



Recibido: 2026-07-01

Aceptado: 2026-07-15

Publicado: 2026-08-05

Biomarcadores emergentes en diagnóstico y seguimiento de esclerosis múltiple

Emerging Biomarkers for the Diagnosis and Monitoring of Multiple Sclerosis

Autores

Nayely Micaela Yaguana Retete¹

<https://orcid.org/0009-0006-3231-3097>

micaelayaguana5@gmail.com

**Universidad Católica de Santiago de
Guayaquil**

Guayaquil – Ecuador

Jimmy Fernando Yaguana Torres²

<https://orcid.org/0000-0003-2743-5605>

jimmy.yaguana@yahoo.com

**Universidad Católica de Santiago de
Guayaquil / Clínica SurHospital**

Guayaquil – Ecuador

Victor José Barrera Avendaño³

victorjose1657@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-1555-7880>

**Universidad Católica Santiago de
Guayaquil**

Guayaquil – Ecuador

George William Rodríguez Correa⁴

georgerodriguezcorrea@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7569-3425>

**Universidad Católica Santiago de
Guayaquil**

Guayaquil – Ecuador

Dana Milena Mosquera Calderón⁵

dana.mosquera@cu.ucsg.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0002-6379-1025>

Universidad Católica Santiago de Guayaquil

Guayaquil – Ecuador



Resumen

Introducción

La esclerosis múltiple es una enfermedad neuroinflamatoria y neurodegenerativa cuyo diagnóstico y seguimiento continúan representando un desafío clínico. El objetivo de esta revisión fue analizar la evidencia científica disponible sobre los biomarcadores emergentes utilizados en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, identificando sus aplicaciones clínicas, fortalezas, limitaciones y perspectivas futuras. Se realizó una revisión de la literatura siguiendo las directrices PRISMA 2020 mediante búsquedas en PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, ScienceDirect y SpringerLink. Los resultados evidenciaron que el neurofilamento de cadena ligera sérico y la proteína ácida fibrilar glial constituyen los biomarcadores con mayor nivel de evidencia disponible para evaluar de daño neuroaxonal, actividad inflamatoria y progresión clínica. Asimismo, las cadenas ligeras libres kappa y las tecnologías ómicas muestran un potencial creciente para fortalecer el diagnóstico de precisión. Se concluye que la integración de biomarcadores biológicos con neuroimagen e inteligencia artificial permitirá avanzar hacia estrategias de medicina personalizada en la esclerosis múltiple.

Palabras clave: Biomarcadores, Diagnóstico, Seguimiento, Esclerosis múltiple.



Abstract

Multiple sclerosis is a chronic neuroinflammatory and neurodegenerative disease whose diagnosis and monitoring remain significant clinical challenges. This review aimed to analyze the available scientific evidence on emerging biomarkers used for the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis, identifying their main clinical applications, advantages, limitations, and future perspectives. A literature review was conducted following the PRISMA 2020 guidelines through searches in PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, and SpringerLink. The available evidence indicate that serum neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein are currently the most promising biomarkers for assessing neuroaxonal damage, inflammatory activity, and disease progression. In addition, kappa free light chains and omics-based technologies demonstrate increasing potential to improve precision diagnosis and patient stratification. It is concluded that integrating biological biomarkers with neuroimaging and artificial intelligence will support the implementation of precision medicine strategies and optimize individualized clinical management of patients with multiple sclerosis.

Keywords: Biomarkers, Diagnosis, Monitoring, Multiple sclerosis.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria, autoinmune, desmielinizante y neurodegenerativa crónica del sistema nervioso central que afecta principalmente a adultos jóvenes y constituye una de las principales causas de discapacidad neurológica no traumática en este grupo poblacional. Su fisiopatología involucra una compleja interacción entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales que favorecen la activación de respuestas inmunitarias aberrantes dirigidas contra la mielina, los oligodendrocitos y, posteriormente, el tejido axonal, dando lugar a lesiones multifocales distribuidas en el encéfalo, la médula espinal y el nervio óptico (1).

La evolución clínica es altamente heterogénea y comprende desde formas remitentes con períodos de estabilidad hasta variantes progresivas caracterizadas por un deterioro neurológico continuo, lo que dificulta establecer un pronóstico uniforme para todos los pacientes. Durante las últimas décadas, la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos responsables de la enfermedad ha experimentado avances significativos, permitiendo reconocer que los procesos inflamatorios y neurodegenerativos coexisten desde etapas tempranas, incluso antes de que se manifiesten alteraciones clínicas irreversibles. Este cambio conceptual ha impulsado el desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas orientadas a detectar precozmente la actividad biológica de la enfermedad y optimizar la toma de decisiones terapéuticas mediante herramientas más sensibles y específicas que las empleadas tradicionalmente (2).

El impacto de la esclerosis múltiple trasciende el ámbito estrictamente neurológico debido a las importantes repercusiones sanitarias, sociales y económicas que genera a nivel mundial. El incremento sostenido de su prevalencia durante las últimas décadas, favorecido por una mayor supervivencia de los pacientes y por el perfeccionamiento de las estrategias diagnósticas, ha incrementado la demanda de servicios especializados para el seguimiento a largo plazo (3).

Paralelamente, la incorporación de terapias modificadoras de la enfermedad ha transformado el manejo clínico de la EM, reduciendo la frecuencia de recaídas y retrasando parcialmente la progresión de la discapacidad; sin embargo, la respuesta al tratamiento continúa siendo altamente variable entre individuos y la evolución clínica permanece difícil de predecir. Esta heterogeneidad refleja la existencia de mecanismos fisiopatológicos

complejos que no siempre pueden ser identificados mediante la evaluación clínica convencional, evidenciando la necesidad de incorporar herramientas biológicas capaces de aportar información objetiva sobre la actividad inflamatoria, el daño neuroaxonal y la respuesta terapéutica de forma dinámica y reproducible (4).

La evolución clínica de la esclerosis múltiple refleja la coexistencia de múltiples mecanismos fisiopatológicos que interactúan de manera simultánea durante el curso de la enfermedad. Aunque la inflamación inmunomediada constituye el evento inicial más evidente, actualmente se reconoce que la neurodegeneración, la pérdida axonal, la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la activación persistente de la microglía participan desde fases muy tempranas, favoreciendo un daño neuronal progresivo que puede desarrollarse incluso en ausencia de recaídas clínicas o de nuevas lesiones detectables mediante resonancia magnética (5).

Esta complejidad biológica explica, en parte, la marcada heterogeneidad observada entre pacientes con características clínicas aparentemente similares, así como las diferencias en la velocidad de progresión, la acumulación de discapacidad y la respuesta a las terapias modificadoras de la enfermedad. En consecuencia, la comprensión de los procesos biológicos que subyacen a la evolución de la EM ha impulsado un cambio de paradigma, orientando la investigación hacia la identificación de indicadores capaces de reflejar de manera objetiva la actividad patológica en sus diferentes dimensiones y facilitar una evaluación más precisa del comportamiento individual de la enfermedad (6).

El diagnóstico de la esclerosis múltiple continúa fundamentándose en la integración de los hallazgos clínicos, los criterios de McDonald, la resonancia magnética y el análisis del líquido cefalorraquídeo; no obstante, estas herramientas presentan limitaciones importantes para caracterizar de manera integral la actividad biológica de la enfermedad. Si bien la resonancia magnética constituye el método de referencia para demostrar la diseminación espacial y temporal de las lesiones desmielinizantes, diversos estudios han evidenciado una correlación limitada entre la carga lesional observada en las imágenes y la evolución clínica del paciente, fenómeno ampliamente conocido como la paradoja clínico-radiológica (7).

De igual manera, la evaluación clínica convencional suele identificar el daño neurológico cuando este ya se ha traducido en manifestaciones funcionales, mientras que procesos como la lesión axonal difusa, la neurodegeneración silenciosa o la respuesta subóptima al

tratamiento pueden permanecer inadvertidos durante períodos prolongados. Estas limitaciones han puesto de manifiesto la necesidad de incorporar herramientas complementarias que permitan detectar cambios biológicos precoces, monitorizar la actividad de la enfermedad con mayor sensibilidad y contribuir a una toma de decisiones terapéuticas más oportuna y personalizada (8).

En este escenario, los biomarcadores han adquirido un papel estratégico dentro del abordaje contemporáneo de la esclerosis múltiple, al ofrecer la posibilidad de cuantificar objetivamente procesos fisiológicos y fisiopatológicos que no pueden ser evaluados únicamente mediante la exploración clínica o las técnicas de neuroimagen. De acuerdo con la definición propuesta por los organismos internacionales, un biomarcador es una característica biológica medible que permite identificar procesos normales, alteraciones patológicas o respuestas a una intervención terapéutica (9).

En el contexto de la EM, un biomarcador ideal debería facilitar el diagnóstico precoz, estimar el riesgo de conversión desde síndromes clínicamente aislados, predecir la actividad inflamatoria y la progresión de la discapacidad, monitorizar la respuesta a los tratamientos modificadores de la enfermedad e, incluso, contribuir a la selección de estrategias terapéuticas individualizadas. Si bien durante muchos años las bandas oligoclonales constituyeron el principal marcador biológico empleado en la práctica clínica, el creciente conocimiento de la biología molecular de la enfermedad ha impulsado la identificación de nuevas moléculas con mayor potencial diagnóstico, pronóstico y de seguimiento clínico (10).

Entre los avances más relevantes de los últimos años destaca la incorporación de nuevas metodologías analíticas de alta sensibilidad, las cuales han permitido detectar proteínas estructurales, mediadores inflamatorios y otras moléculas circulantes presentes tanto en el líquido cefalorraquídeo como en la sangre periférica. Estos desarrollos tecnológicos han favorecido la transición desde biomarcadores obtenidos exclusivamente mediante procedimientos invasivos hacia marcadores séricos con elevada precisión analítica, ampliando considerablemente las posibilidades de monitorización longitudinal de los pacientes (11).

La evolución del abordaje diagnóstico de la esclerosis múltiple ha transitado desde una evaluación fundamentada principalmente en la clínica y la resonancia magnética hacia un

modelo basado en la integración de biomarcadores biológicos, tecnologías ómicas e inteligencia artificial. Esta transición refleja el cambio de paradigma hacia la medicina de precisión, en la que la caracterización molecular de la enfermedad permite optimizar el diagnóstico, el seguimiento y la selección individualizada de las estrategias terapéuticas.

La Figura 1 sintetiza la evolución del abordaje diagnóstico y de monitorización de la esclerosis múltiple desde el modelo convencional hasta la medicina de precisión basada en biomarcadores.

Figura 1. Evolución del abordaje diagnóstico y de monitorización en la esclerosis múltiple.

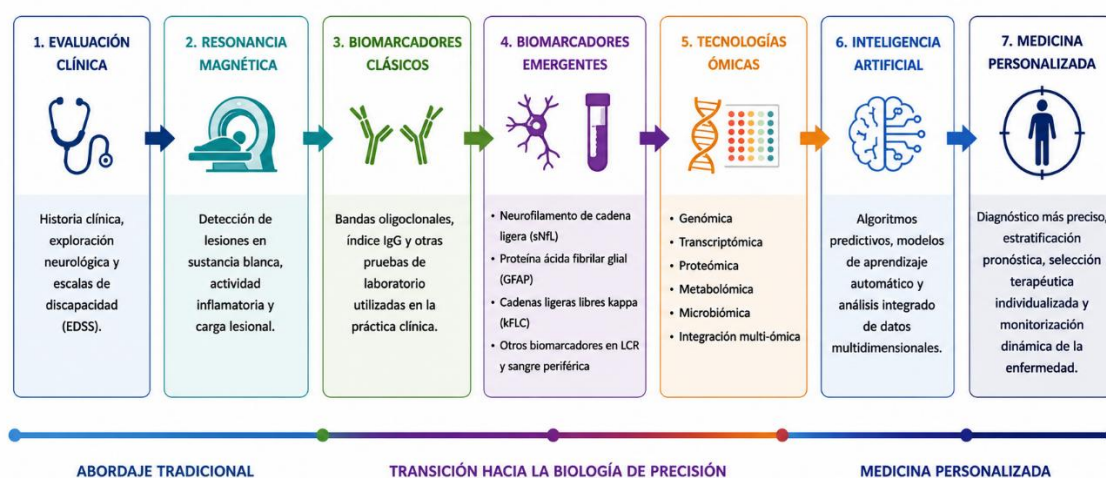


Figura 1. Evolución del abordaje diagnóstico y de monitorización en la esclerosis múltiple.

Nota. Elaboración propia basada en la evidencia científica reciente. La figura resume la transición desde el abordaje diagnóstico convencional, fundamentado en la evaluación clínica, la resonancia magnética y los biomarcadores clásicos, hacia un modelo de medicina de precisión que integra biomarcadores emergentes, tecnologías ómicas e inteligencia artificial para optimizar el diagnóstico, la estratificación pronóstica y el seguimiento individualizado de la enfermedad.

Asimismo, la integración de plataformas basadas en proteómica, metabolómica, transcriptómica y otras tecnologías ómicas ha permitido comprender con mayor profundidad la complejidad biológica de la esclerosis múltiple, identificando perfiles moleculares asociados

con distintos fenotipos clínicos, niveles de actividad inflamatoria y respuestas terapéuticas diferenciadas. En consecuencia, el concepto de biomarcador ha evolucionado desde una herramienta exclusivamente diagnóstica hacia un componente esencial de la medicina de precisión aplicada a las enfermedades neuroinmunológicas, permitiendo una evaluación más integral del comportamiento biológico de la enfermedad (12).

El creciente interés por la identificación de biomarcadores emergentes responde a la necesidad de disponer de herramientas que permitan caracterizar de manera más precisa los distintos procesos biológicos implicados en la esclerosis múltiple. A diferencia de los biomarcadores convencionales, los candidatos emergentes no solo pretenden mejorar la sensibilidad diagnóstica, sino también proporcionar información sobre mecanismos específicos como el daño neuroaxonal, la activación astrocitaria, la respuesta inmunológica, la neurodegeneración progresiva y la reparación tisular (13)

Esta aproximación ha favorecido el desarrollo de un modelo de evaluación más integral, en el que la información molecular complementa los hallazgos clínicos y radiológicos para estimar con mayor exactitud la actividad de la enfermedad y su pronóstico. Además, la posibilidad de identificar alteraciones biológicas antes de la aparición de cambios clínicos evidentes representa una oportunidad para optimizar el momento de inicio o modificación de las terapias, reduciendo potencialmente la acumulación de discapacidad a largo plazo. En este contexto, la investigación en biomarcadores emergentes se ha consolidado como una de las líneas de mayor crecimiento dentro de la neuroinmunología clínica y la neurología traslacional (13).

Paralelamente, el desarrollo de técnicas de biología molecular y de plataformas analíticas de alta resolución ha ampliado considerablemente el número de moléculas con potencial aplicación clínica en la esclerosis múltiple. Actualmente, proteínas séricas y del líquido cefalorraquídeo, perfiles proteómicos, metabolitos, microARN, vesículas extracelulares y otros biomarcadores derivados de tecnologías ómicas son objeto de intensa investigación debido a su capacidad para reflejar diferentes dimensiones de la enfermedad. No obstante, la incorporación de estos marcadores a la práctica clínica continúa enfrentando importantes desafíos relacionados con la estandarización de los métodos analíticos, la variabilidad biológica entre poblaciones, la reproducibilidad de los resultados y la definición de puntos de corte clínicamente relevantes. Estas limitaciones evidencian la necesidad de sintetizar críticamente la evidencia científica disponible para identificar cuáles biomarcadores presentan el mayor

grado de validación y cuáles requieren investigaciones adicionales antes de su implementación rutinaria en los servicios de neurología (14).

En conjunto, estos avances reflejan un cambio de paradigma en el abordaje de la esclerosis múltiple, en el que la evaluación clínica y radiológica deja de ser suficiente para caracterizar de manera integral la actividad biológica de la enfermedad. La incorporación de biomarcadores emergentes permite una aproximación más precisa al diagnóstico, la estratificación pronóstica y la monitorización terapéutica, constituyendo uno de los pilares sobre los que se desarrolla actualmente la medicina de precisión en neuroinmunología. Sin embargo, la rápida expansión de estos biomarcadores ha generado una evidencia amplia, aunque heterogénea, lo que hace necesaria una síntesis crítica de la información disponible para identificar aquellos con mayor potencial de aplicación clínica.

Metodología

La presente investigación corresponde a un artículo de revisión de la literatura con enfoque cualitativo, desarrollado mediante una búsqueda sistemática de evidencia científica sobre biomarcadores emergentes aplicados al diagnóstico y seguimiento de la esclerosis múltiple. El proceso metodológico se estructuró conforme a la declaración PRISMA 2020, garantizando transparencia y rigor en la identificación, selección y análisis de los estudios.

La búsqueda bibliográfica se realizó entre junio y julio de 2026 en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, ScienceDirect y SpringerLink. Se utilizaron descriptores MeSH y términos libres, entre ellos "Multiple Sclerosis", "Biomarkers", "Neurofilament Light Chain", "Glial Fibrillary Acidic Protein", "Kappa Free Light Chains", "Diagnosis", "Disease Monitoring", "Blood Biomarkers" y "Cerebrospinal Fluid Biomarkers", combinados mediante los operadores booleanos AND y OR.

Se incluyeron artículos originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, consensos y guías clínicas publicados entre 2015 y 2025, disponibles en texto completo, en inglés o español, y relacionados con biomarcadores empleados en el diagnóstico, pronóstico o seguimiento de la esclerosis múltiple. Se excluyeron editoriales, cartas al editor, resúmenes de congresos, tesis, publicaciones duplicadas, estudios sin revisión por pares y aquellos no vinculados directamente con el objetivo de la investigación.

La selección de los estudios comprendió la eliminación de duplicados, la revisión de títulos y resúmenes, la lectura crítica del texto completo y la aplicación de los criterios de elegibilidad. Posteriormente, la información se organizó en una matriz que incluyó autor, año, diseño del estudio, biomarcador evaluado, población, principales hallazgos y aplicaciones clínicas.

Finalmente, los estudios fueron analizados mediante un análisis temático narrativo, agrupándolos según el tipo de biomarcador y su utilidad en el diagnóstico, pronóstico, seguimiento de la actividad de la enfermedad y monitorización terapéutica. Al tratarse de una investigación documental basada exclusivamente en literatura científica publicada, no fue necesaria la aprobación de un comité de ética; sin embargo, se respetaron los principios de integridad científica y adecuada citación de las fuentes consultadas.

Resultados y discusión

Biomarcadores emergentes utilizados en el diagnóstico de la esclerosis múltiple

El neurofilamento de cadena ligera sérico (sNfL) se ha consolidado como uno de los biomarcadores más prometedores para el diagnóstico temprano de la esclerosis múltiple debido a su elevada sensibilidad para detectar daño neuroaxonal incluso antes de que las manifestaciones clínicas sean evidentes. Diversos estudios han demostrado que sus concentraciones aumentan durante las recaídas y en pacientes con lesiones activas identificadas mediante resonancia magnética, favoreciendo una detección más temprana de la actividad inflamatoria. Entre sus principales ventajas destacan la posibilidad de realizar determinaciones mediante muestras de sangre y su capacidad para complementar los hallazgos clínicos e imagenológicos. Sin embargo, la elevación de sus niveles también puede observarse en otras enfermedades neurológicas, por lo que su interpretación debe realizarse dentro del contexto clínico integral del paciente (16).

La proteína ácida fibrilar glial (GFAP) representa otro biomarcador emergente de gran interés debido a su capacidad para reflejar la activación de los astrocitos y los procesos neurodegenerativos asociados con la esclerosis múltiple. La evidencia reciente indica que sus concentraciones séricas son significativamente mayores en las formas progresivas de la enfermedad, lo que favorece la diferenciación entre distintos fenotipos clínicos y aporta información complementaria al neurofilamento de cadena ligera. Entre sus ventajas se

encuentran su obtención mediante procedimientos mínimamente invasivos y su potencial para identificar daño glial persistente; sin embargo, aún es necesaria la estandarización de las técnicas analíticas y el establecimiento de valores de referencia que permitan una implementación clínica uniforme (17).

Las cadenas ligeras libres kappa (kFLC) determinadas en líquido cefalorraquídeo han adquirido relevancia como biomarcadores diagnósticos al demostrar una elevada capacidad para detectar síntesis intratecal de inmunoglobulinas. Diversas investigaciones han evidenciado un rendimiento diagnóstico comparable al de las bandas oligoclonales, con la ventaja adicional de utilizar métodos automatizados que disminuyen la variabilidad entre laboratorios y facilitan la reproducibilidad de los resultados. No obstante, la falta de consenso internacional respecto a los puntos de corte, así como las diferencias metodológicas entre plataformas analíticas, continúan limitando su incorporación definitiva en los algoritmos diagnósticos de la esclerosis múltiple (18).

De forma integrada, la evidencia disponible sugiere, que los biomarcadores emergentes no deben interpretarse como herramientas competitivas, sino como componentes complementarios de una estrategia diagnóstica integral. Mientras el neurofilamento de cadena ligera sérico constituye el marcador con mayor evidencia para cuantificar el daño neuroaxonal y monitorizar la actividad de la enfermedad, la proteína ácida fibrilar glial aporta información sobre la activación astrocitaria y la progresión hacia formas más neurodegenerativas. Por su parte, las cadenas ligeras libres kappa fortalecen el diagnóstico inmunológico al reflejar la síntesis intratecal de inmunoglobulinas. La integración de estos biomarcadores permite una caracterización más completa de los diferentes procesos fisiopatológicos implicados en la esclerosis múltiple, favoreciendo una aproximación más precisa al diagnóstico, al seguimiento y a la estratificación pronóstica de los pacientes.

Los biomarcadores emergentes actualmente disponibles presentan mecanismos fisiopatológicos, aplicaciones clínicas y niveles de evidencia diferentes, por lo que deben interpretarse como herramientas complementarias más que excluyentes. La comparación de sus principales características permite comprender mejor sus fortalezas, limitaciones y potencial utilidad en la práctica clínica. La Tabla 1 resume los biomarcadores con mayor evidencia disponible para el diagnóstico y seguimiento de la esclerosis múltiple.

Tabla 1. Comparación de los principales biomarcadores emergentes en la esclerosis múltiple

Biomarcador	Aplicación clínica principal	Muestra	Fortalezas	Limitaciones
sNfL	Daño neuroaxonal y actividad inflamatoria	Suero	Alta sensibilidad; seguimiento longitudinal	Baja especificidad
GFAP	Activación astrocitaria y progresión	Suero	Útil en formas progresivas	Falta estandarización
kFLC	Síntesis intratecal	LCR	Automatizable; comparable a bandas oligoclonales	Sin puntos de corte universales
microARN	Regulación inmunológica	Sangre/LCR	Potencial pronóstico	Evidencia aún limitada
Proteómica	Identificación de perfiles moleculares	Sangre/LCR	Medicina personalizada	Alto costo
Metabolómica	Alteraciones metabólicas	Sangre/LCR	Caracterización biológica	Escasa validación clínica

Si bien los biomarcadores séricos y del líquido cefalorraquídeo representan actualmente las herramientas con mayor grado de validación clínica, el desarrollo de las tecnologías ómicas está ampliando el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la esclerosis múltiple y favoreciendo la identificación de nuevos biomarcadores con potencial aplicación diagnóstica, pronóstica y terapéutica.

El desarrollo de tecnologías ómicas ha permitido identificar nuevos biomarcadores basados en perfiles de microARN, proteómica, metabolómica y vesículas extracelulares, los cuales ofrecen información sobre múltiples mecanismos inmunológicos y neurodegenerativos involucrados en la enfermedad. Estas herramientas muestran un elevado potencial para mejorar el diagnóstico de precisión mediante la identificación de firmas moleculares específicas y la estratificación de pacientes según su perfil biológico. Sin embargo, la mayoría de estas investigaciones aún presenta tamaños muestrales reducidos, heterogeneidad metodológica y escasa validación multicéntrica, factores que limitan su aplicación rutinaria y sitúan su principal utilidad actual en el ámbito de la investigación traslacional (19).

Aunque estas tecnologías todavía presentan limitaciones relacionadas con la estandarización metodológica, los costos y la disponibilidad, representan uno de los pilares más prometedores para el desarrollo de estrategias de medicina personalizada en la esclerosis múltiple.

Biomarcadores emergentes utilizados en el seguimiento de la esclerosis múltiple

El neurofilamento de cadena ligera sérico se ha consolidado como uno de los biomarcadores más útiles para el seguimiento longitudinal de la esclerosis múltiple, ya que refleja de manera dinámica el grado de daño neuroaxonal durante la evolución de la enfermedad. Diversos estudios han demostrado que la disminución de sus concentraciones tras el inicio de terapias modificadoras se asocia con una menor actividad inflamatoria, mientras que incrementos persistentes pueden preceder la aparición de nuevas lesiones en resonancia magnética o futuras recaídas clínicas. Estas características convierten al sNfL en una herramienta de gran valor para monitorizar la respuesta terapéutica y optimizar la toma de decisiones clínicas de forma individualizada (20).

La GFAP también ha demostrado utilidad durante el seguimiento clínico al relacionarse principalmente con los procesos de progresión y acumulación de discapacidad más que con la actividad inflamatoria aguda. Concentraciones séricas persistentemente elevadas se han asociado con una mayor velocidad de progresión clínica, especialmente en pacientes con formas progresivas de la enfermedad, lo que permite identificar de manera más temprana procesos neurodegenerativos que pueden pasar desapercibidos mediante la evaluación convencional. En este contexto, la GFAP constituye un complemento importante para el monitoreo integral de la evolución clínica de la esclerosis múltiple (21).

La tendencia actual en el seguimiento de la esclerosis múltiple se orienta hacia la integración simultánea de múltiples biomarcadores biológicos con técnicas avanzadas de neuroimagen y variables clínicas. La combinación de sNfL, GFAP, biomarcadores inmunológicos y hallazgos obtenidos mediante resonancia magnética permite obtener una evaluación más completa de la actividad inflamatoria, el daño neuroaxonal y la respuesta al tratamiento. Este enfoque multimodal mejora la estratificación del riesgo, facilita la detección precoz de progresión y favorece la implementación de estrategias terapéuticas basadas en los principios de la medicina personalizada (22).

Las perspectivas futuras del seguimiento de la esclerosis múltiple apuntan hacia el desarrollo de paneles multiplex capaces de integrar biomarcadores sanguíneos, perfiles ómicos,

inteligencia artificial y herramientas de salud digital para construir modelos predictivos de elevada precisión. Estas innovaciones permitirán anticipar la evolución clínica, estimar la respuesta a los tratamientos y personalizar las decisiones terapéuticas según las características biológicas de cada paciente. No obstante, su incorporación definitiva a la práctica clínica dependerá de la realización de estudios prospectivos multicéntricos que validen su utilidad, estandaricen los procedimientos analíticos y establezcan valores de referencia internacionalmente aceptados (23).

La combinación de inteligencia artificial con biomarcadores séricos, neuroimagen y variables clínicas permitirá desarrollar modelos predictivos capaces de anticipar la progresión de la enfermedad y la respuesta terapéutica con una precisión superior a la obtenida mediante cada herramienta por separado.

Aplicaciones clínicas de los biomarcadores emergentes

"Desde una perspectiva asistencial, el empleo combinado de biomarcadores emergentes con la evaluación clínica, la resonancia magnética y otros estudios complementarios constituye el enfoque más prometedor para optimizar el manejo integral de la esclerosis múltiple. La utilización de estrategias multimodales permite mejorar la precisión diagnóstica, identificar de forma más temprana la actividad biológica de la enfermedad, estimar el pronóstico y facilitar decisiones terapéuticas individualizadas, consolidando progresivamente el paradigma de la medicina de precisión en neuroinmunología.

Limitaciones del estudio

La presente revisión narrativa presenta algunas limitaciones que deben considerarse al interpretar sus hallazgos. En primer lugar, la evidencia disponible sobre los biomarcadores emergentes en la esclerosis múltiple es heterogénea, debido a las diferencias en los diseños metodológicos, las poblaciones estudiadas, las plataformas analíticas utilizadas y los criterios empleados para definir la actividad y progresión de la enfermedad. Asimismo, muchos de los biomarcadores analizados, especialmente aquellos derivados de tecnologías ómicas, aún cuentan con una validación clínica limitada y provienen de estudios con tamaños muestrales reducidos o de investigaciones realizadas en centros especializados. Aunque la búsqueda bibliográfica se efectuó en bases de datos biomédicas de reconocido prestigio y se aplicaron criterios sistemáticos de selección, es posible que algunas publicaciones relevantes no hayan

sido incluidas. No obstante, la integración crítica de la literatura reciente permitió identificar los biomarcadores con mayor nivel de evidencia disponible y ofrecer una visión actualizada de su utilidad diagnóstica, pronóstica y de seguimiento en la esclerosis múltiple.

Conclusiones

La evidencia científica analizada demuestra que los biomarcadores emergentes han transformado el abordaje diagnóstico y el seguimiento clínico de la esclerosis múltiple, al proporcionar información objetiva sobre los procesos inflamatorios, neurodegenerativos y de respuesta terapéutica que caracterizan a esta enfermedad. Entre ellos, el neurofilamento de cadena ligera sérico (sNfL) y la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) destacan por el mayor nivel de evidencia disponible, debido a su capacidad para detectar daño neuroaxonal, monitorizar la actividad de la enfermedad y complementar la información obtenida mediante la evaluación clínica y la resonancia magnética.

Asimismo, otros biomarcadores, como las cadenas ligeras libres kappa, los perfiles de microARN, la proteómica, la metabolómica y las vesículas extracelulares, representan alternativas con elevado potencial para fortalecer el diagnóstico de precisión y mejorar la estratificación de los pacientes. Sin embargo, la heterogeneidad metodológica, la ausencia de protocolos estandarizados y la limitada validación multicéntrica continúan restringiendo su incorporación sistemática a la práctica clínica, evidenciando la necesidad de desarrollar estudios prospectivos con mayor robustez metodológica.

Las perspectivas futuras apuntan hacia la integración de múltiples biomarcadores biológicos con herramientas de neuroimagen, tecnologías ómicas e inteligencia artificial, favoreciendo la implementación de modelos predictivos capaces de optimizar el diagnóstico temprano, el seguimiento individualizado y la selección de tratamientos personalizados. En este contexto, la consolidación de estrategias de medicina de precisión dependerá del establecimiento de criterios internacionales de estandarización y de la generación de evidencia clínica de alta calidad que respalde la aplicabilidad de estos biomarcadores en diferentes escenarios asistenciales.



Referencias Bibliográficas

1. Chitnis T, Magliozzi R, Abdelhak A, Kuhle J, Leppert D, Bielekova B. Blood and CSF biomarkers for multiple sclerosis: emerging clinical applications. *Lancet Neurol.* 2025;24(12):1066-1078. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(25\)00249-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(25)00249-2)
2. Di Filippo M, Gaetani L, Centonze D, et al. Fluid biomarkers in multiple sclerosis: from current to future applications. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;44:101009. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101009>
3. Freedman MS, Gnanapavan S, Booth RA, et al. Guidance for use of neurofilament light chain as a cerebrospinal fluid and blood biomarker in multiple sclerosis management. *EBioMedicine.* 2024;101:104970. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.104970>
4. Cross AH, Gelfand JM, Thebault S, et al. Emerging cerebrospinal fluid biomarkers of disease activity and progression in multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2024;81(4):373-383. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.0017>
5. Benkert P, Maleska Maceski A, Schaedel S, et al. Serum glial fibrillary acidic protein and neurofilament light chain levels reflect different mechanisms of disease progression under B-cell depleting treatment in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2025;97(1):104-115. <https://doi.org/10.1002/ana.27096>
6. Meier S, Willemse EAJ, Schaedel S, et al. 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. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.5250>
7. Disanto G, Barro C, Benkert P, et al. Serum neurofilament light: a biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2017;81(6):857-870. <https://doi.org/10.1002/ana.24954>
8. Benkert P, Meier S, Schaedel S, et al. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2022;21(3):246-257. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00472-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00472-3)
9. Hegen H, Berek K, Bsteh G, et al. Kappa free light chain and neurofilament light independently predict early multiple sclerosis disease activity. *EBioMedicine.* 2023;91:104573. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104573>



10. Berek K, Bsteh G, Auer M, et al. Kappa-free light chains in cerebrospinal fluid predict early multiple sclerosis disease activity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8:e1005. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001005>
11. Duell F, Evertsson B, Al Nimer F, et al. Diagnostic accuracy of intrathecal kappa free light chains compared with oligoclonal bands in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7:e775. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000775>
12. Giovannoni G, Popescu V, Wuerfel J, et al. Smouldering multiple sclerosis: the real MS. *Ther Adv Neurol Disord.* 2022;15:17562864211066751. <https://doi.org/10.1177/17562864211066751>
13. Tintore M, Rovira À, Río J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain.* 2015;138(7):1863-1874. <https://doi.org/10.1093/brain/awv105>
14. Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, et al. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2023. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01473-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01473-3)
15. Portaccio E, Magyari M, Havrdova EK, et al. Multiple sclerosis: emerging epidemiological trends and redefining the clinical course. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;44:100977. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.100977>
16. Freedman MS, Abdelhak A, Bhutani MK, Freeman J, Gnanapavan S, Hussain S, et al. The role of serum neurofilament light (sNfL) as a biomarker in multiple sclerosis: insights from a systematic review. *J Neurol.* 2025;272(6):400. <https://doi.org/10.1007/s00415-025-13093-1>
17. Coker J, Doshi A, Gnanapavan S. The practical uses of serum neurofilament light chain as a biomarker in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2025;100:106550. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2025.106550>
18. Lin X, Tong J, Wu W, et al. Clinical applications and diagnostic research of GFAP and NfL in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a meta-analysis. *BMC Immunol.* 2025;26:55. <https://doi.org/10.1186/s12865-025-00735-2>
19. Hani A, et al. The role of neurofilament light (NfL) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in multiple sclerosis and AQP4-NMOSD: advancing clinical applications. *eNeurologicalSci.* 2025;38:100550. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2025.100550>



20. Abdelhak A, Huss A, Kassubek J, Tumani H, Otto M. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker of disease severity and progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2024. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000209844>
21. 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;11:812. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14612-6>
22. Bittner S, Steffen F, Uphaus T, et al. Clinical implications of serum neurofilament light chain in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2024. <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00952-8>
23. Hegen H, Bsteh G, Berger T. Biomarkers for treatment response in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2023. <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00841-4>

Contribuciones de los autores:

Nayely Micaela Yaguana Retete¹: conceptualización de la revisión, diseño de la estrategia de búsqueda, curación de datos, redacción del borrador original, supervisión general del proceso y aprobación de la versión final.

Jimmy Fernando Yaguana Torres²: búsqueda bibliográfica en las bases de datos seleccionadas, cribado de títulos y resúmenes según los criterios de elegibilidad, extracción de datos y redacción de la sección de métodos.

Victor José Barrera Avendaño³: evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo de los estudios incluidos, organización de la evidencia y síntesis narrativa de los resultados.

George William Rodríguez Correa⁴: validación cruzada de la extracción de datos, análisis formal de los hallazgos, elaboración de tablas y figuras, y revisión crítica del manuscrito.

Dana Milena Mosquera Calderón⁵: redacción de la discusión, actualización y gestión de las referencias bibliográficas, y edición académica del manuscrito.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existe conflicto de interés.