

Guía de práctica clínica MEXCTRIMS para el diagnóstico y el tratamiento de la esclerosis múltiple en México. Parte I

Gloria de L. Llamasa-García-Velázquez^{1*}, Nayeli A. Sánchez-Rosales², Francisco A. Rodríguez-Leal³, Verónica Rivas-Alonso^{4,5}, José de J. Flores-Rivera⁴, Francisco J. M. Mayer-Rivera¹, Carolina León-Jiménez⁶, Eli Skromne-Eisenberg⁷, Enrique Gómez-Figueroa,^{8,9}, Fernanda Flores-Alfaro¹⁰, Fernando Cortés-Enríquez¹¹, Gil Playas-Pérez^{12,13}, Ildelfonso Rodríguez-Leyva¹⁴, Irene Treviño Frenk^{15,16}, Jair F. Ortiz-Maldonado¹⁷, Laura Ordoñez-Boschetti¹⁸, Leticia Munive-Báez^{5,19}, Lilia Núñez-Orozco^{5,20}, Ma. de la Luz Villalpando-Gueich²¹, Ma. de la Merced Velázquez-Quintana^{22,23}, Miguel A. Macías-Islas^{24,25}, Raúl A. Castillo-Lara²⁶, Roberto Rodríguez-Rivas²⁷, Sandra Quiñones-Aguilar^{20,28} y Sergio Saldívar-Dávila¹⁰

¹Servicio de Neurología, Neurología Integral, Ciudad de México; ²Departamento de Neurología, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Guadalajara, Jalisco; ³Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Monterrey, Tecnológico de Monterrey, Monterrey, Nuevo León; ⁴Clínica de Enfermedades Desmielinizantes, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México; ⁵Servicio de Neurología, Hospital Médica Sur, Ciudad de México; ⁶Departamento de Neurología, Hospital Regional "Dr. Valentín Gómez Farías", Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) Zapopan, Jalisco; ⁷Departamento de Neurología, Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Estado de México; ⁸Departamento de Neurología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco; ⁹Hospital San Javier, Guadalajara, Jalisco; ¹⁰Servicio de Neurología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Monterrey, Nuevo León; ¹¹Departamento de Neurología, Hospital General Regional 45, IMSS, Guadalajara, Jalisco; ¹²Servicio de Neurología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México; ¹³Servicio de Neurología, IMSS Bienestar, Naucalpan de Juárez, Estado de México; ¹⁴Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP), San Luis Potosí; ¹⁵Departamento de Neurología y Psiquiatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México; ¹⁶Centro Neurológico, Centro Médico ABC, Ciudad de México; ¹⁷Servicio de Neurología, Hospital Star Médica, Chihuahua; ¹⁸Servicio de Neurología, Hospital Español de México, Ciudad de México; ¹⁹Servicio de Neurología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; ²⁰Servicio de Neurología, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, Ciudad de México; ²¹Consultorio de Neurología, Hospital Ángeles, León, Guanajuato; ²²Unidad de Investigación en Salud de Chihuahua, S.C., Chihuahua; ²³Servicio de Medicina Interna, Hospital Central del Estado, Chihuahua, Chihuahua; ²⁴Departamento de Neurociencias CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco; ²⁵Fundación Mexicana para la Esclerosis Múltiple (FMEM), Ciudad de México; ²⁶Servicio de Neurología Clínica, Hospital de Especialidades Médicas de la Salud, San Luis Potosí; ²⁷Servicio de Neuroinmunología, Hospital Christus Muguerza Faro del Mayab, Mérida, Yucatán; ²⁸Ciinstile SA de CV, Ciudad de México. México

Resumen

Las guías clínicas internacionales destinadas a mejorar el manejo de la esclerosis múltiple son difícilmente aplicables al sistema de salud mexicano. La presente guía, desarrollada por un grupo de neurólogos expertos, miembros del Comité Mexicano para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (MEXCTRIMS), tiene como objetivo homologar los criterios de diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en México, adaptándolos a las características particulares del sistema de salud del país, para ofrecer al neurólogo una herramienta de consulta ágil y útil, aplicable a cada entorno.

PALABRAS CLAVE: Esclerosis múltiple. Diagnóstico. México.

*Correspondencia:

Gloria de L. Llamasa-García-Velázquez
E-mail: gllamosa@neurologiaintegral.com
0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 21-05-2025

Fecha de aceptación: 10-07-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000193

Gac Med Mex. 2025;161:659-668

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

MEXCTRIMS clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis in Mexico. Part I

Abstract

International clinical guidelines aimed at improving the management of multiple sclerosis are difficult to apply to the Mexican health system. This guideline, developed by a group of expert neurologists, members of the Mexican Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (MEXCTRIMS), aims to standardize the criteria for diagnosis and treatment of multiple sclerosis in Mexico, adapting them to particular characteristics of the Mexican health system, to offer the neurologist an agile and useful reference tool, applicable to each setting.

KEYWORDS: Multiple sclerosis. Diagnosis. Mexico.

Introducción

En los últimos años se han desarrollado guías destinadas a mejorar el manejo de la esclerosis múltiple (EM), pero resultan difícilmente aplicables de manera global. Esto sucede en el complejo sistema de salud de México, el cual incluye tres niveles de atención en instituciones públicas de alcance nacional, estatal o municipal, además de instituciones privadas, todas las cuales participan en el diagnóstico y el tratamiento de las personas con EM.

Con el objetivo de homologar los criterios de diagnóstico y tratamiento de la EM en México, un grupo de neurólogos expertos que participan como miembros activos de MEXCTRIMS y que pertenecen a las principales instituciones de salud del país, tanto públicas como privadas, se dio a la tarea de elaborar la presente guía. Los importantes cambios recientes, así como la creciente disponibilidad de tratamientos modificadores de la enfermedad que mejoran el pronóstico y disminuyen el riesgo de discapacidad, obligan a contar con pautas de manejo adaptadas a las características del sistema de salud mexicano.

Esta guía pretende ser un instrumento que no solo refleje las guías elaboradas en otros países o que sean aplicables a instituciones de salud específicas, sino que atienda las necesidades de todos los ámbitos, ofreciendo al neurólogo mexicano una herramienta de consulta ágil y útil, aplicable a cada entorno, que permita un manejo adecuado, oportuno y eficiente de los pacientes.

Metodología

Para elaborar esta guía se utilizó el método Delphi en varias fases. En la primera, se revisó la evidencia, para lo cual se realizó una búsqueda bibliográfica en

PubMed, Scopus y ScienceDirect. Se utilizaron como criterios de búsqueda los términos “multiple sclerosis”, “progressive”, “refractory”, “remitting” y “flares”, combinados con “epidemiology”, “diagnosis”, “differential diagnosis”, “monitoring”, “follow-up”, “management” y “guidelines”, así como los términos equivalentes en español. Se incluyeron publicaciones en inglés y español, desde 2019 hasta 2025. Para elaborar el primer resumen se prefirieron consensos, guías de práctica clínica y revisiones bibliográficas y sistemáticas. En la segunda fase se capacitó a los coordinadores en la metodología para el desarrollo de guías de práctica clínica y se les proporcionó el resumen para afinar las preguntas a las que dará respuesta esta guía, mediante la metodología PICO (*Patient-Problem, Intervention, Comparison, Outcome*) (https://www.nlm.nih.gov/oet/ed/pubmed/pubmed_in_ebp/02-100.html) para la búsqueda de evidencias, destacando los aspectos diferenciales con el fin de emitir unas recomendaciones de aplicación factible en el país. Para la tercera fase se seleccionó a 25 neurólogos mexicanos basándose en su experiencia y reconocido prestigio en la comunidad científica nacional, todos ellos miembros de MEXCTRIMS, procurando incluir profesionales de las principales instituciones y de los hospitales de concentración más representativos del país en materia de atención de la EM, a quienes se solicitó su opinión sobre los contenidos más relevantes para desarrollar esta guía, para lo cual les fue remitido el cuestionario en formato electrónico.

Con los resultados se elaboró un primer documento que sirvió como base para la elaboración de la guía. Se realizaron varias reuniones del grupo de especialistas, tanto presenciales como a distancia, en las que fueron requeridos nuevos protocolos de búsqueda bibliográfica.

Se elaboró un segundo borrador que se remitió a los expertos para revisión y, finalmente, se redactó el presente documento aprobado por los autores. Se consideró realizar una recomendación cuando el nivel de acuerdo entre los participantes alcanzó el 80%. Para la clasificación del nivel de evidencia y la asignación del grado o fortaleza de la recomendación se emplearon los criterios del sistema GRADE Working Group (<https://www.gradeworkinggroup.org/>).

La guía consta de dos partes, una dedicada al diagnóstico y otra al tratamiento. El presente artículo corresponde a la primera parte del documento.

Definición de la enfermedad

La EM es una enfermedad autoinmune, desmielinizante y neurodegenerativa que afecta al sistema nervioso central. En todo el mundo, aproximadamente 2.8 millones de personas viven con EM. En México, se estima que más de 18,000 personas padecen esta enfermedad, con una prevalencia de 13.1/100,000 habitantes y una incidencia de 0.65/100,000 habitantes.¹

La EM es cuando menos dos veces más frecuente en las mujeres que en los hombres entre los 20 y los 40 años, aunque puede presentarse tempranamente o en forma tardía.²

Su evolución natural ha evidenciado el carácter degenerativo de la EM. Sin tratamiento, hasta el 50% de los pacientes requieren apoyo para deambular a los 15-20 años de evolución y muestran una reducción de 10 años en la esperanza de vida. Estos datos se han modificado en las últimas décadas, gracias a la disponibilidad de tratamientos modificadores de la enfermedad. Así, se ha demostrado un aumento en el tiempo hasta necesitar apoyo para deambular, una progresión más lenta hacia la fase secundaria progresiva y un incremento en la prevalencia asociado a la menor mortalidad.^{3,4}

Fenotipos

El curso de la EM se ha clasificado en diferentes fenotipos, los cuales se establecen considerando la presencia de actividad inflamatoria y la progresión de la discapacidad.

Dicha clasificación ha sufrido varias modificaciones, siendo la de Lublin et al.⁵ la actualmente aceptada, que divide la enfermedad en formas recurrentes y formas progresivas.

La actividad inflamatoria se expresa clínicamente como un brote (o recaída), el cual se define como un

cuadro de déficit neurológico mono- o multifocal, de presentación aguda o subaguda, con duración ≥ 24 horas, que ocurre en ausencia de fiebre o infección, sin una causa identificable distinta de la EM y que puede cursar con o sin recuperación.⁶

Entre las formas recurrentes se encuentra el síndrome clínico aislado (SCA), el cual representa la primera manifestación sugestiva de EM, cuando no se cumplen los criterios completos de la enfermedad. La forma de EM recurrente remitente (EMRR) es la más común, pues corresponde al 85-90% de los casos incidentes, y se manifiesta por déficits neurológicos recurrentes que tienen duración de días a semanas y que remiten de forma parcial o completa.

Dentro de los fenotipos progresivos se encuentra la forma secundaria progresiva (EMSP), que ocurre tras cursar inicialmente con EM recurrente remitente y se caracteriza por una progresión confirmada y continua de la discapacidad en ausencia de actividad inflamatoria, además de una puntuación en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) ≥ 4 , y un puntaje > 2 para el sistema piramidal.⁷

La herramienta más utilizada para valorar la discapacidad neurológica es la EDSS, pero es recomendable asociar instrumentos adicionales, como el *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC). Este identifica de manera más consistente la progresión de la discapacidad mediante la prueba de caminata cronometrada de 25 pies (T25FW, *Timed 25 Foot Walk*) que cuantifica la velocidad de la marcha de corta distancia, la prueba de los 9 hoyos (9HPT, *9-Hole Peg Test*) que valora la función de las extremidades superiores, y la prueba de modalidades de dígitos y símbolos (SDMT, *Symbol Digit Modalities Test*) que evalúa la velocidad del procesamiento de la información.⁸

Aunque no se tiene una definición exacta, se considera «progresión confirmada de la discapacidad» al incremento de la discapacidad que no se asocia a recaídas en los últimos 3 meses y que se mantiene por al menos 6 meses continuos, con un aumento de ≥ 1 punto en la EDSS cuando la medición basal es ≤ 5.0 o de ≥ 0.5 cuando es > 5 . Adicionalmente, se considera empeoramiento al incremento confirmado del 20% del tiempo empleado en la T25FW o la 9HPT, o un empeoramiento de ≥ 4 puntos en el SDMT.⁸

La forma de EM primaria progresiva (EMPP), que corresponde al 10-15% de los casos, se caracteriza por un déficit neurológico que evoluciona en forma continua desde el inicio de la enfermedad.⁹

Es importante señalar que las formas recurrentes pueden cursar con periodos de progresión independiente de la actividad por recaída, incluso desde el inicio de la enfermedad, y las formas progresivas pueden cursar con episodios de actividad inflamatoria. Esta clasificación destaca la naturaleza dinámica de la EM, la cual obliga a mantener una evaluación periódica en busca de evidencia de actividad o progresión de la enfermedad, y seguramente sufrirá modificaciones en el futuro.¹⁰

En los últimos años ha cobrado importancia el síndrome radiológico aislado, definido como el hallazgo incidental de lesiones sugestivas de EM en una resonancia magnética (RM) cerebral en sujetos con un examen neurológico normal y sin antecedentes de síntomas típicos.¹¹ Debido a que en los 5 años posteriores a la detección del síndrome radiológico aislado hasta el 30% de los pacientes experimentan un evento desmielinizante sintomático, y casi dos tercios presentan nuevas lesiones en la RM, este concepto se incluye en los cambios de los criterios diagnósticos propuestos durante la reunión del año 2024 del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación de la Esclerosis Múltiple (ECTRIMS).^{12,13}

Diagnóstico

Sospecha diagnóstica

La correcta interpretación de la historia personal, la exploración física y los resultados de RM y de laboratorio, así como de otros estudios paraclínicos, como tomografía de coherencia óptica (TCO) y potenciales evocados visuales (PEV), por parte de un neurólogo con experiencia en EM, sigue siendo fundamental para un diagnóstico preciso.¹⁴ Sin embargo, en el primer nivel de atención lo más importante es establecer la sospecha clínica razonable a partir de la anamnesis y la exploración física. También deben descartarse los principales diagnósticos diferenciales.⁶

Son de particular relevancia la presencia de síndromes desmielinizantes clásicos de presentación aguda y subaguda, como neuritis óptica (especialmente unilateral), mielitis incompleta de segmento corto, síndromes agudos de tallo (como oftalmoplejía internuclear, neuralgia trigeminal atípica, otras oftalmoplejías, vértigo central) y síndromes motores o sensitivos focales y cerebelosos.²

Criterios diagnósticos

Los criterios utilizados para el diagnóstico de EM son los de McDonald, que fueron revisados en 2017 con la intención de simplificar el proceso diagnóstico y aumentar la sensibilidad (nivel de evidencia 1A).⁶ Estos criterios se basan en establecer la diseminación en tiempo y en espacio de los síntomas y las lesiones desmielinizantes en el paciente, especialmente ante la presencia de síndromes cardinales.^{6,14} A pesar de ello, existen limitaciones al aplicar los criterios en las presentaciones atípicas y en los pacientes con lesiones típicas que no cumplen todos los criterios de 2017. Por ese motivo, en 2024 se propuso incluir el nervio óptico como sitio típico de lesión, las secuencias de RM altamente específicas para EM (signo de la vena central y detección del anillo paramagnético), biomarcadores como las cadenas ligeras kappa libres en líquido cefalorraquídeo (LCR), y una definición más clara del síndrome radiológico aislado y su conversión a EM.¹⁵ Estos nuevos criterios permiten utilizar otras herramientas para un diagnóstico más temprano y certero.

La tabla 1 muestra los criterios vigentes y las modificaciones propuestas.

Pruebas diagnósticas por imagen

Para establecer el diagnóstico de EM es indispensable realizar una RM de 1.5 T de encéfalo y se recomienda también de médula espinal (neuroeje completo), especialmente cuando la RM de encéfalo no fue suficiente para cumplir con los criterios de diseminación en el espacio (nivel de evidencia 1A).^{6,16} Además, puede brindar información sobre el pronóstico del paciente (nivel de evidencia 1A).¹⁶ Es necesario un protocolo estandarizado de RM cerebral y medular (nivel de evidencia 1A).⁶ El uso de magneto de 3.0 T permite identificar un mayor número de lesiones en pacientes con síndrome clínico aislado (nivel de evidencia 1A).¹⁵⁻¹⁷

Se recomienda el uso de gadolinio para evidenciar diseminación en el tiempo en una RM basal, ya que además contribuye con el diagnóstico diferencial (de acuerdo con el patrón de reforzamiento) (nivel de evidencia 2A).¹⁶

La presencia de anillo paramagnético puede incrementar la especificidad del diagnóstico, pero no es necesaria para establecerlo. En pacientes con síntomas típicos y lesiones en topografía típica, la

Tabla 1. Criterios de McDonald de 2017 y actualizaciones propuestas

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico	Cambios propuestos ECTRIMS 2024
≥ 2 ataques clínicos y evidencia objetiva de ≥ 2 lesiones	Ninguno	Se propone el diagnóstico de EM ante las siguientes situaciones: SRA + DIE + DIT SRA + DIE + BOC SRA + DIE + > 6 SVC DIE + BOC o CLLk Síntomas típicos+lesiones típicas en 4 de las 5 topografías características Síntomas típicos + lesiones típicas en 1 topografía + 6 SVC o APM + DIE o BOC En pacientes con síntomas típicos y DIE, presencia de 6 lesiones de SVC En EM primaria progresiva, 2 lesiones en médula espinal son suficientes para demostrar DIE Se sugiere el nervio óptico como quinta localización clave, demostrada por TCO, PEV o RM
≥ 2 ataques clínicos y evidencia objetiva de 1 lesión	DIE: 1 ataque adicional que implique un sitio diferente del SNC por RM	
1 ataque clínico y evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones	DIT: 1 ataque clínico adicional o por RM o BOC específicas de LCR	
1 ataque clínico y evidencia objetiva de 1 lesión	DIE: 1 ataque clínico adicional que implique un sitio diferente del SNC o por RM o DIT: 1 ataque clínico adicional o por RM o BOC específicas de LCR	

APM: anillo paramagnético; BOC: bandas oligoclonales; CLLk: cadena libre ligera kappa; DIE: diseminación en el espacio; DIT: diseminación en el tiempo; LCR: líquido cefalorraquídeo; PEV: potenciales evocados visuales; RM: resonancia magnética; SNC: sistema nervioso central; SRA: síndrome radiológico aislado; SVC: signo de la vena central; TCO: tomografía de coherencia óptica; DIT por RM: nuevas lesiones en imágenes de seguimiento o lesiones simultáneas que refuerzan con gadolinio y sin realce en una sola RM; DIE por RM: ≥ 1 lesión sintomática o asintomática en ≥ 2 áreas, incluyendo cortical/yuxtacortical, periventricular, infratentorial o espinal (y nervio óptico).

Adaptada de ref.⁸.

presencia de una o más lesiones con anillo paramagnético y diseminación en el tiempo o LCR positivo es suficiente para el diagnóstico (nivel de evidencia 1B).^{15,18-20}

El signo de la vena central en la RM puede incrementar la especificidad del diagnóstico, pero su presencia no se requiere para establecerlo. En pacientes con síntomas típicos y diseminación en el espacio, la presencia de seis lesiones de signo de la vena central es suficiente para el diagnóstico. En pacientes con síntomas típicos y lesiones en topografía típica, la presencia de seis lesiones de signo de la vena central, diseminación en el tiempo o LCR positivo es suficiente (nivel de evidencia 1B).²¹

Idealmente se incluirá imagen de nervio óptico: secuencias en T2 y supresión grasa o tiempo de recuperación de inversión corto del nervio óptico (nivel de evidencia 2A).¹⁶

Las características sugeridas para la RM, de acuerdo con el área a explorar, se detallan en la tabla 2.²²

A pesar de que en los últimos años el conocimiento y el uso de herramientas para mejorar el diagnóstico de EM ha avanzado de manera significativa, la eficiencia en el adecuado establecimiento del diagnóstico debe seguir recayendo en un interrogatorio cuidadoso y adecuado, sumado a una exploración neurológica realizada por personal especializado.

Otras pruebas diagnósticas: bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo, tomografía de coherencia óptica y potenciales evocados visuales

Cuando el diagnóstico basado en la clínica y en la RM sea claro, no es necesaria la determinación de bandas oligoclonales, reservándose este procedimiento para casos seleccionados que no cumplan los criterios de diseminación en el tiempo o con hallazgos en la RM que no sean altamente específicos de EM (nivel de evidencia 1C).²³⁻²⁵

El uso de neurofilamentos de cadena ligera solo se recomienda como parte de la monitorización y evaluación del daño neuronal, y no como una herramienta diagnóstica en la EM (nivel de evidencia 2C).^{26,27}

La afectación del nervio óptico puede evaluarse utilizando TCO y PEV. La TCO tiene una sensibilidad y una especificidad mayores que los PEV. Se sugiere realizar TCO de retina con medición del grosor de la capa de fibras nerviosas y de la capa de células ganglionares (nivel de evidencia 1A).²⁸⁻³¹

Criterios de referencia

El médico de primer contacto debe derivar al paciente al neurólogo:

Tabla 2. Protocolos de resonancia magnética para el diagnóstico de esclerosis múltiple

Parámetros de RM sugeridos	Cerebro	Médula espinal	Nervio óptico
Intensidad de campo	≥ 1.5 T (preferiblemente 3.0 T)	≥ 1.5 T (3.0 T no tiene valor adicional en comparación con 1.5 T)	≥ 1.5 T
Grosor de corte	Para imágenes 3D se prefiere 1 mm isótropo, pero si es continuo (a través de plano y en plano), no > 1.5 mm, con superposición de 0.75 mm	Los cortes axiales deben ser ≤ 3 mm sin intervalos	≤ 2-3 mm sin intervalos
Resolución en plano	≤ 1 mm × 1 mm	≤ 1 mm × 1 mm	≤ 1 mm × 1 mm
Cobertura	Cerebro completo (incluir la mayor cantidad posible de médula cervical)	Médula cervical y toracolumbar, incluyendo el cono medular	Nervio y quiasma óptico
Orientación axial	Plano subcalloso para prescribir (es decir, para imágenes 2D) o reformatear (es decir, para imágenes 3D) cortes axiales	Perpendicular al eje sagital de la médula espinal	Alineado a la orientación del nervio óptico
Secuencia de RM	Axial ponderado en T2 (TSE o FSE) FLAIR sagital ponderado en T2 (preferiblemente 3D) Opcional: imágenes ponderadas por difusión	Al menos dos: ponderadas en T2 sagitales (TSE o FSE), secuencias ponderadas por densidad de protones (TSE o FSE) o STIR	Secuencias ponderadas en T2 coronales y axiales con supresión grasa después de contraste

FLAIR: *fluid-attenuated inversion recovery*; FSE: *fast spin echo*; RM: resonancia magnética; STIR: *short tau inversion recovery*; TSE: *turbo spin echo*.
Adaptada de ref.²².

- Ante cualquier evento neurológico focal, particularmente neuritis óptica, debilidad con monoparesia o hemiparesia, ataxia, oftalmoplejía o síntomas de tallo de ≥ 24 horas de evolución, sin acompañantes como fiebre, infección o una mejor explicación.
- Si hay un hallazgo incidental de lesiones sospechosas en neuroimagen, incluso en pacientes asintomáticos.

Referencia a un neurólogo experto

Los pacientes con EM deben ser atendidos por un neurólogo con experiencia en la enfermedad, de preferencia antes de 6 semanas (nivel de evidencia 1C).²⁵

El neurólogo deberá remitir al neurólogo experto:

- En caso de duda en el diagnóstico.
- Cuando se perciba sin la suficiente experiencia, tenga limitación para el diagnóstico o el uso de tratamientos modificadores de la enfermedad, o para el tratamiento integral de los pacientes con EM.
- Cuando no disponga de los estudios o de los tratamientos necesarios.
- Ante la falta de respuesta al tratamiento o la presencia de efectos adversos.

- En casos de inicio temprano o tardío, antes de los 16 años (en los que se deberán utilizar los criterios diagnósticos establecidos por el Grupo Internacional de Esclerosis Múltiple Pediátrica), o después de los 50 años.³²
- Ante comorbilidad grave, como cáncer, enfermedades reumatológicas y padecimientos que cursen con inmunosupresión o que requieran fármacos inmunosupresores.
- Si se trata de una mujer con planes de embarazo, ya embarazada o en periodo de lactancia.
- Ante factores de mal pronóstico que indiquen la necesidad de utilizar desde el principio medicamentos de alta eficacia, con los cuales el neurólogo no se sienta familiarizado.³³
- En caso de sospecha de síndrome radiológico aislado.
- En caso de síndrome clínico aislado de alto riesgo.
- Cuando haya progresión confirmada de la enfermedad.
- Si no se siente cómodo tratando pacientes con EM,³⁴ o se percibe con inercia terapéutica (conducta médica de no indicar tratamiento o continuarlo sin escalar a pesar de existir evidencia de actividad o progresión de la enfermedad).³⁵

Tabla 3. Enfermedades que deben considerarse en el contexto epidemiológico de México

Etiología	Enfermedades	Claves clínicas o de imagen
Inflamatoria del SNC	Neuromielitis óptica AQP-4, enfermedad asociada a MOG, EMDA, CLIPPERS	NMO NO > 20/200, bilateral, afecta quiasma óptico o > 2/3 nervio óptico, MLE, mielitis transversa completa MOG edema de papila, buena respuesta esteroides, RM perineuritis óptica, médula signo de H EMDA niños y adultos jóvenes, multifocal, aguda, acompañada de encefalopatía, suele precederse de infección o vacuna CLIPPERS inflamación pontina con síntomas de tallo, buena respuesta a esteroides, RM signo sal y pimienta
Infecciosas	Tuberculosis, sífilis, VIH, VVZ, listeria, Lyme, herpes, citomegalovirus	Afectación principalmente bilateral y grave del nervio óptico RM de cráneo puede ser normal; pueden cursar con uveítis o edema de papila Afectación de múltiples nervios craneales Alteración radicular
Vasculares	Neuropatía óptica isquémica, oclusión de rama arterial de la retina, infarto medular	Inicio hiperagudo, déficit altitudinal, no dolor ocular, > 50 años
Enfermedades reumatológicas sistémicas	Síndrome de Sjögren, enfermedad de Behçet, LES, granulomatosis con poliangéitis, vasculitis, Susac, trastorno relacionado con IgG4	Síntomas sistémicos Suelen acompañarse de uveítis RM puede ser normal Involucro de múltiples nervios craneales
Deficiencias metabólicas	Déficit de vitamina B12, cobre, vitamina E	Progresión por >14 días, bilateral, moderada-grave Datos hematológicos como anemia Pueden condicionar alteración cognitiva
Migraña con aura	Ausencia de signos neurológicos por > 24 h	RM normal o inespecífica para EM

AQP-4: acuaporina 4; CLIPPERS: inflamación linfocítica crónica con realce perivascular pontino sensible a esteroides; EM: esclerosis múltiple; EMDA: encefalomielitis diseminada aguda; LES: lupus eritematoso sistémico; MLE: mielitis longitudinalmente extensa; MOG: glucoproteína de la mielina del oligodendrocito; NMO: neuromielitis óptica; NO: neuritis óptica; RM: resonancia magnética; SNC: sistema nervioso central; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VVZ: virus varicela-zóster.

Cuando el paciente se atienda en un medio privado, deberá acudir al neurólogo con experiencia en EM desde el inicio.

Los pacientes sin seguro de gastos médicos ni seguridad social deberán ser referidos de inmediato a atención especializada en alguna institución pública de salud.^{36,37}

Diagnóstico diferencial

Debido a su complejidad y heterogeneidad, el diagnóstico de EM puede ser un desafío, y es fundamental considerarlo para evitar errores diagnósticos y garantizar un tratamiento adecuado. El diagnóstico diferencial requiere entender la epidemiología del país y también considerar la disponibilidad de herramientas diagnósticas.³⁸

En el diagnóstico diferencial, los síntomas y signos clínicos que deben llevar a la sospecha son:

- Neuritis óptica:
 - Ausencia de dolor con los movimientos oculares, presentación aguda en horas, agudeza

visual normal, defecto visual altitudinal, progresión de más de 14 días (nivel de evidencia 1B).³⁹

- Neuritis óptica grave (nivel de evidencia 1B).
- Edema de papila grave en la evaluación inicial (nivel de evidencia 2B).⁴⁰
- Pacientes mayores de 50 años a la presentación, ausencia de discromatopsia, ausencia de defecto pupilar aferente (nivel de evidencia 1B).³⁹
- Síndromes de tallo cerebral o cerebelo:
 - Acompañados de encefalopatía, meningismo, fiebre, úlceras orales o genitales (nivel de evidencia 1B).⁴¹
 - Alteración bilateral de nervios craneales, náusea, vómito, hipo (nivel de evidencia 1C).⁴²
 - Neuralgia del trigémino en ausencia de otro síntoma (nivel de evidencia 1C).⁴³
- Mielitis:
 - Presentación hiperaguda o aguda (nivel de evidencia 1A).⁴⁴
 - Mielitis transversa completa, mielitis longitudinalmente extensa (≥ 3 espacios vertebrales). (nivel de evidencia 1B)⁴⁵.

Tabla 4. Factores de mal pronóstico en la esclerosis múltiple

Factores de mal pronóstico de mayor fuerza	Factores de mal pronóstico de menor fuerza
Edad > 40 años al inicio de la enfermedad	Recaídas frecuentes (2 o más en 1 año) Recaídas graves (multifocales, remisión incompleta, afección motora, cerebelosa, cognitiva o de esfínteres)
Presencia de signos piramidales en el primer año de evolución de la enfermedad	Agujeros negros en T1, lesiones infratentoriales, lesiones medulares, atrofia cerebral discernible
EDSS ≥ 3.0 en el primer año de evolución de la enfermedad	Demográficos: sexo biológico masculino, etnia no caucásica
Alta actividad de la enfermedad en la RM: ≥ 20 lesiones al inicio de la enfermedad, o ≥ 2 lesiones captantes de gadolinio en cualquier RM al diagnóstico o en el seguimiento	Biomarcadores: neurofilamentos de cadena ligera elevados, BOC IgM elevada en LCR
Formas progresivas	Comorbilidad como diabetes, hipertensión, riesgo cardiovascular, hiperlipidemia, depresión y ansiedad no controladas, deterioro cognitivo especialmente si está presente desde el inicio

BOC: bandas oligoclonales; EDSS: *expanded disability status scale*; IgM: inmunoglobulina M; LCR: líquido cefalorraquídeo; RM: resonancia magnética. Adaptada de ref.⁴⁹.

- Ausencia de reflejos en cualquier momento de la evaluación (nivel de evidencia 1B).⁴⁵
- Progresión del déficit más allá de 4 semanas del inicio del síntoma (nivel de evidencia 1A).
- Síndromes supratentoriales:
 - Presentación aislada de déficit neurológico supratentorial (nivel de evidencia 2B).
 - Presentación predominantemente cognitiva y crisis epilépticas (nivel de evidencia 1C).

Por su importancia sobresale el diagnóstico diferencial con el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica, cuya confusión puede causar retraso en el tratamiento adecuado del paciente. Actualmente se cuenta con tratamientos modificadores de la enfermedad *ad hoc*, que serán motivo de una guía futura. En este espectro, las señales de alerta más importantes son una neuritis óptica grave no remitente, la evidencia en la RM de mielitis transversa longitudinalmente extensa, el hipo y los vómitos intratables.⁴⁶

Algunas afecciones que deberían considerarse en nuestro contexto epidemiológico se describen en la tabla 3.^{38,47,48}

Factores de mal pronóstico

Aunque la mayoría de los pacientes con EM pueden experimentar una evolución lenta y estable de la enfermedad, otros presentan una evolución desfavorable. Algunos de los factores de mal pronóstico en la EM se muestran en la tabla 4.^{2,22,49-51}

Es importante destacar que cada paciente con EM es único, y que la presencia de uno o más de estos factores no necesariamente predice un mal pronóstico. Un equipo de atención médica especializado en EM puede ayudar a los pacientes a manejar la enfermedad y mejorar su calidad de vida.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo de todos los profesionales de salud, instituciones y laboratorios que facilitaron la realización del presente manuscrito.

Financiamiento

Para llevar a cabo el presente proyecto se recibió apoyo económico por parte de Novartis, Roche, Merck, AstraZeneca y Biopas. Ninguno de estos patrocinadores participó en el diseño, desarrollo, análisis ni redacción del manuscrito. Todas las decisiones sobre el contenido científico fueron tomadas exclusivamente por los autores.

Conflicto de intereses

R.A. Castillo-Lara, F. Cortés-Enríquez, F. Flores-Alfaro, J.J. Flores-Rivera, I. Rodríguez-Leyva, S. Quiñones-Aguilar, S. Saldívar-Dávila. y M.L. Villalpando-Gueich declaran no tener conflictos de interés relacionados con el presente manuscrito.

E. Gómez-Figueroa: ha recibido compensación económica por impartir conferencias y participación en mesas redondas. Ha recibido apoyo para la asistencia a congresos por parte de Biogen, Merck, Roche, Novartis y AstraZeneca.

C. León-Jiménez: ha recibido apoyo para asistencia a congresos y participación en advisory boards de Biogen, Merck y Novartis.

M.A. Macías-Islas: ha brindado asesorías, conferencias y cursos para Amgen, AstraZeneca, Bayer,

Biogen, Pfizer, Grunenthal, Janssen, Lilly, Merck, Novartis, Roche, Sanofi y Teva.

M.A. Macías-Islas: recibe apoyo como miembro del advisory board de Roche, Biogen y Novartis.

F.J. M. Mayer Rivera: ha recibido becas de investigación (CONACYT), honorarios como consultor, conferencista e investigador y ha colaborado con diversas compañías farmacéuticas.

L. Munive Báez: ha sido advisor para Novartis y Roche.

L. Núñez-Orozco: ha sido ponente para Novartis, Merck, Sanofi y Roche.

L. Ordoñez-Boschetti : ha recibido honorarios como consultora, ponente e investigadora de Novartis, Stendhal, Merck Serono, Sanofi Genzyme, Teva, Roche, Biogen y Synthon.

J.F. Ortiz.Maldonado: ha recibido honorarios como ponente y asesor para Roche, Merck, Novartis, Biogen y Sanofi.

G. Playas Pérez: ha recibido compensación económica por protocolos de investigación patrocinados por Roche.

V. Rivas-Alonso: ha sido asesora y conferencista para Novartis, Merck, Sanofi, Biogen, Allergan, Roche, Teva, Stendhal, Amgen, AstraZeneca y Merz; así como investigadora en ensayos clínicos patrocinados por Sanofi, Merck, Biogen y Roche.

F.A. Rodríguez-Leal: ha recibido compensación económica de Roche, Biogen, Novartis, Amgen, Sanofi y Sandoz.

R. Rodríguez-Rivas: ha recibido compensación económica como ponente y asesor por parte de diversas compañías farmacéuticas.

N.A. Sánchez-Rosales: ha recibido compensación económica por conferencias, participación en mesas redondas y asistencia a congresos por parte de Biogen, Merck, Roche, Novartis, Amgen, AstraZeneca y Probiomed.

E. Skromne-Eisenberg: ha recibido apoyo económico por colaboraciones con Novartis, AstraZeneca, Roche y Merck.

I. Treviño Frenk: ha recibido honorarios por asesorías y conferencias para Novartis, Bayer, TEVA, Merck, Sanofi, Roche, BMS, Stendhal, Biogen, Siemens Healthineers, Pfizer, Liomont, AstraZeneca y Amgen; y ha participado como investigadora en ensayos clínicos patrocinados por Teva, Synthon, Sanofi y Roche.

M.M. Velázquez Quintana: ha recibido pagos por actividades de consultoría e investigación clínica y

epidemiológica con múltiples empresas farmacéuticas.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

- Gómez E, Moreno C, De Alba A, Guerrero N, Orozco P, Corona C, et al. The burden of multiple sclerosis in Mexico. *Neurology*. 2025;104:e213343.
- Baskaran AB, Grebenciucova E, Shoemaker T, Graham EL. Current updates on the diagnosis and management of multiple sclerosis for the general neurologist. *J Clin Neurol*. 2023;19:217-29.
- Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74:2004-15.
- Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:1430-8.
- 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.
- 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.
- Ziemssen T, Bhan V, Chataway J, Chitnis T, Campbell Cree BA, Havrdova EK, et al. Secondary progressive multiple sclerosis: a review of clinical characteristics, definition, prognostic tools, and disease-modifying therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;10:e200064.
- Bastos A, Soares M, Guimarães J. Markers of secondary progression in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2024;91:105881.
- Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:43.
- Portaccio E, Betti M, De Meo E, Addazio I, Pastò L, Razzolini L, et al.; Italian Multiple Sclerosis Register. Progression independent of relapse activity in relapsing multiple sclerosis: impact and relationship with secondary progression. *J Neurol*. 2024;271:5074-82.
- Chaloulos-Iakovidis P, Wagner F, Weber L, Diem L, Chan A, Salmen A, et al. Predicting conversion to multiple sclerosis in patients with radiologically isolated syndrome: a retrospective study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211030664.
- Lebrun-Frény C, Okuda DT, Siva A, Landes-Chateau C, Azevedo CJ, Mondot L, et al. The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria. *Brain*. 2023;146:3431-43.
- Ramanzini LG, Frare JM, Camargo LF, Monserrat ML. Conversion of radiologically isolated syndrome to multiple sclerosis: a meta-analysis (P1-6.003). *Neurolog*. 2024;102(17 Suppl 1):3140.
- Calabrese M, Gasperini C, Tortorella C, Schiavi G, Frisullo G, Ragonese P, et al.; RIREMS group (Rising Italian Researchers in Multiple Sclerosis). "Better explanations" in multiple sclerosis diagnostic workup: a 3-year longitudinal study. *Neurology*. 2019;92:e2527-37.
- Montalban X. 2024 Revisions of the McDonald criteria. Presented at ECTRIMS Congress; Copenhagen, Denmark; September 18-20, 2024.
- Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al.; Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021;20:653-70.

17. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al.; MAGNIMS Study Group. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016;15:292-303.
18. Calvi A, Haider L, Prados F, Tur C, Chard D, Barkhof F. In vivo imaging of chronic active lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2022;28:683-90.
19. Clarke MA, Pareto D, Pessini-Ferreira L, Arrambide G, Alberich M, Crescenzo F, et al. Value of 3T susceptibility-weighted imaging in the diagnosis of multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41:1001-8.
20. Meaton I, Altokhis A, Allen CM, Clarke MA, Sinnecker T, Meier D, et al. Paramagnetic rims are a promising diagnostic imaging biomarker in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2022;28:2212-20.
21. Sinnecker T, Clarke MA, Meier D, Enzinger C, Calabrese M, De Stefano N, et al.; MAGNIMS Study Group. Evaluation of the central vein sign as a diagnostic imaging biomarker in multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2019;76:1446-56.
22. Rocca MA, Paolo Preziosa P, Barkhof F, Brownlee W, Calabrese M, De Stefano N, et al. Current and future role of MRI in the diagnosis and prognosis of multiple sclerosis. *Lancet Regional Health – Europe.* 2024;44:100978.
23. Arrambide G, Tintore M, Espejo C, Auger C, Castillo M, Río J, et al. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain.* 2018;141:1075-84.
24. Toljan K, Daboul L, Raza P, Martin ML, Cao Q, O'Donnell CM, et al. Diagnostic performance of central vein sign versus oligoclonal bands for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2024;30:1268-77.
25. NICE guideline. Multiple sclerosis in adults: management. (Consultado el 17-10-2024.) Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng220/chapter/Recommendations>.
26. Vecchio D, Puricelli C, Malucchi S, Virgilio E, Martire S, Perga S, et al. Serum and cerebrospinal fluid neurofilament light chains measured by SIMOA™, Ella™, and Lumipulse™ in multiple sclerosis naïve patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;82:105412.
27. Mosele C, Holden D, Gnanapavan S. Neurofilaments in neurologic disease. *Adv Clin Chem.* 2024;123:65-128.
28. Outteryck O, Lopes R, Drumez E, Labreuche J, Lannoy J, Hadhoum N, et al. Optical coherence tomography for detection of asymptomatic optic nerve lesions in clinically isolated syndrome. *Neurology.* 2020;95:e733-44.
29. Vidal-Jordana A, Rovira A, Arrambide G, Otero-Romero S, Río J, Comabella M, et al. Optic nerve topography in multiple sclerosis diagnosis: the utility of visual evoked potentials. *Neurology.* 2021;96:e482-90.
30. Zafeiropoulos P, Katsanos A, Kitsos G, Stefanidou M, Asproudis I. The contribution of multifocal visual evoked potentials in patients with optic neuritis and multiple sclerosis: a review. *Doc Ophthalmol.* 2021;142:283-92.
31. Pihl-Jensen G, Wanscher B, Frederiksen JL. Predictive value of optical coherence tomography, multifocal visual evoked potentials, and full-field visual evoked potentials of the fellow, non-symptomatic eye for subsequent multiple sclerosis development in patients with acute optic neuritis. *Mult Scler.* 2021;27:391-400.
32. Ghezzi A. Clinical characteristics of multiple sclerosis with early onset. *Neurol Sci.* 2004;25(Suppl 4):S336-9.
33. Naseri A, Nasiri E, Sahraian MA, Daneshvar S, Talebi M. Clinical features of late-onset multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;50:102816.
34. Halpern MT, Teixeira-Poit SM, Kane H, Frost C, Keating M, Olmsted M. Factors associated with neurologists' provision of MS patient care. *Mult Scler Int.* 2014;2014:624790.
35. Saposnik G, Montalban X, Selchen D, Terzaghi MA, Bakdache F, Montoya A, et al. Therapeutic inertia in multiple sclerosis care: a study of Canadian neurologists. *Front Neurol.* 2018;9:781.
36. Aguilar-Juárez PA, Castillo-Lara RA, Ceballos-Godina M, Colorado-Ochoa HJ, Espinosa-Zacarias JP, Flores-Ramírez FG, et al. Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes del ISSSTE. *Med Int Mex.* 2019;35:732-71.
37. Carnero Contenti E, Giachello S, Correale J. Barriers to access and utilization of multiple sclerosis care services in a large cohort of Latin American patients. *Mult Scler.* 2021;27:117-29.
38. Solomon AJ, Arrambide G, Brownlee WJ, Flanagan EP, Amato MP, Amezcuca L, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: an updated consensus approach. *Lancet Neurol.* 2023;22:750-68.
39. Bennett JL, Costello F, Chen JJ, Petzold A, Bioussé V, Newman NJ, et al. Optic neuritis and autoimmune optic neuropathies: advances in diagnosis and treatment. *Lancet Neurol.* 2023;22:89-100.
40. Assejer S, Cooper G, Paul F. Pain in NMOSD and MOGAD: a systematic literature review of pathophysiology, symptoms, and current treatment strategies. *Front Neurol.* 2020;11:778.
41. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, Kim HJ, Brilot F, Flanagan EP, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol.* 2023;22:268-82.
42. Çakar A, Ulusoy C, Gündüz T, Kücükalı CI, Kürtüncü M. Clinical features of the patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Noro Psikiyatr Ars.* 2019;58:21-5.
43. Sastre-Garriga J, Tintoré M. Multiple sclerosis: lesion location may predict disability in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2010;6:648-9.
44. Sechi E, Krecke KN, Pittock SJ, Dubey D, Lopez-Chiriboga AS, Kunchok A, et al. Frequency and characteristics of MRI-negative myelitis associated with MOG autoantibodies. *Mult Scler.* 2021;27:303-8.
45. Murphy OC, Barreras P, Villabona-Rueda A, Mealy M, Pardo CA. Identification of specific causes of myelopathy in a large cohort of patients initially diagnosed with transverse myelitis. *J Neurol Sci.* 2022;442:120425.
46. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology.* 2019;92:26-33.
47. Tobin WO, Guo Y, Krecke KN, Parisi JE, Lucchinetti CF, Pittock SJ, et al. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain.* 2017;140:2415-25.
48. Massa S, Fracchiolla A, Neglia C, Argentiero A, Esposito S. Update on acute disseminated encephalomyelitis in children and adolescents. *Children (Basel).* 2021;8:280.
49. Iacobaeus E, Arrambide G, Amato MP, Derfuss T, Vukusic S, Hemmer B, et al.; 2018ECTRIMS Focused Workshop Group. Aggressive multiple sclerosis (1): towards a definition of the phenotype. *Mult Scler.* 2020;26:1031-44.
50. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol.* 2006;63:1686-91.
51. Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scahill A, Ebers GC. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nature Rev Neurol.* 2009;5:672-82.