensos costos directos e indirectos a largo plazo asociados con la acumulación de discapacidad irreversible que habría ocurrido durante ese período de tratamiento subóptimo.[9]

Además, si bien sNfL no es un sustituto directo de la RM, su uso regular podría conducir a una aplicación más racional y dirigida de las imágenes.[27] Por ejemplo, un paciente con niveles de sNfL consistentemente bajos y estables podría requerir un monitoreo de RM de rutina menos frecuente, mientras que un paciente con niveles de sNfL en aumento podría ser priorizado para una exploración más temprana para investigar actividad subclínica. Este potencial para estratificar la intensidad del monitoreo podría conducir a ahorros de costos posteriores.[9] Por lo tanto, la costo-efectividad de sNfL debe verse a través de una lente estratégica, donde una pequeña inversión en el monitoreo regular de biomarcadores permite decisiones de mayor valor con respecto a los presupuestos multimillonarios de TME y los profundos costos sociales a largo plazo de la discapacidad.

Asequibilidad a Nivel de Sistema e Impacto Presupuestario

La principal barrera para la adopción generalizada de la prueba de sNfL desde la perspectiva del sistema de salud es la inversión de capital inicial requerida para adquirir las plataformas de ensayo ultrasensibles necesarias, como un instrumento SIMOA.[9, 36] Esto requiere financiamiento inicial y planificación para los servicios de laboratorio.

Sin embargo, una vez que esta infraestructura está en su lugar, el costo marginal por prueba es relativamente bajo. El procedimiento para el paciente —una extracción de sangre periférica estándar— es mínimamente invasivo, seguro y se integra sin problemas en los flujos de trabajo clínicos existentes, ya que los pacientes con EM suelen someterse a análisis de sangre regulares para el monitoreo de seguridad de sus TME.[9] En un análisis formal realizado con expertos en España, el consenso fue que su sistema nacional de salud estaba



listo y era capaz de introducir la cuantificación de sNfL en la práctica clínica diaria, siendo el principal desafío la configuración inicial y el establecimiento de rutinas de laboratorio.[9, 36] Esto sugiere que la implementación es factible para los sistemas de salud con buenos recursos, y el impacto presupuestario continuo después de la inversión inicial probablemente sea manejable y potencialmente compensado por las eficiencias que crea a posteriori.

Un Marco para la Evaluación de Valor: El AMCD Español

Para formalizar la evaluación de valor más allá del simple costo, se realizó un análisis de decisión multicriterio (AMCD) en España, proporcionando un valioso estudio de caso para otros sistemas de salud.[9] El estudio utilizó el marco EVIDEM, que evalúa una tecnología a través de una gama de criterios, incluyendo la gravedad de la enfermedad, las necesidades no satisfechas, la eficacia y seguridad clínica, el impacto económico y factores contextuales como la preparación del sistema.[9]

El panel de expertos en este análisis concluyó que la medición de NfL en sangre representa una "opción de alto valor" para el manejo de la EM en España.[9] El biomarcador obtuvo una puntuación particularmente alta en su efectividad para determinar la respuesta al tratamiento, su excelente perfil de seguridad y su capacidad para abordar la significativa necesidad no satisfecha de mejores herramientas de monitoreo. Los participantes consideraron que sNfL podría conducir a una reducción en el uso de pruebas costosas como la RM y proporcionar ahorros de costos al evitar tratamientos ineficaces y sus consecuencias a largo plazo.[9] Este análisis estructurado demuestra que cuando se ve a través de una lente holística que incorpora la necesidad clínica y el potencial de optimización del sistema, la contribución de valor general de sNfL se percibe como muy alta. Este AMCD proporciona una plantilla útil para que otros sistemas de salud y pagadores realicen sus propias evaluaciones de valor integrales de esta tecnología transformadora.

Barreras para la Implementación y Vías hacia la Integración Clínica

A pesar del inmenso potencial clínico del NfL sérico, su viaje desde un prometedor biomarcador de investigación hasta una herramienta de rutina en la práctica clínica se ve obstaculizado por varias barreras bien definidas, aunque superables. Estos desafíos son principalmente analíticos, interpretativos y organizacionales. Abordarlos sistemáticamente es el siguiente paso crítico para desbloquear el valor total de sNfL para los pacientes con EM.

Desafíos Analíticos: La Necesidad de Estandarización



La barrera más significativa y citada con frecuencia para la adopción clínica generalizada es la falta de estandarización analítica.[22, 37] Para que los resultados de sNfL sean significativos y comparables entre diferentes hospitales, regiones y ensayos clínicos, es esencial un marco sólido para la estandarización.

Estandarización de Ensayos: Varias plataformas comerciales diferentes están ahora disponibles para la medición de sNfL de alta sensibilidad. Si bien las plataformas individuales muestran una buena consistencia interna, puede haber diferencias sistemáticas en los valores absolutos que reportan.[15] La armonización de los resultados a través de estas plataformas mediante el uso de materiales de referencia certificados y estudios de validación cruzada es un prerequisite crítico para el desarrollo de guías de práctica clínica universales.[22, 37] Sin ella, un valor de "15 pg/mL" podría significar cosas diferentes dependiendo del laboratorio y el ensayo utilizado.

Procedimientos Estandarizados: La consistencia en los resultados también depende de la estandarización de la fase preanalítica de la prueba. Se necesita un consenso sobre las mejores prácticas para la recolección de muestras (p. ej., tipo de tubo de recolección de sangre), el procesamiento (p. ej., tiempo desde la extracción hasta la centrifugación) y el almacenamiento a largo plazo, ya que estas variables pueden introducir ruido y variabilidad en las mediciones.[37]

Bases de Datos Normativas: Quizás la pieza de infraestructura faltante más crucial es una base de datos normativa a gran escala y representativa a nivel mundial de valores de sNfL de miles de individuos sanos.[37] Dicha base de datos es esencial para comprender la distribución de los niveles "normales" de sNfL y cómo están influenciados por variables biológicas clave. Esto permitiría la conversión del valor bruto de sNfL de un paciente en una métrica más significativa clínicamente y ajustada al contexto, como un percentil o una puntuación Z, que compara el nivel del individuo con el de sus pares sanos de la misma edad e IMC.[14, 38]

Desafíos de Interpretación Clínica: De Grupos a Individuos

Traducir las robustas asociaciones observadas en la investigación a nivel de grupo en decisiones procesables para un paciente individual presenta un segundo desafío importante. Esto requiere tener en cuenta los factores de confusión y definir qué constituye un resultado clínicamente significativo.



Factores de Confusión: El nivel de sNfL de un individuo está influenciado por factores distintos a la actividad de su enfermedad de EM. La edad es el factor de confusión más poderoso; los niveles de sNfL aumentan natural y progresivamente con la edad en todos los individuos.[37, 38] Otros factores significativos incluyen el índice de masa corporal (IMC), donde un IMC más alto se asocia con niveles más bajos de sNfL (probablemente debido a un efecto de dilución), y la función renal alterada, que puede reducir el aclaramiento de NfL y elevar artificialmente los niveles.[26, 30] Además, cualquier condición concurrente que cause lesión neuronal, como un traumatismo craneal reciente, un accidente cerebrovascular u otra enfermedad neurodegenerativa, también aumentará el sNfL, lo que subraya su naturaleza no específica.[17, 18] Los médicos deben considerar esta constelación completa de factores al interpretar un resultado.

Definición de "Patológico" y "Cambio Clínicamente Significativo": Un obstáculo clave para la práctica rutinaria es la falta de valores de corte universalmente aceptados y validados que definan un nivel de sNfL "alto" o "patológico", o qué magnitud de cambio a lo largo del tiempo es clínicamente significativa para un individuo.[6, 22, 37] Debido a la influencia de los factores de confusión, un único valor absoluto es a menudo menos informativo que la tendencia longitudinal. El verdadero poder clínico de sNfL puede residir en el monitoreo de la trayectoria personal de un individuo a lo largo del tiempo —estableciendo su línea de base única y rastreando las desviaciones de la misma— en lugar de depender de un umbral único y de talla única.[20, 30]

La implementación exitosa de sNfL requerirá, por lo tanto, un cambio de paradigma en la interpretación clínica, pasando de un simple resultado binario "normal vs. anormal" a la interpretación de una tendencia dinámica dentro de un contexto personalizado. Esto necesita la creación de todo un ecosistema interpretativo, no solo una prueba de laboratorio. El "producto" que se evalúa es el ensayo *más* la base de datos normativa *más* los modelos estadísticos para el cálculo de la puntuación Z *más* las plataformas de historia clínica electrónica capaces de rastrear y visualizar estas tendencias longitudinales. Los sistemas de salud y los proveedores de diagnóstico deben invertir en este ecosistema completo para ofrecer información clínicamente procesable.

Tabla 3: Factores de Confusión Clave en la Interpretación del NfL Sérico (sNfL)



Factor de Confusión	Efecto Típico en el Nivel de sNfL	Mecanismo / Consideración Clínica	Fuentes de Evidencia Clave
Edad	Aumenta	El factor de confusión más fuerte conocido. Refleja cambios relacionados con la edad en el sistema nervioso y el recambio neuronal. La interpretación requiere rangos de referencia ajustados por edad o puntuaciones Z.	[30, 37, 39]
Índice de Masa Corporal (IMC)	Disminuye con un IMC más alto	Probablemente un efecto de hemodilución; la misma cantidad de NfL liberada se diluye en un mayor volumen de sangre. Los resultados pueden necesitar ser ajustados por IMC.	[30, 37]
Insuficiencia Renal	Aumenta	La reducción del aclaramiento de NfL de la sangre por los riñones puede llevar	[26]



		a niveles artificialmente elevados. Se debe considerar la función renal.	
Lesión Cerebral Aguda	Aumenta	La lesión cerebral traumática (LCT), la conmoción cerebral o el accidente cerebrovascular causan un daño neuroaxonal agudo y un pico transitorio, a menudo grande, en sNfL. El historial reciente de traumatismo craneal es crítico.	[16, 17, 18]
Otras Enfermedades Neurológicas	Aumenta	Las condiciones comórbidas neurodegenerativas (p. ej., ELA, Alzheimer) o inflamatorias (p. ej., polineuropatía) contribuirán al nivel total de sNfL, complicando la interpretación.	[17, 18]



Inflamación/Infección Sistémica	Puede Aumentar	Una enfermedad sistémica grave puede tener efectos en el SNC y estrés neuronal, elevando potencialmente los niveles de sNfL.	[30]
--	----------------	--	------

Vías Organizacionales y Educativas

Finalmente, una integración exitosa requiere cambios prácticos a nivel organizacional.

Preparación del Laboratorio: Los sistemas de salud y los hospitales deben tomar la decisión de invertir en la tecnología de ensayo ultrasensible requerida y dedicar los recursos para establecer y validar la prueba dentro de sus laboratorios.[9]

Algoritmos Clínicos: Para garantizar un uso apropiado y consistente, las sociedades profesionales y las organizaciones de atención médica deben desarrollar algoritmos clínicos claros y basados en la evidencia.[17, 18] Estas guías deben especificar en qué escenarios clínicos se recomienda la prueba de sNfL (p. ej., en el momento del diagnóstico, anualmente, al considerar un cambio de tratamiento), cómo interpretar los resultados junto con los datos clínicos y de RM, y qué acciones considerar en función de los hallazgos.[40]

Educación: La educación generalizada tanto para los médicos como para los pacientes es primordial. Los neurólogos deben ser capacitados sobre los matices de la interpretación de sNfL, incluyendo sus fortalezas, limitaciones y el impacto de los factores de confusión. Los pacientes necesitan entender qué mide la prueba y qué no, para facilitar una toma de decisiones compartida y significativa. Herramientas conceptuales simples, como el "Modelo Neurofundacional" propuesto que compara el daño neuronal con un incendio forestal (recaída) o una inundación lenta (progresión), pueden ser invaluable para comunicar la relevancia de la dinámica de sNfL a los pacientes de una manera comprensible.[7, 28]

Panorama Actual de Guías y Consenso

La rápida aparición de evidencia para sNfL ha llevado a las principales organizaciones neurológicas y consorcios internacionales a convocar paneles de expertos para evaluar su



papel en la EM. Si bien ninguna guía de práctica clínica única y universalmente adoptada exige actualmente su uso, se está formando un consenso fuerte y claro en torno a su potencial, los próximos pasos necesarios para la validación y los principios para su uso responsable mientras tanto. Estos esfuerzos de creación de consenso no emiten mandatos rígidos, sino que definen colectivamente una vía cuidadosa y basada en la evidencia hacia la implementación clínica completa.

Consorcio de Centros de Esclerosis Múltiple (CMSC): El CMSC ha estado a la vanguardia del desarrollo de orientación práctica para los médicos. A través de una serie de conferencias de consenso con expertos internacionales, han publicado una "Guía de Mejores Prácticas sobre el Uso de Biomarcadores de Neurofilamentos en la EM".[13] Esta guía, actualizada en enero de 2024, recomienda que sNfL se puede utilizar como un complemento a las evaluaciones clínicas y de RM para monitorear la actividad subclínica de la enfermedad, predecir el riesgo de recaída y rastrear la respuesta a las TME, principalmente en las formas recurrentes de EM.[13, 30] Los documentos del CMSC enfatizan que sNfL no reemplaza a la RM, sino que proporciona información complementaria. Proporcionan recomendaciones prácticas sobre la interpretación de los cambios desde la línea de base y destacan las brechas de investigación clave que deben abordarse, como el establecimiento de puntos de corte definitivos.[30]

Alianza Internacional de EM Progresiva: Reconociendo que la EM progresiva presenta desafíos únicos, la Alianza Internacional de EM Progresiva convocó a su propio panel de expertos para considerar específicamente la utilidad de sNfL como biomarcador para las formas progresivas de la enfermedad.[37] Su informe de 2020 concluyó que si bien sNfL es un marcador plausible y medible de neurodegeneración en la EM progresiva, su validación para este propósito es incompleta.[37] El enfoque principal del panel fue definir una agenda de investigación para llenar las brechas de conocimiento clave antes de que sNfL pudiera usarse con confianza como una medida de resultado en ensayos clínicos para la EM progresiva. Identificaron la necesidad crítica de la estandarización de ensayos, la creación de una base de datos normativa integral y una comprensión más profunda de cómo los niveles de sNfL están influenciados por la inflamación focal frente a la progresión insidiosa como las más altas prioridades de investigación.[37]

Academia Europea de Neurología (EAN) y Academia Americana de Neurología (AAN): Si bien no se identificaron declaraciones de posición formales de la EAN o la AAN sobre el uso específico de NfL en la EM en los materiales revisados, el tema es un foco principal de investigación y discusión dentro de estos importantes organismos profesionales.



Numerosos estudios sobre NfL se presentan en el congreso anual de la EAN, lo que refleja una investigación activa por parte de la comunidad neurológica europea sobre su papel en el diagnóstico, el pronóstico y la guía de las decisiones de tratamiento.[33, 34] La AAN ha emitido declaraciones de posición generales sobre el uso de terapias y diagnósticos emergentes con evidencia limitada, enfatizando la importancia de la toma de decisiones compartida entre pacientes y médicos basada en una revisión cuidadosa de todos los datos disponibles.[41] Esto proporciona un marco general sobre cómo se abordaría una nueva tecnología como sNfL.

El resultado colectivo de estas organizaciones revela una alineación notable. No actúan en conflicto, sino que trabajan en conjunto para construir el "andamiaje" para futuras guías más prescriptivas. El consenso actual no se basa en un conjunto de reglas finales para el uso, sino en el *proceso* requerido para generar la evidencia necesaria para crear esas reglas. Han emitido efectivamente una "solicitud de evidencia" coordinada y global a investigadores, financiadores y la industria, delineando claramente las prioridades: estandarización, datos normativos y validación prospectiva de estrategias de tratamiento guiadas por NfL.

Tabla 4: Resumen de Recomendaciones de los Principales Consorcios Clínicos y de Investigación

Organización / Consorcio	Publicación/ Declaración Clave	Uso Clínico Recomendado	Barreras Clave Identificadas	Principales Recomendaciones de Investigación
Consorcio de Centros de Esclerosis Múltiple (CMSC)	Guía de Mejores Prácticas sobre el Uso de sNfL en el Manejo	Como complemento a los datos clínicos/	Falta de puntos de corte establecidos; influencia	Desarrollar mejores puntos de corte; realizar estudios a



	de la EM (2024) [13, 30]	RM para monitor ear la actividad subclínica, predecir el riesgo de recaída y rastrear la respuesta a las TME, principalmente en la EM recurrente.	de factores de confusión (edad, IMC); necesidad de educación para médicos/pacientes.	gran escala para construir bases de datos de referencia; evaluar la variación biológica en pacientes estables.
Alianza Internacional de EM Progresiva	Informe del Panel de Expertos sobre NfL como Biomarcador para la EM Progresiva (2020) [37]	Aún no se recomienda para uso clínico de rutina en la EM progresiva;	Falta de estandarización de ensayos; ausencia de una base de datos normativa ; contribuci	Estandarizar la recolección de muestras y los métodos de ensayo; crear una gran base de datos



		enfoque en la validación para su uso como medida de resultado en ensayos clínicos.	ón poco clara de la inflamación vs. progresión a los niveles de NfL.	normativa; analizar datos de ensayos legados para aclarar el valor predictivo y la respuesta a la terapia.
Academia Europea de Neurología (EAN)	(Sin declaración de posición formal)	La investigación presentada en los congresos de la EAN explora el uso en el diagnóstico (diferenciando SCA/EM), el pronóstico y la	Fisiopatología subyacente reflejada por NfL poco clara; necesidad de probar que la terapia guiada por NfL mejora los resultados.	Mayor investigación sobre la correlación con medidas clínicas y resultados a largo plazo, particularmente en la EM progresiva.



		guía de las decisiones de TME en cohortes del mundo real.		
--	--	---	--	--

Evidencia compilada de las fuentes.[13, 30, 34, 37]

Síntesis y Recomendaciones Estratégicas

La aparición del neurofilamento de cadena ligera sérico como biomarcador fluido representa un momento decisivo en el manejo de la esclerosis múltiple. La evidencia evaluada en este informe demuestra que sNfL ha superado el ámbito de la investigación y ahora es una herramienta clínicamente validada con el potencial de remodelar fundamentalmente el paradigma de atención de la EM. Su capacidad para proporcionar una medida objetiva y longitudinal de la lesión neuroaxonal —el sustrato patológico de la discapacidad permanente— llena un vacío crítico dejado por los métodos de monitoreo tradicionales. La poderosa información pronóstica que proporciona y su utilidad para rastrear la respuesta terapéutica posicionan a sNfL como una tecnología fundamental para permitir un enfoque más personalizado, predictivo y proactivo de la atención al paciente.

Sin embargo, su inmenso potencial se ve actualmente frenado por un conjunto de obstáculos de implementación bien definidos y significativos. El camino hacia la integración clínica rutinaria no es automático; requiere un esfuerzo deliberado, coordinado y de múltiples partes interesadas para construir la infraestructura fundamental necesaria para su uso responsable y efectivo. Los desafíos de la estandarización analítica, la interpretación clínica frente a los factores de confusión y la necesidad de datos normativos robustos no son triviales. Deben abordarse sistemáticamente para garantizar que esta poderosa herramienta se utilice de manera segura y proporcione el máximo valor a los pacientes y los sistemas de salud.



Basado en esta evaluación integral, se proponen las siguientes recomendaciones estratégicas para facilitar la traducción de sNfL de un biomarcador validado a una herramienta estándar de atención para el manejo de la esclerosis múltiple.

Para Responsables Políticos y Pagadores:

1. **Desarrollar un Marco de Reembolso Basado en el Valor:** Establecer políticas de reembolso para la prueba de sNfL que reconozcan su valor indirecto y a largo plazo. La evaluación debe mirar más allá del costo por prueba y considerar su potencial para optimizar el uso de TME de alto costo, reducir la frecuencia de procedimientos de monitoreo más caros como la RM y mitigar los profundos costos sociales y de atención médica a largo plazo asociados con la progresión de la discapacidad.
2. **Apoyar la Creación de Bases de Datos Normativas Nacionales:** Financiar o incentivar iniciativas nacionales e internacionales para construir bases de datos normativas grandes, diversas y robustas para sNfL. Esta es la pieza de infraestructura más crítica necesaria para permitir una interpretación personalizada y ajustada al riesgo de los niveles de sNfL y es un bien público que beneficiará a todas las partes interesadas.

Para Laboratorios de Diagnóstico e Industria:

1. **Priorizar la Estandarización y Armonización:** Colaborar activamente a través de consorcios profesionales para desarrollar y adoptar estándares universales para los ensayos de sNfL, incluyendo materiales de referencia certificados y protocolos de validación entre plataformas. Esto es esencial para garantizar que los resultados sean comparables y clínicamente intercambiables, independientemente de dónde se realice una prueba.
2. **Construir el Ecosistema Interpretativo:** El "producto" no es solo el ensayo, sino la visión clínica que genera. Invertir en el desarrollo e integración del software y las herramientas de apoyo a la decisión necesarios que puedan calcular automáticamente las puntuaciones Z ajustadas por edad e IMC, rastrear tendencias longitudinales y presentar esta información a los médicos en un formato intuitivo y procesable dentro de la historia clínica electrónica.

Para Médicos y Sociedades Profesionales (p. ej., AAN, EAN, CMSC):

1. **Desarrollar y Difundir Guías de Práctica Clínica Dinámicas:** Continuar liderando el esfuerzo en la creación y actualización regular de guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Estas guías deben proporcionar algoritmos claros y procesables sobre cuándo realizar la prueba, cómo interpretar los resultados en un contexto multimodal y qué acciones clínicas considerar.
2. **Liderar la Educación de Médicos y Pacientes:** Desarrollar y promover programas educativos integrales tanto para los proveedores de atención médica como para las personas con EM. Estos programas deben comunicar claramente las fortalezas y limitaciones de sNfL, la importancia del monitoreo longitudinal y la influencia de los factores de confusión para fomentar un uso apropiado y facilitar una toma de decisiones compartida e informada.



Para Organismos de Investigación y Agencias de Financiación:

1. **Financiar Estudios de Validación Prospectiva:** Priorizar la financiación de ensayos controlados aleatorizados y prospectivos diseñados específicamente para evaluar la utilidad clínica y la costo-efectividad de los algoritmos de tratamiento guiados por sNfL. La pregunta clave a responder es si tomar decisiones de tratamiento basadas en las tendencias de sNfL conduce a mejores resultados a largo plazo para los pacientes en comparación con el estándar de atención actual.
2. **Centrarse en Cuestiones Científicas No Resueltas:** Apoyar la investigación destinada a establecer definitivamente umbrales para un cambio clínicamente significativo en pacientes individuales. Una mayor investigación sobre la biología de NfL en el contexto de PIRA y la inflamación "latente" es crucial para optimizar su uso en la EM progresiva y para desarrollar terapias que se dirijan a estos procesos insidiosos de la enfermedad.