

# La RM en la clínica hoy y mañana

B. CASANOVA I ESTRUCH  
 Servicio de Neurología.  
 Hospital Universitario La Fe.  
 Valencia.

**RESUMEN.** La RM se ha convertido en una herramienta fundamental en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con sospecha de padecer un proceso desmielinizante. Las técnicas convencionales han dado un impulso al diagnóstico de la esclerosis múltiple (EM), pero el rendimiento de dichas técnicas convencionales dista mucho de ser óptimo, dada la rigidez del sistema y la nula implantación de técnicas de post-proceso. De la misma forma, el uso de nuevas técnicas de imagen aplicadas de forma rutinaria a los pacientes es, aún hoy, un objetivo que se ve lejano. En el presente trabajo revisaré cómo obtener un mejor rendimiento a las técnicas convencionales, y cómo puede evolucionar en un futuro próximo el uso de la RM en la clínica diaria.

**Palabras clave:** esclerosis múltiple, resonancia magnética, síndrome clínico aislado, esclerosis múltiple primaria progresiva.

**SUMMARY.** The MR is a main tool in the diagnosis and the follow-up of patients under suspicion of suffering from a demyelinated process. The common MR techniques hold on the diagnosis of multiple sclerosis (MS), but the yield of these conventional techniques is suboptimal, because the rigid system and the no implantation of post processing software. At time, the uses of the new techniques in monitoring patients are a distant objective. In the current work, I review how to improve the yielding of the conventional MR, and how can evolve in the near future the use of the MR in the settings of the daily clinic.

**Key words:** multiple sclerosis, magnetic resonance, clinical isolated syndrome, primary progressive multiple sclerosis.

La RM es una potente herramienta que nos permite acceder *in vivo* a las alteraciones patológicas que están ocurriendo en una persona. Desde su introducción se ha generalizado su uso en la clínica, de forma muy especial en la neurología y particularmente en el estudio de las enfermedades desmielinizantes, ya que hasta la llegada de la RM no se había podido “ver” *in vivo* la lesión causante de la enfermedad<sup>1</sup>.

En la actualidad, la RM está plenamente integrada como herramienta diagnóstica dentro de los criterios revisados de McDonald<sup>2</sup>, así como en el diagnóstico diferencial de los procesos desmielinizantes entre sí y con otras entidades que pueden simularlos<sup>3</sup>. Pero cabe preguntarse si estamos utilizando en la clínica actual todo el potencial que dicha técnica nos ofrece. Para poder responder a esta pregunta, hemos de definir cuáles son los retos actuales y futuros a los que nos enfrentamos ante un paciente con sospecha de enfermedad desmielinizante, concretamente con Esclerosis Múltiple (EM).

Mientras la EM era una enfermedad huérfana de tratamiento, el manejo se reducía a tratar los brotes y asistir a los síntomas que iban surgiendo. Hoy en día, disponemos de tratamientos específicos que han demostrado su utilidad tanto en la reducción de brotes como en la disminución de la progresión de la discapacidad<sup>4</sup>. Además, disponemos no de un único tratamiento, sino de varios tratamientos con diferente potencia y diferente espectro de seguridad, por lo

que se hace imprescindible determinar qué paciente está respondiendo a un tratamiento y cuál no. Esta necesidad se hace más perentoria si ponemos en la perspectiva adecuada la utilidad de los tratamientos y su efecto real en la enfermedad.

La EM se desarrolla en torno a dos fenómenos parcialmente disociados: la inflamación aguda, que tiene su expresión clínica en los brotes, y la progresión de la discapacidad<sup>5</sup>. Finalmente hemos de considerar que los tratamientos aprobados para la EM actúan a nivel de brotes, y sólo de forma secundaria se busca un efecto sobre la progresión de la discapacidad. A pesar de ello, existen evidencias que vienen a demostrar que una actuación precoz sobre los brotes disminuye la progresión de la discapacidad<sup>6</sup>; así, conforme se ha avanzado el momento de la introducción de un tratamiento, mejor han sido los resultados tanto en cuanto a los brotes como a la progresión de la discapacidad. Igualmente cabe esperar que aquellos pacientes que ya están recibiendo un tratamiento se beneficien de un diagnóstico precoz de falta de respuesta a un tratamiento determinado, y el consiguiente cambio a un tratamiento más eficaz.

Pero ni la aproximación clínica ni la presencia de marcadores biológicos nos permite, a día de hoy, seleccionar los pacientes que se van a beneficiar del tratamiento, ni determinar de forma precoz la respuesta al mismo. Desde esta perspectiva es donde adquieren sentido los retos actuales en la EM, que son: el diag-

nóstico precoz, la determinación del pronóstico y la determinación de la respuesta al tratamiento.

En cuanto al uso de la RM en un futuro próximo, hemos de verlo en función de dos parámetros: las limitaciones de las técnicas actuales y la necesidad de trasladar a la clínica los avances derivados de un mejor conocimiento de la patología, la patogenia y la clínica de la enfermedad. En este sentido analizaremos cómo las nuevas técnicas de imagen pueden ayudarnos a superar algunas de las limitaciones que tenemos en la actualidad.

## □ La RM en la clínica actual

### Diagnóstico precoz y diagnóstico diferencial

#### *Criterios diagnósticos de EM basados en la RM*

Se han utilizado diversos criterios para el diagnóstico de la EM por RM, desde los criterios de Paty<sup>7</sup>, publicados en 1988, basados en el número de lesiones, pasando por los criterios de Fazekas<sup>8</sup>, donde ya se introducen criterios de localización y tamaño de lesiones, y lo que es más importante aporta la sensibilidad diagnóstica en función de la edad, de forma que señala que los criterios de RM que él propone, y por extensión deberían tenerse en cuenta en todos los estudios, pierden sensibilidad y especificidad en personas mayores de 50 años; para llegar, finalmente, a los criterios de Barkhof<sup>9</sup>, revisados por Tintoré *et al.*<sup>10</sup>, donde se valora el riesgo de sufrir una EM en función del número de criterios que cumpla un paciente.

Hay que señalar que la aplicación de los criterios, sean cuales sean éstos, no son un proceso automático de asignación de riesgo y hay que valorarlos en el contexto clínico, ya que existen procesos que dan lugar a imágenes similares y que habrá que tener en cuenta. Así, más del 50% de personas mayores de 50 años presentan lesiones de tipo desmielinizantes inespecíficas en la RM, así como personas más jóvenes pero con factores de riesgo vascular; igualmente, las vasculitis del SNC, como el lupus eritematoso sistémico o el síndrome antifosfolípido, dan lugar a lesiones similares.

Enfermedades infecciosas e inflamatorias como la enfermedad de Lyme o la neurosarcoidosis pueden, asimismo, dar lugar a lesiones indistinguibles de la EM.

También las leucodistrofias, enfermedades tóxico-metabólicas, y finalmente los tumores del SNC, pueden originar lesiones en todo similares a las de EM. Así pues, el diagnóstico de la EM no debe ser nunca por RM, y esta técnica debe ponerse en el contexto clínico adecuado para obtener un rendimiento real de la misma.

#### *La RM en el diagnóstico del síndrome clínico aislado (SCA)*

El síndrome clínico aislado (SCA) se define como la aparición de un síntoma presumiblemente debido a un proceso desmielinizante<sup>11</sup>. Se incluye clásicamente en esta categoría diagnóstica la neuritis óptica, los síndromes de tronco del encéfalo y la mielitis transversa, aunque recientemente se han ampliado a los síndromes hemisensitivos puros y los síndromes motores puros. Como datos añadidos de interés están la edad de aparición, entre 18 y 50 años, y no disponer de una explicación mejor para su diagnóstico.

En este contexto, la RM adquiere un valor central en el diagnóstico diferencial ya que permite diferenciar el SCA de otros procesos como tumores y enfermedades cerebrovasculares o infecciosas; y a la vez hay que señalar que hasta un 41% de pacientes con un SCA no van a cumplir ni los criterios de Paty ni los de Fazekas, y un 37% no cumplirán ninguno de los criterios propuestos por Barkhof; pese a ello un 7% se convertirán en EMCD<sup>12</sup>, por lo que una RM no típica de EM en un SCA no determina la ausencia de una EM. Los parámetros de RM que nos permiten sospechar que estamos ante una SCA de origen desmielinizantes son la presencia de lesiones típicas desmielinizantes, así como la constatación de lesiones en diferentes estadios evolutivos (lesiones hiperintensas en T2, hipointensas en T1 y captación de gadolinio).

#### *La RM en el diagnóstico de la EM clásica.*

##### *Aplicación de la RM en los criterios modificados de McDonald para el diagnóstico de la EM*

La EM clásica se define por la diseminación espacial y temporal de la afectación del sistema nervioso central, y en el ámbito clínico no requiere más criterio que el diagnóstico realizado por un neurólogo con experiencia en el manejo de este tipo de pacientes. No obstante, y con el fin de homogeneizar criterios de tratamiento y en ensayos clínicos, se han desarrollado varios criterios, siendo todavía en la actualidad los criterios de Poser<sup>13</sup> los que cuentan con un mayor consenso y suponen el patrón oro en el diagnóstico de la EM.

En el año 2001, un panel de expertos propuso unos nuevos criterios basados fundamentalmente en la aplicación de la RM en el diagnóstico de la EM, los criterios de McDonald<sup>14</sup>, que tras las aportaciones de Dalton *et al.*<sup>15</sup> y Tintoré *et al.*<sup>10</sup> han sido recientemente revisados<sup>2</sup>. En estos criterios la RM tiene un papel fundamental; así, permite el diagnóstico de diseminación espacial y temporal.

En el caso de que un paciente haya tenido 2 brotes (diseminación temporal) y tenga evidencia clínica de una única lesión, la diseminación espacial viene

dada por cumplir 3 de 4 criterios de Barkhof o tener 2 lesiones en T2 y presencia de bandas oligoclonales en el LCR.

En el caso de que el paciente haya tenido 1 brote y evidencia clínica de dos o más lesiones (diseminación espacial) se requiere una nueva RM con una lesión captante de gadolinio 3 meses después o bien una nueva lesión en T2 en cualquier momento 30 días después de haber sufrido el brote (diseminación temporal).

Por último, en el caso de un SCA (un brote y evidencia de una lesión clínica) se requiere uno de los dos criterios de RM de diseminación espacial (cumplir 3 de 4 criterios de Barkhof o 2 lesiones en T2 y presencia de bandas oligoclonales) y los criterios de diseminación temporal.

#### *La RM en el diagnóstico de la EM primaria progresiva*

El diagnóstico de la EMPP, a diferencia de las formas a brotes se sustenta en la demostración de una progresión sostenida de la discapacidad neurológica durante al menos un año, sin que existan mejores explicaciones para la misma y en ausencia de antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas. La RM es fundamental para descartar patologías asociadas como pueden ser tumores primarios o metastásicos, malformaciones vasculares o síndromes compresivos de origen osteoarticular. Igualmente, el diagnóstico de EMPP se realiza al igual que la EMRR con criterios clínicos, habiéndose elaborado criterios consensuados para homogeneizar las muestras de cara a estudios clínicos. Entre estos criterios caben destacar los criterios de Thompson<sup>16</sup> y los de McDonald<sup>2</sup>; en ambos casos la RM ofrece información respecto a la diseminación espacial del proceso, dado que la diseminación temporal está en la propia definición de la enfermedad.

Así, los criterios de Thompson dividen los pacientes en dos grupos, de acuerdo a la presencia o no de bandas oligoclonales, de forma que sólo se alcanza la categoría de EMPP definida en caso de BOG +, además de introducir la RM, destacando diferentes niveles de evidencia; así, los autores de estos criterios consideran una RM + si existen más de 9 lesiones supratentoriales, o 2 lesiones separadas en la RM medular, o entre 4 y 8 lesiones cerebrales y una medular.

En caso de un síndrome cerebeloso progresivo con una RM medular normal se requerirá la presencia de 3 lesiones en la RM cerebral para establecer el diagnóstico. Cualquier otro hallazgo en RM, como por ejemplo una lesión desmielinizante única que abarcase más de 2 cuerpos vertebrales, debería considerarse como una RM equívoca. En cualquier caso, mediante la aplicación de estos criterios una RM + con ausencia de BOG sólo alcanza la categoría

de EMPP probable, mientras que el diagnóstico de EMPP definida requiere la presencia de BOG y una RM +.

Estos criterios han sido realmente poco aplicados en la práctica clínica, y en la actualidad se han propuesto, dentro del panel de criterios revisados de McDonald, unos criterios específicos para la EMPP, en los que además de requerirse la progresión sostenida durante al menos un año, la RM entra de lleno en 2 de los 3 criterios adicionales que se requieren para el diagnóstico; así, una RM se considera positiva si presenta 9 lesiones o más a nivel cerebral, o 4 lesiones más una alteración de los potenciales visuales evocados, o 2 lesiones focales en la RM medular.

#### *Diagnóstico por RM de las formas atípicas de EM*

Bajo el epígrafe de formas atípicas de EM se encuadran los procesos de origen inflamatorio desmielinizante que de forma aguda o subaguda afectan al sistema nervioso central, incluyendo la Encefalomyelitis Aguda Diseminada, la Enfermedad de Marburg, la Enfermedad de Schilder, la esclerosis concéntrica de Baló y las formas pseudotumorales de EM<sup>17</sup>.

La EAD es un proceso monofásico, salvo raras excepciones, donde la RM aporta datos de incuestionable valor; así, un estudio único con administración de gadolinio mostrará en caso de una EAD todas las lesiones captando a la vez, y en estudios longitudinales sin administración de gadolinio lo característico de la EAD es la desaparición paulatina de las lesiones y la no aparición de nuevas lesiones, cosa que sí ocurre en la EM<sup>18</sup>.

En cuanto a la variante aguda de EM (Marburg) no existe en absoluto un patrón definido de afectación por RM; de acuerdo con los pocos casos existentes descritos los hallazgos van desde lesiones confluentes muy destructivas (hipointensas en T1), captantes de forma homogénea de gadolinio<sup>19</sup> a lesiones múltiples diseminadas que afectan a la sustancia blanca, la corteza y la unión corticomedular, así como a la médula; el diagnóstico radiológico puede ser indistinguible de la EAD, siendo necesaria la determinación de BOG en LCR como apoyo al diagnóstico diferencial entre ambas entidades.

Las formas subagudas graves de EM, entre las que se encuentran la Enfermedad de Schilder<sup>20</sup> y la ECB<sup>21</sup>, tienen patrones radiológicos que permiten sospechar estos procesos. Así, la enfermedad de Schilder se caracteriza por presentar lesiones grandes hiperintensas en T2 e hipointensas en T1, sin efectos de masa y con escasa captación de gadolinio en la periferia de la lesión en caso de existir. Estas características hacen que el diagnóstico sea difícil no con la EM clásico sino con la leucoencefalopatía multifocal progresiva o la adrenoleucodistrofia. Mientras que

la ECB se caracteriza por lesiones grandes únicas o múltiples con aspecto de cebolla, y cuyo estudio por espectroscopia muestra bandas donde existe un descenso de n-acetyl-aspartato frente a otras que muestran un contenido normal de NAA<sup>22</sup>.

Finalmente, las formas pseudotumorales de EM, su aspecto por RM convencional puede ser en todo similar a un tumor, pero en este caso la espectroscopia nos dará datos claros de afectación desmielinizante como la disminución de NAA, común a los tumores, pero el aumento de colina y sobre todo de macromoléculas, en este sentido habrá que tener en cuenta que para poder medir las macromolécula en MRS se deberá obtener un espectro más amplio, ya que aparecen a la derecha del pico de NAA, no obteniéndose con los espectros que se usan de forma habitual<sup>23</sup>.

## Valor pronóstico de la RM en la EM

Bajo el epígrafe de pronóstico de la EM hemos de encuadrar tres posibles escenarios de relevancia para el clínico: 1) El pronóstico de que un paciente con un SCA desarrolle una EM definida bien por criterios de McDonald, bien por criterios de Poser; 2) El pronóstico de sufrir una nueva recaída en un paciente que está estable; 3) El pronóstico en cuanto a la discapacidad futura.

### *Aplicación de la RM para predecir el paso a una EM definida por Poser o McDonald*

La presencia únicamente de lesiones en T2 en una RM basal tiene poca especificidad para el diagnóstico de EM clínicamente definida; así, en el reciente ensayo publicado del valor del betaferon en la conversión a EMCD tras un SCA<sup>24</sup>, cuando analizamos el grupo placebo (n=176), el número de lesiones medio en la RM basal fue de 17, y 123 pacientes tenían 9 lesiones o más, tras dos años de seguimiento se habían convertido a EMCD un 45%.

En un trabajo reciente publicado por Tintoré *et al.*<sup>25</sup>, donde se ha analizado el valor de una RM basal en la capacidad de predecir una EMCD o una EM por McDonald a los 5 años, se han medido tanto el número de lesiones como los criterios de Barkhof en la primera RM, y así tras 5 años de un SCA pacientes con 10 o más lesiones pasaron a ser EMCD en un 73% de casos y a un 82,5% a una EM, mientras que cuando se aplicaron los criterios de Barkhof, los pacientes que cumplían 3 ó 4 criterios pasaron a EMCD en un 61%, y a un 86,9 de EM.

### *Valor pronóstico de la RM para predecir un brote de EM*

Existen ciertamente pocos estudios que se hayan planteado este objetivo; entre los diferentes tra-

bajos parece haber un acuerdo en cuanto a que el único factor que predice la aparición de un brote es la presencia de una lesión captante de gadolinio; así, en un trabajo prospectivo con 68 pacientes, de 33 pacientes que no tenían CEL, el 39% presentaron un brote durante los 6 meses de seguimiento, mientras que los 35 pacientes que tenían una o más CEL, el 65% presentaron un brote en los 6 meses siguientes<sup>26</sup>.

### *Valor pronóstico de la RM para predecir la discapacidad en EM*

En una serie ya clásica de 3 trabajos<sup>27-29</sup>, se ha analizado el valor de los siguientes parámetros de RM: número de lesiones en T2, volumen lesional total en T2 y cambio en el VLTT2 un año y cinco años después, partiendo de una RM obtenida en un SCA. Los datos que arrojan estos estudios apuntan a un valor predictivo de la RM basal; así, en el primer trabajo<sup>27</sup> que analiza, entre 89 pacientes, el número de pacientes que alcanzan una EDSS de 3 o más a los 5 años, existió una correlación entre el número de lesiones en T2 y la discapacidad, correlación de Spermann de 0,45, que aumentó cuando se analizó el número de nuevas lesiones aparecidas en un año a 0,55. Estos resultados han sido similares a los recientemente publicados por Tintoré *et al.*<sup>25</sup>, que sobre una muestra de 145 pacientes ofrecen una correlación de 0,46 para el número de lesiones y de 0,43 para el número de criterios de Barkhof que se cumplían en la primera RM, pero a diferencia del estudio anterior el número de nuevas lesiones en T2 en un año disminuyó el coeficiente de correlación a 0,39.

En el segundo trabajo, publicado a los 10 años<sup>28</sup>, y ya con 81 pacientes, el número de lesiones en T2 en la RM basal sigue correlacionado con la discapacidad a los 10 años, así como la aparición de nuevas lesiones durante los 5 primeros años; en este caso, el estudio abarca 72 pacientes y la  $r=0,52$ .

Finalmente, en el trabajo realizado tras un seguimiento de 14 años<sup>29</sup>, sobre un total de 72 pacientes, 80% de los pacientes estudiados a los 5 años, la correlación con el número de lesiones basales se mantuvo  $r=0,47$ , así como con el volumen lesional basal,  $r=0,48$ . Esta correlación mejoró cuando se analizó el número de nuevas lesiones en los 5 primeros años,  $r=0,51$ , o el cambio en el volumen lesional total en 5 años,  $r=0,61$ .

Una aproximación distinta se llevó a cabo analizando el valor predictivo de las lesiones infratentoriales; así, en un estudio con 42 pacientes, alcanzar una discapacidad mayor o igual a 3,0 de EDSS a los 8 años se correlacionó con la presencia de 2 o más lesiones infratentoriales ( $HR=6,3$ )<sup>30</sup>.

### Valor de la RM en la determinación de la respuesta al tratamiento

Existen pocos trabajos prospectivos que analicen la respuesta al tratamiento, y un escollo definitivo es la propia definición de respuesta sub-óptima o fracaso terapéutico<sup>31-34</sup>. Si bien en la mayoría de ensayos en fase II<sup>35</sup>, el análisis del objetivo principal es la disminución de lesiones captantes de gadolinio, como expresión de la actividad inflamatoria de la EM; este objetivo se pierde en los ensayos en fase III, y no es analizado en ningún trabajo observacional sobre la respuesta al tratamiento.

La dificultad para este tipo de análisis se encuentra en la limitación propia del número de RM que se realizan; limitaciones que son tanto de orden económico como científico, dada la ausencia de un acuerdo básico en torno a cuantas RM realizar y cuándo realizarlas para controlar la respuesta al tratamiento. Además, hemos de considerar que no está en absoluto definido el valor pronóstico de la actividad inflamatoria medida por RM.

Revisando los diferentes trabajos que han abordado el fracaso terapéutico, recientemente se ha llegado a un consenso en el seno de la Sociedad Española de Neurología<sup>36</sup> que considera la presencia de dos brotes clínicos en un año o bien la presencia de un brote y una lesión que capte de gadolinio entre 3 y 6 meses después del brote, como criterio de respuesta subóptima. La explicación a esta definición viene dada por la evidencia existente que una lesión que capta gadolinio es la expresión de actividad inflamatoria no controlada por el tratamiento que se está administrando, y del análisis de los trabajos que demuestran que una persona bajo tratamiento que presenta dos brotes en un año tiene una probabilidad alta de progresar en su discapacidad neurológica.

Queda abierta la cuestión de si por solo la actividad medida por RM, en ausencia de brotes clínicos, se relaciona con la progresión de la discapacidad y por tanto se debería modificar el tratamiento en función de la actividad inflamatoria medida por RM. En este sentido sería oportuno disponer de estudios de RM más eficientes. Actualmente, un estudio de imagen aplicado a un paciente de EM conlleva la realización de secuencias coronales, trasversales y sagitales de RM potenciadas en T2, FLAIR, T1 en vacío y tras la administración de gadolinio. Este tipo de estudio es caro y conlleva no menos de 45 minutos de exploración, y cabe preguntarse si este tipo de estudio es necesario cuando lo que queremos controlar es la respuesta inflamatoria en forma de lesiones captantes de gadolinio.

Se necesita alcanzar un consenso en torno a cómo utilizar la RM según aquello que queramos medir, ya que no puede ser lo mismo afrontar el diag-

nóstico de un proceso desmielinizante que realizar el seguimiento clínico de un paciente ya diagnosticado. Este planteamiento cobrará más fuerza cuando veamos los usos futuros de la RM.

### □ La RM en la clínica futura

De acuerdo a los retos que hemos planteado en la introducción, la utilización de la RM en el futuro pasa por dos ejes: hacer más eficiente el uso actual de la RM e introducir las nuevas técnicas de imagen.

#### Mejorar la eficiencia de la RM

Un estudio básico de RM dirigido a un paciente con EM se compone de secuencias coronales, trasversales y sagitales de RM potenciadas en T2, FLAIR, T1 en vacío y tras la administración de gadolinio; con este tipo de estudio podemos ver las lesiones, contarlas, ver su comportamiento en vacío (agujeros negros) y medir la actividad inflamatoria<sup>37</sup>. Pero no son éstos los mejores parámetros para definir el pronóstico o realizar correlaciones clínico-radiológicas. De hecho son los estudios de volumetría los que de forma más sensible se relacionan tanto con la discapacidad como con la progresión de la misma, así como con determinadas alteraciones clínicas, como la afectación cognitiva, por lo que un estudio de RM orientada a la EM debería ir acompañado de un estudio de volumetría<sup>38, 39</sup>.

Igualmente, se debe de corregir la rigidez de las exploraciones de neuroimagen, orientando las exploraciones en función de aquello que queramos medir; actividad inflamatoria, carga lesional, etc. En este sentido, el neurólogo deberá decidir qué tipo de exploración requiere su paciente en un determinado momento, a modo de ejemplo, para controlar la respuesta al tratamiento, quizá baste con secuencias trasversales en FLAIR y T1 pre y post administración de gadolinio, exploración mucho más rápida (apenas 15 minutos) y barata.

#### Introducción de las nuevas técnicas de imagen en la clínica

El desarrollo de la imagen en el último decenio ha sido espectacular, pasando de utilizar máquinas de escasa potencia (0.5 tesla) a máquinas de 3.0 Tesla<sup>40</sup>; además, se han introducido técnicas de post-proceso de gran potencial como la transferencia de magnetización<sup>41</sup>, la difusión, la tractografía<sup>42</sup>, la RM funcional<sup>43</sup> y la espectroscopia<sup>44</sup>. Si bien, ninguna de estas técnicas son de uso clínico cotidiano, y permanecen en el terreno de la investigación.

Cae fuera del objeto del presente trabajo un análisis pormenorizado de las diferentes técnicas nuevas que están siendo utilizadas en el campo de la esclero-

sis múltiple, pero sí señalaré cómo podemos utilizarlas en el futuro, una vez se hayan estandarizado las técnicas.

Así, la transferencia de magnetización se podrá utilizar para conocer el daño tisular existente más allá de las lesiones<sup>45</sup>. Los estudios de difusión, anisotropía y tractografía nos podrán aproximar al estudio de la afectación tisular y de la repercusión clínica de este daño<sup>46</sup>, lo cual es de indudable interés para mejorar nuestro conocimiento sobre la afectación clínica, bien sea motora o cognitiva, a la vez que podremos delimitar mejor la evolución de los pacientes.

La RM funcional aporta datos que tienen especial importancia en la definición de un concepto todavía inmaduro, como es el de reserva funcional tisular, y su repercusión en la determinación de la progresión de la discapacidad<sup>46</sup>. Por último, la espectroscopia nos adentra en el conocimiento de la lesión neuroaxonal, y es especialmente útil para medir la lesión axonal, que escapa a las técnicas convencionales de RM<sup>48</sup>.

Un uso juicioso de todas estas técnicas nos podrá permitir definir mejor ante qué tipo de lesión nos encontramos, si existen variantes de EM con diferentes respuestas al tratamiento, e incluso con diferentes tratamientos, como por ejemplo ha ocurrido con la Enfermedad de Devic<sup>49, 50</sup>. No obstante, todo este conocimiento está todavía por llegar y la utilización rutinaria en la clínica no puede recomendarse.

Desde un punto de vista realista, la única técnica que posiblemente se implemente en un futuro inmediato sea la utilización de máquinas de 3.0 Tesla, lo que en el terreno clínico del estudio de la EM nos permitirá definir mejor las lesiones y su número, pero sobre todo estudiar la afectación de la corteza cerebral<sup>51-52</sup>, hecho éste conocido por estudios patológicos pero que no se ha podido ver de forma obje-

tiva mediante los estudios realizados con máquinas de 1.5 tesla, o la médula espinal.

## □ Conclusión

La RM es una herramienta fundamental en el manejo de los pacientes con sospecha de enfermedad desmielinizante, pero su utilización actual es bastante ineficiente, sobre todo cuando analizamos el potencial, no ya de las nuevas técnicas, sino de la información que podríamos extraer de las actuales técnicas y que están disponibles en la mayoría de hospitales de la red pública y privada. Así, se hace obligatorio introducir las técnicas de volumetría en el estudio y seguimiento de los pacientes afectados de esclerosis múltiple. Por otra parte, es necesario alcanzar un consenso en cuanto a utilizar diferentes secuencias de estudio convencional de acuerdo a las necesidades de los pacientes, momento clínico o información que queramos valorar.

En cuanto a las nuevas técnicas, es de prever la introducción de máquinas más potentes (3.0 tesla), pero no parece que este hecho vaya a venir acompañado de una mejora en las técnicas de post-proceso. En este sentido, debemos ser críticos en cuanto a la eficiencia de las nuevas técnicas de imagen, cuando todavía no hemos maximizado el rendimiento de las técnicas clásicas.

Finalmente, señalar que una clínica orientada al diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple debería contar entre sus miembros un neuro-radiólogo y elaborar de forma consensuada los protocolos de estudio y seguimiento, con el objetivo de maximizar el rendimiento de una técnica enormemente útil, pero cara y compleja en su análisis, si queremos extraer toda la información que nos puede proporcionar la RM.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bruck W, Bitsch A, Kolenda H, Bruck Y, Stiefel M, Lassmann H. Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Ann Neurol* 1997; 42: 783-793.
- 2.- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005 Dec; 58 (6): 840-846.
- 3.- Bastianello S, Pichiecchio A, Spadaro M, Bergamaschi R, Bramanti P, Colonnese C, Sabatini U, Uggetti C, Luccichenti G. Atypical multiple sclerosis: MRI findings and differential diagnosis. *Neurol Sci* 2004; 25 Suppl 4: S356-360.
- 4.- Kieseier BC, Wiendl H, Hemmer B, Hartung HP. Treatment and treatment trials in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2007 Jun; 20 (3): 286-293.
- 5.- Pascual AM, Martinez-Bisbal MC, Bosca I, Valero C, Coret F, Martinez-Granados B, Marti-Bonmati L, Mir A, Celda B, Casanova B. Axonal loss is progressive and partly dissociated from lesion load in early multiple sclerosis. *Neurology* 2007 Jul 3; 69 (1): 63-67.
- 6.- Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F,

- Radu EW, Bauer L, Dahms S, Lanius V, Pohl C, Sandbrink R; BENEFIT Study Group. Effect of early *versus* delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007 Aug 4; 370 (9585): 389-397.
- 7.- Paty DW, Oger JFF, Kastrukoff LF. MRI in the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 180-185.
  - 8.- Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, *et al.* Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1822-1825.
  - 9.- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, Comi G, Ader HJ, Losseff N, Valk J. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997 Nov; 120 (Pt 11): 2059-2069.
  - 10.- Tintoré M, Rovira A, Martínez MMJ, Río J, Díaz Villoslada P, Brieua L, *et al.* Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 7026.
  - 11.- Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005; 4 (5): 281-288.
  - 12.- Tintore M, Rovira A, Brieua L, Grive E, Jardi R, Borrás C, Montalban X. Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS. *Mult Scler* 2001; 7 (6): 359-363.
  - 13.- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231.
  - 14.- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinstenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001 Jul; 50 (1): 121-127.
  - 15.- Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, Hickman SJ, MacManus DG, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002 Jul; 52 (1): 47-53.
  - 16.- Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH, Polman CH, Stevenson VL, McDonald WI. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol* 2000; 47 (6): 831-835.
  - 17.- Rovira Canellas A. Magnetic resonance in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Neurologia* 2000 Aug-Sep; 15 (7): 288-302.
  - 18.- Kesselring J, Miller D, Robb S, Kendall B, Moseley I, Kingsley D, George E, Boulay H, McDonald I. Acute disseminated encephalomyelitis. *Brain* 1990; 113: 291-310.
  - 19.- Bitsch A, Wegener C, da Costa C, Bunkowski S, Reimers CD, Prange HW and Bruck W. Lesion development in Marburg's type of acute multiple sclerosis: from inflammation to demyelination. *Multiple Sclerosis* 1999; 5: 138-146.
  - 20.- Miyamoto N, Kagohashi M, Nishioka K, Fujishima K, Kitada T, Tomita Y, Mori K, Maeda M, Wada R, Matsumoto M, Mori H, Mizuno Y, Okuma Y. An autopsy case of Schilder's variant of multiple sclerosis (Schilder's disease). *Eur Neurol* 2006; 55 (2): 103-107.
  - 21.- Capello E, Mancardi GL. Marburg type and Balo's concentric sclerosis: rare and acute variants of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2004; 25 Suppl 4: S361-363.
  - 22.- Bruneteau G, Guillemin R, Tourbah A, Papeix C, Chiras J, Pierrot-Deseilligny C. Contribution of proton magnetic resonance spectroscopy to the diagnosis of Balo's concentric sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161 (4): 455-458.
  - 23.- Mader I, Seeger U, Weissert R, Klose U, Naegelé T, Melms A, Grodd W. Proton MR spectroscopy with metabolite-nulling reveals elevated macromolecules in acute multiple sclerosis. *Brain* 2001; 124 (Pt 5): 953-961.
  - 24.- Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Bauer L, Jakobs P, Pohl C, Sandbrink R, for the BENEFIT Study Group. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1-1.
  - 25.- Tintore M, Rovira A, Río J, Nos C, Grive E, Tellez N, Pelayo R, Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67 (6): 968-972.
  - 26.- Koudriavtseva T, Thompson AJ, Fiorelli M, Gasperini C, Bastianello S, Bozzao A, *et al.* Gadolinium enhanced MRI predicts clinical and MRI disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 285-287.
  - 27.- Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, *et al.* The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain* 1993; 116: 135-146.
  - 28.- O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P, McDonald WI, Miller DH. The prognostic value of brain MRI in clinical

- cally isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain* 1998; 121: 495-503.
- 29.- Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002 Jan 17; 346 (3): 158-164.
  - 30.- Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004 Feb; 61 (2): 217-221.
  - 31.- Rudick RA, Lee J, Simon J, et al. Defining interferon beta response status in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2004; 56: 548-555.
  - 32.- Rio J, Nos C, Tintore M, Borrás C, Galán I, Comabella M, Montalban X. Assessment of different treatment failure criteria in a cohort of relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta: implications for clinical trials. *Ann Neurol* 2002; 52 (4): 400-406.
  - 33.- Dubois BD, Keenan E, Porter BE, Kapoor R, Rudge P, Thompson AJ, Miller DH, Giovannoni G. Interferon beta in multiple sclerosis: experience in a British specialist multiple sclerosis centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74 (7): 946-949.
  - 34.- Cohen BA, Khan O, Jeffery DR, et al. Identifying and treating patients with suboptimal responses. *Neurology* 2004; 63 (Suppl 6): S33-S40.
  - 35.- Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O’Connor P, Polman CH, Haas T, Korn AA, Karlsson G, and Rade EW, for the FTY720 D2201 Study Group\*Oral Fingolimod (FTY720) for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1124-1140.
  - 36.- Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple 2007.
  - 37.- Miller DH, Grossman RI, Reingold SC, McFarland HF. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain* 1998; 121: 3-24.
  - 38.- Filippi M. MRI techniques to monitor MS evolution. *Neurology* 2002; 58: 1143-1147.
  - 39.- Truyen L, van Waesberghe JH, van Walderveen MA, van Oosten BW, Polman CH, Hommes OR, Ader HJ, Barkhof F. Accumulation of hypointense lesions (“black holes”) on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996 Dec; 47 (6): 1469-1476.
  - 40.- Wattjes MP, Lutterbey GG, Harzheim M, Gieseke J, Traber F, Klotz L, Klockgether T, Schild HH. Imaging of inflammatory lesions at 3.0 Tesla in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis: a comparison of fluid-attenuated inversion recovery with T2 turbo spin-echo. *Eur Radiol* 2006; 16 (7): 1494-500.
  - 41.- Cercignani M, Bozzali M, Iannucci G, Comi G, Filippi M. Magnetisation transfer ratio and mean diffusivity of normal appearing white and grey matter from patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70 (3): 311-317.
  - 42.- Goldberg-Zimring D, Mewes AU, Maddah M, Warfield SK. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2005; 15 (4 Suppl): 68S-81S.
  - 43.- Rocca MA, Filippi M. Functional MRI to study brain plasticity in clinical neurology. *Neurol Sci* 2006 Mar; 27 Suppl 1: S24-26.
  - 44.- Gonen O, Moriarty DM, Li BS, Babb JS, He J, Listerud J, Jacobs D, Markowitz CE, Grossman RI. Relapsing-remitting multiple sclerosis and whole-brain N-acetylaspartate measurement: evidence for different clinical cohorts initial observations. *Radiology* 2002; 225 (1): 261-268.
  - 45.- Levesque I, Sled JG, Narayanan S, Santos AC, Brass SD, Francis SJ, Arnold DL, Pike GB. The role of edema and demyelination in chronic T1 black holes: a quantitative magnetization transfer study. *J Magn Reson Imaging* 2005 Feb; 21 (2): 103-110.
  - 46.- Roychowdhury S, Maldjian JA, and Grossman RI. Multiple Sclerosis: Comparison of Trace Apparent Diffusion Coefficients with MR Enhancement Pattern of Lesions. *AJNR* 2000; 21: 869-874.
  - 47.- Mezzapesa DM, Rocca MA, Rodegher M, Comi G, Filippi M. Functional cortical changes of the sensorimotor network are associated with clinical recovery in multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2007 May 30.
  - 48.- Martínez-Bisbal MC, Celda B, Martí-Bonmat L, Casanova-Estruch B, Coret-Ferrer F. Differences in the spectroscopy of the lesions of the remitting relapsing form of multiple sclerosis shown by magnetic resonance. *Rev Neurol* 2002; 34 (9): 807-812.
  - 49.- Lassmann H. Recent neuropathological findings in MS-implications for diagnosis and therapy. *J Neurol* 2004 Sep; 251 Suppl 4: IV2-5.
  - 50.- Bruck W, Bitsch A, Kolenda H, Bruck Y, Stiefel M, Lassmann H. Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Ann Neurol* 1997; 42: 783-793.
  - 51.- Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Battaglini M, Bartolozzi ML, Stromillo ML, Guidi L, Siracusa G, Sorbi S, Federico A, De Stefano N. Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007 Aug; 64 (8): 1157-1161.
  - 52.- Geurts JJ, Pouwels PJ, Uitdehaag BM, Polman CH, Barkhof F, Castelijns JA. Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging. *Radiology* 2005 Jul; 236 (1): 254-260.