

Consenso sobre la identificación y seguimiento de la esclerosis múltiple secundaria progresiva en Argentina

Edgardo Cristiano, Liliana Patrucco, María C. Ysraelit, Ricardo Alonso, María E. Balbuena, Carlos Ballario, Andrés G. Barboza, Santiago Bestoso, Marcos Burgos, Fernando J. Cáceres, Adriana Carrá, Edgar Carnero-Contentti, Norma Deri, Nora Fernández-Liguori, Orlando Garcea, Javier P. Hryb, Miguel Jacobo, Eduardo Kohler, Geraldine G. Luetic, Carolina Mainella, María L. Menichini, Jimena Míguez, Pedro G. Nofal, Raúl Piedrabuena, Carlos Rugilo, María L. Saladino, Berenice A. Silva, Emanuel Silva, Vladimiro Sinay, Darío Tavolini, Verónica A. Tkachuk, Andrés Villa, Carlos Vrech, Juan I. Rojas

Introducción. Existen diferencias significativas en el diagnóstico, la identificación y el seguimiento de pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) entre los profesionales de la salud a cargo de su tratamiento.

Objetivo. Proveer recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con EMSP en Argentina con el fin de optimizar su cuidado.

Desarrollo. Un grupo de neurólogos expertos en esclerosis múltiple de Argentina elaboró un consenso para el tratamiento de pacientes con EMSP en la región mediante metodología de ronda de encuestas a distancia y reuniones presenciales. Se establecieron 33 recomendaciones basadas en la evidencia publicada y en el criterio de los expertos que participaron. Las recomendaciones se enfocaron en el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con EMSP.

Conclusión. Las recomendaciones establecidas en el presente consenso permitirían optimizar el cuidado y el seguimiento de los pacientes con EMSP en Argentina.

Palabras clave. Argentina. Consenso. Esclerosis múltiple. Secundaria progresiva.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica degenerativa de etiología autoinmunitaria que afecta preferentemente a adultos jóvenes entre 18 y 35 años, y constituye la primera causa de discapacidad física de origen no traumático en varios países del mundo [1-3]. La EM se caracteriza histopatológicamente por la presencia de placas inflamatorias desmielinizantes en las sustancias blanca y gris asociadas con la presencia de daño axonal [3,4].

En 1996, un comité de expertos definió en cuatro fenotipos el curso clínico de la enfermedad: EM remitente-recurrente (EMRR), secundaria progresiva (EMSP), primaria progresiva (EMPP) y progresiva con recaídas (EMPR) [5]. En 2013, ese panel de expertos y otros involucrados reexaminaron los fenotipos, analizaron la evidencia existente e hicieron recomendaciones sobre esos fenotipos centrales (con recaídas y progresivos), sobre la evaluación de la actividad (a través de la presencia de recaídas o nuevas lesiones en resonancia) y sobre cómo evaluar la progresión de la enfermedad en un período determinado (Figura) [6]. Si bien ello permitió optimizar el manejo de pacientes, existe hoy en día una

gran heterogeneidad en el manejo de pacientes con EM que están en fase de transición o han ingresado a la forma secundaria progresiva de la enfermedad (EMSP). Esto se debe, en parte, a que actualmente no existen criterios diagnósticos para la EMSP, a que la identificación en la práctica clínica es poco sensible y a que los tratamientos que habitualmente se usan para la forma remitente recurrente no han demostrado ser efectivos en general para evitar la progresión. Lo anterior ha llevado a generar considerables variaciones en el manejo de los pacientes con EMSP que han producido un impacto significativo en el paciente y el sistema de salud.

Considerando lo anterior, el objetivo del siguiente consenso es el de proveer recomendaciones sobre el manejo de los pacientes con EMSP en Argentina con el fin de optimizar su cuidado.

Metodología

Un panel de expertos en neurología de Argentina dedicados al diagnóstico y el cuidado de pacientes con EM se reunió durante 2019 y 2020 en varias oportunidades, vía virtual, así como presencial,

Centro de Esclerosis Múltiple de Buenos Aires, CEMBA (E. Cristiano, J.I. Rojas). Servicio de Neurología; Hospital Italiano de Buenos Aires (L. Patrucco, J. Míguez). Servicio de Neurología; Instituto de Investigaciones Neurológicas Dr. Raúl Carrea; FLENI; Buenos Aires (M.C. Ysraelit). Centro Universitario de Esclerosis Múltiple; Hospital Ramos Mejía; Facultad de Medicina; Universidad de Buenos Aires (R. Alonso, O. Garcea, B.A. Silva). Hospital Universitario Sanatorio Güemes; Buenos Aires (R. Alonso, N. Fernández-Liguori). Sección de Neuroinmunología y Enfermedades Desmielinizantes; Servicio de Neurología; Hospital de Clínicas José de San Martín; Buenos Aires (M.E. Balbuena, V.A. Tkachuk). NeuroRosario; Rosario (C. Ballario). Hospital Central de Mendoza (A.G. Barboza). Servicio de Neurología; Hospital Escuela de Corrientes; Facultad de Medicina; Universidad Nacional del Nordeste; Corrientes (S. Bestoso). Hospital San Bernardo; Salta (M. Burgos); Instituto de Neurociencias de Buenos Aires, INEBA (F.J. Cáceres, M.L. Saladino). Sección de Esclerosis Múltiple (A. Carrá); Servicio de Neuroradiología (C. Rugilo); Hospital Británico de Buenos Aires. Fundación Favaloro/INECO; Buenos Aires (A. Carrá, V. Sinay). Unidad de Neuroinmunología; Departamento de Neurociencias; Hospital Alemán; Buenos Aires (E. Carnero-Contentti). Centro de Investigaciones Diabaid; Buenos Aires (N. Deri). Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández; Buenos Aires (N. Deri). Hospital Enrique Tornu; Buenos Aires (N. Fernández-Liguori). Servicio de Neurología; Hospital Carlos G. Durand; Buenos Aires (J.P. Hryb). Red Integral Asistencial al Paciente con Esclerosis Múltiple, RIAPEM; Santiago del Estero (M. Jacobo). Fundación Sinapsis; Santa Rosa, La Pampa (E. Kohler). Instituto de Neurociencias de Rosario (G.G. Luetic). Hospital Español de Rosario (C. Mainella). Servicio de Neurología; Sanatorio

Británico; Rosario (M.L. Menichini). Servicio de Neurología; Hospital Provincial del Centenario; Rosario (M.L. Menichini, D. Tavolini). Hospital de Clínicas Nuestra Señora del Carmen; San Miguel de Tucumán (P.G. Nofal). Instituto Lennox; Córdoba (R. Piedrabuena). Clínica Reina Fabiola; Córdoba (R. Piedrabuena). Servicio de Neuroradiología; Hospital Dr. Juan P. Garrahan; Buenos Aires (C. Rugilo). Predigma, Centro de Medicina Preventiva; Posadas, Misiones (E. Silva). INECO Neurociencias Oroño; Rosario (D. Tavolini). Sección de Neuroinmunología; Hospital Ramos Mejía; Buenos Aires (A. Villa). Departamento de Enfermedades Desmielinizantes; Sanatorio Allende; Córdoba (C. Vrech). Servicio de Neurología; Hospital Universitario CEMIC; Buenos Aires (J.I. Rojas).

Correspondencia:

Dr. Juan Ignacio Rojas. Centro de Esclerosis Múltiple de Buenos Aires. Billinghurst, 1611. CP 1411. Buenos Aires, Argentina.

E-mail:

rojasjuanignacio@gmail.com

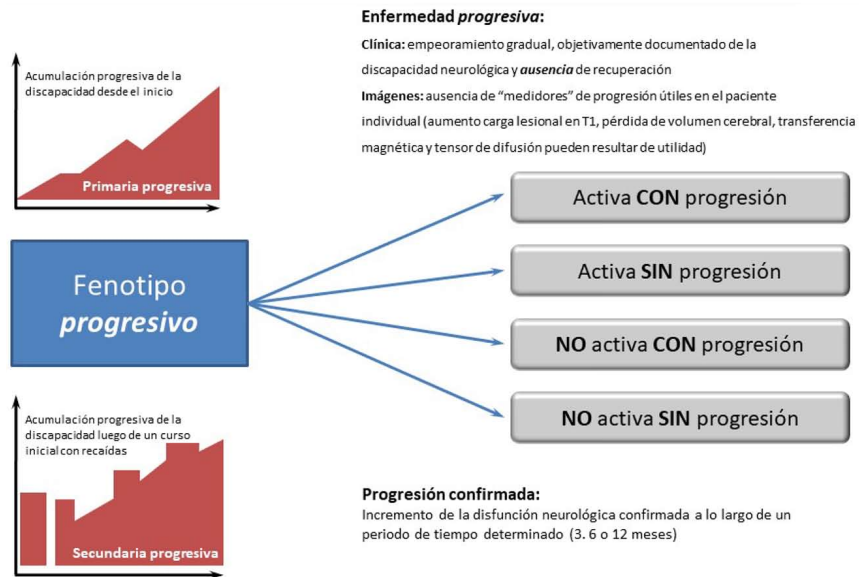
Financiación:

El trabajo fue apoyado de forma incondicional por Novartis Argentina SA.

Conflictos de interés:

E.C. ha recibido honorarios por el desarrollo de presentaciones educativas, becas educativas y de investigación, tarifas de consulta y gastos de viaje de Biogen, Genzyme, Merck y Novartis. A.G.B. ha recibido honorarios por el desarrollo de presentaciones educativas, becas educativas y de investigación, tarifas de consulta y gastos de viaje de Biogen, Genzyme, Novartis, Teva, Gador, Raffo, Biosidus, Synthon-Bagó y Roche. S.B. ha recibido honorarios por becas de investigación y gastos de viaje de Merck, Biogen y Genzyme. F.J.C. ha recibido honorarios por consultoría y membresía del consejo asesor y gastos por viajes, conferencias académicas y proyectos de investigación de Novartis, Merck-Serono, Teva, Genzyme y Biogen-Idex. E.C.C. ha recibido honorarios por el desarrollo de presentaciones educativas, becas educativas y de investigación, tarifas de consulta y gastos de viaje de Biogen y Genzyme. N.F.L. ha recibido honorarios por consultoría de Biogen, Novartis y Genzyme, como conferenciante de Merck-Serono, Novartis y Biogen, y colaboraciones para la asistencia a congresos nacionales e internacionales de Biogen, Novartis, Merck-Serono, Bayer y Gador. GGL ha recibido honorarios por desarrollar presentaciones educativas, tarifas

Figura. Revisión propuesta de la clasificación de los fenotipos progresivos en la esclerosis múltiple.



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 de escenarios y situaciones. Operativamente se realizó una primera, una segunda y una tercera rondas de cuestionario vía virtual con los expertos y una ronda presencial donde cada involucrado revisó la bibliografía referente para elaborar una respuesta basándose en una afirmación determinada. Se consultó sobre el grado de acuerdo de cada experto con una determinada afirmación relacionada con el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de pacientes con EMSP. Se recibió de cada experto la respuesta sobre cada afirmación y, en la fase presencial del trabajo, se vio el grado de acuerdo general sobre cada afirmación y también se evaluaron las observaciones generadas. Cada afirmación respondida se analizó posteriormente de forma global entre todas las respuestas. Se estableció definir la presencia de acuerdo cuando el 70% de los encuestados respondía de forma homogénea; definir incertidumbre cuando el 40-70% respondía de forma homogénea; y definir no acuerdo si menos del 40% respondía de forma homogénea. Los principales métodos estadísticos utilizados fueron medidas de tendencia central y dispersión: media, mediana, moda, máximo, mínimo y desviación estándar.

Tras el acuerdo inicial y durante el desarrollo de la fase presencial, se avanzó con la redacción del consenso por el grupo de autores, el cual posteriormente circuló entre ellos para su acuerdo final y comunicación.

Recomendaciones sobre el diagnóstico de la esclerosis múltiple secundaria progresiva

Antes de comenzar con el desarrollo de recomendaciones se presenta en la tabla I un glosario de términos y definiciones previamente consensuadas que permitieron el desarrollo del documento.

Se recomienda definir como empeoramiento neurológico al incremento de la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) en al menos 1 punto en pacientes con EDSS entre 0 y 5,5 o de al menos 0,5 puntos en pacientes con EDSS ≥ 6

Siguiendo consensos previos, se establece como empeoramiento neurológico el incremento de la discapacidad física como resultado de recaídas clínicas o de la progresión de la enfermedad independiente de las recaídas (Tabla I) [6]. Si bien en la EM se han propuesto múltiples escalas para medir el incremento de la discapacidad física, la más comúnmente utilizada en la práctica clínica y en el contexto de los ensayos clínicos es el incremento de la discapa-

Tabla I. Glosario de términos.

Enfermedad activa o con actividad	La enfermedad está activa o con actividad desde la clínica cuando hay recaídas o brotes de la enfermedad/desde la resonancia cuando aparecen una o más nuevas lesiones en las secuencias en T ₁ con realce de contraste o en T ₂
Enfermedad progresiva o progresión de la enfermedad	Se habla de enfermedad progresiva o progresión de la enfermedad cuando se objetiva un incremento en la discapacidad física sin recuperación o retorno al estado funcional previo. La progresión es clínica, y no hay parámetros de resonancia para definir este proceso
Empeoramiento de la enfermedad	Incremento de la discapacidad física como resultado de recaídas clínicas o de la progresión de la enfermedad.
Progresión o empeoramiento confirmado: incremento de la discapacidad física confirmada después de un período determinado (p. ej., 3, 6 o 12 meses)	La confirmación habla de irreversibilidad.
Incremento de la discapacidad física	En la esclerosis múltiple se han propuesto múltiples escalas, la más comúnmente utilizada en la práctica clínica y en el contexto de los ensayos clínicos es el incremento de la discapacidad medido por la <i>Expanded Disability Status Scale</i> (EDSS)

cidad medido por la EDSS [6,7]. La EDSS es una escala ordinal, no lineal, que va de 0 a 10, en incrementos de 0,5 puntos [7]. El aumento en la escala de forma sostenida de 0,5/1 punto se ha usado para definir un incremento en la discapacidad dependiendo del valor de referencia de la EDSS (incremento de al menos 1 punto en pacientes con EDSS entre 0 y 5,5 o de al menos 0,5 puntos en pacientes con EDSS \geq 6) (Tabla II) [6,8,9]. Aunque la EDSS tiene una serie de limitaciones significativas y está fuertemente sesgada hacia el deterioro de la deambulación, sigue siendo la medida de evaluación recomendada en la práctica clínica [10,11].

Se recomienda definir como con EMSP al paciente con EMRR que tiene una progresión de la discapacidad de al menos 1 punto de la EDSS en pacientes con EDSS \leq 5,5 o de 0,5 en pacientes con EDSS \geq 6 y EDSS de al menos 4 con al menos 2 puntos de EDSS correspondientes al sistema funcional piramidal en el momento de la progresión, confirmada durante al menos 3-6 meses y sin que sea atribuible la progresión a una recaída reciente (30 días)

En la actualidad no existen criterios diagnósticos establecidos para definir la forma secundaria progresiva de EM [12]. En general, la conversión a EMSP se caracteriza por una progresión de discapacidad irreversible o confirmada que es independiente de una recaída, aunque los pacientes con EMSP aún pueden experimentar recaídas [6]. Asimismo, muchos especialistas consideran que un paciente necesita acumular un nivel mínimo de discapacidad antes de poder hacer el diagnóstico de

EMSP [13]. Sobre la base de lo anterior, se han evaluado y considerado varias posibles definiciones de la EMSP [14]. Por ejemplo, Lublin et al definieron la EMSP como una disfunción o discapacidad neurológica confirmada en el tiempo y objetiva sin recuperación que admite fluctuaciones y fases de estabilidad [6]. Esta definición se ha usado en varios ensayos clínicos [14]. Sin embargo, pocos estudios han evaluado la sensibilidad y la especificidad de los componentes que estas definiciones tienen, como la progresión de la discapacidad, la necesidad de confirmación en el tiempo y la EDSS basal, entre otros aspectos [8]. En un estudio utilizando datos de pacientes ingresados en MSBase, basado en un análisis retrospectivo de 17.356 pacientes con EM y considerando 576 posibles definiciones de EMSP, se evaluó la definición más sensible y específica para definir la EMSP [8]. Ese análisis mostró que los pacientes en los que se identificaba una progresión de la discapacidad de al menos 1 punto de la EDSS en pacientes con EDSS \leq 5,5 o de 0,5 en pacientes con EDSS \geq 6 y EDSS de al menos 4 con al menos 2 puntos de la EDSS que afectaran a la vía piramidal en el momento de la progresión, confirmada durante al menos tres meses y sin que fuera atribuible la progresión a una recaída reciente, permitía identificar al 18% de los pacientes que se convertían a EMSP en comparación con el 14%, con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 86%, y permitía un diagnóstico tres años antes que en los pacientes en los que no se aplicaba la definición [8]. Uno de los puntos que más se ha discutido en el desarrollo del consenso actual, así como en grupos internacionales en este punto, es el tiempo requerido

de consultas, tarifas de ensayos clínicos y gastos de viaje de Biogen, Genzyme, Merck, Novartis, Teva y Tuteur. L.P. ha recibido honorarios por el desarrollo de presentaciones educativas, becas educativas y de investigación, tarifas de consultas y gastos de viaje de Biogen, Genzyme, Merck y Novartis. J.I.R. ha recibido honorarios por el desarrollo de presentaciones educativas, becas educativas y de investigación, tarifas de consultas y gastos de viaje de Biogen, Genzyme, Merck y Novartis. N.D. forma parte de los consejos asesores de Bayer Argentina, Bayer Latinoamérica, Bayer Global, Merck-Serono Argentina, Merck-Serono Global, Genzyme Argentina, Genzyme Latinoamérica, Genzyme Global y Sanofi Global; ha recibido apoyo para viajes por congresos de Schering, Bayer, Serono, Merck-Serono, Novartis, Biogen-Idec, Teva-Tuteur, Teva y Roche; ha recibido honorarios por investigación de Bayer Argentina, Biogen-Idec Argentina, Genzyme Argentina, Novartis Argentina, Roche Argentina, Teva Argentina y Sanofi Argentina; ha recibido honorarios por cursos de enseñanza de Bayer Argentina, Merck-Serono Argentina y Genzyme Argentina. V.S. ha recibido honorarios por el desarrollo de presentaciones educativas, becas educativas y de investigación, tarifas de consultas y gastos de viaje de Bayer, Biogen, Genzyme, Merck, Novartis, Roche, Biosidus, Gador y Raffo. M.C.Y. ha recibido honorarios por el desarrollo de presentaciones educativas y gastos de viaje y alojamiento de Merck-Serono Argentina, Biogen-Idec Argentina, Genzyme Argentina, Bayer, Novartis Argentina y Teva-Tuteur Argentina. El resto de los autores declara la inexistencia de conflictos de interés.

Aceptado tras revisión externa: 23.10.20.

Cómo citar este artículo: Cristiano E, Patrucco L, Ysraelit MC, Alonso R, Balbuena ME, Ballarío C, et al. Consenso sobre la identificación y seguimiento de la esclerosis múltiple secundaria progresiva en Argentina. *Rev Neurol* 2021; 72: 23-32. doi: 10.33588/rn.7201.2020379.

© 2021 Revista de Neurología

Tabla II. Recomendaciones del manejo de la esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) en Argentina.

Recomendaciones sobre el diagnóstico de la EMSP	<p>Se recomienda definir como empeoramiento neurológico el incremento de la EDSS al menos en 1 punto en pacientes con EDSS entre 0 y 5,5 o al menos de 0,5 puntos en pacientes con EDSS ≥ 6</p> <p>Se recomienda definir como con EMSP al paciente con esclerosis múltiple remitente recurrente que tiene una progresión^a de la discapacidad^b de al menos 1 punto de la EDSS en pacientes con EDSS $\leq 5,5$ o de 0,5 en pacientes con EDSS ≥ 6 y EDSS de al menos 4 con al menos 2 puntos de EDSS (correspondientes al sistema funcional piramidal en el momento de la progresión) confirmada^c durante al menos tres a seis meses y sin que la progresión sea atribuible a una recaída reciente (30 días)</p>
Recomendaciones sobre la actividad de la enfermedad, progresión y seguimiento de los pacientes con EMSP	<p>Una vez hecho el diagnóstico de EMSP, se recomienda que el seguimiento clínico, para evaluar la presencia de recaídas, se realice al menos cada tres meses para identificar la actividad clínica de la enfermedad</p> <p>Una vez hecho el diagnóstico de EMSP, se recomienda el seguimiento por resonancia magnética de encéfalo cada 12 meses al menos para identificar actividad radiológica de la enfermedad</p> <p>Una vez hecho el diagnóstico de EMSP, se recomienda que el seguimiento clínico, para evaluar la presencia de cambios en la EDSS, se realice al menos cada tres meses para identificar la progresión clínica de la enfermedad</p> <p>Una vez hecho el diagnóstico de EMSP, se recomienda que el seguimiento neuropsicológico, para evaluar la presencia de deterioro cognitivo, se realice al menos cada 12 meses para identificar un empeoramiento cognitivo</p> <p>Los pacientes con EMSP deben ser evaluados de forma precoz para evaluar la necesidad de rehabilitación</p> <p>Se recomienda que el paciente con sospecha de EMSP sea evaluado en un centro de esclerosis múltiple o por profesionales entrenados con el objetivo de optimizar el cuidado</p>

EDSS: *Expanded Disability Status Scale*. ^a Se habla de enfermedad progresiva o progresión de enfermedad cuando se objetiva un incremento en la discapacidad física sin recuperación o retorno al estado funcional previo; la progresión es clínica, y no hay parámetros de resonancia para definir este proceso; ^b Si bien en la esclerosis múltiple hay múltiples afecciones que pueden generar discapacidad física y múltiples escalas, la más comúnmente utilizada en la práctica clínica y en el contexto de los ensayos clínicos es el incremento de la discapacidad medido por la EDSS; ^c Incremento de la discapacidad física confirmada después de un período determinado (p. ej., 3, 6 o 12 meses). La confirmación habla de irreversibilidad.

para confirmar la progresión de la discapacidad sintomática. En la definición propuesta por Lorscheider et al, el tiempo identificado de progresión que permite llevar al diagnóstico de forma más precoz y precisa es el de tres meses en los pacientes con una puntuación mínima en la EDSS de 4 [8], mientras que Lublin et al han definido la progresión confirmada como un aumento de la disfunción neurológica a lo largo de un intervalo de tiempo definido (por ejemplo, tres, seis o 12 meses, sin especificarlo) [6]. Es importante mencionar que, si bien la definición de Lorscheider et al usando la progresión confirmada en tres meses es la que presenta el mejor comportamiento en términos estadísticos, tiene una menor especificidad en comparación con períodos más largos [8]. Esto también se consideró en la definición de MSBase. Dadas las características psicométricas de la EDSS (con menor variabilidad con puntuaciones más altas) y la menor fluctuación después de alcanzar cierto nivel de discapacidad, la definición que permitía una confirmación en un período más corto (tres meses) permitía ser más precisa en la medida que se estableciera un piso de discapacidad mínimo y la afectación de la vía piramidal en esa afectación (una EDSS de al me-

nos 4 con al menos 2 puntos de la EDSS que afectarían a la vía piramidal en el momento de la progresión confirmada) [8]. Además, la exclusión de la progresión relacionada con las recaídas tuvo una gran influencia en la estabilidad de la definición [8]. Por lo anterior, consideramos que se defina hasta tener más evidencia la EMSP al paciente con EMRR que tiene una progresión de la discapacidad de al menos 1 punto de la EDSS en pacientes con EDSS $\leq 5,5$ o de 0,5 en pacientes con EDSS ≥ 6 y EDSS de al menos 4 con al menos 2 puntos de la EDSS que afecten a la vía piramidal en el momento de la progresión, confirmada durante al menos 3-6 meses y sin que sea atribuible la progresión a una recaída reciente (30 días) (Tabla II).

Recomendaciones sobre la actividad de la enfermedad, la progresión y el seguimiento de los pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva

Una vez hecho el diagnóstico de EMSP, se recomienda que el seguimiento clínico, para evaluar la presencia de recaídas, se realice al menos cada

tres meses para identificar la actividad clínica de la enfermedad

Las recaídas son la expresión clínica de la destrucción tisular causada por el proceso inflamatorio focal responsable de la desmielinización perivascular y el daño axonal producido en el sistema nervioso central [15]. La evidencia sugiere que la frecuencia de recaídas previa al inicio o durante la evolución de la fase secundaria progresiva de la enfermedad acelera los tiempos para alcanzar una discapacidad grave definida como una EDSS de 6 (asistencia unilateral para la marcha) [16]. Más allá de su frecuencia y gravedad, las recaídas son importantes en sí mismas no sólo por la acumulación de discapacidad cuando la recuperación es incompleta, sino porque son claros indicadores de persistencia de la actividad inflamatoria de la enfermedad [16]. Por lo tanto, cualquier modificación o cambio en la frecuencia de las recaídas debe registrarse cuidadosamente con el objetivo de identificar subgrupos de pacientes que claramente podrían beneficiarse iniciando o sosteniendo la continuidad de los tratamientos que han demostrado ser efectivos en estos fenotipos clínicos [17].

Una vez hecho el diagnóstico de EMSP, se recomienda el seguimiento por resonancia magnética de encéfalo cada 12 meses al menos para identificar la actividad radiológica de la enfermedad

La resonancia magnética es la técnica más sensible para detectar la presencia de lesiones desmielinizantes en el sistema nervioso central, y es una herramienta esencial no sólo en el momento del diagnóstico, sino también durante el seguimiento de los pacientes con EM [18]. Varios estudios de corte transversal han demostrado que el volumen lesional en las secuencias ponderadas en T_2 varía entre los diferentes fenotipos de la enfermedad, y es significativamente mayor en las formas secundarias progresivas comparadas con las formas remitentes recurrentes y primarias progresivas [18]. Por otra parte, ciertas áreas del sistema nervioso central (periventricular, cuerpo caloso, ganglios basales e infratentorial) suelen afectarse con mayor frecuencia en las formas secundarias progresivas, lo que, además, se correlaciona con una discapacidad más grave tanto desde el punto de vista físico como cognitivo [19]. Si bien la presencia de lesiones que realzan después de la administración de gadolinio es un importante marcador de persistencia de la actividad inflamatoria de la enfermedad, debe tenerse en cuenta que su incidencia es sustancialmente menor en las formas secundarias progresivas, además de ser un fenómeno transitorio, que, si bien puede perdurar durante 2-8

semanas, normalmente está presente durante un período inferior a las cuatro semanas en la mayoría de los casos [20]. Sobre la base de la evidencia disponible, es recomendable el seguimiento cada 12 meses con resonancia magnética de encéfalo en pacientes con EMSP para identificar la presencia de actividad inflamatoria (Tabla II).

Una vez hecho el diagnóstico de EMSP, se recomienda que el seguimiento clínico, para evaluar la presencia de cambios en la EDSS, se realice al menos cada tres meses para identificar la progresión clínica de la enfermedad

Uno de los desafíos a afrontar en la evaluación de pacientes con EMSP es medir con precisión la progresión clínica de la enfermedad, ya que ésta ocurre lentamente, varía significativamente entre pacientes a lo largo del tiempo y se expresa a través de diferentes tipos de disfunción neurológica [14]. La EDSS es una de las herramientas más utilizadas para cuantificar la discapacidad física en la EM. Su gran difusión ha permitido realizar estudios descriptivos y de historia natural en diferentes áreas geográficas con una medida de resultado común y garantizando la comparabilidad de los resultados obtenidos a pesar de haberse realizado en distintos países o períodos [21]. Esta escala no está exenta de críticas y las principales son su naturaleza ordinal [22], la moderada correlación inter e intraobservador [23], la dependencia en su valoración de la capacidad de caminar que tiene el paciente, sobre todo a partir de puntuaciones de 4, y su insensibilidad para detectar otros aspectos relevantes de la discapacidad, como la afectación de los miembros superiores o los déficits cognitivos [14]. A pesar de estas críticas, la EDSS es la medida estándar de discapacidad neurológica utilizada en casi todos los ensayos clínicos en EM. Respecto al tiempo, breves períodos, como tres o seis meses, entre mediciones permite una mayor precisión para confirmar la progresión de la discapacidad en ausencia de una recaída [8].

Una vez hecho el diagnóstico de EMSP, se recomienda que el seguimiento neuropsicológico, para evaluar la presencia de deterioro cognitivo, se realice al menos cada 12 meses para identificar el empeoramiento cognitivo

Un 40-65% de los pacientes con EM presenta trastornos cognitivos, cuyas consecuencias funcionales impactan negativamente en la capacidad para conseguir o mantener un empleo, la participación en actividades sociales, las relaciones familiares y la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria [24]. Se ha demostrado que el grado de afec-

tación de la función cognitiva guarda una adecuada correlación con métricas de resonancia magnética, como el número y el volumen de las lesiones en las sustancias blanca y gris, y la pérdida del volumen cerebral, sobre todo en la sustancia gris [25]. Se ha propuesto y utilizado una diversidad de baterías neuropsicológicas en la evaluación y el seguimiento de pacientes con EM [25]. Algunas exploran múltiples dominios, mientras que otras, más específicas, se centran en unos pocos dominios de interés [26, 27]. Con el fin de contar con una evaluación breve, en 2012 se desarrolló el *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis* [28], cuyas ventajas radican, más allá de ser breve (15 minutos), en que no necesita personal entrenado en neuropsicología y ha sido validado en población argentina [29]. Independientemente de los pros y los contras de las diferentes baterías, la evaluación cognitiva cada 12 meses y preferentemente usando el mismo instrumento se recomienda fuertemente en pacientes con EMSP [30].

Los pacientes con EMSP deben ser evaluados de forma precoz para valorar la necesidad de rehabilitación

Independientemente de la etapa evolutiva de la enfermedad en que se encuentra el paciente, la rehabilitación debe estar integrada en el plan de cuidado. Existe evidencia que señala que la rehabilitación, particularmente la neurorrehabilitación orientada a la recuperación funcional, tiene como base neurofisiológica subyacente la plasticidad cerebral [31]. Son muy diversos los mecanismos implicados en la plasticidad cerebral, y pueden abarcar desde modificaciones morfológicas extensas, como las que se observan en la regeneración de axones y la formación de nuevas sinapsis, hasta sutiles cambios moleculares que alteran la respuesta celular a los neurotransmisores [32]. Desde el punto de vista práctico, un programa de neurorrehabilitación se considera eficaz y eficiente cuando se lleva a cabo por un equipo multidisciplinario especialmente entrenado, tiene capacidad para adaptarse a los cambios y diferentes necesidades que el paciente experimenta a lo largo del tiempo, y está centrado en su participación activa y la de su grupo familiar [33]. Ese equipo debería estar integrado por un médico especialista en neurorrehabilitación, kinesiólogos, terapias físicas, terapeutas ocupacionales, fonoaudiólogos, psicólogos, enfermeros y trabajadores sociales. Una vez identificados los problemas o déficits, se encargará de determinar las prioridades para el tratamiento y fijar objetivos a corto, medio y largo plazo. Es importante que esos objetivos sean concre-

tos, realistas, orientados a las necesidades del paciente y mensurables [34-37].

Se recomienda que el paciente con sospecha de EMSP sea evaluado en un centro de EM o por profesionales entrenados con el objetivo de optimizar el cuidado

La heterogeneidad y multiplicidad de los sistemas funcionales afectados como consecuencia de la EM requieren, sin lugar a dudas, un abordaje multidisciplinario [14,37]. El poder abarcar esta extensa problemática ha hecho que, en los últimos años, el concepto de centros o unidades de cuidados para pacientes con EM (independientemente del fenotipo clínico) esté cobrando mayor relevancia [17,37]. La presencia y el trabajo colaborativo de un grupo de diferentes especialistas en estrecho contacto y coordinados por un neurólogo experimentado pueden abordar holísticamente la problemática de estos pacientes, evitando desplazamientos innecesarios e impactando positivamente en su nivel de satisfacción y calidad de vida [17,37].

Necesidades insatisfechas en la identificación de la esclerosis múltiple secundaria progresiva

En un entorno clínico real, el diagnóstico de conversión de EMRR a EMSP es desafiante y a menudo se puede retrasar hasta tres años, y es precedido, además, por un período de transición y generador de incertidumbre [14,38]. Estas dificultades podrían explicarse, en parte, por las limitaciones que tienen algunas de las medidas de progresión. Debido a estas limitaciones, se han propuesto y están en evaluación nuevas medidas de resultados, tanto clínicas como radiológicas, para identificar la progresión de la enfermedad de una forma precoz y precisa. Algunas de estas medidas son las siguientes.

Multiple Sclerosis Functional Composite

Dadas las limitaciones que se presentaban con el uso de la EDSS, se desarrolló otra herramienta con el objetivo de mejorar la evaluación clínica y la detección de la progresión de la enfermedad [39,40]. La *Multiple Sclerosis Functional Composite* cubre tres dominios: la motricidad de los miembros superiores, la deambulación y la función cognitiva, medidas a través de la prueba de los nueve agujeros, la prueba de 7,5 metros y el *Paced Auditory Serial Addition Test*, respectivamente. Tras la aplicación de estas pruebas, se calcula una puntuación media (*Z-score*) de los subtest, que permite obtener una

Tabla III. Medidas clínicas y radiológicas de resultados utilizadas en la evaluación de fenotipos progresivos de esclerosis múltiple.

		Fortaleza	Debilidad
Medidas clínicas	<i>Expanded Disability Statusd Scale</i>	Uso diseminado y facilidad de uso Comparación intra e interpacientes Amplio uso en ensayos clínicos/solicitada por entes reguladores	Variabilidad intra e interobservador Poca sensibilidad a mínimos cambios Alto peso sobre el examen físico Poco sensible para aspectos cognitivos y fatiga
	<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>	Mayor sensibilidad a los cambios Prueba de realización rápida Poca variabilidad inter e intraobservador	Poca sensibilidad al cambio medida por el PASAT Difícil interpretación de la puntuación global (Z-score) Posibilidad de presentar efecto 'techo-piso'
	NEP/NEPAD/PIRA	Combinación de pruebas de progresión Incremento de sensibilidad para detectar cambios	Dificultad en la interpretación individual del cambio Uso poco diseminado/validado
Medidas radiológicas	Carga y volumen lesional en la RM	Alta sensibilidad a la identificación de nuevas lesiones Alta reproducibilidad	En formas progresivas, los cambios focales son menos evidentes Menor correlación clínica/radiológica en fenotipos progresivos
	Volumen cerebral	Medición del fenómeno neurodegenerativo precoz y sensible Alta reproducibilidad Alta sensibilidad al cambio	Posibles confundidores biológicos Necesidad de estandarizar el proceso de medición Necesidad de definir el valor individual del cambio
	Tomografía de coherencia óptica	Medición del fenómeno neurodegenerativo precoz y sensible Alta reproducibilidad	Ausencia de validación en la práctica clínica

NEP: no evidencia de progresión; NEPAD: no evidencia de progresión o enfermedad activa; PASAT: *Paced Auditory Serial Addition Test*; PIRA: progresión de la discapacidad independiente de la actividad del brote; RM: resonancia magnética.

medida central de la evaluación del paciente [39]. Las ventajas de esta herramienta incluyen principalmente el incremento de la sensibilidad en la medición funcional, la rapidez con que pueden realizarse por personal capacitado, la objetividad que tienen las escalas, lo que limita la variabilidad inter e intraobservador, y la posibilidad de tener una medida central de evaluación [39]. Las principales debilidades son cómo se interpreta esa medida central (Z-score) y cómo ésta se relaciona con los cambios clínicos en el paciente (Tabla III) [41,42].

Otras medidas de evaluación clínica de la marcha

En algunos ensayos clínicos se aplicaron otras medidas de evaluación orientadas a detectar la progresión de la enfermedad. La prueba de 7,5 metros ya se comentó previamente en la escala combinada de *Multiple Sclerosis Functional Composite* [39]. Otra prueba utilizada fue la de los seis minutos de marcha [43], que provee una medida de la velocidad de la marcha y la resistencia, que se correlaciona con la discapacidad y con algunos resultados informados por los pacientes. Tiene una buena correlación inter e intraevaluador, y una medida precisa de cambio e impacto clínico (un cambio del 20% se considera clínicamente relevante).

Medidas combinadas

Con la intención de incrementar la sensibilidad en la detección de la acumulación de la discapacidad en las formas progresivas de EM, algunos ensayos clínicos utilizaron medidas combinadas de evaluación [44]. Un ejemplo de ello se encuentra en el estudio que evaluó la eficacia y la seguridad del fingolimod en pacientes con EMPP [45]. En dicho estudio se usó como medida de resultado primario el cambio sostenido a los tres meses respecto al basal de cualquiera de las siguientes medidas: incremento de la EDSS en 1 punto para la EDSS basal < 5, o de 0,5 para la EDSS basal ≥ 5,5; e incremento del tiempo de la prueba de 7,5 metros en ≥ 20% o incremento ≥ 20% en el tiempo de la prueba de los nueve agujeros [45]. Esta medida combinada mostró en el estudio una sensibilidad del 80% para detectar el cambio. Por otro lado, en el estudio que evaluó la eficacia del ocrelizumab en la EM primaria progresiva también se utilizó una medida combinada como resultado. Esta medida se denominó como 'no evidencia de progresión o enfermedad activa', definida como la evidencia de no progresión de la EDSS sostenida en tres meses, el no incremento del tiempo de la prueba de 7,5 metros en ≥ 20%, el no incremento del tiempo en la prueba de los

nueve agujeros en $\geq 20\%$, la ausencia de nuevas lesiones en la resonancia magnética en las secuencias en T_2 o T_1 con contraste y la ausencia de recaídas clínicas [46].

Medición de la atrofia cerebral

La medición de la atrofia cerebral como evaluación del fenómeno neurodegenerativo que ocurre de forma precoz en la EM se ha correlacionado ampliamente con la discapacidad física y cognitiva a medio y largo plazo, así como con una mayor actividad de la enfermedad [47-49]. La medición de la atrofia regional se ha utilizado menos, pero podría proveer datos más sensibles de progresión de la enfermedad. Entre estas medidas destacamos las que evaluaron la reducción del tálamo, de los nervios ópticos o del núcleo caudado como medidas de resultado secundario, pero con menos difusión de su uso respecto a la atrofia global [47,50]. Entre las fortalezas de estas técnicas cabe destacar su alta sensibilidad al cambio y su reproducibilidad [51].

Tomografía de coherencia óptica

La tomografía de coherencia óptica es una técnica no invasiva que provee datos de la resolución espacial de la retina, midiendo el grosor de la capa de nervios de la retina y el volumen macular [52]. El adelgazamiento de la capa de la retina podría reflejar el fenómeno degenerativo del sistema nervioso central en pacientes con EM [53]. El uso de la tomografía de coherencia óptica se ha incorporado en varios ensayos clínicos en EM progresivas en los últimos años, buscando evaluar el efecto neuroprotector de diversas intervenciones. Si bien su uso se incrementó en los últimos años, no se ha validado aún como medida de progresión de la enfermedad, y su significado clínico todavía no se ha determinado totalmente [52].

Otras técnicas de imágenes

La atrofia de la médula espinal se ha correlacionado durante los últimos años con una mayor discapacidad física en las formas progresivas de EM [45,54, 55]. Unos pocos ensayos clínicos han incorporado la medición de la atrofia como medida de evaluación, ya que, si bien aportaría un dato preciso y de interés del fenómeno degenerativo, su reproducibilidad y sensibilidad al cambio, al medir estructuras tan pequeñas como la médula, se dificulta considerablemente. La tomografía por emisión de positrones, la técnica de transferencia de magnetización,

la resonancia magnética funcional, el tensor de difusión y la espectroscopia también se han aplicado en algunos ensayos clínicos, pero sus resultados e interpretaciones no han arrojado valores sensibles y reproducibles que hayan permitido la difusión de su empleo en la actualidad [52].

Conclusión

Existe una gran heterogeneidad en el manejo de los pacientes con EMSP. Esto se debe, en parte, a la ausencia de criterios diagnósticos consensuados que permitan definirla y a la dificultad en identificar la progresión neurológica en la práctica clínica. Todo lo anterior lleva a que el cuidado de los pacientes con EMSP sea subóptimo, lo que deriva en una importante consecuencia de salud tanto para el paciente como para el sistema de salud. En el consenso actual, proponemos aspectos esenciales en la definición de la EMSP, y el seguimiento clínico y radiológico (Tabla II). Creemos que su uso y diseminación lograrán nuestro objetivo primordial, que en definitiva es el mejor cuidado y tratamiento de los pacientes afectados.

Bibliografía

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. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278-85.
5. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907-11.
6. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278-86.
7. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.
8. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2016; 139: 2395-405.
9. Faissner S, Plemel JR, Gold R, Yong VW. Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18: 905-22.
10. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2014; 14: 58.
11. Nandoskar A, Raffel J, Scalfari AS, Friede T, Nicholas RS. Pharmacological approaches to the management of secondary progressive multiple sclerosis. *Drugs* 2017; 77: 885-910.

12. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162-73.
13. Ebers GC, Heigenhauser L, Daumer M, Lederer C, Noseworthy JH. Disability as an outcome in MS clinical trials. *Neurology* 2008; 71: 624-31.
14. Inojosa H, Proschmann U, Akgun K, Ziemssen T. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *J Neurol* 2019; 15: 134-8.
15. Scott TF. Understanding the impact of relapses in the overall course of MS; refinement of the 2 stage natural history model. *J Neuroimmunol* 2017; 305: 162-6.
16. Paz-Soldan MM, Novotna M, Abou-Zeid N, Kale N, Tutuncu M, Crusan DJ, et al. Relapses and disability accumulation in progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2015; 84: 81-8.
17. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sorensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet* 2017; 389: 1347-56.
18. McDonald WI, Miller DH, Thompson AJ. Are magnetic resonance findings predictive of clinical outcome in therapeutic trials in multiple sclerosis? The dilemma of interferon-beta. *Ann Neurol* 1994; 36: 14-8.
19. Cook SD, Dhib-Jalbut S, Dowling P, Durelli L, Ford C, Giovannoni G, et al. Use of magnetic resonance imaging as well as clinical disease activity in the clinical classification of multiple sclerosis and assessment of its course: a report from an International CMSC Consensus Conference, March 5-7, 2010. *Int J MS Care* 2012; 14: 105-14.
20. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain* 2019; 142: 1858-75.
21. Kurtzke JF. Natural history and clinical outcome measures for multiple sclerosis studies. Why at the present time does EDSS scale remain a preferred outcome measure to evaluate disease evolution? *Neurol Sci* 2000; 21: 339-41.
22. Learmonth YC, Motl RW, Sandroff BM, Pula JH, Cadavid D. Validation of patient determined disease steps (PDDS) scale scores in persons with multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2013; 13: 37.
23. Goodkin DE, Cookfair D, Wende K, Bourdette D, Pulicino P, Scherokman B, et al. Inter- and intrarater scoring agreement using grades 1.0 to 3.5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Neurology* 1992; 42: 859-63.
24. Kalmar JH, Gaudino EA, Moore NB, Halper J, Deluca J. The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis. *Neuropsychology* 2008; 22: 442-9.
25. Filippi M, Rocca MA. MRI and cognition in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2010; 31 (Suppl 2): S231-4.
26. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, et al. Validity of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12: 549-58.
27. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685-91.
28. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler* 2012; 18: 891-8.
29. Vanotti S, Smerbeck A, Benedict RH, Caceres F. A new assessment tool for patients with multiple sclerosis from Spanish-speaking countries: validation of the Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) in Argentina. *Clin Neuropsychol* 2016; 30: 1023-31.
30. Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler* 2018; 24: 1665-80.
31. Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, Langenbahn DM, Felicetti T, Kneipp S, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 1681-92.
32. Conner JM, Franks KM, Titterness AK, Russell K, Merrill DA, Christie BR, et al. NGF is essential for hippocampal plasticity and learning. *J Neurosci* 2009; 29: 10883-9.
33. Kraft GH. Rehabilitation principles for patients with multiple sclerosis. *J Spinal Cord Med* 1998; 21: 117-20.
34. Gallien P, Gich J, Sánchez-Dalmau BF, Feneberg W. Multidisciplinary management of multiple sclerosis symptoms. *Eur Neurol* 2014; 72 (Suppl 1): S20-5.
35. Clavelou P. Can we optimize our teams? Multidisciplinary care for multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2013; 13 (Suppl 12): S39-44.
36. Derache N, Dufay A, Lebarbey C. Organization of care for multiple sclerosis in France. *Rev Neurol (Paris)* 2018; 174: 475-9.
37. Soelberg SP, Giovannoni G, Montalban X, Thalheim C, Zaratin P, Comi G. The multiple sclerosis care unit. *Mult Scler* 2019; 25: 627-36.
38. Katz SI, Krieger S, Farrell C, Miller AE. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20: 1654-7.
39. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. Mult Scler* 1999; 5: 244-50.
40. Rudick R, Antel J, Confavreux C, Cutter G, Ellison G, Fischer J, et al. Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Ann Neurol* 1997; 42: 379-82.
41. Ontaneda D, LaRocca N, Coetzee T, Rudick R, Force NMT. Revisiting the multiple sclerosis functional composite: proceedings from the National Multiple Sclerosis Society (NMSS) Task Force on Clinical Disability Measures. *Mult Scler* 2012; 18: 1074-80.
42. Ontaneda D, Cohen JA, Amato MP. Clinical outcome measures for progressive MS trials. *Mult Scler* 2017; 23: 1627-35.
43. Goldman MD, Marrie RA, Cohen JA. Evaluation of the six-minute walk in multiple sclerosis subjects and healthy controls. *Mult Scler* 2008; 14: 383-90.
44. Cohen JA, Reingold SC, Polman CH, Wolinsky JS, International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis. Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects. *Lancet Neurol* 2012; 11: 467-76.
45. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BAC, Wolinsky JS, Weiner H, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1075-84.
46. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 209-20.
47. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, Sluimer IC, Knol DL, Sormani MP, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1082-91.
48. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Cree BA, Radue EW, Sprenger T, 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.
49. Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2014; 75: 43-9.
50. Jasperse B, Vrenken H, Sanz-Arigita E, de Groot V, Smith SM, Polman CH, et al. Regional brain atrophy development is related to specific aspects of clinical dysfunction in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2007; 38: 529-37.
51. Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D, De Masi R, Bragadin LM, Tommasi MA, et al. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 773-80.

52. Moccia M, De Stefano N, Barkhof F. Imaging outcome measures for progressive multiple sclerosis trials. *Mult Scler* 2017; 23: 1614-26.
53. Herrero R, García-Martín E, Almarcegui C, Ara JR, Rodríguez-Mena D, Martín J, et al. Progressive degeneration of the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 8344-9.
54. Gass A, Rocca MA, Agosta F, Ciccarelli O, Chard D, Valsasina P, et al. MRI monitoring of pathological changes in the spinal cord in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 443-54.
55. Montalban X, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Brieva L, Aymerich FX, Río J, et al. A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon beta-1b on primary progressive and transitional multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15: 1195-205.

Argentinean consensus guidelines on the identification and clinical care of secondary progressive multiple sclerosis

Introduction. The identification, diagnosis, follow-up, and treatment of patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) show significant differences between health care professionals in Argentina.

Aim. To provide consensus recommendations on the management of patients with SPMS in Argentina to optimize patient care.

Development. A panel of expert neurologists from Argentina dedicated to the diagnosis and care of multiple sclerosis patients gathered during 2019 and 2020 to carry out a consensus recommendation on the diagnosis and treatment of SPMS patients in Argentina. To achieve consensus, the methodology of 'formal consensus-RAND/UCLA method' was used. Recommendations were established based on published evidence and the expert opinion. Recommendations focused on how to define SPMS and how to follow SPMS patients.

Conclusion. The recommendations of this consensus guidelines attempt to optimize the care of SPMS patients in Argentina.

Key words. Argentina. Consensus recommendations. Multiple sclerosis. Secondary progressive.