



RESUMEN **Neuro** **SUMMIT** 2025

BIOMARCADORES

UN PASO MÁS HACIA
LA MEDICINA PERSONALIZADA



INFORME ELABORADO POR:
Dr. José Manuel García Domínguez





01 | INTRODUCCIÓN



Neurosummit 2025 puso en valor la importancia de establecer **sinergias** entre los diferentes agentes implicados en el abordaje de la Esclerosis Múltiple (EM) y el Trastorno del Espectro de la Neuromielitis Óptica (NMOSD) para avanzar hacia una medicina de precisión, destacando el papel crucial de una colaboración entre instituciones para facilitar el acceso a las nuevas tecnologías, así como la introducción y el uso de estos biomarcadores en la práctica clínica.



La reunión se configuró en torno a dos mesas de debate y dos ponencias científicas con una bienvenida institucional previa a cargo de Eva Ortega-Paíno, **Secretaria de Investigación del Ministerio de Innovación, Universidades y Ciencia**, quién enfatizó la necesidad de crear redes para avanzar en la medicina de precisión.

RESUMEN Neuro SUMMIT 2025





02 | PRIMERA MESA DE DEBATE

La primera mesa de debate estuvo integrada por el Dr. José Meca (Coordinador de la Unidad de Esclerosis Múltiple-CSUR, Hospital Virgen de la Arrixaca), la Dra. Virginia Meca (Coordinadora del Centro de EM, Hospital de La Princesa), el Dr. Manuel Comabella (Jefe del laboratorio de Neuroinmunología Clínica de la Fundació Institut de Recerca del Hospital Vall d'Hebron) y la Dra. Pilar Díaz (Jefa de Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Nuestra Señora de la Candelaria).

En ella se discutió sobre el impacto de los biomarcadores en EM y NMOSD, centrando la conversación sobre el uso de las determinaciones de neurofilamentos en suero (sNfLs) en la práctica clínica.

Algunos de los aspectos más destacados en esta mesa fueron:

- ✓ Actualmente se percibe disparidad en el acceso y uso de los neurofilamentos entre los neurólogos.
- ✓ En algunos centros, su uso está limitado a proyectos de investigación, mientras que, en algunos pocos centros se utilizan ya en la toma de decisión.
- ✓ En este sentido, se habló de cómo los sNfLs pueden “completar el puzzle” en la evaluación de los pacientes con EM, especialmente en 5 escenarios: **Síndrome radiológico aislado,¹⁻³ terapias de reconstitución inmune,^{1,4} pacientes en terapias de alta eficacia,⁴ seguimiento tras interrupción de tratamiento,^{1,5-7} como complemento en pacientes con una alta carga lesional donde es difícil diferenciar si existen o no nuevas lesiones.^{1,5}**

Impacto sNfLs en EM y NMOSD⁸

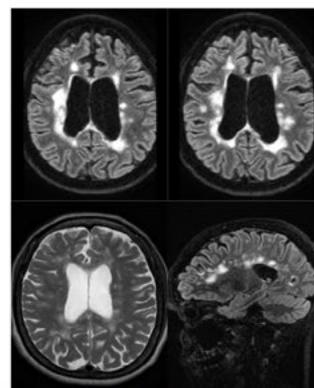
RIS¹⁻³

- Decisión terapéutica
- Monitorización

TRIS-Inducción^{1,4}

- Monitorización
- Decisión de retratamiento

RM-carga lesional^{1,5}



Dr. José Meca

H. Univ. Virgen de la Arrixaca,
Murcia

Alta eficacia⁴

- Plataforma Neuromarker

Interrupción TME^{1,5-7}

- Desescalado
- Efectos adversos
- Secuenciación
- Embarazo

EM: esclerosis múltiple; **NMOSD:** trastorno del espectro de neuromielitis óptica; **RIS:** síndrome radiológicamente aislado; **RM:** resonancia magnética; **sNfLs:** neurofilamentos séricos; **TME:** tratamiento modificador de la enfermedad; **TRIS:** terapia de reconstrucción inmunológica selectiva.





- ✓ Se estableció que los sNfLs representan un cambio de paradigma en la toma de decisiones y el manejo multidisciplinar del paciente. Sin embargo, existen dudas sobre los puntos de corte de normalidad y cuándo introducir decisiones terapéuticas a partir de los resultados.
- ✓ En cuanto a las técnicas de medición, los expertos consideraron a la **plataforma de inmunoensayo ultrasensible**, como la más adecuada, para la determinación de sNfLs, aunque otras plataformas pueden también ser útiles para centros sin acceso a esta tecnología. En todo caso se recalcó la importancia de tener valores contrastados y de referencia para cada una de las técnicas disponibles.
- ✓ Se identificaron barreras para la introducción de los sNfLs, de tipo burocrático, de financiación o incluso de conocimiento en su uso. Se destacó, sin embargo, que tenerlos disponibles en la consulta permite observar cómo se relacionan con actividad clínica y subclínica y permite avanzar en el conocimiento sobre su manejo.
- ✓ En esta línea se destacó el esfuerzo realizado para el acceso a los neurofilamentos con el programa de **Roche**.
- ✓ Se discutió la periodicidad recomendada para las determinaciones de sNfLs, sugiriéndose **cada 3 o 6 meses**, aunque no hubo consenso definitivo.
- ✓ Igualmente, se establece la necesidad de tener guías de uso o documentos de consenso tanto internacionales como nacionales para intentar homogeneizar su uso.

CONCLUSIÓN

En las conclusiones se recalcó como los biomarcadores (NfLs) ayudarán a cambiar el paradigma en la toma de decisiones, al completar el puzzle del paciente e introducir mejoras en los resultados en salud. Además, identificaron como próximos pasos la elaboración de una guía de consenso, protocolo de determinación y actuación una vez los NfLs estén disponibles.

“**Estamos en un punto de inflexión entre: que quede un largo camino por recorrer, o que se haga camino al andar.**”

Dr. José Manuel García Domínguez





03 | SEGUNDA MESA DE DEBATE

En una segunda mesa de debate se discutió sobre los biomarcadores como herramienta de sostenibilidad. Estuvo integrada por el Dr. Alfredo Rodríguez-Antigüedad (Jefe de Servicio de Neurología, Hospital de Cruces), la Dra. María Isidoro (Jefa de Servicio de Análisis Clínicos / Bioquímica, Complejo Asistencial de Salamanca), el Dr. Alberto Jiménez (Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Virgen de las Nieves) y Federico Plaza (Director de Corporate Affairs de Roche Farma España), reflejando así los diferentes escalones jerárquicos para la introducción de los biomarcadores en el Sistema Nacional de Salud.

Algunos de los aspectos más destacados en esta mesa fueron:

- ✓ Se abordó la temática del acceso y la equidad, subrayando la importancia de contar con datos científicos sólidos que respalden la introducción de biomarcadores, siendo los ensayos clínicos la mejor manera de tener estos datos, pero también nutriéndose de experiencia observacional.
- ✓ Se comentó que esta integración de los biomarcadores en la práctica asistencial debe ser un proceso bidireccional en el que la evidencia científica sólida justifica la entrada del biomarcador, pero también la experiencia de uso, al generar nuevo conocimiento por sí mismo, puede ser tenido en cuenta como un valor que justifique la introducción del biomarcador en la cartera de servicios.
- ✓ En todo caso se destacó la importancia de generar consensos y guías para facilitar la introducción y comprensión de los biomarcadores por parte de las autoridades sanitarias.

CONCLUSIONES

En las conclusiones de esta segunda mesa se estableció que los sNfLs podían ser el “telescopio” que nos permiten mirar dentro del cerebro, lo cual nos permite una ventana de oportunidad para poder tratar mejor a nuestros pacientes.

Igualmente subrayaron la relevancia de establecer procesos y alineamientos claros que permitan la implementación equitativa y efectiva de los biomarcadores en el Sistema de Salud.

“ Los biomarcadores son el presente y los movilizados estamos en la sala, somos cada uno de nosotros. ”

D. Federico Plaza

■ sNfLs: neurofilamentos séricos.



04 | PRIMERA PONENCIA

En la primera ponencia sobre neurofilamentos, el Dr. Enric Monreal (Neurólogo, Hospital Ramón y Cajal) y el Dr. Mark Freedman (Director de la Unidad de Investigación de Esclerosis Múltiple, Universidad de Ottawa) discutieron cómo pasar de la teoría a un uso en la práctica clínica:

Por un lado, el Dr. Monreal:

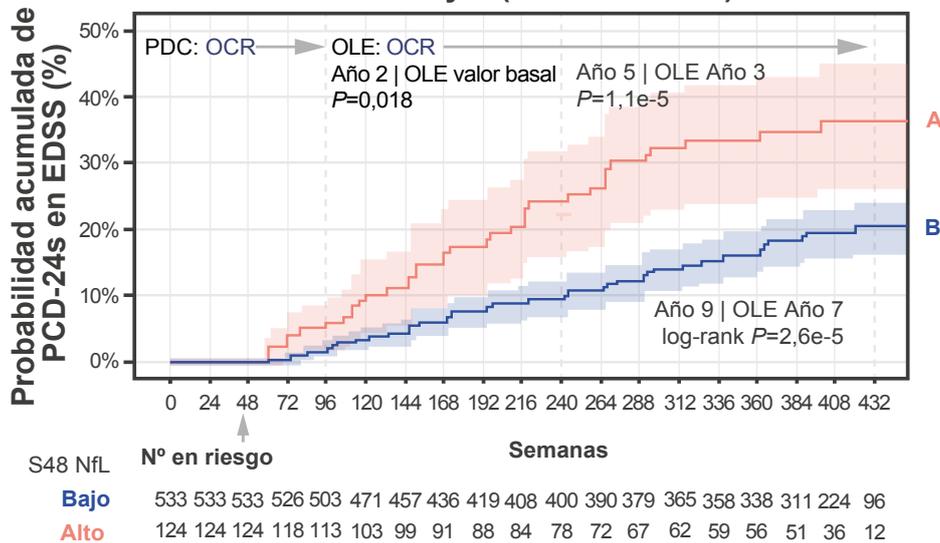
- ✓ Indicó que los sNfLs en EM son un indicador de inflamación, a diferencia de otros trastornos neurológicos en los que podría ser más indicativo de neurodegeneración.⁹
- ✓ Sugirió una futura utilidad en EM y NMOSD, similar al uso que actualmente ya tienen otros biomarcadores usados en Medicina o Neurología, como, a modo de ejemplo, la creatinquinasa en trastornos neuromusculares.
- ✓ Planteó la integración de los sNfLs dentro de un nuevo objetivo de NEDA para la evaluación regular de la enfermedad.¹⁰
- ✓ Resaltó su accesibilidad en comparación con otras tecnologías tales como las técnicas de imagen avanzadas.
- ✓ Coincidió con otros ponentes de la jornada en algunos de los escenarios de uso, como en síndrome radiológico aislado, terapias a pulsos y situaciones especiales como discontinuación de tratamiento, embarazo y otras.¹⁰
- ✓ En términos de pronóstico, presentó a partir de su artículo publicado en *JAMA Neurology*,¹¹ como **cada aumento de unidad de neurofilamentos se asociaba con un incremento en RAW y en PIRA inflamatorio.**
- ✓ Igualmente mostró a partir de los estudios OPERA/ORATORIO de ocrelizumab, como un **nivel alto de sNfLs se asocia con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad a largo plazo (figura 1).**¹²



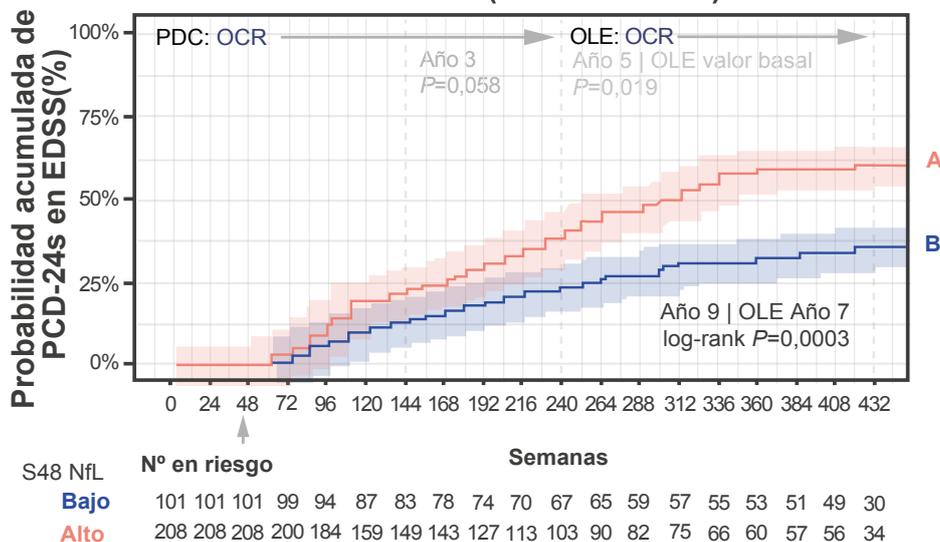


El impacto de no suprimir la inflamación

OPERA I y II (brazo de OCR)



ORATORIO (brazo de OCR)



Adaptada de Bar-Or A, et al. eBioMed. 2023.¹²

Figura 1. Relación entre el NfL en sangre en la semana 48 (no ajustado) y el riesgo de PCD posterior a las 24 semanas en personas con EMR y EMPP que recibían tratamiento con ocrelizumab. El NfL alto o bajo se determinó utilizando sNfLs por encima o por debajo de 10,6 pg/mL en OPERA I y II, y sNfLs por encima o por debajo de 7,5 pg/mL en ORATORIO. La EDSS de comparación fue el valor basal cuando no se produjo ningún evento de PCD antes de la medición de NfL o un valor de EDSS rebasado cuando se produjo un evento de PCD antes de la medición de NfL. Las diferencias entre los grupos de NfL alta frente a los de NfL baja en cuanto al riesgo de PCD se evaluaron mediante una prueba de rangos logarítmicos.¹²

A: alto; **B:** bajo; **EDSS:** escala expandida del estado de discapacidad; **EMPP:** esclerosis múltiple primaria progresiva; **EMR:** esclerosis múltiple recurrente; **NfL:** neurofilamentos; **OCR:** ocrelizumab; **OLE:** (período de) extensión abierta; **PCD:** progresión confirmada de la discapacidad; **PCD-24s:** progresión confirmada de la discapacidad a las 24 semanas; **PDC:** período doble ciego; **S:** semana.

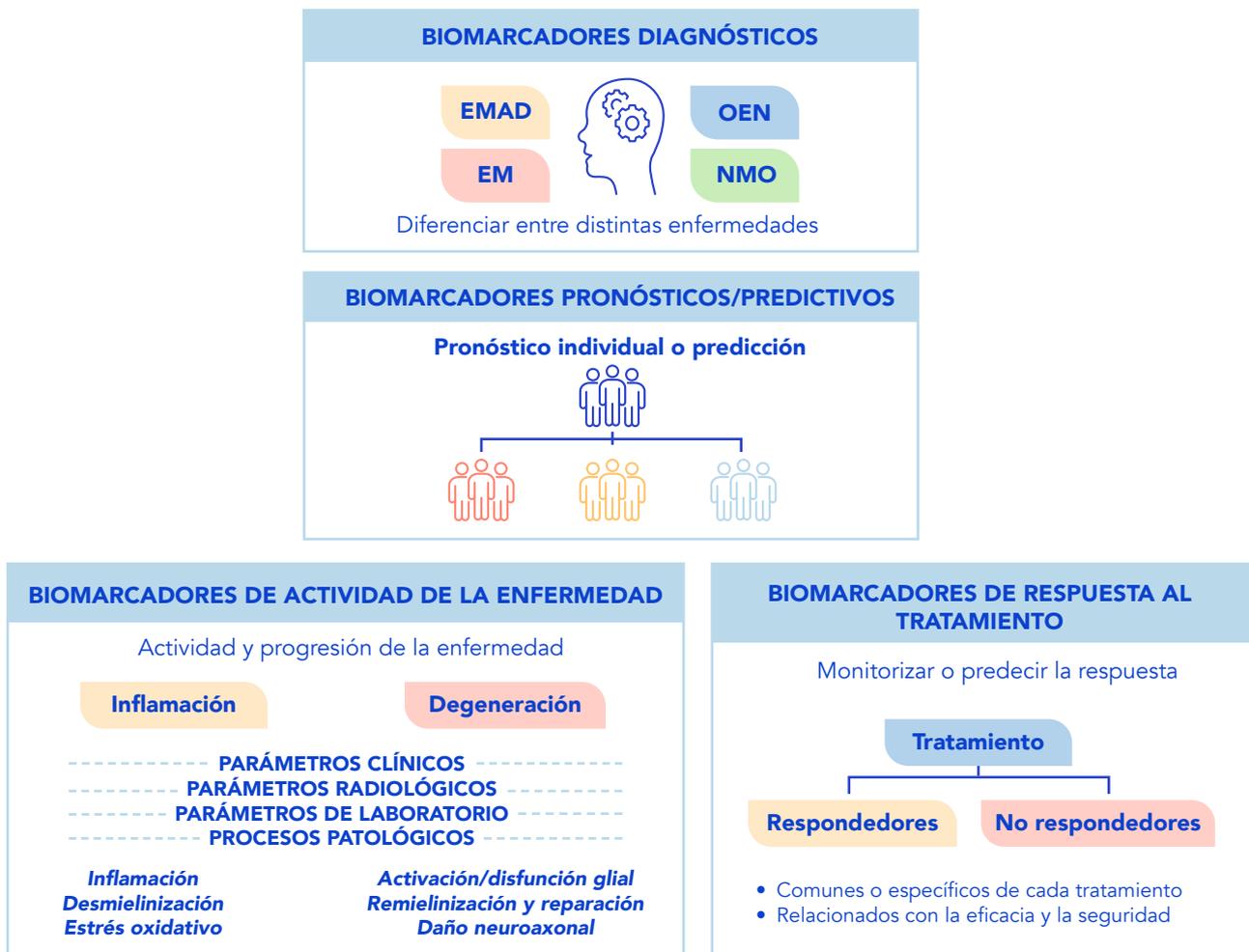




■ Por su parte, el Dr. Freedman:

- ✓ Nos planteó qué herramientas tenemos hoy en día para saber si el fármaco está funcionando (**figura 2**).¹³

Diferentes tipos de biomarcadores en la esclerosis múltiple



Adaptada de Ziemssen T, et al. J Neuroinflammation. 2019.¹³

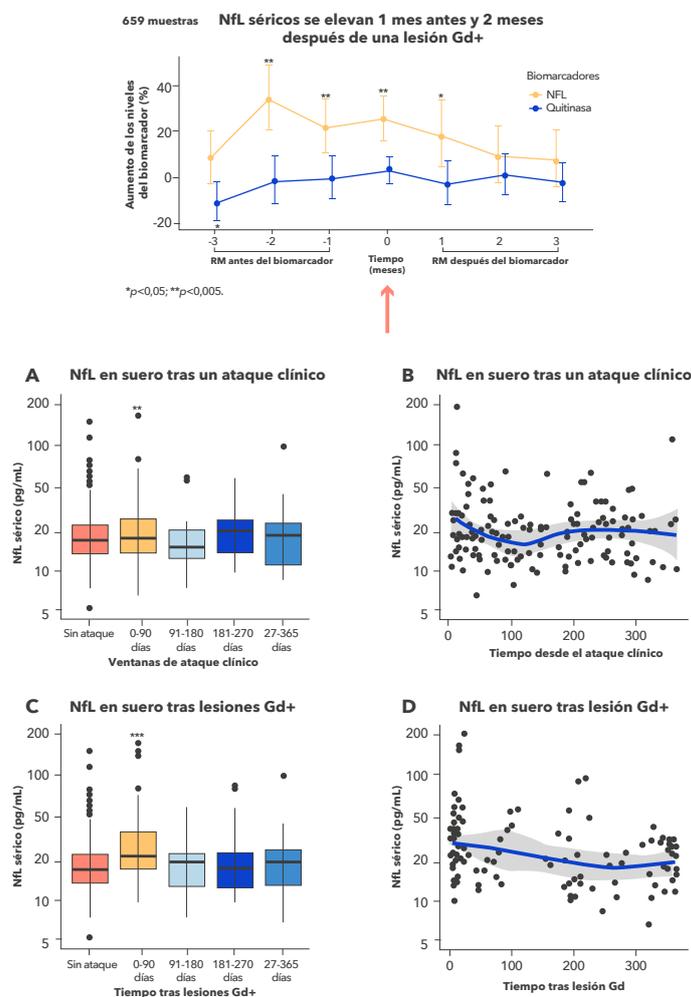
Figura 2. Diferentes tipos de biomarcadores en la esclerosis múltiple: Los **biomarcadores diagnósticos** se utilizan para confirmar el diagnóstico de EM. Una prueba utilizada para diagnosticar una enfermedad suele medir un tipo de biomarcador llamado «sustituto». Los biomarcadores diagnósticos pueden facilitar una detección más temprana de un trastorno que la que puede lograrse con otros enfoques. Un **biomarcador pronóstico** ayuda a indicar cómo puede evolucionar una enfermedad en un individuo cuando ya se ha **diagnosticado** un trastorno. La presencia o ausencia de un marcador pronóstico puede ser útil para la selección de pacientes para el tratamiento, pero no predice directamente la respuesta a un tratamiento. En cambio, el **biomarcador predictivo** ayuda a determinar qué pacientes tienen más probabilidades de beneficiarse de una opción de tratamiento específica. El diagnóstico predictivo puede proporcionar información sobre la probabilidad de que un tratamiento funcione en un paciente concreto o sobre la probabilidad de que ese tratamiento cause un efecto secundario no deseado. Para el pronóstico y la predicción, los **biomarcadores de actividad** de la enfermedad comprenden biomarcadores para medir los componentes inflamatorios y/o neurodegenerativos de la enfermedad. Para el tratamiento personalizado de la EM, los **biomarcadores de respuesta** al tratamiento podrían ser útiles para diferenciar a los pacientes en cuanto a sus resultados relacionados con la eficacia y los efectos secundarios (respondedores y no respondedores al tratamiento, así como pacientes con y sin reacciones adversas al fármaco). Además, estos marcadores de respuesta al tratamiento podrían aplicarse a todos los tratamientos o ser específicos solo para un tratamiento concreto.¹³





- ✓ Destacó que los sNFLs pueden ser útiles para evaluar el riesgo basal de los pacientes, monitorizar la eficacia del tratamiento y predecir actividad. En esta línea mostró cómo se han asociado a una predicción de la aparición de lesiones nuevas y captantes de gadolinio en resonancia magnética⁵ y también de brotes.¹⁴
- ✓ Comentó cómo en casos en los que se observaron retrospectivamente lesiones captantes en pacientes que habían presentado previamente valores de sNFLs elevados, fue posible ver cambios precoces en la sustancia blanca de apariencia normal en la que posteriormente apareció la lesión (**figura 3**).¹⁴

Elevaciones de sNFLs en relación con la formación de lesiones Gd+ (con o sin recaída)



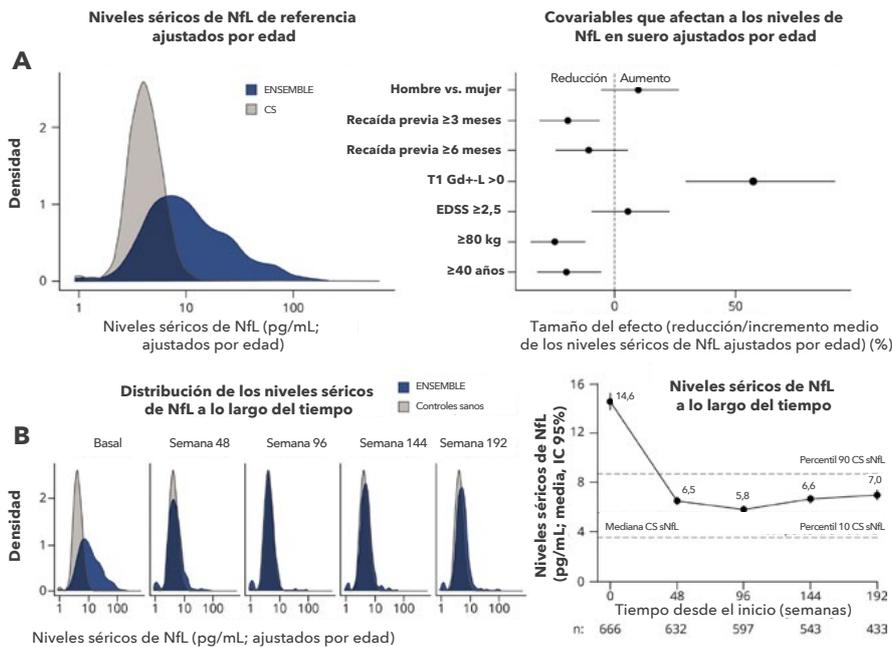
Adaptadas de Rosso M, et al. Ann Clin Trans Neurol. 2020.¹⁴

Figura 3. NfL en suero tras la actividad de la enfermedad.
 P≤0,001, *P≤0,0001.



- ✓ Utilizó datos del estudio **ENSEMBLE** realizado en pacientes naïve y evolución corta de la enfermedad para mostrar la rápida respuesta al ocrelizumab en todos los grupos, destacando la utilidad de los neurofilamentos en la monitorización (**figura 4**).¹⁵

Niveles séricos de NfL ajustados por edad en la población ENSEMBLE en comparación con donantes sanos



Adaptada de Hartung HP, et al. Neurol. 2024.¹⁵

Figura 4. Niveles de NfL en suero ajustados por edad en la población ENSEMBLE en comparación con donantes sanos en (A) la línea de base (más los cofactores que afectan a los niveles de NfL en la línea de base) y (B) la distribución en el tiempo (más la media geométrica de los niveles de NfL en suero en el tiempo, hasta la semana 192). Las medias geométricas derivadas mediante el uso de ANCOVA en la cohorte de EM temprana de ENSEMBLE (mediana de edad de 31 años) demostraron una reducción fuerte y significativa con respecto al valor basal en la semana 48 y en visitas posteriores ($p < 0,001$). Los valores en tratamiento (ocrelizumab) de esta cohorte de EM son comparables a los de una cohorte de donantes sanos con datos demográficos similares.¹⁵

- ✓ Presentó un caso clínico donde los sNfLs ayudaron a detectar actividad tras la retirada de un tratamiento, también para descartar enfermedad o un brote en otro momento.

CONCLUSIÓN

El Dr. Freedman animó a los asistentes a utilizar los sNfLs como herramienta de manera proactiva, dado que se ha demostrado su papel predictivo.

“ Si los sNfLs bajan y se quedan permanentemente bajos, dan certeza de que el tratamiento funciona. ”

Dr. Mark Freedman





05 | SEGUNDA PONENCIA

En la **segunda ponencia**, la Dra. Luisa María Villar (Jefa de Servicio de Inmunología, Hospital Ramón y Cajal) y el Dr. Freedman hablaron sobre “futuros biomarcadores y el futuro de los biomarcadores”.

■ Por su parte, el Dr. Freedman:

- ✓ Nos planteó una visión inspiradora sobre cómo los investigadores están trabajando en la combinación de varios biomarcadores para crear *scores* de riesgo.
- ✓ Explicó cómo los astrocitos, células del cerebro, también juegan un papel crucial en la patología de ciertas enfermedades al producir cicatrices que pueden estar relacionadas con la naturaleza progresiva de dichas afecciones. Además, señaló la importancia de la proteína **GFAP**, que emerge como una herramienta prometedora para predecir la progresión de estas enfermedades.¹⁶⁻¹⁸
- ✓ Hizo hincapié en que la combinación de diferentes biomarcadores puede mejorar la sensibilidad de la detección más que cada biomarcador de forma aislada, algo que demostró con un experimento que integraba medidas de imagen, OCT, sNfLs y GFAP.¹⁹ Esto subrayó la idea de la sinergia entre los biomarcadores para detectar de manera precoz la progresión de enfermedades.

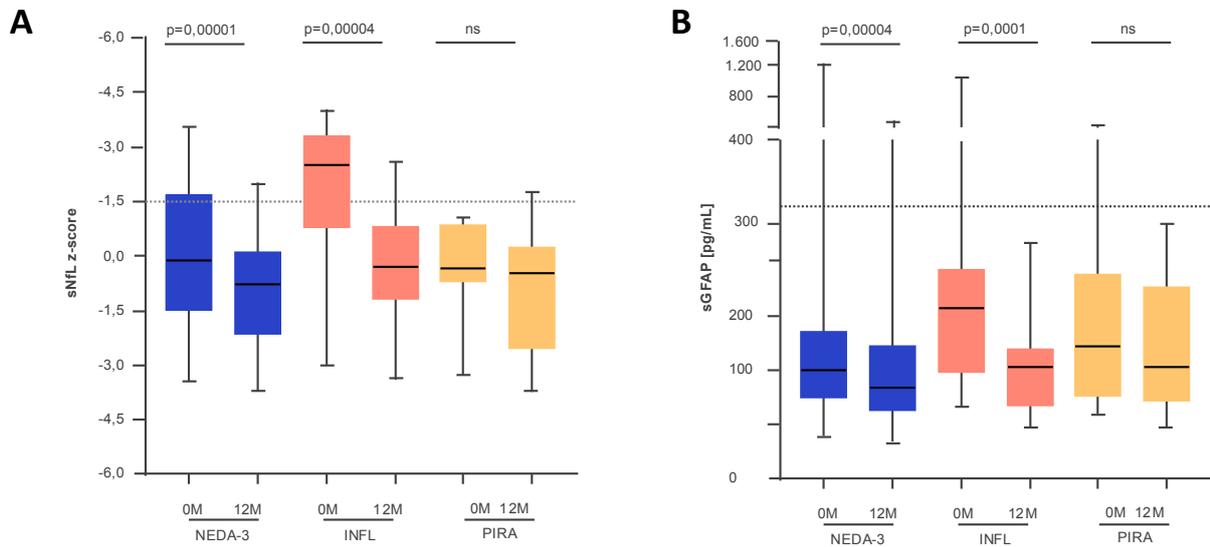
■ Posteriormente, la Dra. Villar:

- ✓ Nos animó a llevar estos conocimientos al presente. “**El futuro es utilizarlos en el presente**”, afirmó. Compartió datos reveladores sobre las distintas plataformas para medir sNfLs. Aunque todas tienen una correlación similar, sus características pueden limitar su uso en la EM, en comparación con otras enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis lateral amiotrófica.²⁰
- ✓ Habló también de la utilidad de la GFAP para estratificar a los pacientes, lo cual puede tener importantes implicaciones terapéuticas. A través de su experiencia con ocrelizumab, mostró cómo este tratamiento podría reducir la GFAP independientemente de los sNfLs en los pacientes con una evolución más corta de la enfermedad (**figura 5**).²¹





La monitorización de neurofilamentos no es suficiente... GFAP ayuda



Niveles de sNfL y sGFAP medidos antes (0M) y a los 12 meses (12M) del inicio del OCREVUS*.

Adaptada de Rodríguez-Jorge F, et al. Front Immunol. 2024.²¹

Figura 5. Niveles de sNfL (A) y sGFAP (B) medidos antes (0M) y a los 12 meses (12M) del inicio de ocrelizumab. **NEDA-3**, pacientes libres de actividad de la enfermedad a los 12 meses del inicio de ocrelizumab (n = 85); **INFL**, pacientes con nuevas recaídas y/o actividad radiológica durante el seguimiento (n = 20); **PIRA**, pacientes que habían confirmado progresión de la discapacidad en ausencia de recaídas o nueva actividad radiológica a los 12 meses del inicio de ocrelizumab (n = 10).²¹

Finalmente, mirando hacia el futuro, la Dra. Villar habló de la citometría de flujo, y de cómo a partir de esta técnica, observó cómo las células reguladoras y otros factores asociados podrían ser cruciales para una caracterización más precisa de los pacientes.²²

CONCLUSIÓN

En resumen, ambos doctores nos guiaron a través de una exploración profunda y enriquecedora del futuro de los biomarcadores, y como sNfLs y GFAP tienen una significativa sinergia, dejándonos con la sensación de estar al borde de avances significativos en la medicina personalizada y predictiva.

“ El futuro de los biomarcadores es usarlos en el presente, y por lo tanto, integrar en nuestra práctica clínica el conocimiento que ya existe. ”

Dra. Luisa María Villar

GFAP: proteína ácida fibrilar glial; **INFL:** inflamación; **M:** mes; **NEDA:** no evidencia de actividad de la enfermedad; **ns:** no significativo; **PIRA:** progresión independiente de la actividad de brote; **RM:** resonancia magnética; **sGFAP:** proteína ácida fibrilar glial sérica; **sNfLs:** neurofilamentos séricos.





06 | CONCLUSIÓN

Compromiso de Roche con la Innovación



Para cerrar el evento, se destacó el **firme compromiso de Roche con la innovación y las soluciones integrales**, un esfuerzo reflejado en el programa de Roche para medir neurofilamentos entre otros. Además, **se recalcó la necesidad de una alianza estratégica entre todos los profesionales que cuidan a pacientes con EM**. Esta colaboración es esencial para alcanzar el futuro prometedor de la medicina de precisión y el uso efectivo de biomarcadores.



En conclusión, el Neurosummit 2025 fue **un viaje transformador hacia el futuro, destacando dos conceptos claves: la medicina de precisión, en la que los biomarcadores nos ayudarán a tomar mejores decisiones y el de sinergias público-privadas** como camino para la introducción de estos biomarcadores. El compromiso y la colaboración son esenciales para aprovechar los avances actuales y aplicarlos de manera efectiva en la práctica clínica.



Si quieres ampliar la información de esta reunión con los talleres que se desarrollaron sobre planificación familiar/ Neurofilamentos / maS oCrelizumab/ profundizando en el PIRA, **puedes hacerlo accediendo a través de Roche Plus o escaneando el QR.**

MÁS NEUROSUMMIT



LECTURAS RECOMENDADAS

- Adams A, Tilden W, Bestwick J, Holden D, Bianchi L, Smets I, et al. The relationship of cerebrospinal fluid neurofilament levels with magnetic resonance imaging lesion location and disease activity in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2022;29(9):2754-2760.
- Akamine S, Marutani N, Kanayama D, Gotoh S, Maruyama R, Yanagida K, et al. Renal function is associated with blood neurofilament light chain level in older adults. *Sci Rep.* 2020;10(1):20350.
- Akgün K, Kretschmann N, Haase R, Proschmann U, Kitzler HH, Reichmann H, et al. Profiling individual clinical responses by high-frequency serum neurofilament assessment in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6(3):e555.
- Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron.* 2018;97(4):742-768.
- Barro C, Benkert P, Disanto G, Tsagkas C, Amann M, Naegelin Y, et al. Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *Brain.* 2018;141(8):2382-2391.
- Benkert P, Meier S, Schaedelin S, Manouchehrinia A, Yaldizli Ö, Maceski A, et al. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol.* 2022;21(3):246-257.
- Bjornevik K, Munger KL, Cortese M, Barro C, Healy BC, Niebuhr DW, et al. Serum Neurofilament Light Chain Levels in Patients With Presymptomatic Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2020;77(1):58-64.
- Comabella M, Montalban X. Body fluid biomarkers in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2014;13(1):113-26.
- Dalla Costa G, Martinelli V, Moiola L, Sangalli F, Colombo B, Finardi A, et al. Serum neurofilaments increase at progressive multifocal leukoencephalopathy onset in natalizumab-treated multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* 2019;85(4):606-610.
- Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelin Y, Schädelin S, Giardiello A, et al. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2017;81(6):857-870.
- Evered L, Silbert B, Scott DA, Zetterberg H, Blennow K. Association of Changes in Plasma Neurofilament Light and Tau Levels With Anesthesia and Surgery: Results From the CAPACITY and ARCADIAN Studies. *JAMA Neurol.* 2018;75(5):542-547.
- Fitzgerald KC, Sotirchos ES, Smith MD, Lord HN, DuVal A, Mowry EM, et al. Contributors to Serum NfL Levels in People without Neurologic Disease. *Ann Neurol.* 2022;92(4):688-698.
- Fox RJ, Cree BAC, de Sèze J, Gold R, Hartung HP, Jeffery D, et al. Temporal Relationship Between Serum Neurofilament Light Chain and Radiologic Disease Activity in Patients With Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2024;102(9):e209357.
- Freedman MS, Gnanapavan S, Booth RA, Calabresi PA, Khalil M, Kuhle J, et al. Guidance for use of neurofilament light chain as a cerebrospinal fluid and blood biomarker in multiple sclerosis management. *EBioMedicine.* 2024;101:104970.
- 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;90(8):870-881.
- Gafson AR, Barthélemy NR, Bomont P, Carare RO, Durham HD, Julien JP, et al. Neurofilaments: neurobiological foundations for biomarker applications. *Brain.* 2020;143(7):1975-1998.
- Karantali E, Kazis D, McKenna J, Chatzikonstantinou S, Petridis F, Mavroudis I. Neurofilament light chain in patients with a concussion or head impacts: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2022;48(3):1555-1567.
- Khalil M, Pirpamer L, Hofer E, Voortman MM, Barro C, Leppert D, et al. Serum neurofilament light levels in normal aging and their association with morphologic brain changes. *Nat Commun.* 2020;11(1):812.
- Li Y, Duan R, Gong Z, Jing L, Zhang T, Zhang Y, et al. Neurofilament Light Chain Is a Promising Biomarker in Alcohol Dependence. *Front Psychiatry.* 2021;12:754969.
- Manouchehrinia A, Piehl F, Hillert J, Kuhle J, Alfredsson L, Olsson T, et al. Confounding effect of blood volume and body mass index on blood neurofilament light chain levels. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(1):139-143.
- 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;89(22):2230-2237.
- Rival M, Thouvenot E, Du Trieu de Terdonck L, Laurent-Chabalier S, Demattei C, Uygunoglu U, et al. Neurofilament Light Chain Levels Are Predictive of Clinical Conversion in Radiologically Isolated Syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022;10(1):e200044.
- Tang R, Panizzon MS, Elman JA, Gillespie NA, Hauger RL, Rissman RA, et al. Association of neurofilament light chain with renal function: mechanisms and clinical implications. *Alzheimers Res Ther.* 2022;14(1):189.
- 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;59:103535.
- Thebault S, Booth RA, Rush CA, MacLean H, Freedman MS. Serum Neurofilament Light Chain Measurement in MS: Hurdles to Clinical Translation. *Front Neurosci.* 2021;15:654942.
- Weinstock-Guttman B, Sormani MP, Repovic P. Predicting Long-term Disability in Multiple Sclerosis: A Narrative Review of Current Evidence and Future Directions. *Int J MS Care.* 2022;24(4):184-188.

REFERENCIAS

1. Midaglia L, Montejo C, Andorra M, Calucho M, Pulido-Valdeolivas I, Blanco Y, et al. Association of magnetic resonance imaging phenotypes and serum biomarker levels with treatment response and long-term disease outcomes in multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol*. 2024;31(1):e16077.
2. Rival M, Gille M, Gout O, Labauge P, Brochet B, Vukusic S, et al. Neurofilament light chain levels are predictive of clinical conversion in radiologically isolated syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;10(1):e200044.
3. Matute-Blanch C, Villar LM, Álvarez-Cermeño JC, Rejdak K, Evdoshenko E, Zettl UK, et al. Neurofilament light chain and oligoclonal bands are prognostic biomarkers in radiologically isolated syndrome. *Brain*. 2018;141(4):1085-1093.
4. Monreal E, Fernández-Velasco JI, García-Sánchez MI, Sainz de la Maza S, Llufríu S, Álvarez-Lafuente R, et al. Serum biomarkers at disease onset for personalized therapy in multiple sclerosis. *Brain*. 2024;147(12):4084-4093.
5. Bose G, Bittner S, Hartung HP, Kuhle J, Ziemssen T. Accuracy of serum neurofilament light to identify contrast-enhancing lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2023;29(11-12):1418-1427.
6. Bittner S, Steffen F, Uphaus T, Muthuraman M, Fleischer V, Luessi F, et al. The potential of serum neurofilament as biomarker for multiple sclerosis. *Brain*. 2021;144(10):2954-2963.
7. Cuello JP, Martínez Ginés ML, Kuhle J, García Domínguez JM, Lozano Ros A, Romero Delgado F, et al. Neurofilament light chain levels in pregnant multiple sclerosis patients: a prospective cohort study. *Eur J Neurol*. 2019;26(9):1200-1204.
8. Watanabe M, Nakamura Y, Michalak Z, Isobe N, Barro C, Leppert D, et al. Serum GFAP and neurofilament light as biomarkers of disease activity and disability in NMOSD. *Neurology*. 2019;93(13):e1299-e1311.
9. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gattringer T, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(10):577-589.
10. Basado en la opinión del ponente.
11. Monreal E, Fernández-Velasco JI, García-Sánchez MI, Sainz de la Maza S, Llufríu S, Álvarez-Lafuente R, et al. Association of serum neurofilament light chain levels at disease onset with disability worsening in patients with a first demyelinating multiple sclerosis event not treated with high-efficacy drugs. *JAMA Neurol*. 2023;80(4):397-403.
12. Bar-Or A, Li R, Ferreira A, Barkhof F, Kuhle J, Leppert D, et al. Progress in neurodegeneration research in multiple sclerosis: insights from novel imaging and blood biomarkers. *eBioMedicine*. 2023;93:104662.
13. Ziemssen T, Akgün K, Brück W. Molecular biomarkers in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):272.
14. Rosso M, Gonzalez CT, Healy BC, Saxena S, Paul A, Bjornevik K, et al. Clinical relevance of thalamic and hippocampal atrophy in multiple sclerosis: a 10-year study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(6):945-955.
15. Hartung HP, Kappos L, Fox RJ, Vermersch P, Lublin FD, Montalban X, et al. Ocrelizumab in early-stage relapsing-remitting multiple sclerosis: the phase IIIb ENSEMBLE 4-year single-arm open-label trial. *Neurology*. 2024;103(1):e210049.
16. Barbour C, Kosa P, Komori M, Tanigawa M, Masvekar R, Wu T, et al. Molecular-based diagnosis of multiple sclerosis and its progressive stage. *Ann Neurol*. 2017;82(5):795-812.
17. Shaygannejad A, Janghorbani M, Ashtari F, Zanjani KS. The effect of Vitamin D supplement in patients with multiple sclerosis. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(7):1050.
18. Sun MJ, Kim SJ, Lee SE, Park MS, Park JH, Kim Y, et al. Serum neurofilament light chain levels in multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies: a prospective study. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;51:102870.
19. Fleischer V, Brummer T, Muthuraman M, Steffen F, Heldt M, Protopapa M, et al. Biomarker combinations from different modalities predict early disability accumulation in multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2025;16:1532660.
20. Ashrafzadeh-Kian S, Figdore D, Larson B, Deters R, Abou-Diwan C, Bornhorst JA, et al. Head-to-head comparison of four plasma neurofilament light chain (NfL) immunoassays. *Clin Chim Acta*. 2024;561:119817.
21. Rodríguez-Jorge F, Fernández-Velasco JI, Villarrubia N, Gracia-Gil J, Fernández E, Meca-Lallana V, et al. Biomarkers of response to ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2024;15:1480676.
22. Rodero-Romero A, Monreal E, Sainz-Amo R, García Domínguez JM, Villarrubia N, Veiga-González JL, et al. Establishing Normal Serum Values of Neurofilament Light Chains and Glial Fibrillary Acidic Protein Considering the Effects of Age and Other Demographic Factors in Healthy Adults. *Int J Mol Sci*. 2024;25(14):7808.

