



Consenso peruano para el uso de la resonancia magnética en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con esclerosis múltiple

Peruvian consensus for the use of Magnetic Resonance Imaging in the diagnosis and follow-up of patients with Multiple Sclerosis

César Caparó-Zamalloa ^{1,2}, José A. Cabrejo-Bravo ³, Carlos Castañeda-Barba ^{4,5}, Jaqueline Cortez-Escalante ¹, Ana Cruz-Cruz ⁶, Iván Dueñas-Pacheco ^{7,8}, Diego Escalante-Narrea ⁹, Ronald Escalante-Rojas ¹⁰, Jessica Gonzalez-Mujica ^{11,12}, Alembert Guevara-Vidal ¹³, Charles Huamani ¹⁴, Julio C. Nisiana-Vera ^{15,16}, Carlos A. Pérez-Alviz ¹⁷, Liliana E. Rodríguez-Kadota ^{2,18}, Pamela A. Vega-Wong ¹².

RESUMEN

El uso de la resonancia magnética (RM) en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con esclerosis múltiple (EM) ha optimizado el cuidado de los pacientes afectados. Diversos grupos internacionales de trabajo han intentado clarificar y normatizar el uso global de la RM pero, en muchas ocasiones, se extrapolan datos de otras regiones que no contemplan la realidad de cada lugar o son difíciles de implementar. **Objetivo:** Consensuar aspectos relacionados con el uso de RM en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con EM en el Perú. **Material y Métodos:** Un grupo de expertos peruanos, conformado por neurólogos y radiólogos, condujo la elaboración del consenso mediante metodología de ronda de encuestas a la distancia. **Resultados:** Las recomendaciones, basadas en la evidencia publicada y en el criterio de los expertos, enfocaron tanto el rol de las técnicas convencionales de RM como el

¹ Centro Básico de Investigación en Demencia y Enfermedades Desmielinizantes del Sistema Nervioso, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Lima, Perú.

² Clínica Delgado. Lima, Perú.

³ Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, EsSalud. Chiclayo, Lambayeque, Perú.

⁴ Clínica "EL Golf". Lima, Perú.

⁵ Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

⁶ Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud. Callao, Perú.

⁷ Clínica Anglo Americana. Lima, Perú.

⁸ Hospital María Auxiliadora. Lima, Perú.

⁹ Resocentro. Lima, Perú.

¹⁰ Hospital Central de la Policía Nacional del Perú. Lima, Perú.

¹¹ Hospital Central FAP. Lima, Perú.

¹² Clínica Internacional. Lima, Perú.

¹³ UNILABS-CIMEDIC. Lima, Perú.

¹⁴ Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco. Cusco, Perú.

¹⁵ Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo, EsSalud. Arequipa, Perú.

¹⁶ Clínica San Juan de Dios. Arequipa, Perú.

¹⁷ Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, EsSalud. Cusco, Perú.

¹⁸ Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

de la medición de la atrofia cerebral en pacientes con EM al momento del diagnóstico y durante el periodo de seguimiento. **Conclusiones:** Las recomendaciones del consenso podrán potencialmente homogenizar y optimizar el cuidado y seguimiento de pacientes con EM en nuestro país.

PALABRA CLAVE: Esclerosis múltiple, resonancia magnética, consenso, Perú.

SUMMARY

The use of Magnetic Resonance Imaging (MRI) in the diagnosis and follow-up of patients with Multiple Sclerosis (MS) has optimized the care of the affected patients. Several international working groups have tried to clarify and standardize the global use of MRI but, on many occasions, data are extrapolated from other regions, do not contemplate local realities or are difficult to implement. **Objective:** To reach a consensus on aspects related to the use of MRI in the diagnosis and follow-up of patients with MS in Peru. **Material and Methods:** A group of Peruvian experts (neurologists and radiologists) worked on the elaboration of the consensus using a remote survey round methodology. **Results:** The recommendations, established on the basis of published evidence and on the experts' criteria, focused on the role of both, the conventional MRI techniques and the measurement of brain atrophy in MS patients both at the time of diagnosis and during the follow-up period. **Conclusions:** The consensual recommendations could potentially assist in the standardization and optimization of the care and follow-up of patients with MS in our country.

KEY WORDS: Multiple sclerosis, magnetic resonance, consensus, Peru.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica degenerativa de etiología autoinmune que afecta preferentemente adultos jóvenes entre los 18 y 40 años, constituyendo la primera causa de discapacidad física de origen no traumático en varios países del mundo (1-4).

La precisión (sensibilidad) de la resonancia magnética (RM) para detectar lesiones, tanto en el cerebro como en la médula espinal, han llevado a su inclusión en forma progresiva tanto en el proceso diagnóstico como en el seguimiento de los pacientes para identificar la progresión de la enfermedad y la respuesta a las terapias implementadas, con el fin de controlar mejor el proceso patológico (5-10). Sin embargo, a pesar del rol cada vez más claro de la RM en la EM, persiste determinada incertidumbre respecto a qué técnicas utilizar, cuando aplicarlas y cómo interpretarlas, así como otros aspectos en la práctica clínica diaria (2,11,12,13,14), especialmente ante la aparición de nuevas técnicas que permiten una mejor visualización del proceso patológico. Es así como surgen grupos de trabajo internacionales, que tienden a clarificar y normatizar el uso de la RM tanto al momento del diagnóstico como durante el seguimiento de los pacientes con EM (11-13). Sin embargo, en muchas ocasiones, las recomendaciones

internacionales no contemplan la realidad de cada lugar o son difíciles de implementar (15,16). Es por ello por lo que, contar con recomendaciones locales del uso de estas técnicas adaptadas al contexto, es de suma utilidad para guiar al profesional actuante en el uso de estas.

Considerando lo anterior, el presente consenso peruano para el uso de RM en pacientes con EM, tuvo el objetivo de proveer las recomendaciones específicas sobre la implementación de la RM en el diagnóstico y en el seguimiento de pacientes con EM en nuestro país.

MATERIAL Y MÉTODOS

Un panel de especialistas en neurología y radiología de Perú, dedicados al cuidado de pacientes con EM, se reunió durante 2021 en diversas oportunidades vía virtual para llevar adelante el objetivo planteado. La selección de los expertos se basó en su experiencia en el seguimiento de pacientes con la enfermedad. Para concretar el consenso se siguió la metodología de ronda de cuestionarios y discusión presencial y virtual de escenarios y situaciones (17,18). Se consultó sobre el grado de acuerdo de cada experto con una determinada afirmación relacionada al uso de la RM para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con EM. Operativamente, se realizaron tres

rondas virtuales para la evaluación, por parte de cada profesional de las afirmaciones generadas. Una vez que se generó el consenso sobre las afirmaciones, se realizó una cuarta ronda virtual de consenso general y revisión final de éstas. Durante el proceso, cada experto tuvo a disposición una extensa bibliografía para su consulta. En cada ronda virtual, se indagó sobre el grado de acuerdo de cada participante con una determinada afirmación. Se recibió de cada uno la respuesta en las distintas instancias del trabajo y se vio el grado de acuerdo general, así como también se evaluaron las observaciones generadas.

Tras el consenso de las afirmaciones, se avanzó con la redacción del manuscrito, el cual fue posteriormente circulado entre los autores para su acuerdo final y comunicación:

A: Recomendaciones para el uso de la RM al momento del diagnóstico

Se recomienda seguir los criterios diagnósticos McDonald 2017 para realizar el diagnóstico de forma precisa y precoz de EM.

No existe en la actualidad un test biológico específico, que permita hacer el diagnóstico de EM (1). El mismo se basa, actualmente, en criterios clínicos y radiológicos, que en los últimos años cambiaron y avanzaron debido a la mejor comprensión del proceso patológico y por los avances tecnológicos (9,10,19). Los criterios diagnósticos actuales de EM se basan en la detección de lesiones en el sistema nervioso central, diseminadas en tiempo y espacio y por la exclusión de otras enfermedades que puedan simularla. De acuerdo con los últimos criterios de McDonald 2017 (19), desde el primer evento clínico se podría, junto con la RM, identificar la diseminación en el tiempo y espacio y así llegar al diagnóstico (tabla 1).

Se recomienda estandarizar el protocolo de RM cerebral y medular (inicial y posteriores), para el seguimiento de pacientes con EM.

La estandarización del protocolo de RM tanto a nivel cerebral como medular en los centros involucrados en el diagnóstico y seguimiento de pacientes de EM es de suma importancia (11,13,20,21). Actualmente en nuestra región, existe mucha variación en las secuencias obtenidas, en el espesor de los cortes y en otros aspectos relacionados con la técnica de adquisición, que generan dificultades al momento del diagnóstico, así como durante el seguimiento de

pacientes con EM o sospecha de EM (11,13,22). Es por ello que este aspecto debería ser el paso inicial del proceso relacionado al uso de RM en pacientes con la enfermedad. Recientemente el grupo MAGNIMS hizo una actualización sobre el proceso de estandarización de la adquisición de la resonancia con el objetivo homogeneizar el proceso (22).

Se recomienda que la RM de cerebro o médula realizada al momento del diagnóstico o seguimiento sea realizada en un resonador de al menos 1.5 Tesla.

Existe evidencia de qué en resonadores de menor campo, la detección de lesiones, sobre todo a nivel medular se dificulta (22), en consecuencia, se recomienda que todos los estudios de RM sean efectuados en resonadores de alto campo (mínimo 1.5 T), con el fin de permitir la identificación de lesiones de forma apropiada, así como de facilitar el seguimiento de pacientes comparando estudios a través del tiempo (23,24). Aunque los resonadores de 3 T proporcionan una mayor identificación de lesiones en tiempos más cortos, no hay evidencia de que este campo conduzca a una aceleración en el diagnóstico siempre que el protocolo estandarizado sea aplicado como fuera mencionado previamente (22).

Se recomienda que toda resonancia magnética efectuada ante la sospecha diagnóstica incluya contraste endovenoso.

Tabla 1. Criterios de RM de diseminación en tiempo y espacio en EM, actualizados McDonald 2017 (19).

Criterios de diseminación en espacio por RM

Presencia de una o más lesiones en T2 características de EM en al menos dos de las siguientes localizaciones

- Yuxtacortical/cortical
- Periventricular
- Infratentorial
- Médula espinal

Criterios de diseminación en tiempo por RM

Presencia de una nueva lesión en T2 y/o una lesión que realce con gadolinio en una resonancia magnética de seguimiento respecto de la basal, independientemente del tiempo transcurrido entre los estudios ó

Presencia simultánea de lesiones típicas de EM tanto con y sin realce con gadolinio en cualquier momento.

EM= esclerosis múltiple; RM= resonancia magnética

El uso de agentes de contraste basados en gadolinio provee de información muy relevante al momento del diagnóstico, tanto para evidenciar aspectos relacionados con la diseminación en tiempo, con el pronóstico, así como con aspectos relacionados con el diagnóstico diferencial (19, 22). Por lo anterior es altamente recomendable que, al momento del diagnóstico, la RM se efectúe con contraste (19,22). Es importante que se dejen transcurrir al menos 5 minutos entre el suministro del contraste y la adquisición de la secuencia T1 a modo de permitir y su llegada (25). Finalmente, mucha discusión se ha generado respecto al posible efecto tóxico del contraste y la dosis a utilizar, aunque en la actualidad no hay datos disponibles en humanos ni en animales que muestren un efecto adverso clínicamente significativo secundario al depósito de gadolinio (26,27). La dosis recomendada para evidenciar lesiones activas es de 0.1 mmol/kg de peso, a pesar de que dosis más altas podrían aumentar la sensibilidad, este incremento no justifica su utilización (28,29).

B. Recomendaciones para la RM durante el seguimiento

Se recomienda el seguimiento mediante RM en los pacientes con sospecha de EM en quienes el diagnóstico aún no ha sido confirmado.

En pacientes con sospecha de EM y en los cuales no se haya llegado al diagnóstico por no cumplir con los criterios de diseminación en tiempo y/o espacio o algunos aspectos de las imágenes no son típicas, pero no excluyentes, es importante un seguimiento tanto clínico como mediante RM para detectar la evolución y su eventual diagnóstico (11,25). Esta recomendación está basada en la evidencia que un número significativo de pacientes en los que no se ha hecho el diagnóstico de EM pero que tienen lesiones en la RM sugestivas de esta enfermedad, conllevan un riesgo incrementado de conversión a EM por evolución clínica o radiológica (30-34). El momento en el que se sugiere repetir la resonancia durante el seguimiento para detectar la progresión es variable, aunque se encuentra dentro de los 6 a 12 meses posteriores a la RM inicial con el fin de detectar progresión radiológica de la misma (25).

Rol del gadolinio durante el seguimiento en pacientes con diagnóstico de EM

Si bien a la fecha no hay datos disponibles en humanos ni en animales que muestren un efecto adverso clínicamente significativo secundario al

depósito de gadolinio (26,27), diversos grupos de trabajo han intentado establecer la necesidad de utilizar contraste en cada RM que el paciente con EM realiza (13,25). En la actualidad, existe suficiente evidencia para establecer que la aparición de una nueva lesión en el T2 o el agrandamiento de lesiones previas, podrían ser tan o más sensible que el uso de contraste para determinar actividad reciente por RM siempre y cuando los aspectos técnicos entre las resonancias permitan su comparación temporal, así como que no transcurra en lo posible más de un año entre una y otra RM a comparar (25). El grupo MAGNIMS ha sugerido mantener el uso de contraste entre RM durante el primer año de tratamiento (si la RM basal del mes 6 de inicio de tratamiento no se ha realizado, sobre todo en pacientes en tratamientos con interferon beta o acetato de glatiramer donde la demora en la acción puede ser mayor), en pacientes en los que no se cuente con una RM reciente para comparar y en los que se sospeche actividad de la enfermedad, en pacientes con lesiones extensas y confluentes donde el agrandamiento de las lesiones previas o la aparición de una nueva lesión en T2 pueda dificultarse (25). Otro aspecto importante del uso de contraste en el seguimiento es el relacionado con aspectos de seguridad, en el screening o el monitoreo /diferenciación de LMP/síndrome inflamatorio asociado a reconstitución inmune (25). Por lo anterior, en el caso de contar con RM con protocolo estandarizado y en tiempos sugeridos de monitoreo, se recomienda que no toda RM durante el seguimiento reciba contraste, dejando el mismo para las situaciones antes mencionadas.

El seguimiento por RM de encéfalo luego de iniciar el tratamiento está recomendado para identificar actividad de la enfermedad no manifiesta clínicamente. En pacientes en los que se ha hecho el diagnóstico de EM y se ha iniciado un tratamiento con el objetivo de reducir o suprimir la actividad de la enfermedad evidenciada por nuevas recaídas, progresión de la discapacidad o por la presencia de nuevas lesiones en las secuencias convencionales de RM (35-37), la aparición de nuevas lesiones en RM puede no acompañarse de síntomas clínicos significativos (36,38); un seguimiento mediante RM permitiría detectar la aparición de nuevas lesiones (39).

Una vez iniciado el tratamiento inmunomodulador/ inmunosupresor, la resonancia basal del encéfalo, que se utilizará para comparar con las siguientes, debe ser obtenida a partir de los 6 meses de iniciado el mismo. La mayoría de los tratamientos utilizados en

Tabla 2. Recomendaciones para el uso de la resonancia magnética en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con esclerosis múltiple

Recomendaciones para el uso de la RM al momento del diagnóstico

- Se recomienda seguir los criterios diagnósticos McDonald 2017 para realizar el diagnóstico de forma precisa y precoz de EM
- Se recomienda estandarizar el protocolo de RM cerebral y medular inicial, así como para el seguimiento de pacientes con EM
- Se recomienda que la RM de cerebro y/o médula realizada al momento del diagnóstico o seguimiento sea realizada en un resonador de al menos 1.5 Tesla
- Se recomienda que toda resonancia hecha al momento del diagnóstico reciba contraste endovenoso

Recomendaciones para la RM durante el seguimiento

- Se recomienda el seguimiento mediante RM en los pacientes con sospecha de EM en quienes el diagnóstico aún no ha sido confirmado
 - El seguimiento por RM de encéfalo luego de iniciar el tratamiento está recomendado para identificar actividad de la enfermedad no manifiesta clínicamente
 - Una vez iniciado el tratamiento, la resonancia basal del encéfalo, que se utilizará para comparar con las siguientes, debe ser obtenida a partir de los 6 meses de iniciado cualquier tratamiento inmunomodulador
 - La primera RM de encéfalo de control, luego de la RM basal, debe realizarse entre los 6 y 12 meses de dicha RM basal
 - La RM de médula no está recomendada en forma rutinaria durante el seguimiento de los pacientes, excepto en casos de evidencia clínica que apoye su realización
 - En pacientes sin actividad clínica, pero con actividad en RM (dos o menos lesiones nuevas) durante el seguimiento, requieren de una nueva RM en un lapso de 6 meses para evaluar persistencia de actividad
 - La evaluación del volumen cerebral no tiene un rol en el diagnóstico, pero tiene un rol significativo en la predicción de discapacidad a mediano y largo plazo
 - La medición del volumen cerebral puede ser utilizada en estudios clínicos como medida de resultado, pero se deberá ser cuidadoso con aspectos que generen error en su medición, tales como aspectos técnicos y el fenómeno de pseudoatrofia
 - La evaluación longitudinal de la atrofia cerebral no es realizada en la práctica clínica diaria, en parte debido a posibles efectos confundidores; sin embargo, en este campo se está progresando rápidamente y la recomendación preliminar para el análisis de esta incluye el uso de la secuencia volumétrica 3D sin contraste de T1 con cortes no mayores a 1 mm
 - La información provista por el profesional que solicita la RM, tal como motivo del estudio, y fecha del estudio previo, debe ser suficiente para permitir al radiólogo la correcta interpretación de esta
 - La información provista por el radiólogo que informa la RM, tal como fecha, uso de Gd, evidencia de actividad y comparación con RM previa, debe ser suficiente para permitir al profesional tratante la toma de decisiones
 - Se recomienda que el paciente con sospecha de EM sea evaluado en un centro de EM y/o por profesionales entrenados con el objetivo de asegurar la precisión y la celeridad en el diagnóstico, así como se recomienda realizar la RM en sitios de alta calidad
-

la actualidad tienen un período de comienzo de acción que oscila entre los 3 y 6 meses (12). Se recomienda, en consecuencia, realizar una resonancia cerebral a partir de los 6 meses de iniciado el mismo, con el objetivo de que esa RM permita un recuento basal de lesiones en T2 y la comparación posterior con las sucesivas RM. En caso en que el efecto del tratamiento comenzara más allá de este período, así como en pacientes en los que deben completar esquemas de tratamiento para conseguir el efecto completo, la RM basal debiera hacerse más allá de los 6 meses de su inicio (9-12 meses), aunque en el grupo de pacientes recibiendo terapias que deben completar esquemas no está claro el momento en el que debiera hacerse la RM

basal durante el seguimiento (22,42). Es importante remarcar que esta RM sería considerada la basal del paciente, evitando malinterpretar como respuesta subterapéutica, cambios que sucedieran durante el período en que el medicamento indicado no haya comenzado su acción.

La primera RM de encéfalo de control una vez realizada la basal (a partir de los seis meses de iniciado el tratamiento), deberá realizarse en los siguientes 6 a 12 meses (43).

Los controles posteriores serán anuales, especialmente si el paciente se encuentra bajo

tratamiento, con el objetivo de monitorear la actividad de la enfermedad y la respuesta a la terapia instaurada. Puede considerarse la realización de controles más frecuentes en pacientes con enfermedad muy activa, durante el seguimiento de aquellos que reciben fármacos de alta eficacia o bien para descartar la presencia de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) antes de decidir el cambio de estrategia terapéutica en casos de exposición previa a natalizumab (43).

En pacientes estables luego de varios años de iniciado el tratamiento y que no requieran monitoreo por razones de seguridad (efectos adversos relacionado al fármaco (como el caso de LMP) los intervalos pueden ser más prolongados (22,43).

La RM de médula no está recomendada en forma rutinaria durante el seguimiento de los pacientes, excepto en casos de evidencia clínica que apoye su realización. La RM medular ha demostrado ser de utilidad al momento del diagnóstico de EM siendo una de las localizaciones típicas para reunir evidencia de diseminación en espacio en los criterios de McDonald 2017 (19,25). Sin embargo, su realización rutinaria durante el seguimiento no está recomendada dado que es menos sensible que la RM encefálica para detectar actividad de la enfermedad. Esto es debido en parte a limitaciones técnicas y la dificultad para estandarizar el recuento y volumen de las lesiones y en parte a que la mayoría de las lesiones medulares son clínicamente sintomáticas (13,44).

En pacientes con formas progresivas de EM, las lesiones medulares están relacionadas con la progresión de la discapacidad, por lo que repetir la resonancia medular (por ejemplo, cada 2-3 años) en este subgrupo de pacientes, podría ser de utilidad en la toma de decisiones terapéuticas (45). Si bien no se recomienda realizar una RM medular en forma rutinaria para detectar actividad subclínica de la enfermedad, en caso de efectuarla deberá seguirse el protocolo estandarizado y de alta calidad recomendado previamente.

En la actualidad, el objetivo del tratamiento en EM es lograr la remisión clínica y radiológica de la enfermedad, es decir, ausencia o reducción de recaídas, de progresión de la discapacidad y de actividad en RM (nuevas lesiones en T2 y/o agrandamiento de previas o lesiones Gd positivas). La combinación de estos parámetros recibe el nombre de NEDA-3 (por sus siglas en inglés: No Evidence of Disease Activity) (46).

Considerando el creciente número y disponibilidad de tratamientos modificadores de la enfermedad con diferentes perfiles de efectividad y seguridad, la predicción de la respuesta al tratamiento en el paciente individual representa un gran desafío. La rápida detección de una respuesta subóptima permitirá un cambio en la estrategia terapéutica.

En pacientes con actividad asintomática de la enfermedad en RM (2 o menos lesiones) se recomienda realizar una nueva imagen en un lapso de 6 meses, no siendo necesaria la administración de gadolinio. La persistencia de actividad en esta nueva RM puede definirse ante la presencia de nuevas lesiones en T2 o agrandamiento de previas y es suficiente para detectar una respuesta subóptima y considerar el cambio de tratamiento (22).

La evaluación del volumen cerebral no tiene un rol en el diagnóstico, pero si tiene un rol significativo en la predicción de discapacidad a mediano y largo plazo. Si bien la presencia de lesiones focales en RM tiene un impacto negativo sobre la funcionalidad de los pacientes con EM, la correlación entre éstas y el desarrollo de discapacidad permanente ya sea física y/o cognitiva, es cuanto menos moderada. Dado que la cuantificación de la carga lesional no refleja el fenómeno degenerativo subyacente, la pérdida de volumen cerebral o atrofia ha demostrado ser una herramienta útil en la predicción de la discapacidad a mediano y largo plazo.

La pérdida anual de volumen cerebral en el envejecimiento normal varía entre -0.05% entre los 20 y 30 años y -0.3% entre los 60 y 70 años (47). Se ha propuesto un cambio de -0.4% por año como punto de corte para la pérdida patológica de volumen cerebral en pacientes con EM, aunque deberá ser tomado con cautela ante de aplicarlo como marcador de falla terapéutica debido al fenómeno de pseudoatrofia (48). Múltiples estudios han demostrado que cambios precoces en el volumen cerebral (en 1 año), son predictores de discapacidad física y/o cognitiva en el seguimiento, tanto de pacientes con síndrome clínico aislado (49), como formas recurrentes (50), y progresivas de la enfermedad (51). Sormani et al., en 2017 (52), analizaron los datos de 2342 pacientes con EMRR, incluidas las ramas placebo de 2 grandes estudios multicéntricos, demostraron que en aquellos con un menor volumen cerebral, normalizado a partir de datos demográficos (edad y sexo), clínicos (EDSS y duración de la enfermedad) e imagenológicos (volumen lesional en T2), tenían un incremento del

riesgo de 2,4 veces en la progresión de la discapacidad en los siguientes 2 años respecto de aquellos con mayores volúmenes cerebrales (52). Por lo tanto, la medición del volumen cerebral y sus cambios es un claro predictor o marcador de progresión de discapacidad a mediano y largo plazo (53).

La medición del volumen cerebral puede ser utilizada en estudios clínicos como medida de resultado, pero se deberá ser cuidadoso con aspectos que generen error en su medición, tales como aspectos técnicos y el fenómeno de pseudoatrofia. Numerosos ensayos clínicos han incluido la cuantificación del volumen cerebral como medida de resultado a partir de secuencias radiológicas tridimensionales y diferentes herramientas informáticas automatizadas o semiautomatizadas que se han ido desarrollando con este propósito y se han posicionado como el gold standard debido a su reproducibilidad y sensibilidad. Es importante destacar que estos métodos tienen algunas dificultades al momento de su implementación que deberán ser tenidas en cuenta a fin de evitar errores en la medición.

Los protocolos utilizados en la adquisición de imágenes y los movimientos del paciente durante esta etapa pueden generar artefactos que afectan la calidad de las imágenes y reducen la estimación del volumen cerebral (54). También, el inadecuado reposicionamiento del paciente o la utilización de diferentes equipos de RM afectan la cuantificación del volumen cerebral (55).

Los estudios sobre la relación entre actividad inflamatoria (nuevas lesiones en T2 y/o lesiones gadolinio positivas) y volumen cerebral, han demostrado que el fenómeno inflamatorio causa un incremento transitorio del volumen cerebral. El uso de corticoides (56), o drogas modificadoras de la enfermedad, provocan una significativa reducción del volumen cerebral debido a la pérdida de contenido de agua tisular y a la reducción del proceso inflamatorio. Este fenómeno, conocido con el nombre de pseudoatrofia puede erróneamente ser interpretado como la pérdida irreversible de tejido cerebral o atrofia (57). El estado de hidratación también puede influir significativamente en el volumen cerebral generando cambios tales como $-0,55\%$ (DS $\pm 0,69$) en deshidratación y $+0,72\%$ (DS $\pm 0,21$) en rehidratación (58). Dado que es cada vez mayor la información respecto del rol de la atrofia cerebral en el pronóstico de la enfermedad, grandes esfuerzos se

están realizando para estandarizar el proceso y validar su implementación en la práctica clínica diaria.

La evaluación longitudinal de la atrofia cerebral no es realizada en la práctica clínica diaria, en parte debido a posibles efectos confundidores; sin embargo, en este campo se está progresando rápidamente y la recomendación preliminar para el análisis de esta incluye el uso de la secuencia volumétrica 3D sin contraste de T1 con cortes no mayores a 1,2 mm. Desde la adquisición de las imágenes hasta la obtención de los datos de la volumetría cerebral y sus cambios en el tiempo (evaluación longitudinal), debe seguirse una estricta metodología de post-procesamiento de imagen dentro de un flujo de trabajo sistematizado, en el que ciertos errores (inadecuada adquisición de la imagen, por ejemplo) pueden magnificarse durante el proceso de análisis (59). Considerando lo dicho anteriormente y para estandarizar la adquisición de imágenes, ha sido establecido que el uso de secuencias 3D ponderadas en T1 sin gadolinio y cortes no mayores a 1 mm, son las más apropiadas para la medición del volumen cerebral y la cuantificación de la atrofia (59). Las técnicas de registro, o de medición longitudinal de atrofia cerebral (entre dos o más puntos en el tiempo) son los más precisos y reproducibles para cuantificar el proceso neurodegenerativo.

En la actualidad, existen múltiples softwares automatizados para la medición del volumen cerebral, los que pueden subdividirse en métodos basados en segmentación (transversales) y métodos basados en registro (longitudinales) (14). Estos últimos, son los más sensibles, precisos y reproducibles para cuantificar el proceso neurodegenerativo a lo largo del tiempo y de una forma dinámica. SIENA (de sus siglas en inglés: Structural Image Evaluation using Normalisation of Atrophy), es una de las herramientas más utilizadas para estudios longitudinales de atrofia cerebral, ya que tiene una buena reproducibilidad con un error de 0.1-0.2% en el proceso de adquisición-readquisición de imágenes y permite determinar el porcentaje de cambio del volumen cerebral (60). Las técnicas de registro son las que actualmente se utilizan y recomiendan para la medición longitudinal del volumen cerebral y sus cambios en pacientes con EM. Si bien es cada vez mayor la información respecto al rol de la atrofia cerebral respecto al pronóstico de la enfermedad y dado que existe una necesidad de trasladar esta medición a la práctica clínica, se debe aún homogeneizar y estandarizar la metodología que limita actualmente su uso e interpretación en la clínica diaria.

Previamente hemos señalado que el objetivo del tratamiento en EM es lograr la completa remisión de la actividad clínica y radiológica de la enfermedad y que la combinación de estos parámetros recibe el nombre de NEDA-3 (46). NEDA-3 está enfocado principalmente en la actividad inflamatoria focal, mientras que el daño difuso y la neurodegeneración, responsables de la acumulación de discapacidad tanto física cuanto cognitiva a lo largo del tiempo, no son capturados ni valorados adecuadamente (46).

Es por esto que más recientemente, algunos autores consideran que el concepto NEDA-3 como marcador de respuesta terapéutica, debería ampliarse e incluir otros parámetros tales como una pérdida de volumen cerebral inferior al 0.4% por año (NEDA-4) (61). Este valor de corte tiene una especificidad del 80% en discriminar pacientes con EM de controles sanos y en identificar aquellos que desarrollarán progresión de la discapacidad en el mediano y largo plazo (48).

Si bien la medición del volumen cerebral ha sido incorporada como medida de resultado en múltiples ensayos clínicos, aún no ha podido volcarse a la práctica clínica diaria. Para la evaluación del paciente individual, deberán resolverse algunos aspectos metodológicos tales como la óptima reproducibilidad de la adquisición de imágenes y la uniforme aplicación de herramientas de análisis de estas, además de contar con más datos acerca de la evolución de la atrofia cerebral en diferentes grupos de pacientes sanos (48). Más allá de estos aspectos técnicos, el fenómeno de pseudoatrofia, las características de los pacientes, los tratamientos recibidos y la interpretación de los resultados deben ser considerados (13,59). Avanzar en la rápida resolución de estos problemas permitirá incorporar esta valiosa herramienta en la práctica clínica diaria.

La información provista por el profesional que solicita la RM, tal como motivo del estudio, fecha del estudio previo, debe ser suficiente para permitir al radiólogo la correcta interpretación de esta. Si bien en este punto no se logró consenso, es importante destacar que la información provista por el profesional que solicite el estudio de RM consigne cierta información que permita al radiólogo una correcta interpretación de los hallazgos. Aclarar el motivo del estudio (sospecha diagnóstica, presencia de síntomas inusuales en pacientes con diagnóstico de EM), área que deberá ser evaluada (cerebro, médula espinal o nervio óptico) o tratamiento instaurado (valorar actividad de

la enfermedad en controles posteriores) contribuye a mejorar la calidad de los reportes radiológicos y a que la información obtenida a partir de ellos sea de ayuda al médico tratante al momento de tomar decisiones.

La información provista por el radiólogo que informa la RM, tal como fecha, uso de Gd, evidencia de actividad y comparación con RM previa, debe ser suficiente para permitir al profesional tratante la toma de decisiones. El informe radiológico es una importante herramienta de comunicación entre el radiólogo y el neurólogo, por lo que debe ser estructurado y orientado. La información que debería ser incorporada en este informe son (11,62):

1. *Aspectos técnicos*: descripción breve y concisa del área estudiada (cerebro, médula espinal, nervio óptico), intensidad del campo magnético, secuencias realizadas, espesor de los cortes y tipo y dosis de contraste utilizado. Estos datos son necesarios para su adecuado análisis comparativo entre estudios realizados en diferentes momentos y/o diferentes equipos.
2. *Hallazgos*: descripción sistematizada de las imágenes relacionadas con la patología del paciente:
 - a. Número de lesiones (T2 y T1 con gadolinio), topografía, tamaño y forma*.
 - b. Durante el seguimiento, deben informarse los cambios en relación con el estudio previo para determinar presencia o ausencia de actividad.
 - c. Cualquier hallazgo incidental o inesperado.

* En aquellos pacientes en los que la carga lesional es muy alta (más de 20 lesiones por ej. debiera considerarse un aspecto alternativo en la descripción como rangos de lesiones, así podría describirse de 20 a 50 o de 50 a 100, etc)
3. *Conclusión*: el informe deberá tener una conclusión en la que brevemente se comunique la interpretación del radiólogo en relación con el problema clínico.

La inclusión de esta información contribuirá a dar respuesta a la situación clínica del paciente y a individualizar y dirigir la terapia.

Se recomienda que el paciente con sospecha de EM sea evaluado en un centro de EM y/o por profesionales entrenados con el objetivo de asegurar la precisión y la celeridad en el diagnóstico, así como se recomienda realizar la RM en sitios de alta calidad cumpliendo los requisitos previamente mencionados.

La evidencia generada en pacientes con accidente cerebrovascular (ACV) que recibían atención hospitalaria en Unidades especializadas, demostró que este tipo de cuidados reducía significativamente la mortalidad y la estancia en el hospital, incrementaba la recuperación de la independencia funcional de los pacientes y la posibilidad de que pudieran vivir en sus casas un año después del evento en lugar de estar institucionalizados (63).

Considerando lo dicho anteriormente, es que en la actualidad se recomienda que la atención de personas con EM se lleve a cabo por profesionales entrenados o en centros especializados (Unidades o Centros de EM) con el objetivo de asegurar un diagnóstico preciso y precoz y un tratamiento adecuado.

Por otra parte, el amplio espectro de terapias disponibles, con diferentes mecanismos de acción y perfiles de eficacia y seguridad, implica una adecuada identificación del perfil del paciente y un estricto monitoreo no solo de la respuesta terapéutica para identificar precozmente la respuesta subóptima sino también de los potenciales efectos adversos.

DISCUSIÓN

En la actualidad, la RM tiene un rol central en el cuidado de los pacientes con EM a partir del uso de las técnicas convencionales (T2-FLAIR, T2, T1 y T1 con contraste) y mediante la medición de atrofia cerebral en pacientes con EM (12,13). Gran parte de este progreso en el uso e interpretación fue debido a la constante investigación y avance en materia de tratamientos disponibles y el objetivo de conseguir el estado de NEDA en los pacientes a través de los aspectos convencionales como también a través de la inclusión de la medición de la atrofia, como reflejo del componente neurodegenerativo del proceso (46,64,65,66).

Nuestro trabajo está en línea con trabajos en la región. Recientemente un grupo colaborativo estableció como prioridades investigar y establecer aspectos del manejo de los pacientes con EM relacionados con el diagnóstico, diagnóstico diferencial y la identificación de la falla al tratamiento (67). En este punto, se puso énfasis al rol de la resonancia, pero sobre todo a su aplicación desde la práctica clínica diaria tal como lo sugerimos en estas recomendaciones prácticas (67).

Aún queda un camino por recorrer y nuevas técnicas a evaluar e investigar, pero sin dudas es un

avance significativo el aporte que ha brindado la RM tanto a la comprensión del proceso patológico como al cuidado de los pacientes (53).

El presente consenso sobre las recomendaciones respecto a la implementación de la RM durante el diagnóstico, así como durante el seguimiento de pacientes con sospecha de EM o EM tiene el objetivo de optimizar y facilitar el diagnóstico y seguimiento de pacientes con EM. Estas recomendaciones, buscan estandarizar la utilización de la RM en los pacientes con EM o sospecha de EM con el fin de que se pueda generar un manejo homogéneo de los pacientes afectados. Creemos que su uso y diseminación lograrán nuestro objetivo primordial que en definitiva es el mejor diagnóstico y cuidado de los pacientes afectados.

Financiamiento

El presente trabajo fue financiado por un fondo (*grant*) irrestricto del Laboratorio Roche Perú. El auspiciador no intervino en las afirmaciones a desarrollar ni en el contenido científico a tratar.

Conflictos de interés

JACB, JCE, IDP, AGV, CH, CAPA, PAVW, DE, RER no tienen conflictos de interés relacionados con el documento.

CCZ ha recibido compensación económica por charlas científicas de Bayer, Merck, Genzyme, Stendhal, Teva, Roche, Tecnofarma. Ha recibido auspicio para participación en eventos científicos de Merck, Stendhal, Genzyme, Roche. Ha recibido compensación económica por participación en ensayos clínicos patrocinados por Roche. CCB ha recibido honorarios por charlas y asesoría de diferentes casas farmacéuticas como Roche, Novartis, Pfizer, Teva, Merck, Stendhal, Tecnofarma. ACC ha recibido apoyo para investigación, así como compensación por conferencias para Abbott, Bayer, Merck Serono, Novartis, Stendhal, Teva y ha sido miembro del Advisory Board de Roche y Sanofi-Genzyme. JGM ha recibido honorario en concepto de apoyo para educación por parte del Laboratorio Roche. JCNV ha recibido honorarios de Laboratorio Roche por actividades de apoyo educacional.

Correspondencia:

César Caparó Zamalloa

Correo electrónico: ccaparoz@hotmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008;7:268-77.
2. Montalban X, Tintore M. Multiple sclerosis in 2013: novel triggers, treatment targets and brain atrophy measures. *Nat Rev Neurol.* 2014;10:72-3.
3. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343:938-52.
4. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018; 378:169-80.
5. Miller DH, Filippi M, Fazekas F, et al. Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2004;56:273-8.
6. Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology.* 1999;53:448-56.
7. Charil A, Yousry TA, Rovaris M, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of “no better explanation”. *Lancet Neurol.* 2006;5:841-52.
8. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50:121-7.
9. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol.* 2005;58:840-6.
10. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
11. Rovira A, Wattjes MP, Tintore M, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol.* 2015;11:471-82.
12. Arnold DA, Li D, Hohol M, et al. Evolving role of MRI in optimizing the treatment of multiple sclerosis: Canadian Consensus recommendations. *Multiple sclerosis experimental translational clinical.* 2015;1:1-9.
13. Wattjes MP, Rovira A, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol.* 2015;11:597-606.
14. Filippi M, Absinta M, Rocca MA. Future MRI tools in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2013;331:14-8.
15. Rivera VM, Macias MA. Access and barriers to MS care in Latin America. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2017;3:2055217317700668.
16. Rojas JI, Carnero E, Abad P, et al. Research priorities in multiple sclerosis in Latin America: A multi-stakeholder call to action to improve patients care: Research priorities in MS in LATAM. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;53:103038.
17. Bell BG, Spencer R, Avery AJ, Campbell SM. Tools for measuring patient safety in primary care settings using the RAND/UCLA appropriateness method. *BMC Fam Pract* 2014;15:110.
18. Santori G, Fontana I, Valente R, Ghirelli R, Valente U. Application of the RAND/UCLA Appropriateness Method to evaluate an information system for kidney/pancreas transplantation in adult recipients. *Transplant Proc.* 2008;40:2021-3.
19. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162-73.
20. Filippi M, Rocca MA, Bastianello S, et al. Guidelines from The Italian Neurological and Neuroradiological Societies for the use of magnetic resonance imaging in daily life clinical practice of multiple sclerosis patients. *Neurological sciences.* 2013;34:2085-93.
21. Wattjes MP, Barkhof F. High field MRI in the diagnosis of multiple sclerosis: high field-high yield? *Neuroradiology.* 2009;51:279-92.
22. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021;20(8):653-670. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00095-8
23. Simon JH, Li D, Traboulsee A, et al. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: Consortium of MS Centers consensus guidelines. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:455-61.
24. Vrenken H, Jenkinson M, Horsfield MA, et al. Recommendations to improve imaging and analysis of brain lesion load and atrophy in longitudinal studies of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2013;260:2458-71.
25. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021;20:653-70.
26. European Medicines Agency. Gadolinium-containing contrast agents. Amsterdam: European Medicines Agency; 2017. (Citado el 15 de diciembre del 2021) Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/gadolinium-containing-contrast-agents>
27. Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB, International Society for Magnetic Resonance in M. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol.* 2017;16:564-70.
28. van Waesberghe JH, Castelijns JA, Roser W, et al. Single-dose gadolinium with magnetization transfer versus triple-dose gadolinium in the MR detection

- of multiple sclerosis lesions. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997;18:1279-85.
29. Rovira A, Auger C, Huerga E, et al. Cumulative dose of macrocyclic gadolinium-based contrast agent improves detection of enhancing lesions in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38:1486-93.
 30. Pestalozza IF, Pozzilli C, Di Legge S, et al. Monthly brain magnetic resonance imaging scans in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler.* 2005;11:390-4.
 31. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Arch Neurol.* 2009;66:841-6.
 32. Jacobi C, Hahnel S, Martinez-Torres F, et al. Prospective combined brain and spinal cord MRI in clinically isolated syndromes and possible early multiple sclerosis: impact on dissemination in space and time. *Eur J Neurol.* 2008;15:1359-64.
 33. Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, et al. Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event. *Ann Neurol.* 2020;88:407-17.
 34. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One.* 2014;9:e90509.
 35. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2013; 40:307-23.
 36. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA neurology.* 2015;72:152-8.
 37. Ortiz P, Bareno J, Cabrera L, Rueda K, Rovira A. Magnetic resonance imaging with gadolinium in the acute phase of relapses in multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 2017; 64: 241-6.
 38. Rio J, Comabella M, Montalban X. Predicting responders to therapies for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2009;5:553-60.
 39. Rio J, Ruiz-Pena JL. Short-term suboptimal response criteria for predicting long-term non-response to first-line disease modifying therapies in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2016;361:158-67.
 40. Rio J, Tintore M, Sastre-Garriga J, et al. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. *Eur J Neurol.* 2012;19:899-904.
 41. Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN-beta in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2013;9:504-12.
 42. Brisset JC, Kremer S, Hannoun S, et al. New OFSEP recommendations for MRI assessment of multiple sclerosis patients: Special consideration for gadolinium deposition and frequent acquisitions. *J Neuroradiol.* 2020;47:250-8.
 43. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, et al. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2020; 47:437-55.
 44. Lycklama G, Thompson A, Filippi M, et al. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2003;2: 555-62.
 45. Eden D, Gros C, Badji A, et al. Spatial distribution of multiple sclerosis lesions in the cervical spinal cord. *Brain.* 2019;142:633-46.
 46. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4:329-33.
 47. Battaglini M, Gentile G, Luchetti L, et al. Lifespan normative data on rates of brain volume changes. *Neurobiol Aging.* 2019;81:30-7.
 48. De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A, et al. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87:93-9.
 49. Di Filippo M, Anderson VM, Altmann DR, et al. Brain atrophy and lesion load measures over 1 year relate to clinical status after 6 years in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:204-8.
 50. Minneboo A, Jasperse B, Barkhof F, et al. Predicting short-term disability progression in early multiple sclerosis: added value of MRI parameters. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:917-23.
 51. Khaleeli Z, Ciccarelli O, Manfredonia F, et al. Predicting progression in primary progressive multiple sclerosis: a 10-year multicenter study. *Ann Neurol.* 2008;63:790-3.
 52. Sormani MP, Kappos L, Radue EW, et al. Defining brain volume cutoffs to identify clinically relevant atrophy in RRMS. *Mult Scler.* 2017;23:656-64.
 53. Zivadinov R, Jakimovski D, Gandhi S, et al. Clinical relevance of brain atrophy assessment in multiple sclerosis. Implications for its use in a clinical routine. *Expert Rev Neurother.* 2016;16:777-93.
 54. Reuter M, Tisdall MD, Qureshi A, Buckner RL, van der Kouwe AJW, Fischl B. Head motion during MRI acquisition reduces gray matter volume and thickness estimates. *Neuroimage.* 2015;107:107-15.
 55. Biberacher V, Schmidt P, Keshavan A, et al. Intra- and interscanner variability of magnetic resonance imaging based volumetry in multiple sclerosis. *Neuroimage.* 2016; 142:188-97.
 56. Cheriyan J, Kim S, Wolansky LJ, Cook SD, Cadavid D. Impact of inflammation on brain volume in

- multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2012;69:82-8.
57. Zivadinov R, Reder AT, Filippi M, et al. Mechanisms of action of disease-modifying agents and brain volume changes in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008; 71:136-44.
58. Duning T, Kloska S, Steinstrater O, Kugel H, Heindel W, Knecht S. Dehydration confounds the assessment of brain atrophy. *Neurology*. 2005;64:548-50.
59. Vrenken H, Jenkinson M, Horsfield MA, et al. Recommendations to improve imaging and analysis of brain lesion load and atrophy in longitudinal studies of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2013;260:2458-71.
60. Smith SM, De Stefano N, Jenkinson M, Matthews PM. Normalized accurate measurement of longitudinal brain change. *J Comput Assist Tomogr*. 2001;25:466-75.
61. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22:1297-305.
62. European Society of R. Good practice for radiological reporting: Guidelines from the European Society of Radiology (ESR). *Insights Imaging*. 2011;2:93-6.
63. Soelberg P, Giovannoni G, Montalban X, Thalheim C, Zaratini P, Comi G. The Multiple Sclerosis Care Unit. *Mult Scler*. 2019;25:627-36.
64. Imitola J, Racke MK. Is no evidence of disease activity a realistic goal for patients with multiple sclerosis? *JAMA Neurology*. 2015;72:145-7.
65. Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016;263:1053-65.
66. Fernandez O, Rodriguez-Antiguedad A, Olascoaga J, et al. Review of the novelties from the 31st ECTRIMS Congress, 2015, presented at the 8th Post-ECTRIMS meeting. *Rev Neurol*. 2016;62:559-69.
67. Rojas JL, Carnero Contentti E, Abad P, et al. Research priorities in multiple sclerosis in Latin America: A multi-stakeholder call to action to improve patients care: Research priorities in MS in LATAM. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;53:103038.

Recibido: 05/01/2022 Aceptado: 10/04/2022
--