

Biomarcadores sanguíneos en el manejo de la esclerosis múltiple.

Blood biomarkers in the management of multiple sclerosis.

Juanita Vergara-Echeverri^{1,a}, Juanita Nur-Herrera^{1,a}, Valery Leilany Briñez-Prada^{1,a}.

1. Estudiante de Medicina.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Valery Leilany Briñez Prada

ORCID ID <https://orcid.org/0009-0003-5710-082X>

Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

E-mail: valery.brinez@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 19 de enero de 2025.

ACEPTADO: 26 de diciembre de 2025.

RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria y crónica del sistema nervioso central, caracterizada por lesiones desmielinizantes que causan discapacidad neurológica progresiva. Su fisiopatología surge de la interacción entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales que promueven inflamación persistente, pérdida de mielina y daño axonal. El objetivo de este artículo fue describir los principales mecanismos fisiopatológicos de la EM y resaltar el papel actual de los biomarcadores sanguíneos en el diagnóstico, el pronóstico y el seguimiento terapéutico. Durante años se consideró que la EM era predominantemente impulsada por linfocitos T; sin embargo, la evidencia reciente demuestra que las células B cumplen un papel fundamental mediante la producción de citocinas, la presentación antigénica y la síntesis de anticuerpos. Biomarcadores como CD19, CD20, CXCL13, BAFF e IL-6 reflejan esta activación y facilitan la estratificación clínica y la predicción de recaídas. De forma complementaria, la cadena ligera de neurofilamentos (NfL) y la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) se han posicionado como marcadores del daño axonal y astrocitario. Concentraciones elevadas de NfL en suero o líquido cefalorraquídeo se asocian con mayor actividad inflamatoria, deterioro cognitivo y aumento de la carga lesional en neuroimagen. La GFAP, por su parte, se relaciona con la progresión independiente de recaídas y la transición hacia formas secundarias progresivas. Los biomarcadores sanguíneos constituyen herramientas accesibles que complementan la neuroimagen y el análisis del LCR. Su integración en la práctica clínica podría optimizar el diagnóstico temprano y la personalización terapéutica. Se requieren estudios longitudinales que consoliden su utilidad y validez.

Palabras clave: Esclerosis Múltiple, biomarcadores, diagnóstico.

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune, inflammatory, and chronic disease of the central nervous system, characterized by demyelinating lesions that cause progressive neurological disability. Its pathophysiology arises from the interaction between genetic, immunological, and environmental factors that promote persistent inflammation, myelin loss, and axonal damage. The objective of this article was to describe the main pathophysiological mechanisms of MS and to highlight the current role of blood biomarkers in diagnosis, prognosis, and therapeutic monitoring. For years, MS was considered to be predominantly driven by T lymphocytes; however, recent evidence shows that B cells play a fundamental role through cytokine production, antigen presentation, and antibody synthesis. Biomarkers such as CD19, CD20, CXCL13, BAFF, and IL-6 reflect this activation and facilitate clinical stratification and relapse prediction. Additionally, neurofilament light chain (NfL) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) have emerged as markers of axonal and astrocytic damage. Elevated concentrations of NfL in serum or cerebrospinal fluid are associated with greater inflammatory activity, cognitive decline, and increased lesion burden on neuroimaging. GFAP, in turn, is associated with relapse-independent progression and the transition to secondary progressive forms. Blood biomarkers constitute accessible tools that complement neuroimaging and cerebrospinal fluid analysis. Their integration into clinical practice could optimize early diagnosis and therapeutic personalization. Longitudinal studies are required to consolidate their utility and validity.

Key words: Multiple Sclerosis, biomarkers, diagnosis.

Vergara-Echeverri J, Nur-Herrera J, Briñez-Prada VL. Biomarcadores sanguíneos en el manejo de la esclerosis múltiple. *Salutem Scientia Spiritus* 2026; 12(1):138-143.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad altamente expresiva desde el punto de vista sintomático que sigue un curso progresivo y discapacitante.¹ Es un trastorno multifocal del sistema nervioso central (SNC) caracterizado por lesiones inflamatorias desmielinizantes que afectan la sustancia blanca y gris.² Cuando aparecen síntomas neurológicos nuevos o recurrentes, se denomina recaída clínica, siempre que duren al menos 24 horas consecutivas, sin enfermedad o fiebre concomitante, seguidos por un período de 30 días con estabilidad o mejoría.³ La EM afecta a alrededor de 2,3 millones de personas en todo el mundo. Suele diagnosticarse entre los 20 y 50 años de edad, y las mujeres la presentan con mayor frecuencia que los hombres.⁴

La fisiopatología de esta enfermedad aún es objeto de debate en el ámbito científico; sin embargo, se destaca que la causa principal de los síntomas negativos, como parálisis, ceguera y entumecimiento, es el bloqueo de la conducción nerviosa, ocasionado en gran parte por la desmielinización y la inflamación, y posiblemente por defectos en la transmisión sináptica y por factores bloqueadores circulantes.⁵ A nivel molecular, las lesiones tempranas muestran infiltración de células inmunitarias periféricas y alteraciones en la barrera hematoencefálica (BHE).⁶

Los macrófagos predominan en el infiltrado, seguidos por células T CD8+, mientras que también pueden encontrarse en menor cantidad células T CD4+, células B y células plasmáticas.⁷ En las últimas décadas, los avances tecnológicos en genética, medicina molecular, patología e imagen han motivado a investigadores de todo el mundo a publicar una gran cantidad de estudios con el objetivo de comprender mejor la etiología, la patogénesis, las características clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de la EM.⁸ Este creciente cuerpo de conocimiento no solo ha permitido esclarecer los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, que serán descritos en este artículo de revisión, sino que también ha contribuido al desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas que mejoran la calidad de vida de los pacientes y abren nuevas posibilidades para la investigación traslacional.⁹

Definición, etiología y fisiopatología de la esclerosis múltiple
La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica autoinmune, inflamatoria y crónica que afecta al sistema nervioso central (SNC).¹⁰ Su rasgo distintivo es la destrucción de la mielina, una sustancia lipoproteica que recubre los axones neuronales y permite la conducción eficiente de los impulsos eléctricos.¹¹ La pérdida de mielina, o desmielinización, interfiere con la comunicación neuronal, generando diversos síntomas neurológicos y, con el tiempo, un deterioro progresivo en la calidad de vida de quienes la padecen.¹² La EM suele manifestarse entre los 20 y 40 años, con una mayor prevalencia en mujeres.¹¹ Es, además, la causa más común de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes.¹² Su

evolución clínica es altamente variable y puede asemejarse a otras patologías, como infecciones del sistema nervioso, enfermedades vasculares, neoplasias y trastornos metabólicos o genéticos, lo que complica su diagnóstico oportuno.¹³ La heterogeneidad sintomática, junto con el solapamiento con otras enfermedades neurológicas, contribuye al retraso diagnóstico y, por ende, al inicio tardío de un tratamiento adecuado.¹⁰

Desde una perspectiva fisiopatológica, la enfermedad se inicia con la ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE), lo que facilita la infiltración de células inmunitarias periféricas, en particular linfocitos T y B, así como macrófagos, al parénquima encefálico.¹⁴ Estas células generan focos de inflamación alrededor de las vénulas poscapilares, dando origen a placas desmielinizantes que evolucionan hacia daño axonal y pérdida neuronal irreversible.¹⁵ A medida que avanza la enfermedad, se establece una fase progresiva en la cual predominan los mecanismos neurodegenerativos sobre la inflamación aguda.¹⁶ La pérdida de reserva funcional del cerebro contribuye a la discapacidad acumulativa.¹⁶

Un aspecto clave en la evolución de la EM es la inflamación compartimentada dentro del SNC.¹⁷ Esta involucra la activación crónica de células residentes como la microglía y los astrocitos, junto con la formación de estructuras linfoides ectópicas en las meninges cerebrales.¹⁵ En estas estructuras se agrupan células B que perpetúan la inflamación local, incluso en ausencia de actividad inflamatoria periférica visible mediante neuroimagen; este proceso se considera fundamental en la progresión silenciosa de la enfermedad.¹² Los síntomas clínicos varían según las áreas del SNC afectadas; pueden incluir pérdida de visión, parestesias, debilidad muscular focal, alteraciones del equilibrio, deterioro cognitivo, disfunción vesical e intestinal, entre otros.¹⁸ La forma más común es la EM recurrente-remitente, caracterizada por episodios de recaídas seguidos de períodos de remisión parcial o completa.¹⁹ Sin tratamiento, muchos pacientes progresan a una forma secundaria progresiva, con acumulación de discapacidad permanente a lo largo de 10-15 años.¹⁸

BIOMARCADORES SANGUÍNEOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y ACTIVACIÓN DE LINFOCITOS B EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La EM es una enfermedad tradicionalmente considerada dependiente de las células T.²⁰ Sin embargo, la literatura hace énfasis en la participación de las células B en la fisiopatología de la enfermedad.⁴ Aunque la eficacia de los fármacos que actúan sobre las células B sugiere un papel clave de estas en la EM, los mecanismos moleculares exactos de dicho papel aún no han sido completamente definidos.²¹ Los datos provenientes de modelos de encefalomiелitis autoinmune experimental han demostrado que las células B pueden equilibrar una respuesta proinflamatoria mediante la producción de interleucina 6 (IL-6) o una respuesta

reguladora a través de la producción de IL-10.²² Algunos subtipos de células B se han asociado con estos perfiles proinflamatorios y antiinflamatorios.²³

La eficacia clínica de terapias anti-CD20, como ocrelizumab, respalda esta participación activa. En este contexto, diversos biomarcadores sanguíneos han emergido como herramientas clave para el diagnóstico y el monitoreo: CD19, CD20, CD27, CXCL13, BAFF e IL-6 reflejan distintos estados de activación, diferenciación o desequilibrio funcional de las células B (24). Su estudio permite no solo una comprensión más profunda de la patogenia, sino también la estratificación de pacientes, la predicción de recaídas y la evaluación de la respuesta terapéutica.²⁵ Adicionalmente, la integración futura de estos biomarcadores con técnicas de secuenciación unicelular, inteligencia artificial y neuroimagen avanzada podría transformar el abordaje clínico actual, permitiendo intervenciones más tempranas, personalizadas y dirigidas a subpoblaciones celulares específicas, optimizando los desenlaces clínicos y reduciendo los efectos adversos de las terapias inmunomoduladoras.²⁶

CADENA LIGERA DE NEUROFILAMENTOS COMO BIOMARCADORES PARA TERAPIAS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La identificación y la posible cuantificación del daño axonal pueden orientar hacia una mayor precisión diagnóstica o permitir la emisión de un posible pronóstico. Por ello, se utiliza la cadena ligera de neurofilamentos como biomarcador de desórdenes neurológicos; se trata de una proteína citoplasmática neuronal expresada en los axones mielinizados de gran calibre.²⁷

Estas proteínas actúan como moduladores indirectos de la velocidad de conducción y permiten la comunicación entre las organelas celulares y otras proteínas.²⁸ Dichos neurofilamentos son liberados al líquido cefalorraquídeo (LCR) tras un daño neuronal y, aunque la obtención directa de estas proteínas es un procedimiento poco utilizado por ser invasivo, pueden hallarse en bajas concentraciones en sangre periférica. Se ha demostrado que diversas enfermedades que causan daño neuronal generan elevación de su concentración en el LCR.^{29,30}

Los niveles de cadena ligera de neurofilamentos, además de encontrarse elevados en pacientes con esclerosis múltiple en comparación con los controles, pueden relacionarse con la presencia y la actividad de lesiones tanto en el cerebro como en la médula espinal, aspectos clave en el desarrollo de la discapacidad en esta enfermedad.³¹ Por tanto, cuando estos se encuentran aumentados en la fase inicial de la patología, se asocian con mayor probabilidad de recaídas, atrofia cerebral, aumento del volumen de lesiones en T2, deterioro cognitivo y progresión de la discapacidad.³² Aun así, distintos factores como la edad, la presencia de trastornos

neurológicos y no neurológicos, la localización del daño y la falta de estandarización en la medición de la cadena ligera de neurofilamentos constituyen desafíos que limitan su aplicación clínica.³³ En cuanto a su utilidad terapéutica, en un estudio realizado por Kuhle *et al.*, los niveles de cadena ligera de neurofilamentos demostraron una disminución en el LCR en pacientes con esclerosis múltiple en tratamiento con dimetiltriptamina, lo que sugiere una posible guía sobre la efectividad terapéutica.³³

PROTEÍNA ÁCIDA FIBRILAR GLIAL SÉRICA COMO MARCADOR EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La proteína ácida fibrilar glial sérica (GFAP) y la cadena ligera de neurofilamentos son biomarcadores emergentes en el estudio del daño neurológico.³⁴ La GFAP se libera tras lesiones en astrocitos y muestra un aumento temprano en fases agudas, como en el trauma craneoencefálico; en contraste, los neurofilamentos reflejan daño axonal y su elevación es más sostenida, lo que los hace útiles en el seguimiento de enfermedades neurodegenerativas.³⁵ La evaluación conjunta de ambos permite una caracterización más precisa del tipo y la temporalidad del daño neuronal, mejorando el abordaje diagnóstico.³⁶ Específicamente, la proteína ácida fibrilar glial es una proteína citoesquelética reconocida como marcador de astrocitos, y en esclerosis múltiple su forma sérica se utiliza como biomarcador para predecir la progresión independiente de recaídas, la necesidad futura de asistencia para la marcha y la conversión a esclerosis múltiple secundaria progresiva.³⁷ Es efectiva para anticipar la progresión de la enfermedad, incluso en pacientes sin evidencia de actividad inflamatoria o con niveles bajos de cadena ligera de neurofilamentos, lo que demuestra su utilidad clínica en el pronóstico de esta patología.³²

A diferencia de otros marcadores inflamatorios que se elevan en los brotes agudos, la GFAP se asocia con procesos más insidiosos, lo que la convierte en una herramienta útil para anticipar el deterioro funcional, incluso en ausencia de recaídas clínicas.³⁸ Su valor se amplifica por su perfil no invasivo y al integrarse con otras medidas, como la resonancia magnética y la cadena ligera de neurofilamentos, permitiendo una evaluación más global del estado del sistema nervioso central.²⁰ Además, un metaanálisis reciente, realizado por Aysa Shaygannejad *et al.*, que incluyó 49 estudios y más de 5300 participantes (personas con esclerosis múltiple, trastorno del espectro de neuromielitis óptica y controles sanos), mostró que los niveles de GFAP, tanto en suero como en LCR, están significativamente elevados en personas con esclerosis múltiple en comparación con controles sanos, lo que refuerza su utilidad diagnóstica.³⁹ De esta manera, la GFAP se posiciona como un biomarcador prometedor dentro del enfoque de medicina personalizada en neurología, permitiendo anticiparse a la progresión de la enfermedad, optimizar recursos diagnósticos y terapéuticos, y mejorar la calidad del monitoreo clínico en esclerosis múltiple,

lo que posibilita una atención más personalizada para estos pacientes.⁴⁰ Su uso complementario con otras herramientas diagnósticas fortalece la capacidad del clínico para tomar decisiones basadas en evidencia y orientadas al pronóstico funcional a largo plazo.⁴¹

Biomarcadores para el diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple
El diagnóstico se establece mediante la integración de hallazgos clínicos, neuroimagen por resonancia magnética (RM) y análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR).⁴² Recientemente, el desarrollo de biomarcadores en fluidos biológicos ha enriquecido las herramientas diagnósticas y pronósticas, permitiendo una caracterización más precisa del estado inflamatorio y neurodegenerativo de la enfermedad.⁴³ Entre los biomarcadores más relevantes se encuentran aquellos relacionados con la activación de células B.⁴⁴ Estas células desempeñan un rol en la fisiopatología de la EM al ingresar al SNC y diferenciarse en células plasmáticas que secretan inmunoglobulinas, como IgG e IgM, así como cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas; estos productos son indicativos del grado de inflamación intratecal.⁴⁵

En la práctica clínica, el índice de IgG y la detección de bandas oligoclonales (OCBs) mediante técnicas de isoenfoque representan marcadores ampliamente utilizados. Además, han surgido biomarcadores prometedores como las cadenas ligeras libres kappa (KFLC), el índice de IgM, las bandas oligoclonales de IgM (OCMBs) y diversas quimiocinas y citocinas como CXCL13, BAFF y APRIL, que reflejan la migración y activación de células B en el entorno intratecal.⁴⁵ En paralelo, los neurofilamentos, particularmente la cadena ligera (NfL), han cobrado importancia como marcadores del daño neuroaxonal.⁴⁶ Tradicionalmente evaluados en el LCR, los avances tecnológicos han permitido su detección en sangre mediante técnicas ultrasensibles como el ensayo de molécula única (Simoa).⁴⁷

Los niveles séricos elevados de NfL (sNfL) se correlacionan con mayor actividad inflamatoria, atrofia cerebral, aumento del volumen de lesiones en T2 en RM, deterioro cognitivo y progresión de la discapacidad. Estudios han demostrado que niveles persistentemente altos, incluso bajo tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (DMT), indican un curso clínico agresivo.⁴⁸ Sin embargo, el uso rutinario de sNfL en la práctica clínica enfrenta desafíos, como la influencia de la edad, las comorbilidades no neurológicas, la localización anatómica de las lesiones y la falta de estandarización entre plataformas analíticas. No obstante, su aplicación como biomarcador farmacodinámico en ensayos clínicos se ha consolidado; un ejemplo de ello es la aprobación del fármaco Tofersen para esclerosis lateral amiotrófica (ELA), basada en la reducción significativa de los niveles de NfL como indicador sustituto de eficacia terapéutica.⁴⁶ La identificación de biomarcadores como las inmunoglobulinas intratecales y el NfL ha mejorado el diagnóstico, el pronóstico y el seguimiento terapéutico de la esclerosis múltiple, permitiendo un abordaje

más personalizado.⁴⁶ Su implementación clínica dependerá de superar barreras técnicas y de estandarizar su uso en la práctica neurológica.⁵⁰

CONCLUSIONES

Existe una necesidad creciente de identificar biomarcadores sanguíneos en la esclerosis múltiple (EM) que permitan comprender mejor su patogénesis, monitorizar la progresión de la enfermedad y adaptar las estrategias terapéuticas. Esta necesidad surge de la naturaleza altamente heterogénea de la EM, lo que complica su diagnóstico temprano, subtipificación y pronóstico. Actualmente, el diagnóstico confiable suele requerir al menos un primer episodio clínico, cuyas manifestaciones pueden solaparse con otras enfermedades neurológicas, dificultando aún más una identificación precisa.

En este contexto, los biomarcadores basados en sangre representan una alternativa atractiva debido a su accesibilidad y potencial utilidad clínica. No obstante, una de las principales limitaciones de los estudios actuales es la especificidad limitada de los biomarcadores identificados en las cohortes de pacientes analizadas. A pesar de ello, como ocurre en otras patologías, el uso combinado de múltiples marcadores individuales no específicos podría mejorar significativamente la precisión diagnóstica cuando se interpretan en conjunto.

Los biomarcadores asociados a la matriz extracelular (ECM), especialmente aquellos implicados en la interacción con células inmunitarias infiltrantes en las lesiones, pueden aportar información valiosa sobre la fisiopatología de la EM. Esta aproximación permitiría dilucidar parte de la compleja red molecular que caracteriza a las enfermedades neurológicas, las cuales se distinguen por la coexistencia de múltiples vías patológicas que pueden evaluarse tanto en el LCR como mediante biomarcadores séricos.

La validación de métricas avanzadas de resonancia magnética, junto con biomarcadores en sangre, podría facilitar una mejor monitorización de la progresión de la enfermedad y detectar actividad subclínica, contribuyendo así a una medicina más personalizada. A medida que se amplía el repertorio de terapias modificadoras de la enfermedad (DMT), se vuelve indispensable disponer de biomarcadores que ayuden a predecir la respuesta al tratamiento y la aparición de posibles efectos adversos. Finalmente, se espera que estudios longitudinales que incluyan el análisis del LCR refuercen estas observaciones preliminares y permitan establecer el papel de ciertos antígenos en la patogénesis de la EM. En conjunto, estos avances podrían transformar el manejo clínico de la enfermedad, permitiendo una atención más temprana, específica y eficaz para los pacientes con EM.

REFERENCIAS

Biomarcadores sanguíneos en el manejo de la esclerosis múltiple.

1. Montalbán X. New insights in the pathophysiology and treatment of multiple sclerosis spasticity and related symptoms. Foreword. *Expert Rev Neurother.* 2011; 11(4 Suppl):1. DOI: 10.1586/ern.11.24.
2. Travers BS, Tsang BK, Barton JL. Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis. *Aust J Gen Pract.* 2022; 51(4):199-206. DOI: 10.31128/AJGP-07-21-6103.
3. Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS, Ali IS, Al-Hussaniy HA. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine (Baltimore).* 2024; 103(8):e37297. DOI: 10.1097/MD.00000000000037297.
4. Kappos L, O'Connor PW, Polman CH, Vermersch P, Wiendl H, Pace A, Zhang A, Hotermans C. Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course. *J Neurol.* 2013; 260(5):1388-95. DOI: 10.1007/s00415-012-6809-7.
5. Smith KJ, McDonald WI. The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1999; 354(1390):1649-73. DOI: 10.1098/rstb.1999.0510.
6. Zéphir H. Progress in understanding the pathophysiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* 2018; 174(6):358-363. DOI: 10.1016/j.neurol.2018.03.006.
7. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2008; 372(9648):1502-17. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7.
8. Ismail II, Saqr M. A Quantitative Synthesis of Eight Decades of Global Multiple Sclerosis Research Using Bibliometrics. *Front Neurol.* 2022; 13:845539. DOI: 10.3389/fneur.2022.845539.
9. Araujo CR, Moreira MA, Lana-Peixoto MA. Profile of the Brazilian scientific production in multiple sclerosis. *Braz J Med Biol Res.* 2006; 39(9):1143-8. DOI: 10.1590/s0100-879x2006000900001.
10. Lomakin, Y.A. *et al.*, La deconvolución del repertorio de receptores de células B en pacientes con esclerosis múltiple reveló un retraso en la maduración de tBreg. *Front. Immunol.* 2022; 13:803229.
11. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018; 378(2):169-180. DOI: 10.1056/NEJMra1401483.
12. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, Rocca MA. Multiple Sclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4(1):43. DOI: 10.1038/s41572-018-0041-4.
13. Ömerhoca S, Akkaş SY, İcen NK. Multiple sclerosis: diagnosis and differential diagnosis. *Arch Neuropsychiatr.* 2018;55(Suppl 1):S1-S9. DOI: 10.29399/npa.23393.
14. McGinley, MP, Goldschmidt, CH, y Rae-Grant, AD. Diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple: una revisión. *J am med assoc.* (2021) 325:765-79. DOI: 10.1001/jama.2020.26858
15. Portaccio E, Magyari M, Havrdova EK, Ruet A, Brochet B, Scalfari A, *et al.* Multiple sclerosis: emerging epidemiological trends and redefining the clinical course. *Lancet Reg Health Eur.* 2024; 44:100977. DOI: 10.1016/j.lanepe.2024.100977.
16. Seok JM, Lee J, Kim Y, Park J, Kim SH, Kim HJ. Differentiating multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder using a deep learning model. *Sci Rep.* 2023; 13(1):11625. DOI: 10.1038/s41598-023-38573-z.
17. Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, Marrie RA, Dalla Costa G, Filippi M, Faissner S, Berger T, Reich DS, Fujihara K, Brück W, Stangel M, Hartung HP, Zipp F. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2023; 402(10419):1744-1760. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01473-3.
18. Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, Gelfand JM, *et al.* Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol.* 2016; 80(4):499-510. DOI: 10.1002/ana.24747. Epub 2016 Aug 13.
19. Ntranos A, Lublin F. Diagnostic Criteria, Classification and Treatment Goals in Multiple Sclerosis: The Chronicles of Time and Space. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016; 16(10):90. DOI: 10.1007/s11910-016-0688-8.
20. Cross AH, Stark JL, Lauber J, Ramsbottom MJ, Lyons JA. Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol.* 2006; 180(1-2):63-70. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2006.06.029.
21. Guerrier T, Labalette M, Launay D, Lee-Chang C, Outteryck O, Lefèvre G, Vermersch P, Dubucquoi S, Zéphir H. Proinflammatory B-cell profile in the early phases of MS predicts an active disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017; 22;5(2):e431. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000431.
22. Barr TA, Shen P, Brown S, Lampropoulou V, Roch T, Lawrie S, Fan B, O'Connor RA, Anderton SM, Bar-Or A, Fillatreau S, Gray D. B cell depletion therapy ameliorates autoimmune disease through ablation of IL-6-producing B cells. *J Exp Med.* 2012; 209(5):1001-10. DOI: 10.1084/jem.20111675.
23. Fillatreau S, Sweenie CH, McGeachy MJ, Gray D, Anderton SM. B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nat Immunol.* 2002; 3(10):944-50. DOI: 10.1038/ni833.
24. Willison AG, Hagler R, Weise M, Elben S, Huntemann N, Masannek L, *et al.* Effects of Anti-CD20 Antibody Therapy on Immune Cell Dynamics in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Cells.* 2025 6; 14(7):552. DOI: 10.3390/cells14070552.
25. Ho S, Oswald E, Wong HK, Vural A, Yilmaz V, Tüzün E, *et al.* Ocrelizumab Treatment Modulates B-Cell Regulating Factors in Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2023; 10(2):e200083. DOI: 10.1212/NXI.0000000000200083.
26. Abbadessa G, Miele G, Maida E, Vanore E, Cipriano L, Coppola C, *et al.* Immunomodulatory effects of ocrelizumab and candidate biomarkers for monitoring treatment response in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2023; 29(7):779-788. DOI:10.1177/13524585221147635.
27. 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. DOI: 10.1136/jnnp-2018-320106.
28. Domingues RB, Fernandes GBP, Leite FBVM, Senne C. Neurofilament light chain in the assessment of patients with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2019; 77(6):436-441. DOI: 10.1590/0004-282X20190060.
29. Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelin Y, Schädelin S, Giardiello A, *et al*; Swiss Multiple Sclerosis Cohort Study Group. Serum

- Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2017; 81(6):857-870. DOI: 10.1002/ana.24954.
30. Kouchaki E, Dashti F, Mirazimi SMA, Alirezaei Z, Jafari SH, *et al.* Neurofilament light chain as a biomarker for diagnosis of multiple sclerosis. *EXCLI J.* 2021; 20:1308-1325. DOI: 10.17179/excli2021-3973.
 31. Zecca C, Disanto G, Sormani MP, Riccitelli GC, Cianfoni A, Del Grande F, *et al.*; Relevance of asymptomatic spinal MRI lesions in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016; 6:782-91. DOI: 10.1177/1352458515599246.
 32. Abdelhak A, Benkert P, Schaedelin S, Boscardin WJ, Cordano C, Oechtering J, *et al* UCSF, MS EPIC y los equipos de estudio de SMSC. Elevación de la cadena ligera de neurofilamento y progresión de la discapacidad en la esclerosis múltiple. *JAMA Neurol.* 2023; 80(12):1317-1325. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.3997.
 33. Kuhle J, Kropshofer H, Haering DA, Kundu U, Meinert R, Barro C, *et al.* Blood neurofilament light chain as a biomarker of MS disease activity and treatment response. *Neurology.* 2019; 92(10):e1007-e1015. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007032.
 34. Norgren N, Sundström P, Svenningsson A, Rosengren L, Stigbrand T, Gunnarsson M. Neurofilament and glial fibrillary acidic protein in multiple sclerosis. *Neurology.* 2004; 63(9):1586-90. DOI: 10.1212/01.wnl.0000142988.49341.d1.
 35. Meier S, Willemse EAJ, Schaedelin S, Oechtering J, Lorscheider J, Melie-Garcia L. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein Compared With Neurofilament Light Chain as a Biomarker for Disease Progression in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2023; 80(3):287-297. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.5250.
 36. Axelsson M, Malmeström C, Nilsson S, Haghighi S, Rosengren L, Lycke J. Glial fibrillary acidic protein: a potential biomarker for progression in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2011; 258(5):882-8. DOI: 10.1007/s00415-010-5863-2.
 37. Madill E, Healy BC, Molazadeh N, Polgar-Turcsanyi M, Glanz BI, Weiner HL, *et al.* Serum glial fibrillary acidic protein predicts disease progression in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024; 11(10):2719-2730. DOI: 10.1002/acn3.52187.
 38. Van Dam M, de Jong BA, Willemse EAJ, Nauta IM, Huiskamp M, Klein M, *et al.* A multimodal marker for cognitive functioning in multiple sclerosis: the role of NFL, GFAP and conventional MRI in predicting cognitive functioning in a prospective clinical cohort. *J Neurol.* 2023; 270(8):3851-3861. DOI: 10.1007/s00415-023-11676-4.
 39. Shaygannejad A, Rafiei N, Vaheb S, Yazdan Panah M, Shaygannejad V, Mirmosayyeb O. The Role of Glial Fibrillary Acidic Protein as a Biomarker in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas).* 2024; 60(7):1050. DOI: 10.3390/medicina60071050.
 40. Heimfarth L, Passos FRS, Monteiro BS, Araújo AAS, Quintans Júnior LJ, Quintans JSS. Serum glial fibrillary acidic protein is a body fluid biomarker: A valuable prognostic for neurological disease - A systematic review. *Int Immunopharmacol.* 2022; 107:108624. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108624.
 41. Rosenstein I, Nordin A, Sabir H, Malmeström C, Blennow K, Axelsson M. *et al.* Association of serum glial fibrillary acidic protein with progression independent of relapse activity in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2024; 271(7):4412-4422. DOI: 10.1007/s00415-024-12389-y.
 42. 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; 17(2):162-173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
 43. Di Sabatino E, Ferraro D, Gaetani L, Stampanoni Bassi M, Calabrese M, Gallo P, *et al.* B-cell activation biomarkers in multiple sclerosis CSF: a clinical perspective. *J Neurol.* 2025 Jan;272(1):211. DOI: 10.1007/s00415-025-12907-6.
 44. Li R, Patterson KR, Bar-Or A. Reassessing B cell contributions in multiple sclerosis. *Nat Immunol.* 2018 Jul;19(7):696-707. DOI: 10.1038/s41590-018-0135-x.
 45. Nakano T, Matsui M, Inoue I, Yamaguchi Y, Nagumo H, Ohta M, *et al.* Free immunoglobulin light chains: their biology and clinical implications in disease. *Clin Chim Acta.* 2011; 412(11-12):843-849. DOI: 10.1016/j.cca.2011.03.007.
 46. Virata MC, Catahay JA, Lippi G, Henry BM. Neurofilament light chain: a biomarker at the crossroads of clarity and confusion for gene-targeted therapies. *Degener Neurol Dis Manag.* 2024 Jun;14(6):227-239. DOI: 10.1080/17582024.2024.2421738.
 47. 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. DOI: 10.1136/jnnp-2018-320106.
 48. Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelin Y, Schädelin S, Giardiello A, *et al.* Swiss Multiple Sclerosis Cohort Study Group. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2017; 81(6):857-870. DOI: 10.1002/ana.24954
 49. Thebault S, Booth RA, Rush CA, Zhao M, Fonseca K, Mah JK, *et al.* Serum neurofilament light chain measurement in multiple sclerosis: hurdles to clinical translation. *Front Neurosci.* 2021; 15:654942. DOI: 10.3389/fnins.
 50. 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. DOI: 10.1093/brain/awaa098.