



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

**ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y EMBARAZO.
Interrelaciones y abordaje terapéutico.**

**MULTIPLE SCLEROSIS AND PREGNANCY.
Interrelations and therapeutic approach.**

Autor/es

María Añaños Urrea

Director/es

Dr. Pedro J. Modrego Pardo

Facultad Medicina
2018-2019

INDICE

1. RESUMEN	- 4 -
2. ABSTRACT	- 5 -
3. INTRODUCCIÓN	- 6 -
3.1 INTRODUCCIÓN A LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	- 6 -
3.2 JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.....	- 7 -
3.3 OBJETIVOS	- 8 -
3.4 MATERIAL Y MÉTODOS	- 8 -
4. EFFECTO DEL EMBARAZO EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	- 10 -
4.1 HERENCIA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	- 11 -
4.2 FACTORES REPRODUCTIVOS Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE	- 12 -
4.3 EFECTO DEL EMBARAZO EN LAS RECAIDAS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	- 14 -
5. EFFECTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EL EMBARAZO	- 15 -
5.1 ANTICONCEPCIÓN EN MUJERES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE ...	- 15 -
5.2 PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y DESEO EMBARAZO-	- 17 -
5.3 FERTILIDAD.....	- 18 -
5.4 VACUNAS	- 19 -
5.5 PARTO	- 20 -
5.6 LACTANCIA MATERNA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE	- 21 -
6. TRATAMIENTOS EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y EMBARAZO	- 23 -
6.1 TRATAMIENTOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	- 23 -
6.2 FARMACOS UTILIZADOS PARA LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE DURANTE LA LACTANCIA.....	- 31 -
6.3 FARMACOS SINTOMÁTICOS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	- 34 -
6.4 MANEJO DE LAS RECAÍDAS AGUDAS DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA	- 34 -
7. DISCUSIÓN	- 36 -
8. CONCLUSIONES	- 37 -
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	- 38 -
10. ANEXOS	- 43 -

INDICE DE ANEXOS

ANEXO 1.....-43-

ANEXO 2.....-44-

ANEXO 3.....-45-

ANEXO 4.....-46-

ABREVIATURAS

AAN: Academia Americana de Neurología

BCG: Bacillus de Calmette y Guérin

BHE: Barrera hematoencefálica

CHC: Contraceptivos hormonales combinados

CDC: Centers for Disease Control and Prevention (Centros para el control y la prevención de enfermedades)

DIU: Dispositivo intrauterino

DMPA: Depot Medroxyprogesterone acetate (Acetato de medroxiprogesterona depot)

EDSS: Expanded Disability Status Scale (Escala expandida del estado de discapacidad)

EM: Esclerosis múltiple

EMA: European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos)

EMRR: Esclerosis múltiple remitente-recurrente

FDA: Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos)

GnRH: Hormona liberadora de gonadotropina

MEC: Medical Eligibility Criteria (Criterios de Elegibilidad Médica)

MHC: Complejo Mayor de Histocompatibilidad

MMP: metaloproteinasas de la matriz extracelular

POP: Progestin Only Pills (Píldoras de Progestágeno)

PRIMS: Pregnancy in Multiple Sclerosis study (Estudio del embarazo en Esclerosis múltiple)

RID: Relative Infant Dose (Dosis relativa para lactantes)

SNC: Sistema Nervioso Central

TAB: Tasa anual de brotes

TEV: Tromboembolismo venoso

TME: Terapias Modificadoras de la enfermedad

TRA: Técnicas de Reproducción Asistida

VHB: Virus de la Hepatitis B

1. RESUMEN

La esclerosis múltiple es un trastorno autoinmunitario que afecta al sistema nervioso central, más común en mujeres en edad fértil, por lo que el embarazo puede afectar a la enfermedad. En estas pacientes, la tasa de recaída disminuye durante el embarazo, especialmente en el tercer trimestre, sin embargo, parece haber un riesgo incrementado de exacerbaciones durante los primeros tres meses posparto, antes de volver a la tasa previa al embarazo.

A pesar de que la evidencia no es concluyente ya que no existe certeza de que el embarazo pueda proteger a una paciente genéticamente susceptible, parece ser que el riesgo de enfermedad es inferior en pacientes con algún embarazo previo en comparación con nulíparas, así como en aquellas con lactancia materna exclusiva.

Entre estas pacientes parece existir mayor número de recién nacidos pequeños para la edad gestacional así como cifras superiores de partos instrumentados o por cesárea, aunque sin otras complicaciones, por lo que no se considera un embarazo “de alto riesgo”. Sin embargo, la posible interacción de los fármacos con el curso de la enfermedad, hacen imprescindible una buena planificación familiar, con un correcto asesoramiento.

Antiguamente se aconsejaba abandonar el tratamiento ya que ningún fármaco estaba aprobado para su uso. Hoy en día, aunque los datos siguen siendo limitados, la estrategia terapéutica ha evolucionado en gran medida; algunos fármacos pueden requerir la suspensión incluso seis meses antes de la concepción, sin embargo, otros son relativamente seguros, incluso durante el embarazo. De aquí la gran importancia de la consulta preconcepcional, en la que se valorará cada caso de forma individual con el fin de obtener la mejor solución para cada paciente en particular.

PALABRAS CLAVE: Esclerosis múltiple, embarazo, tratamiento modificador de la enfermedad, lactancia materna

2. ABSTRACT

Multiple sclerosis is an autoimmune disorder that affects the central nervous system, more common in women of childbearing age, so pregnancy can affect the disease. In these patients, the relapse rate decreases during pregnancy, especially in the third trimester, however, there seems to be an increased risk of exacerbations during the first three months postpartum, before returning to the pre-pregnancy rate.

Although the evidence is not conclusive and there is no certainty that pregnancy can protect a genetically susceptible patient, it seems that the risk of disease is lower in women with a previous pregnancy than in nulliparous women, as well as women with exclusively breastfeeding.

Among these patients, there seems to be a greater number of small newborns for gestational age, as well as higher figures for instrumented deliveries or caesarean section, although without other complications, so it is not considered a "high risk" pregnancy. However, the possible interaction between drugs and the course of the disease make essential a good family planning, with proper advice.

Formerly it was recommended to stop the treatment since no drug was approved for its use. Nowadays, although the data is still limited, the therapeutic strategy has evolved to a great extent; some drugs may require suspension, even six months before conception, however, others are safe, including during pregnancy. Hence the great importance of preconceptional consultation, in which each case will be assessed individually in order to obtain the best solution for each patient in particular.

KEYWORDS: Multiple sclerosis, pregnancy, disease modifying therapies, breastfeeding

3. INTRODUCCIÓN

3.1 INTRODUCCIÓN A LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica autoinmune del Sistema Nervioso Central (SNC) en la cual, la inflamación, desmielinización y pérdida axonal tienen lugar desde estadios muy iniciales de la enfermedad. Afecta principalmente a jóvenes entre los 20 y 40 años de edad, con una predominancia en el sexo femenino. (1) La prevalencia media de EM es de 33 de cada 100.000 personas, con una importante variabilidad entre países. América del norte y Europa tienen la prevalencia más alta (con 140 y 108 casos por cada 100.000 habitantes, respectivamente), mientras Asia y África subsahariana tienen la menor (con 2,2 y 2,1 de cada 100.000, respectivamente). (1,2)

El mecanismo exacto por el que se inicia la enfermedad no es del todo conocido. Se considera el resultado de una compleja interacción entre la susceptibilidad de cada individuo y factores ambientales como la infección crónica por el virus de Epstein-Barr, el tabaquismo o la deficiencia de vitamina D. (2,3) Aunque la EM no es una enfermedad hereditaria, su etiología tiene un fuerte componente genético, como lo demuestra la agrupación de casos de EM dentro de las familias. (4)

El riesgo de padecer EM en la población general ronda el 0,1-0,2%, aumenta hasta el 3-5% en familiares de primer grado y hasta el 20% en hijos de ambos progenitores afectados. La única región genética sistemáticamente asociada a la EM ha sido la del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en el brazo corto del cromosoma 6. La región clase II se asocia fuertemente con la EM, en particular con el alelo HLA-DR2 y su correspondiente haplotipo DR15 (DRB1*1501, DRB5*0101, DQA1*0102, DQB1*0602), además de los genes de las interleucinas IL2 y 7. (5)

La EM causa una serie heterogénea de síntomas y signos, debidos a la participación diferencial de los sistemas motor, sensorial, visual y autónomo, que pueden ser muy distintos de una persona a otra y durante el transcurso de la enfermedad. (6) Las características clásicas incluyen debilidad motora, paraparesia, parestesias, trastornos de la visión, diplopía, nistagmo, disartria, temblor de intención, ataxia, trastorno de la sensibilidad profunda y disfunción vesical. (7)

Según el inicio de los síntomas y su evolución, se han descrito distintos fenotipos. La forma típica se presenta como una enfermedad intermitente activa (EM remitente-recurrente), mientras alrededor del 15% de pacientes presentarán un curso progresivo (EM progresiva primaria) o un perfil al principio recidivante, que después se torna constantemente agresivo (EM progresiva secundaria). (1,7)

El diagnóstico puede parecer incierto al principio; más tarde, conforme la enfermedad recurre y se disemina por todo el neuroeje, la precisión diagnóstica se aproxima al 100%. (5)

No existe una prueba diagnóstica lo suficientemente sensible y específica para la EM y el diagnóstico generalmente se basa en la presentación clínica, con el apoyo de la neuroimagen y, en algunos casos, el análisis de líquido cefalorraquídeo y estudios de potenciales evocados. (4)

Se han propuesto varios criterios diagnósticos que incorporan los datos clínicos y auxiliares, siendo el más utilizado el criterio de McDonald. El concepto básico es la demostración de la difusión en el tiempo y el espacio, utilizando datos clínicos y/o de resonancia magnética. (4)

A día de hoy todavía no existe una cura definitiva para la EM. Sin embargo, la aprobación de los primeros tratamientos modificadores de la enfermedad para la esclerosis múltiple en 1990 cambió las actitudes hacia la condición y desencadenó 25 años de intenso desarrollo, que ha dado lugar a múltiples opciones terapéuticas. (8)

3.2 JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

Decidí escoger el tema de la esclerosis múltiple, dada la alta prevalencia, importancia y repercusión de la enfermedad, especialmente en la población joven, mayoritariamente femenina. Este hecho, plantea dudas y preocupaciones en aquellas pacientes con deseo gestacional, por el miedo a las posibles complicaciones de cara al embarazo, parto y posparto, razón por la que he querido enlazar esta condición con la enfermedad.

Además, a diferencia de hace poco más de 20 años, cuando la única recomendación para estas mujeres era abandonar el tratamiento, actualmente se están produciendo un sinnúmero de nuevos avances en la búsqueda de tratamientos efectivos, lo que me ha llevado a investigar sobre estos novedosos fármacos y sus características, indicaciones o contraindicaciones en el contexto de estas pacientes.

3.3 OBJETIVOS

La mayor prevalencia de esclerosis múltiple en mujeres en edad fértil y por tanto mayor riesgo durante el embarazo dirige el objetivo principal del trabajo a investigar acerca de las interrelaciones entre esta condición y la enfermedad, posibles complicaciones que puedan existir, diferencias respecto a las mujeres sanas y arsenal terapéutico del que disponemos en esta situación.

Por ello, se ha estructurado el trabajo en tres bloques principales:

- Efectos del embarazo en la esclerosis múltiple, es decir, como influye tanto positiva como negativamente esta condición en la herencia, los factores reproductivos o las recaídas de la enfermedad.
- Efectos de la esclerosis múltiple en el embarazo, tratando de relacionar los beneficios e inconvenientes que la enfermedad puede causar al embarazo y las diferencias respecto a pacientes sanas, tanto en la etapa pregestacional con la anticoncepción, la consulta de planificación familiar y los problemas relacionados con la fertilidad, durante el embarazo con los cuidados y la administración de vacunas, en el momento del parto y en el periodo posparto con la lactancia.
- Tratamientos disponibles en la actualidad para la esclerosis múltiple en estas pacientes embarazadas, principalmente los tratamientos modificadores de la enfermedad: las consideraciones acerca de retirar o no fármacos, modificar dosis... y las distintas indicaciones según el periodo y la situación en la que se encuentren (pregestacional, embarazo, lactancia materna, recaídas...)

3.4 MATERIAL Y MÉTODOS

La metodología se ha basado fundamentalmente en una revisión bibliográfica de artículos acerca de la esclerosis múltiple y el embarazo en la base de datos Pubmed utilizando los términos “multiple sclerosis”, “pregnancy”, “disease modifying treatment”, “breastfeeding” en distintas combinaciones mediante la búsqueda avanzada y utilizando los términos MeSH y el operador booleanos “and”.

También se ha incluido algún artículo procedente de la base de datos Cochrane y Google Académico, aunque los menos.

Se incluyeron aquellos artículos con un máximo de diez años de antigüedad, seleccionando los más actuales y excepcionalmente un artículo de 1998, por considerarse clave en esta investigación. La búsqueda bibliográfica se completó con una revisión de libros en la facultad de Medicina de Zaragoza, aunque la gran variabilidad y actualización que ofrece la bibliografía electrónica hacen que prácticamente todo el trabajo (a excepción de una pequeña parte en la introducción) esté basado en ésta.

4. EFECTO DEL EMBARAZO EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante y neurodegenerativa que afecta predominantemente a mujeres en edad fértil (9), por lo que el efecto del embarazo en la EM es un problema clínico importante. (10)

Hasta finales del siglo 20, se aconsejó a las pacientes con EM evitar el embarazo dada la preocupación por la posible exacerbación de los síntomas neurológicos. Sin embargo, en 1998 tuvo lugar un cambio de paradigma, cuando Confavreux y su equipo publicaron el estudio PRIMS (Pregnancy in Multiple Sclerosis study), el primer estudio multicéntrico observacional prospectivo destinado a comprender la influencia del embarazo en la tasa de recaída anual y riesgo de progresión de la EM. (11-16)

Siguió a 254 mujeres de doce países europeos con EM remitente- recurrente (EMRR) durante el embarazo y los siguientes dos años posparto y comparó la tasa de recaídas con las del año previo al embarazo. (11-16)

El estudio demostró un importante descenso de las tasas de recaída durante el embarazo, especialmente durante el tercer trimestre comparadas con las tasas del año anterior, sin embargo, las recaídas se incrementaron significativamente los primeros tres meses posparto alcanzando de nuevo los niveles previos al embarazo, aunque solo el 28% de la cohorte las experimentaron. (11-16) (Anexo 1)

Otros hallazgos clave del estudio que merecen ser destacados fueron la ausencia de diferencias significativas al comparar las tasas de recaída de los nueve meses de embarazo más los tres meses posparto con las tasas del año anterior al embarazo, y por otro lado, la ausencia de progresión de la discapacidad durante el periodo de estudio. (11-17)

Desde un punto de vista inmunológico, el embarazo se considera un estado inmunotolerante, donde el sistema inmunológico materno, necesita adaptarse al tejido alogénico fetal (18), por lo que es esperable que en mujeres embarazadas con enfermedades autoinmunes se modifique la gravedad de su enfermedad. (19)

Los tejidos fetales se consideran semialogénicos, ya que albergan antígenos tanto de origen materno como paterno. Por eso es necesario un estado de tolerancia transitoria de células T específico para antígenos paternos, para evitar el rechazo del feto. (18)

Esto se logra mediante una disminución de las moléculas de adhesión, las metaloproteinasas de matriz (MMP) y un cambio en la secreción de citoquinas por los

linfocitos T colaboradores activados, los cuales están involucrados en el embarazo y son también cruciales en el desarrollo de enfermedades autoinmunes. (9,18)

Uno de los cambios más importantes en la respuesta inmune durante el embarazo es la disminución del perfil inmunológico Th1 con el aumento reactivo del perfil Th2. (9,18)

Este balance, con un ligero predominio hacia Th2 es esencial, ya que la dominancia excesiva de uno u otro podría conducir al aborto espontáneo. (19)

Las células T reguladoras, también parecen elevarse durante el embarazo; teniendo en cuenta que inhiben las Th17, se espera que estas últimas disminuyan junto a Th1 durante el embarazo, aunque las alteraciones en la población de Th17 durante el embarazo no están del todo esclarecidas. (18)

Por esta razón, en la esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunes dominantes de Th1 y Th17 se espera que un cambio hacia Th2 tenga un resultado favorable en la gravedad de la enfermedad. (9, 18-19)

También los altos niveles de estrógenos durante el embarazo y otras hormonas reproductivas como la progesterona, la prolactina o los corticoides podrían ser responsables de la reducción general de la actividad de la EM durante la gestación, actuando como inmunomoduladores críticos e induciendo tolerancia inmune. Estas hormonas aumentan gradualmente durante el embarazo, alcanzando el punto máximo en el tercer trimestre, momento de mayor protección de la enfermedad. Otras hormonas, como el cortisol, también se modifican durante el embarazo, aunque en menor grado. (10, 20)

Además de la propiedad inmunomoduladora de los estrógenos, éstos también son neuroprotectores, y se sabe que juegan un papel en el desarrollo cognitivo normal; de manera que favorecen tanto a la supervivencia del feto como aloinjerto, como la protección del cerebro de lesiones durante los insultos maternos. (10, 18, 20)

4.1 HERENCIA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Una de las preocupaciones más comunes de los padres con EM es el riesgo que pueda tener su hijo de heredar la enfermedad. (14, 15, 22) En el momento actual no se puede realizar un diagnóstico prenatal ni tampoco disponemos de ningún método de cribado para detectar la enfermedad en un hijo de una mujer con EM. (15, 21)

La EM no es una enfermedad hereditaria, aunque si hay antecedentes, el riesgo de padecerla es ligeramente más alto que en la población general. (14,22) Si solo uno de

los padres tiene la enfermedad, este riesgo sigue siendo relativamente bajo, del 2 al 5%, que es aproximadamente 10 veces mayor que el de la población general, sin embargo, puede llegar hasta el 20% en hijos de ambos progenitores afectados. (15, 21)

Por tanto, podemos afirmar que el riesgo de EM se correlaciona positivamente con el grado de identidad genética compartida, sin embargo, el hecho de que incluso individuos genéticamente idénticos como son los gemelos monocigóticos, solamente concuerden en el 30% sugiere que un modelo simple de herencia es poco probable. Por otro lado existe un amplio consenso de que la enfermedad es multifactorial y de herencia poligénica, ya que existen más de un centenar de genes involucrados, pudiendo cada uno de ellos aumentar el riesgo de EM, pero sin ser ninguno de ellos causa y ninguno imprescindible para desarrollar la enfermedad. (15, 22)

4.2 FACTORES REPRODUCTIVOS Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Dada la interacción fisiológica entre los sistemas reproductivo e inmunológico en mujeres, no es sorprendente que exposiciones y modificaciones reproductivas como el embarazo tengan relación con el curso de la EM. (23) Sin embargo, pocos estudios han investigado sobre esto, siendo además sus resultados conflictivos. (15, 24)

Como se ha comentado anteriormente, el embarazo es un modificador natural de la EM asociado a una reducción aproximada del 70% en la tasa de recaídas, especialmente durante el tercer trimestre, aunque con una importante exacerbación tras el parto. (10) También con el embarazo se ve reducido el riesgo de un primer episodio de la enfermedad comparado con el riesgo posparto y mujeres no embarazadas. (15)

Varios estudios relacionan el embarazo y parto con una reducción significativa de conversión a una forma progresiva de la enfermedad en pacientes que quedan embarazadas tras algún episodio previo, hecho que demuestra un estudio de 1995 en el que por cada año de observación, el riesgo de alcanzar un curso progresivo de la enfermedad fue 3,2 veces superior en nulíparas, comparado con el riesgo en mujeres con algún embarazo anterior. (15)

El estudio multicéntrico australiano de medio ambiente y función inmune (Ausimmune) evaluó en 2012 la relación entre paridad y riesgo posterior de desarrollar la enfermedad, encontrando una disminución del riesgo de aproximadamente el 50% para cada

nacimiento, independientemente de otros factores bien establecidos; es decir, que la posibilidad de un primer episodio desmielinizante está inversamente correlacionado con el número de descendientes, siendo el riesgo más bajo en mujeres multíparas con cuatro hijos o más. (13, 24-25)

Varios otros estudios prospectivos a largo plazo investigaron también esta cuestión, llegando todos a la misma conclusión: Aquellas pacientes con EM y multíparas, tienen menor riesgo o tardan mayor tiempo en alcanzar un determinado nivel de discapacidad que las pacientes nulíparas. (10)

Sin embargo, la evidencia de la reducción del riesgo en estas mujeres no es concluyente ya que no existe certeza de que el embarazo pueda proteger a una paciente genéticamente susceptible de desarrollar EM. Además, incluso a pesar de asociación evidente, la mayoría de estudios hasta la fecha no han abordado el potencial impacto de sesgo de selección, por el cual las mujeres con EM menos incapacitantes tienen más probabilidad de quedar embarazadas. (10, 24,26)

Por todo ello es necesaria mucha más investigación para aclarar la naturaleza de tal asociación. Aunque tras varios años de investigación, lo que sí se puede asegurar a aquellas pacientes con historia familiar de EM es, que tener varios embarazos no afectará negativamente a su riesgo de desarrollar EM. (10,24, 26)

No existe evidencia de asociación entre la EM y la edad del primer nacimiento, aunque un pequeño estudio danés informó una pequeña asociación protectora con la edad temprana del primer parto. (24)

Otros factores que también parecen intervenir en el curso de la enfermedad incluirían el posible efecto protector de la edad avanzada en la menarquia o la aparición tardía de los síntomas. (23-24) También la lactancia materna exclusiva parece actuar como factor protector contra las recaídas, cuestión no tan clara con los anticonceptivos, para los cuales se han mostrado tanto efectos protectores como neutros y de riesgo. (24)

En el caso de los años ovulatorios totales, es posible que el error de recuerdo de las duraciones precisas del uso de anticoncepción oral y los episodios de amenorrea sesguen los resultados hacia el nulo, por lo que no podemos excluir la posibilidad de que los años ovulatorios totales puedan tener un pequeño efecto en el riesgo de EM. (24)

4.3 EFECTO DEL EMBARAZO EN LAS RECAIDAS DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE

En contraste con el efecto protector durante el embarazo, el periodo posparto conlleva un mayor riesgo de recaída, que podría deberse a la eliminación abrupta de los factores protectores del embarazo tras el parto o a factores nocivos únicos inherentes a este periodo. (10, 26) No obstante, estudios de varios países muestran que las recaídas ocurren únicamente en un 12 a 39% de mujeres con EM durante el puerperio. (20)

El desarrollo de brotes posparto no ha mostrado asociación con la lactancia materna, edad de inicio de la enfermedad, número total de brotes previos al embarazo, número de embarazos o sexo del recién nacido. (10, 26) La recaída tampoco depende del tipo de parto ni del tipo de anestesia utilizada para la cesárea. (27)

Sin embargo y tras la evaluación de los predictores clínicos de probabilidad de recaída mediante análisis de regresión logística en el grupo de estudio PRIMs, tres variables sí se correlacionaron significativamente con el riesgo de recaída: mayor tasa anual de brotes (TAB) el año previo al embarazo, aumento del número de recaídas durante el embarazo y mayor puntuación en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) al comienzo del embarazo. Existe también una débil correlación con el número de años desde el diagnóstico. (9,13-16) Al contrario, la exposición a fármacos inmunomoduladores en el momento de la concepción parece ser un factor asociado con menor número de recaídas. (19)

No obstante, si se analizan conjuntamente la disminución de la incidencia de brotes durante los nueve meses de embarazo y el aumento posterior de recaídas durante el primer trimestre posparto, se observa que la incidencia de brotes de estos 12 meses, no difiere de la TAB habitual previa al embarazo. (9)

A pesar del reconocido aumento en la incidencia de brotes durante el primer trimestre posparto y como hemos comentado anteriormente en la cohorte del estudio PRIMs, hasta el 72% de los pacientes no experimentaron ningún brote en este periodo, aun así, continúa siendo uno de los principales riesgos tras el embarazo de una mujer con EM, por lo que interesa determinar la mejor manera de prevenirlos y tratarlos. (9, 11-16)

5. EFECTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EL EMBARAZO

Las pacientes con EM suelen tener cierta inseguridad a la hora de decidir quedar embarazadas por la preocupación de un posible efecto negativo de la enfermedad en el embarazo. Sin embargo, y tras revisar varias investigaciones, podemos observar que el impacto de la EM en el curso obstétrico es mínimo y los embarazos en pacientes con EM son en general bien tolerados. (13, 16, 28)

La mayoría de estudios sugieren la posibilidad de una mayor tasa de recién nacidos pequeños para la edad gestacional en comparación con controles sanos y mayor probabilidad de partos vaginales instrumentados (fórceps, ventosa), tasas de cesárea ligeramente superiores, trabajo de parto más prolongado, y estancia hospitalaria superior. Además, Kelly y su equipo demostraron también en 2009 un riesgo mínimamente aumentado de hipertensión gestacional en estas pacientes. (11, 13, 16,28)

Sin embargo, no se ha demostrado que mujeres con EM puedan tener mayor riesgo de padecer complicaciones propias del embarazo como abortos espontáneos, anomalías de la placenta, embarazos ectópicos o hemorragias anteparto. (11,16) Tampoco se han observado diferencias respecto a la población sana en la puntuación del Apgar o la mortalidad. (13)

Por ello, las pacientes con EM deben ser atendidas de la misma forma que las pacientes sanas, sin necesidad de tomar precauciones especiales, a menos que otras cuestiones maternas o fetales lo indiquen. (13)

5.1 ANTICONCEPCIÓN EN MUJERES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La anticoncepción es fundamental en las mujeres con EM en edad reproductiva ya que en estas pacientes es especialmente importante cronometrar de manera óptima los embarazos deseados y prevenir los no deseados. (29)

Carecemos de datos acerca del número de embarazos no planificados en pacientes con EM. (10) Sin embargo, es probable que la población con EM realice un mayor esfuerzo en planificación familiar, dado el impacto que la enfermedad tiene en su futuro social y económico, la afectación sobre la fertilidad o la posible teratogenicidad de los fármacos. (10)

En 2016, los Centros para el Control y la Prevención de enfermedades (CDC) incluyeron la EM en los Criterios de Elegibilidad Médica (MEC) de EEUU y publicaron recomendaciones basadas en la evidencia para el uso de anticonceptivos en mujeres con EM con el fin de ayudar a profesionales de la salud, incluidos los neurólogos, a asesorar sobre anticoncepción a estas mujeres, siempre teniendo en cuenta su situación individual. (29)

Entre las recomendaciones no se aprecia ninguna contraindicación en el uso de dispositivos intrauterinos (DIU) ni de métodos barrera como preservativos, espermicidas o diafragmas (Categoría 1). (21, 29)

Dentro de los anticonceptivos de Progestágeno únicamente los implantes de Etonogestrel y las píldoras de Progestágeno (POP) carecen también de restricciones (categoría 1), sin embargo, el Acetato de Medroxiprogesterona depot (DMPA), incluido también en este grupo, requiere un cuidadoso seguimiento ya que se ha asociado con pequeños cambios en la densidad mineral ósea, que pueden ser perjudiciales en la salud ósea de estas mujeres por la propia enfermedad, la inmovilidad o los corticoides (Categoría 2). (21, 29)

Los anticonceptivos hormonales combinados (CHC) incluyen los comprimidos orales, el parche y el anillo vaginal. La elección dependerá del estado de movilidad de la paciente: para mujeres con EM sin limitaciones de movimiento, no hay restricciones de uso (categoría 1). Sin embargo en pacientes con inmovilidad prolongada, los CHC no se recomiendan, a menos que otros métodos más apropiados no estén disponibles o no sean aceptables (categoría 3) ya que aunque no se encontró evidencia que lo justifique, pueden aumentar el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en estas pacientes. (21, 29)

Las terapias que modifican la enfermedad (TME) no parecen disminuir la efectividad de la anticoncepción hormonal, aunque los estudios de interacción son limitados. Sin embargo, todo el tratamiento debe ser revisado en cada visita, ya que algunas terapias para el manejo de los síntomas de la EM sí podrían afectar la eficacia anticonceptiva. (29)

Por tanto, la mayoría de los métodos anticonceptivos parecen ser seguros para las mujeres con EM según la evidencia actual siendo la única excepción el uso de anticonceptivos hormonales combinados (CHC) en mujeres con EM y movilidad reducida. (29)

5.2 PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y DESEO EMBARAZO

La EM se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres jóvenes, muchas de las cuales todavía desean tener hijos. Hoy en día se conoce que la enfermedad no imposibilita el embarazo, sin embargo, es importante una buena planificación familiar, con un correcto asesoramiento acerca del control de la enfermedad en el momento de la concepción y durante el embarazo y puerperio, particularmente cuando se consideran tratamientos modificadores de la enfermedad. (14, 30)

Idealmente, el momento del diagnóstico de EM y la planificación del embarazo no deben coincidir, ya que es preciso un periodo ventana de al menos un año para evaluar la actividad y el curso de la enfermedad en cada paciente de forma individual; además, el riesgo de un segundo ataque es mucho mayor tras el primer evento. (14,20)

Por otro lado, dado que el diagnóstico a menudo coincide con el inicio de una terapia, la elección terapéutica deberá tener en consideración el deseo de la mujer de un embarazo a corto plazo cuando sea compatible con el tipo de evolución de la enfermedad, de manera que la planificación óptima comienza en la fase previa al embarazo. (14,20)

El tratamiento más adecuado para una paciente con EM que planea un embarazo deberá elegirse considerando la severidad de la enfermedad, el impacto de los fármacos sobre el embarazo y el feto así como el riesgo de recaída en la madre. (14) Algunos medicamentos pueden precisar la suspensión 6 meses incluso más tiempo antes de la concepción. Sin embargo otros son relativamente seguros para su uso durante el embarazo (10), por ello cuando la EM está bien controlada, la simple retirada del fármaco no es una opción, a pesar de realizarse muy a menudo. (20)

El embarazo de una mujer con EM no constituye un caso de embarazo “de alto riesgo”. La atención prenatal sigue las recomendaciones generales, con el mismo esquema de suplementos dietéticos de ácido fólico, vitaminas, minerales y hierro que precisan las mujeres embarazadas en general, así como es igual de importante el cese del tabaco y alcohol. (20)

Un aspecto que puede dar lugar a mayor controversia es la suplementación de vitamina D en mujeres embarazadas con EM. Existen estudios que relacionan la vitamina D con la ralentización del desarrollo de EM y menor riesgo de lesiones y recaídas. Sin embargo, otros no proporcionan resultados significativos por lo que, no se encontraron argumentos para recomendar a las pacientes embarazadas con EM que tomen más suplementos de vitamina D que las mujeres sanas. (31)

Por todo esto, tal y como publica la Academia Americana de Neurología (AAN) en la guía de abril de 2018, es importante que los clínicos sean conocedores de los planes reproductivos de las mujeres con EM y ofrezcan consejo individualizado para cada paciente con respecto a los riesgos reproductivos y el control de la natalidad durante el uso de TME. (32)

5.3 FERTILIDAD

Existe cierta discordancia acerca del efecto de la EM sobre la fertilidad. Algunas investigaciones defienden que la enfermedad no afecta significativamente a la fertilidad ni a la capacidad de completar un embarazo a término, en comparación con controles sanos. (13, 20). Sin embargo, muchos otros estudios demuestran la existencia de datos emergentes sobre trastornos endocrinos y sexuales asociados con la enfermedad así como efectos negativos producidos por los fármacos TME. (14, 20, 23)

Los trastornos sexuales, causados por niveles significativamente reducidos de hormona antimulleriana, conocida por su correlación con la disminución de la reserva ovárica y los endocrinos, con una mayor prevalencia de autoinmunidad tiroidea, probablemente conducen a una mayor necesidad de técnicas de reproducción asistida (TRA) en pacientes con esta patología. (13-16, 20) Algunas otras razones por las que esto sucede incluyen el retraso de la maternidad en el contexto de un diagnóstico de EM, altas tasas de disfunción sexual, mayores tasas de trastornos hormonales así como de endometriosis. (13, 23)

Hasta la fecha no existen grandes estudios que evalúen el efecto de la técnica de reproducción asistida en la EM. Sin embargo pequeñas investigaciones sugieren la existencia de un aumento del riesgo de recaída con el uso de algunas técnicas de reproducción asistida así como mayor actividad de las lesiones en la resonancia magnética nuclear. (10, 13, 33) por lo que será importante advertir sobre los riesgos a aquellas pacientes que decidan someterse y observar cuidadosamente la intervención. (10)

Los factores que parecen incrementar el riesgo de aparición de la recaída incluyen fundamentalmente la interrupción temporal de TME, el fracaso en los ciclos y los cambios inmunológicos inducidos por el uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) pudiendo inducir un aumento de citoquinas proinflamatorias y un aumento de la migración de células inmunológicas a través de la barrera hematoencefálica (BHE). (9, 13, 23).

La única serie prospectiva sobre tecnología de reproducción asistida en pacientes con EM encontró un riesgo siete veces mayor de recaída tras recibir tratamiento con un agonista de la GnRH. Por tanto, aunque la evidencia es limitada en la actualidad, se debe evitar su uso siempre que sea posible. (13)

A diferencia de los agonistas de la GnRH, el uso de antagonistas o gonadotropinas recombinantes no muestra afectación en las tasas de recaída, por lo que pueden considerarse tras discutir sus potenciales riesgos y beneficios. (14)

Por otro lado, los TME pueden afectar en la capacidad del paciente para concebir, o tener un efecto perjudicial sobre el feto, por ello es importante consultar previamente, ya que según los efectos potenciales, variará el tiempo que deben suspenderse los tratamientos antes de intentar concebir. (10)

En casos desfavorables, los bancos de espermia y óvulos pueden ser una opción para pacientes que no consigan tener descendencia tras estos tratamientos. (10)

5.4 VACUNAS

En pacientes con EM embarazadas, la vacunación debe seguir las recomendaciones y el calendario impuesto en cada país, sin embargo puede tener peculiaridades relacionadas con la enfermedad en sí misma y su tratamiento. (20)

Algunas vacunas inactivadas, como la vacuna contra la influenza y el tétanos, pueden usarse de manera segura incluso durante el embarazo. Otras, con bacterias y virus atenuados como *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG), tifoidea oral, sarampión-papera-rubeola, varicela-zoster y rotavirus, pueden usarse antes de la concepción pero se debe advertir de la contraindicación de gestación en las cuatro semanas siguientes. (20, 34)

Únicamente en situaciones muy específicas y a través de una indicación individualizada, se podrán recibir algunas vacunas de virus vivo atenuado, como es el caso de la vacuna contra la fiebre amarilla, que en general se encuentra contraindicada en estas pacientes. (34-35)

Hace más de 20 años se registró por primera vez la asociación potencial entre la vacunación contra el VHB y el desarrollo de EM en 35 pacientes que presentaron episodios desmielinizantes primarios dentro de las ocho semanas posteriores a la inyección de la vacuna VHB recombinante, siendo la mayoría mujeres alrededor de los 30 años. (34-35)

Faure y su equipo propusieron una posible hipótesis sobre el mimetismo molecular: la proteína de la polimerasa del VHB, que podría ser un contaminante en las vacunas

recombinantes o derivadas del plasma, podría copurificarse con HBsAg durante el proceso de fabricación y podría actuar como autoantígeno, desencadenando una enfermedad desmielinizante autoinmune como es la esclerosis múltiple. (35-36)

Sin embargo, la poca información disponible y la falta de evidencia de asociación significativa entre la vacunación contra el VHB y la aparición de EM, no justifica la adopción de medidas restrictivas de vacunación frente a la hepatitis B, ya que hasta el momento, sus beneficios son claramente superiores a los riesgos. (35-36)

Es conocida la atenuación de la respuesta inmune a vacunas bajo tratamiento con fármacos que favorecen la depleción de células B, como es el caso del Ocrelizumab o Alemtuzumab. (34-37) Por este motivo, en el caso del VHB se recomienda determinar el estado de inmunización frente al virus en los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento y su vacunación previa en caso de no estar inmunizado. (37)

En pacientes que reciben tratamiento con Cladribina, la administración de vacunas con microorganismos vivos o atenuados está contraindicada y deberá posponerse hasta que el recuento linfocitario recupere los valores normales. (38)

Sin embargo, la información sobre el tema es escasa, por lo que se requiere mayor investigación acerca de la seguridad y efectividad de las vacunas en estas pacientes así como de la responsabilidad del tratamiento en respuesta a las inmunizaciones. (34)

5.5 PARTO

El parto y las posibles complicaciones son generalmente iguales que en el resto de mujeres, y no necesitan un manejo particular. Únicamente en una minoría de casos con mayor discapacidad será necesaria una consideración especial con el fin de elegir la opción más segura tanto para la madre como para el feto. (39)

No existen contraindicaciones para el parto natural ni para la realización de cesárea en pacientes con EM. (16, 20, 23) Tampoco existen resultados negativos informados del uso de analgesia epidural, peridural, caudal, espinal, subaracnoidea o intratecal en la EM, por lo que en el momento del parto, la anestesia epidural podrá utilizarse de forma segura si la paciente así lo desea. (16, 20)

No hay datos que demuestren mayor riesgo de malformaciones congénitas ni abortos en bebés nacidos de mujeres con EM. (23-24)

Sin embargo, parece existir una mayor proporción de partos inducidos, instrumentados y por cesárea, lo cual se puede explicar como reflejo de la fatiga, espasticidad de extremidades inferiores, sensación pélvica defectuosa, ausencia de sensibilidad con el dolor de las contracciones y debilidad perineal neuromuscular para el inicio del parto (afectación de los nervios y músculos requeridos para empujar). (23-24, 40) También se ha registrado un mayor número de neonatos con bajo peso al nacer o pequeños para la edad gestacional. (23-24)

Estas últimas complicaciones no son suficientes para clasificar los embarazos en mujeres con EM como embarazos de alto riesgo, aunque como es obvio, es recomendable el parto asistido por el hospital antes que el parto natural en el hogar, parto en el agua o alternativas similares. (20)

5.6 LACTANCIA MATERNA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Tomar la decisión de amamantar o no puede ser igual o más desafiante para una paciente con EM que la decisión de quedar embarazada. (13)

Hoy en día se conoce que la lactancia materna tiene beneficios bien establecidos tanto para la salud de la madre como del niño, es por ello que se recomienda la lactancia materna de forma exclusiva los primeros seis meses y continuarla combinada con la alimentación complementaria durante los dos primeros años. (16, 41)

Sin embargo, la evidencia sobre el papel de la lactancia materna en las mujeres con EM parece ser todavía controvertido y en general no concluyente.

Por un lado, por el riesgo de exposición incidental del feto a un determinado fármaco no aconsejado durante este periodo; y en el lado opuesto, por la preocupación acerca de las recaídas de la enfermedad en la madre en el caso de no reiniciar el tratamiento para asegurar la lactancia. (13-14, 41-42)

Es muy poco probable llegar a conseguir un ensayo aleatorio que resuelva definitivamente este problema, por ello, el verdadero efecto de la lactancia materna en las tasas de recaída anual todavía está en debate. (13, 41)

Existe evidencia sustancial en contra de un posible efecto perjudicial de la lactancia, pero la existencia de un posible papel protector contra las recaídas posparto todavía no ha sido demostrada. (16, 41) Por este motivo, en mujeres con enfermedad muy activa y

aquellas que no desean amamantar, podría ser beneficiosa la reintroducción temprana de los TME. (16, 42)

Estudios anteriores a la era de estos tratamientos, no encontraron un impacto significativo de la lactancia en el curso de la EM. Tampoco el estudio de referencia PRIMIS encontró vínculo entre ambos. (10, 41)

En 2009, un estudio californiano mostró una reducción en el riesgo de recaídas posparto de aproximadamente el 1-5% durante la lactancia materna exclusiva. Este defendía que el papel protector de la lactancia materna se correlaciona con un aumento de las células T CD4 productoras de interferón gamma que se expresan debido a la amenorrea de la lactancia. (41-42)

Hasta este momento, las investigaciones se veían afectadas por algunas limitaciones importantes, como el tamaño pequeño de la muestra o la falta de ajuste para factores de confusión de la actividad de la enfermedad, por lo que en los años siguientes, dos estudios más investigaron acerca de esta relación, llegando a conclusiones opuestas.

En 2011, un estudio italiano con 302 mujeres embarazadas mostró un efecto neutral de la lactancia materna exclusiva en la evolución de la enfermedad, mientras en 2015, un estudio alemán de 201 pacientes embarazadas mostró un efecto protector. (41-42)

Sin embargo, la mayoría de estos estudios se encuentran sesgados, ya que el descenso en el número de recaídas durante la lactancia se podía explicar por la menor actividad de la enfermedad antes y durante el embarazo y el inicio de las terapias TME desde el comienzo de la enfermedad, de manera que las mujeres que eligen amamantar son aquellas con menores niveles de discapacidad. (41-42) (Anexo 2)

Por todo ello, a la espera de evidencia definitiva acerca de la interrelación entre la lactancia materna y la actividad de la enfermedad, se propone un enfoque pragmático, individualizando cada caso concreto, teniendo en cuenta la historia terapéutica de la paciente junto con las características de la enfermedad antes y durante el embarazo (41). Además, existen muchos TME con muy baja probabilidad de alcanzar la leche materna y otros, que a pesar de atravesar la membrana no son perjudiciales para el bebé (16), por lo que el cese absoluto de la lactancia materna no siempre será necesario. Toda la información disponible, debe ser discutida con la madre, cuya preferencia es determinante en la decisión final. (10, 16, 41)

6. TRATAMIENTOS EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y EMBARAZO

6.1 TRATAMIENTOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

El tratamiento de la EM ha evolucionado enormemente en las últimas décadas; Desde 1993, un gran número de tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) o están todavía bajo investigación en ensayos clínicos. (15, 16, 43)

Estos fármacos representan actualmente el tratamiento de primera línea, y han demostrado eficacia para reducir las tasas de recaída y la gravedad, así como moderar el desarrollo de nuevas lesiones en el SNC. Son capaces de enlentecer la progresión de la enfermedad a largo plazo y retrasar el inicio de la discapacidad neurológica, sin embargo, no tienen capacidad para revertir la discapacidad o restaurar la función. (44)

En lo referido al embarazo y posparto, el manejo médico es un desafío, dado los riesgos de la exposición a los medicamentos, al feto en el útero y al bebé a través de la leche materna. (45) Antiguamente se aconsejaba abandonar el tratamiento ya que ninguno de los fármacos estaba aprobado para su uso. Incluso hoy en día, los datos basados en la evidencia que apoyan el uso de TME en el embarazo siguen siendo limitados. (21)

Sin embargo, retirar todos los TME a las mujeres embarazadas o con intención de concebir no siempre es la solución, ya que esto únicamente tiene en cuenta el riesgo potencial para el feto, que para algunos medicamentos probablemente es mínimo, y descuida los riesgos para la salud de la mujer, que en algunos casos pueden ser importantes. (21)

Además, las tasas bajas de recaída en el posparto se asocian con un buen control de la enfermedad en el momento de la concepción, por ello es importante tener en cuenta el nivel de actividad de la enfermedad de la paciente y los riesgos potenciales de uso de TME y conocer aquellos que sí son seguros durante el embarazo y sus recomendaciones de prescripción; de aquí la importancia de la consulta de planificación comentada anteriormente. (21)

Hasta el año 2015, la FDA clasificó el riesgo de los distintos fármacos bajo un sistema de cinco letras (A, B, C, D, X) según los efectos conocidos en embarazos en animales y

humanos. Un fármaco A era considerado seguro por no mostrar efectos perjudiciales en embarazos animales ni humanos, mientras un fármaco X identificaba agentes totalmente contraindicados por su claro efecto teratogénico en estudios. Sin embargo, para los fármacos introducidos a partir de junio de 2015, se pasó a un enfoque narrativo que incluye una sinopsis de todos los efectos conocidos en el embarazo animal y humano, la lactancia y el potencial reproductivo de los distintos fármacos aprobados. (15)(Anexo 3)

TME AUTOINYECTABLES: Son los fármacos más antiguos y más frecuentemente utilizados para la EM remitente recurrente. Son moléculas grandes que no atraviesan la placenta ni tienen presencia en leche materna. (20)

INTERFERON BETA: Inmunomodulador de primera línea que actúa sobre las células inmunitarias favoreciendo la reducción en la presentación del antígeno y la proliferación de células T, que culmina en la supresión de la inflamación. La pegilación del interferón beta favorece su biodisponibilidad y adherencia al tratamiento. (20)

Estudios en animales no mostraron teratogenicidad, pero sí un mayor riesgo de aborto espontáneo con dosis muy superiores a las recomendadas, motivo por el cual, a pesar de no demostrarse estos efectos adversos en humanos, fue etiquetado por la EMA y la FDA como medicamento que debe evitarse durante el embarazo (categoría C) (13) a menos que los beneficios superen los riesgos, de manera que la recomendación es mantenerlo hasta uno o dos meses antes de la concepción, incluso hasta el momento de la concepción para evitar la recaída, y una vez confirmado el embarazo, valorar junto al médico la mejor opción. (20, 45-46)

ACETATO DE GLATIRAMER: Se trata de una proteína sintética que simula la proteína básica de la mielina y actúa bloqueando los linfocitos T que producen el daño. Fármaco inmunomodulador que tras demostrarse su incapacidad para incrementar el riesgo de aborto, teratogenicidad o toxicidad fetal, se eliminó su contraindicación y fue aprobado para su uso durante el embarazo reetiquetado por la FDA a finales de 2016 como el único fármaco de categoría B. (14) Por esta razón, puede ser utilizado con seguridad hasta confirmar la gestación, incluso durante el embarazo en aquellos casos con enfermedad muy activa en la madre, en los que el beneficio supera el posible riesgo en el feto. (16, 46)

FÁRMACOS ORALES: Ofrecen un suplemento muy aceptado al arsenal terapéutico ya establecido de los TME parenterales. Son moléculas pequeñas con más facilidad para llegar al feto, por lo que deben evitarse en mujeres con deseo genésico. Una opción es limitarse a retirar el fármaco antes de la concepción (46), sin embargo, el posible riesgo de recaída conduce a considerar otros métodos, como cambiar la medicación oral por Interferón Beta o Acetato de glatiramer antes de tratar de quedar embarazada. (46)

FINGOLIMOD: Modulador del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P) que conduce a una reducción en el número de linfocitos circulantes al prevenir su salida de los órganos linfáticos secundarios, lo que reduce la infiltración de células T en el SNC y conduce a una mejoría de la inflamación. (20, 43-44)

Fue el primer fármaco oral aprobado para el tratamiento de la EM (2011). Estudios en animales demuestran toxicidad embrionaria y teratogenicidad. Tiene capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y placentaria y modular específicamente los receptores S1P, expresados en muchos tejidos e involucrados en la angiogénesis, cardiogénesis y neurogénesis durante la embriogénesis. (16) Los datos en humanos son escasos, pero las anomalías fetales se han notificado a tasas más altas que la población general (categoría C de la FDA). (16)

La recomendación es suspender Fingolimod al menos dos meses antes de la concepción si existe deseo de embarazo o en caso de que no lo haya y se finalice el tratamiento, mantener la anticoncepción hasta dos meses después, dada la persistencia posterior de este agente en el cuerpo. (47) Con la abstinencia del fármaco durante la planificación del embarazo, existe el riesgo de recaída de la enfermedad, por lo que al no existir factores predictivos que definan el riesgo de rebote, los pacientes deberán ser vigilados estrechamente tras suspender el tratamiento. (20)

SIPONIMOD: Modulador selectivo oral de los subtipos 1 y 5 del S1P aprobado recientemente (marzo de 2019) por la FDA como la primera terapia modificadora de la enfermedad para retrasar la progresión de la discapacidad en pacientes con EM secundaria progresiva tras comprobar su eficacia por medio del ensayo de fase III “EXPAND”. Su principal mecanismo de acción en la EM es el agotamiento de los linfocitos circulantes, evitando así la infiltración del SNC; ya que atraviesa fácilmente la BHE puede prevenir la neurodegeneración y promover directamente reparación del

SNC a través de la modulación de S1P1 en astrocitos y S1P5 en oligodendrocitos. (48-49) Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz durante y 10 días después de suspender el fármaco, por el riesgo potencial de daño fetal. (50)

DIMETILFUMARATO: Inmunomodulador aprobado por primera vez en 2013 como TME para la EM remitente-recurrente (EMRR) que actúa alterando el equilibrio inmune, alejándolo del perfil inflamatorio. Reduce las células T CD8 y subtipos de memoria inflamatorios a la vez que aumenta las células B y T reguladoras. Esto se produce principalmente por la función citolítica restaurada de CD56. (51)

Consiste en una pequeña molécula con alta biodisponibilidad oral sin riesgo demostrable tras estudios en animales. Únicamente se registró bajo peso al nacer, retraso en la osificación y mayor riesgo de abortos espontáneos en dosis muy altas incluso tóxicas para la madre. No existen datos suficientes para valorar la seguridad del fármaco pero ha sido clasificado en la categoría C de la FDA y en general se recomienda abandonar el tratamiento en caso de deseo genésico. En caso de embarazo accidental, se debe suspender el fármaco tan pronto como sea confirmado y se podría considerar realizar una ecografía de exploración, pero no sería necesario considerar la eliminación rápida del fármaco, ya que dada la corta vida media y la mínima acumulación en tejidos, se elimina rápidamente. (16)

TERIFLUNOMIDA: Inmunomodulador oral disponible desde 2012 para la EMRR, contraindicado durante el embarazo por demostrarse embriotoxicidad y teratogenicidad en estudios en animales con dosis terapéuticas en humanos. (13) Fue clasificada por la FDA como un fármaco de categoría X, sin embargo, a pesar de la contraindicación, estos resultados adversos no han sido demostrados en personas (20)

Estos estudios mostraron la capacidad del fármaco de inducir defectos en el tubo neural, paladar hendido, deformidades en la cola, malformaciones en las extremidades, anomalías de las vértebras, defecto del tabique ventricular membranoso y tronco arterioso persistente, independientemente de la dosis. (20)

La eliminación es lenta y puede detectarse en sangre humana hasta dos años tras la interrupción del fármaco (20), por lo que aquellas pacientes en tratamiento con Teriflunomida deberán utilizar métodos anticonceptivos efectivos y en el caso que deseen quedar embarazadas, será necesario suspender el tratamiento y someterse a un

protocolo de eliminación acelerada del fármaco mediante carbón activado o colestiramina antes de intentarlo. (13) En caso de embarazo accidental se debe iniciar también un proceso de eliminación acelerada del fármaco, controlando en ambos los niveles en sangre, hasta conseguir que sean inferiores a 0,02 mcg/ml. (16)

No existen datos del efecto sobre la fertilidad masculina, aunque datos en animales muestran un menor recuento de espermatozoides. Además, se cree que con la transferencia del semen del hombre a la mujer, el fármaco puede alcanzar la sangre de ésta, aunque a dosis 100 veces inferiores a las dosis terapéuticas, por lo que no se ha demostrado malformaciones o mayor riesgo de aborto en estas pacientes. Aún con todo, aquellos varones que planeen tener hijos, deberán considerar también someterse al lavado. (13)

CLADRIBINA: Análogo nucleósido de la desoxiadenosina cuyo mecanismo de acción consiste en la inducción de la apoptosis del Cd-ATP, ejerciendo acciones directas e indirectas sobre la síntesis de DNA y función mitocondrial. Aprobado recientemente para la EM, aunque su mecanismo no está completamente esclarecido; se cree que su efecto sobre linfocitos B y T interrumpe la cascada de eventos inmunitarios centrales de la EM. (43)

Los datos sobre el embarazo humano y la Cladribina son escasos, pero estudios en animales mostraron un claro efecto teratógeno. Por ello, debe descartarse un embarazo antes del inicio de tratamiento, evitarse el embarazo durante el tratamiento y al menos seis meses después de la última dosis. (38) Investigaciones recientes sugieren que puede ejercer sus efectos a través del agotamiento de células B, por lo que con precaución, su uso junto a otros medicamentos con mecanismos de acción similares podrían ayudar a construir una base de datos de seguridad. (20)

ANTICUERPOS MONOCLONALES: No pueden transportarse a través de la placenta por difusión simple ya que son moléculas hidrofílicas con gran masa molecular, por lo que requieren transporte activo a través de un mecanismo mediado por receptor específico, que puede tardar en aparecer, por lo que se espera que la exposición materna temprana no afecte negativamente a la organogénesis fetal. Tienden a utilizarse en pacientes con enfermedad agresiva, por lo que la interrupción de la terapia podría llevar a una grave reactivación de la enfermedad. (20) (Anexo 4)

NATALIZUMAB: Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se bloquea a la integrina $\alpha 4$ e interrumpe la migración de leucocitos de sangre periférica al sistema nervioso central, autorizado para el tratamiento de la EM remitente recurrente. (43, 52-53)

En lo referido al embarazo, está clasificado por la FDA como un fármaco categoría C según estudios en animales, por su capacidad para atravesar la barrera placentaria y producir efectos hematológicos (trombocitopenia y anemia, principalmente) y mayores tasas de aborto a partir de la semana 28, lo que marca el inicio de la exposición fetal. (52-54) Esta es la razón por la que, en pacientes con enfermedad altamente activa que se decide continuar el tratamiento durante el embarazo, existe mayor riesgo de alteraciones hematológicas principalmente durante el tercer trimestre, reversibles en los cuatros meses posparto. (16, 55)

Dada la escasez de datos disponibles, la estrategia óptima está todavía por determinar. La más conservadora consiste en suspender el tratamiento y utilizar métodos anticonceptivos tres meses antes de la concepción. El enfoque semiconservativo defiende suspender el fármaco y la contracepción al mismo tiempo. Sin embargo, lo más recomendado consistiría en continuar con el tratamiento hasta confirmar la gestación mediante un test de embarazo positivo (enfoque semiactivo) ya que se ha demostrado la reactivación de la EM en un alto porcentaje de pacientes que suspendieron Natalizumab por deseo gestacional (20, 54, 56), así como un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune fulminante, a medida que los linfocitos vuelven a entrar en el SNC. (52)

En estos casos de recaída tras la suspensión y en mujeres con enfermedad muy activa, se permite continuar el tratamiento con Natalizumab durante todo el embarazo en intervalos de seis semanas hasta suspenderlo previo a la semana 30 (enfoque activo). En tales casos las pacientes deberán llevar a cabo exámenes y controles pediátricos seriados para detectar posibles alteraciones hematológicas. (16, 56)

ALEMTUZUMAB: Anticuerpo monoclonal humanizado contra la glicoproteína CD52 expresada en la superficie de linfocitos B y T y en menor medida en los linfocitos citolíticos naturales, monocitos y macrófagos. Actúa a través de la citolisis celular dependiente de anticuerpos y la lisis mediada por el complemento tras la unión de la superficie con los linfocitos T y B. (43, 57) En animales se ha asociado

con un elevado riesgo de abortos espontáneos y un recuento linfocitario reducido (categoría C de la FDA). (16)

Es preciso comprobar que la paciente no está embarazada antes de cada ciclo de Alemtuzumab. Dada su breve vida media, de tan solo 4-5 días, es completamente eliminado en 30 días; sin embargo, las mujeres que deseen quedar embarazadas deberán esperar cuatro meses tras la finalización de cada ciclo. Lo más importante en estas pacientes es tener en cuenta el posible desarrollo de enfermedades autoinmunes secundarias con este tratamiento, frecuentemente tiroideas. (16)

La patología tiroidea autoinmune descontrolada podría incrementar el riesgo de abortos espontáneos, retardo del crecimiento, preeclampsia, nacimiento pretérmino (hipertiroidismo) o desarrollo mental restringido en el niño (hipotiroidismo). Además anticuerpos del receptor de la hormona estimulante de la tiroides materna son capaces de atravesar la barrera placentaria, por lo que podrían causar enfermedad de Graves en el niño. Por esta razón, en pacientes afectadas se deberá controlar los niveles de hormonas tiroideas tanto maternas como fetales. (16)

OCRELIZUMAB: Fármaco aprobado recientemente por las agencias sanitarias estadounidense, FDA (categoría C) y europea, EMA para para frenar la discapacidad en pacientes con EM primaria progresiva y controlar la actividad clínica y radiológica en pacientes con formas de EM remitente recurrente. (37, 58)

Se trata de un anticuerpo monoclonal anti CD20 humanizado cuya exposición en primates se relacionó con toxicidad renal y testicular, agotamiento de células B en recién nacidos, formación de folículos linfoides en médula ósea y muerte. (58) Sin embargo, no atraviesa la placenta durante el primer trimestre del embarazo, por lo que se presupone que la transferencia materno-fetal se producirá a partir de la semana 16, de manera que el feto estaría teóricamente protegido durante la organogénesis.

Además, la vida media es de 26 días y la semivida de eliminación de 4 meses y medio, por lo que para evitar la exposición se recomienda anticoncepción los seis meses posteriores a la última infusión. (37)

En niños nacidos de madres expuestas durante el embarazo, se han notificado linfopenias y depleciones transitorias de células B, sin embargo, no es preocupante ya que este hallazgo hematológico revierte espontáneamente y sin complicaciones en un periodo de seis meses. (20, 37)

DACLIZUMAB: Anticuerpo monoclonal contra la subunidad CD25 del receptor de la IL2, incluido en la categoría C de seguridad en el embarazo por la FDA pero no incorporado en los TME aprobados por la EMA en 2019. Dada su reciente aprobación, no existen estudios que evalúen el efecto sobre la fertilidad en humanos, y los datos en animales no muestran un riesgo aumentado. Además, los anticuerpos monoclonales no atraviesan la barrera placentaria de forma significativa durante el primer trimestre, por lo que la toxicidad reproductiva es poco probable. (16) Ha demostrado superioridad en la prevención de brotes frente a placebo e interferón beta sin embargo, la aparición de efectos secundarios potencialmente graves, no ha permitido que su uso impacte de forma significativa en la práctica clínica actual. (59)

Es necesario seguir un régimen conservador; esperar a quedar embarazada tres meses después de suspenderlo y protegerse durante este tiempo con anticonceptivos. En el caso de curso más agresivo de la enfermedad, estaría indicado suspender el fármaco y la anticoncepción simultáneamente o incluso tras confirmar el embarazo. (16)

RITUXIMAB: Anticuerpo anti CD20 no aprobado por la FDA ni la EMA pero que dado los limitados tratamientos disponibles, en particular en formas agresivas o neuromielitis óptica, es cada vez más utilizado. Estudios en animales no muestran efectos teratogénicos, pero sí agotamiento de células B periféricas e inmunosupresión en la descendencia lo que aumenta el riesgo de padecer infecciones en el neonato y la necesidad de controlar el contaje de células B previamente a la administración de vacunas. (16) Se recomienda a las mujeres en edad fértil usar anticonceptivos eficaces durante al menos 12 meses tras el tratamiento. Sin embargo, en mujeres con enfermedad altamente activa y deseo gestacional, dado que Rituximab no demostró ser teratogénico y los efectos adversos suelen aparecer durante el segundo y tercer trimestre, existe una recomendación, aunque no basada en datos fiables, que aconseja la interrupción de la anticoncepción unas semanas tras el último ciclo de tratamiento. (13, 16)

QUIMIOTERAPÉUTICOS:

MITOXANTRONA: Terapia aprobada por la FDA cuyo mecanismo de acción se basa en la interrupción de la síntesis de ADN y ARN así como la inhibición de la topoisomerasa II, enzima importante en la reparación del ADN dañado. (43)

Es un fármaco de categoría D, contraindicado durante el embarazo por genotoxicidad. Estudios en animales y humanos muestran efectos teratogénicos, por lo que previo a

cada administración se deberá comprobar que no existe gestación y no planear embarazo al menos seis meses desde la última infusión. (16, 39)

CICLOFOSFAMIDA: Fármaco antineoplásico, con propiedades también inmunosupresoras incluido en la categoría D de la FDA tras ser demostrados tanto sus efectos embriotóxicos en estudios en animales como su capacidad para causar deterioro del crecimiento fetal y malformaciones craneofaciales, en esqueleto axial y extremidades en humanos. También es capaz de causar amenorrea en mujeres y reducción de la fertilidad en ambos sexos. (20, 23)

6.2 FARMACOS UTILIZADOS PARA LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE DURANTE LA LACTANCIA

La naturaleza exacta de la transferencia de TME a leche materna es todavía desconocida, y depende de numerosos factores: unión a proteínas, solubilidad, volumen de distribución... siendo probablemente el peso molecular del fármaco el determinante más importante. (15, 42) En general las moléculas polares grandes no pasan a la leche materna en cantidades clínicamente relevantes, tampoco aquellos fármacos fuertemente unidos a proteínas. (42)

Por tanto, la barrera entre la sangre y la leche materna actúa de forma similar a la barrera hematoencefálica y solo es permeable para sustancias lipófilas y pequeñas con mínima unión a proteínas plasmáticas y una reacción básica. (16) Fármacos con volúmenes de distribución elevados, a menudo se concentran en tejidos corporales fuera del plasma produciendo niveles plasmáticos limitados, por lo que a menudo se consideran más seguros para madres que amamantan. (16-17, 42)

Algunos factores de riesgo son la edad (<4 meses), la prematuridad o las complicaciones durante el parto, las anomalías gastrointestinales y la presencia de problemas metabólicos en el lactante. (42)

La dosis relativa para lactantes (RID) es una herramienta útil para evaluar el riesgo clínico para el niño. Se calcula utilizando la dosis administrada a la madre, la concentración del fármaco en la leche y el volumen de leche materna que el bebé consume. En bebés con lactancia materna exclusiva, el RID es una estimación de la cantidad de medicamentos diarios que la madre recibe. Expertos en el tema consideran que un RID del 10% es el límite razonable entre lo seguro y no seguro, valorando que el

fármaco en cuestión no tenga una toxicidad extraordinaria asociada. De todos modos, cada caso debe considerarse individualmente antes de hacer una recomendación. (16,42)

TME AUTOINYECTABLES

INTERFERON BETA: Se trata de una macromolécula con mínima biodisponibilidad oral por lo que la proporción transferida a la leche materna es mínima, y la dosis estimada para lactantes amamantados es del 0,006% de la dosis materna, por lo que las mujeres que deseen amamantar pueden hacerlo ya que actualmente se clasifican como probablemente compatibles con la lactancia materna. (13, 20, 42)

ACETATO DE GLATIRAMER: No existen datos disponibles acerca de la transferencia del fármaco a la leche materna, sin embargo, dado su alto peso molecular, polaridad e hidrofilia, la transferencia es muy poco probable. (16)

TME ORALES

FINGOLIMOD: Se ha demostrado su excreción en leche materna de animales por lo que, aunque se desconoce si sucede lo mismo en humanos, su lenta eliminación y su significativo riesgo de efectos secundarios lo clasifican como peligroso haciendo preferibles alternativas conocidas más seguras. (13)

DIMETILFUMARATO: Se desconoce si el fármaco se excreta en la leche materna y no existen estudios en animales que lo demuestren. Su bajo peso molecular y escasa unión a proteínas lo harían susceptible de ser excretado en leche materna, sin embargo, su alto volumen de distribución y rápido metabolismo son argumentos en contra. Con todo esto, se clasifica como posiblemente peligroso debido a su importante perfil de efectos secundarios y se desaconseja durante el amamantamiento, aunque no existen datos que lo confirmen. (16)

TERIFLUNOMIDA: Estudios en animales han mostrado excreción de Teriflunomida en la leche materna, por lo que a pesar de no existir datos disponibles en humanos, su lenta eliminación hace que la transferencia a leche materna sea muy probable (16), lo cual, junto a los efectos secundarios potencialmente graves contraindican totalmente el fármaco en aquellas madres que deseen amamantar. (13)

CLADRIBINA: Se desconoce exactamente su capacidad de transfusión a leche materna sin embargo su bajo peso molecular y baja fijación a proteínas, hacen probable la difusión en cantidades significativas, por lo que está clasificado como peligroso en madres que amamantan y se recomienda suspender la lactancia entre 2 y 7 días tras la última dosis, sobretodo en caso de disfunción renal materna. (38)

ANTICUERPOS MONOCLONALES:

NATALIZUMAB: A pesar de que la cantidad de fármaco en leche materna parece ser muy pequeña y la absorción gastrointestinal mínima, dada la larga semivida de eliminación y limitación de información, se recomienda no amamantar bajo tratamiento con Natalizumab. Si la madre, tras ser informada, decide hacerlo, el lactante debe ser monitorizado para controlar las posibles alteraciones hematológicas. (16)

ALEMTUZUMAB: Estudios en animales detectaron la presencia del fármaco en leche materna, y aunque se desconoce si esto ocurre igualmente en humanos es probable que Alemtuzumab pueda alcanzar la leche materna (16) por lo que se desaconseja el amamantamiento durante el tratamiento y los cuatro meses posteriores. (55)

RITUXIMAB: Se demostró su presencia en leche materna de monos lactantes en cantidades bajas y, como los datos en humanos son insuficientes se desaconseja la lactancia en estas pacientes a pesar de que su biodisponibilidad oral prácticamente nula revela la dificultad del fármaco de alcanzar el plasma del lactante. (13)

DACLIZUMAB: Tiene un alto peso molecular y un limitado potencial para ingresar en leche materna, sin embargo, la secreción conocida del fármaco en leche materna en monos y el desconocimiento en humanos a la espera de una investigación adicional, las mujeres embarazadas no deben amamantar bajo este tratamiento. (16)

OCRELIZUMAB: Se desaconseja la lactancia materna durante el uso del fármaco, ya que a pesar de que su elevado peso molecular hace improbable su paso a leche, su larga vida media podría favorecerlo. Sin embargo, la programación de infusiones posnatales podría superar este problema. (20)

QUIMIOTERAPÉUTICOS

Tanto la MITOXANTRONA como la CICLOFOSFAMIDA tienen capacidad para alcanzar la leche materna, por lo que dado su importante perfil de efectos secundarios, se consideran fármacos muy inseguros y el amamantamiento estará contraindicado. (13)

6.3 FARMACOS SINTOMÁTICOS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Algunos síntomas propios de la enfermedad (depresión, fatiga, espasticidad, urgencia urinaria, parestesias...) pueden empeorar durante y después del embarazo. (13, 20)

El manejo sintomático de los problemas relacionados con la EM en el embarazo puede ser más difícil debido a los cuestionables perfiles de seguridad de los medicamentos sobre el feto en desarrollo, a excepción de los antidepresivos. (13, 20)

Estudios de gran cohorte sobre el uso de antidepresivos por embarazadas y lactantes indican que no son particularmente teratogénicos, aunque datos contradictorios muestran un pequeño efecto sobre el crecimiento fetal. Se han descrito asociaciones de la Paroxetina con defectos cardiacos, Citalopram con malformaciones craneofaciales o Venlafaxina con hipertensión pulmonar en recién nacidos, mientras la Sertralina se presenta como la mejor opción. (20)

La mayoría de tratamientos sintomáticos para la EM, fueron clasificados en la categoría C por la FDA, lo que indica que se han observado riesgos en estudios con animales o que no existen estudios controlados en mujeres o no están disponibles. (23)

La Oxibutinina y el Sildenafil son los dos únicos fármacos clasificados en la categoría B, sin evidencias de riesgo en la especie humana.

En el otro extremo, las Benzodiazepinas y la Fenitoína, se clasifican como fármacos categoría D con datos de evidencia de riesgo para el feto. (23)

El Baclofeno intratecal parece ser una alternativa segura durante el embarazo en casos muy específicos, sin embargo, el Baclofeno oral no debe prescribirse en absoluto durante el embarazo. (20)

6.4 MANEJO DE LAS RECAÍDAS AGUDAS DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA

El número de recaídas agudas en la EM se reduce aproximadamente a la mitad durante el embarazo, especialmente en el tercer trimestre. No es frecuente tener un brote durante el embarazo y en el extraño caso que ocurriera suele ser leve y no requiere tratamiento. (20, 40, 60)

Si se produjera un brote severo, así como en mujeres con alta actividad de la enfermedad antes del embarazo, estaría indicado el tratamiento con corticoides, que dadas sus potentes propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras han sido considerados la piedra angular en el tratamiento de recaídas agudas de la esclerosis múltiple. (60)

La pauta de elección consiste en el pulso intravenoso durante tres días de Metilprednisolona (1gr/día). Se debe evitar la administración oral prolongada de ésta, así como el uso de corticosteroides con efectos placentarios, como la Dexametasona o Betametasona. Asimismo, siempre que sea posible, se deben evitar los esteroides durante el primer trimestre, por mayor riesgo de hendidura orofacial y aborto espontáneo. (20, 60)

Al principio se recomendó que las lactantes dejaran de amamantar al tomar esteroides, sin embargo, tras cuantificarse la cantidad de excreción, se vio que las concentraciones aumentaban tras la administración, pero disminuían rápidamente, y el RID estaba entre el 1,1 y el 1,5%, por lo que concluyeron que si una madre con EM deseaba continuar amamantando mientras era tratada con un ciclo corto de Metilprednisona IV podía hacerlo de dos a cuatro horas después de cada dosis. En el contexto de dosis intravenosas más altas, puede ser prudente esperar de 24 a 48 horas después de cada infusión del corticoide antes de amamantar. (20, 55, 60)

Si la Metilprednisona no fuera lo suficientemente efectiva, se puede considerar el intercambio plasmático, ya que a pesar de que existe una escasez significativa de literatura con respecto a las modificaciones técnicas necesarias para la paciente embarazada, gran cantidad de informes de casos sugieren que puede ser un procedimiento bien tolerado en estas pacientes. (16, 61)

A comienzos del siglo XXI las inmunoglobulinas intravenosas (Ig IV) fueron propuestas como prevención de recaídas durante el embarazo y periodo posparto. Sin embargo, su uso ha generado resultados contradictorios ya que, a pesar de tener un buen perfil de seguridad, mostró un perfil inefectivo de coste-beneficio. Esto hace que el nivel de evidencia para la IgIV en la prevención de recaídas de la enfermedad siga siendo demasiado pobre para sacar conclusiones, de manera que la recomendación actual no incluye este tratamiento como manejo de la reactivación posnatal de EM. (20, 62)

7. DISCUSIÓN

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante que afecta principalmente a mujeres en edad fértil, lo que puede conllevar problemas en el embarazo, sin embargo, no se considera una enfermedad hereditaria y aunque no se conoce con exactitud su etiología, se considera una enfermedad multifactorial de herencia poligénica.

Varios estudios defienden un menor riesgo o necesidad de más tiempo para alcanzar un determinado nivel de discapacidad en pacientes embarazadas. Sin embargo, no existe evidencia acerca de la reducción del riesgo de recaída, ya que no existe certeza de que el embarazo pueda proteger a una paciente genéticamente susceptible de desarrollar EM, aunque lo que sí se puede asegurar a aquellas pacientes con historia familiar de esta patología, es que tener varios embarazos no afectará negativamente en su riesgo de desarrollar la enfermedad.

Existe cierta controversia acerca del efecto de la EM sobre la fertilidad: algunas investigaciones no muestran afectación, otras defienden la existencia de trastornos endocrinos y sexuales, así como producidos por los fármacos para la enfermedad.

El papel de la lactancia materna en mujeres con EM también es controvertido: por la exposición incidental a fármacos contraindicados para el feto en el caso de administrarlos, y en el caso de no hacerlo, por la preocupación acerca de las recaídas. Existe evidencia en contra de un efecto perjudicial de la lactancia pero no a favor de un papel protector de ésta. Por ello, a la espera de evidencia definitiva se propone un enfoque pragmático e individualizado.

En lo referido al tratamiento, la evidencia para el uso de los TME en el embarazo es todavía limitada. Por lo que también aquí será necesario individualizar en función del nivel de actividad de la enfermedad en la paciente y los riesgos potenciales de uso de cada TME en cada caso individual tanto previamente a la concepción como posteriormente durante el embarazo y el posparto con la lactancia materna.

8. CONCLUSIONES

- La interacción fisiológica entre los sistemas reproductivo e inmunológico favorece que exposiciones y transiciones reproductivas puedan tener repercusión en el curso de la esclerosis múltiple, enfermedad de aparición predominante en mujeres en edad fértil. Sin embargo, tras varios años de estudios se conoce que el impacto de la enfermedad en el curso obstétrico es mínimo y los embarazos son generalmente bien tolerados.
- El embarazo es un modificador natural de la EM asociado a una reducción del número de recaídas, especialmente durante el tercer trimestre, con una importante exacerbación tras el parto, aunque esto no sucede en todas las pacientes.
- Los únicos efectos perjudiciales registrados han sido una mayor tasa de recién nacidos pequeños para la edad gestacional y mayor probabilidad de partos inducidos, instrumentados y por cesárea, trabajo de parto más prolongado y mayor estancia hospitalaria, de manera que no es necesario tomar precauciones especiales en estas pacientes.
- Uno de los aspectos que más ha contribuido en la mejoría de la enfermedad ha sido la gran evolución de los tratamientos modificadores de la enfermedad.
- En el caso que nos atañe, el manejo del arsenal terapéutico es todo un desafío, tanto por el riesgo de exposición de los fármacos al feto, como por el riesgo de recaída en la madre si se decide la suspensión de éstos, por eso es de gran importancia una buena planificación familiar con un correcto asesoramiento.
- La administración de la mayoría de fármacos no es segura durante el embarazo, por lo que muchos de éstos requieren ser suspendidos meses antes de la concepción, precisando incluso algunos de ellos un protocolo de eliminación acelerada.
- El Acetato de Glatiramer es el único fármaco incluido en la categoría B de la FDA que puede ser administrado con seguridad incluso durante el embarazo siempre que el beneficio supere el posible riesgo.
- En lo referido a la lactancia, los fármacos autoinyectables son los únicos autorizados en estas pacientes, aún así se propone un enfoque pragmático e individualizado centrado en cada paciente.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple Sclerosis: Epidemiologic, Clinical and Therapeutic Aspects. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017; 27(2): 195-204
2. Galetta KM, Bhattacharyya S. Multiple Sclerosis and Autoimmune Neurology of the Central Nervous System. *Med Clin North Am*. 2019; 103(2): 325-36
3. Cuevas-García CF, Segura-Méndez NH, Herrera-Sánchez DA. Current advances in multiple sclerosis immunopathology. *Gac Med Mex*. 2018; 154(5): 588-97
4. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2015; 5(9): 1-13
5. Cavanillas ML, Urcelay E, Gómez de la concha E, Cénit MC. HLA y Esclerosis múltiple. En: Villoslada P. *Esclerosis Múltiple*. 1ª ed. Barcelona: Marge Medica Books; 2010. 75-90
6. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med*. 2016; 16(6): 53-9
7. VVAA. Esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes relacionadas. En: Ropper AH, Brown RH. *Principios de Neurología de Adams y Victor*. 8ª ed. México: McGraw-Hill; 2007. 771-96
8. Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis-success from bench to bedside. *Nat Rev Neurol*. 2019; 15(1): 53-8
9. Cuello JP, Martínez Ginés ML, Martín Barriga ML, de Andrés C. Multiple sclerosis and pregnancy: A single-centre prospective comparative study. *Neurología*. 2017;32(2): 92-8
10. Voskuhl R, Momtazee C. Pregnancy: Effect on Multiple Sclerosis, Treatment Considerations, and Breastfeeding. *Neurotherapeutics*. 2017; 14(4): 974-84
11. Fong A, Chau CT, Quant C, Duffy J, Pan D, Ogunyemi DA. Multiple sclerosis in pregnancy: prevalence, sociodemographic features, and obstetrical outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31(3): 382-7
12. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinavis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. *N Engl J Med*. 1998; 339(5): 285-91
13. Fabian M. Pregnancy in the Setting of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2016; 22(3): 837-50

14. Amato MP, Bertolotto A, Brunelli R, Cavalla P, Goretti B, Marrosu MG et al. Management of pregnancy – related issues in multiple sclerosis patients: the need for an interdisciplinary approach. *Neurol Sci.* 2017; 38(10): 1849-58
15. Houtchens MK, Kaplan TB. Reproductive Issues in MS. *Semin Neurol.* 2017; 37(6): 632-42
16. Thöne J, Thiel S, Gold R, Hellwig K. Treatment of multiple sclerosis during pregnancy – safety considerations. *Expert Opin Drug Saf.* 2017; 16(5): 523-34
17. Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the ‘treatment era’. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(5): 280-9
18. Avila M, Bansal A, Culbertson J, Peiris AN. The Role of Sex Hormones in Multiple Sclerosis. *Eur Neurol.* 2018; 80(1-2):93-9
19. Tavakolpour S, Rahimzadeh G. New Insights into the Management of Patients with Autoimmune Diseases or Inflammatory Disorders during Pregnancy. *Scand J Immunol.* 2016; 84(3): 146-9
20. Fragoso YD, Adoni T, Brooks JBB, Finkelsztejn A, da Gama PD, Grzesiuk AK et al. Practical Evidence-Based Recommendations for Patients with Multiple Sclerosis Who Want to Have children. *Neurol Ther.* 2018; 7(2): 207-32
21. Holmøy T, Torkildsen Ø. Family planning, pregnancy and breastfeeding in multiple sclerosis. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2016; 136(20): 1726-9
22. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of Multiple Sclerosis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015; 64: 13-25
23. Bove R. Women’s Issues in Multiple Sclerosis. *Semin Neurol.* 2016; 36(2): 154-62
24. Langer-Gould A, Smith JB, Hellwing K, Gonzales E, Haraszti S, Koebnick C et al. Breastfeeding, ovulatory years, and risk of multiple sclerosis. *Neurology.* 2017; 89(6): 563-9
25. Ponsonby AL, Lucas RM, van der Mei IA, Dear K, Valery PC, Pender MP, et al. Offspring number, pregnancy, and risk of a first clinical demyelinating event: The AusImmune Study. *Neurology.* 2012; 78(2): 867-74
26. Gold SM, Voskuhl RR. Pregnancy and multiple sclerosis: from molecular mechanisms to clinical application. *Semin Immunopathol.* 2016; 38(6): 709-18

27. Harazim H, Štourač P, Janků P, Zelinková H, Frank K, Dufek M et al. Obstetric anesthesia/analgesia does not affect disease course in multiple sclerosis: 10-year retrospective cohort study. *Brain Behav.* 2018; 8(9): 1-9
28. Hellwig K. Multiple sclerosis and family planning. *Neurodegener Dis Manag.* 2015; 5(6s): 39-42
29. Houtchens MK, Zapata LB, Curtis KM, Whiteman MK. Contraception for women with multiple sclerosis: Guidance for healthcare providers. *Mult Scler.* 2017; 23(6): 757-64
30. Dobson R, Dassan P, Roberts M, Giovannoni G, Nelson-Piercy C, Brex PA. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol.* 2019; 19 (2): 106-14
31. Runia TF, Neuteboom RF, de Groot CJ, de Rijke YB, Hintzen RQ. The influence of vitamin D on postpartum relapse and quality of life in pregnant multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol.* 2015; 22 (3): 479-84
32. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018; 90(17): 777-88
33. Amato MP, Portaccio E. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs.* 2015; 29 (3): 207-20
34. Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol.* 2017; 264 (6): 1035-50
35. Vadalà M, Poddighe D, Laurino C, Palmieri B. Vaccination and autoimmune diseases: is prevention of adverse health effects on the horizon? *EPMA J.* 2017; 8 (3): 295-311
36. Campins Martí M, Moraga Llop FA. Hepatitis B vaccine and multiple sclerosis. *An Esp Pediatr.* 1998; 49: 555-57
37. Juanatey A, Blanco-García L, Téllez N. Ocrelizumab: its efficacy and safety in multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 2018; 66 (12): 423-33
38. Robles-Cedeno R, Ramio-Torrenta L. Cladribine in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Rev. Neurol.* 2018; 67(9): 343-54

39. Buraga I, Popovici RE. Multiple sclerosis and pregnancy: current considerations. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014: 1-6
40. Wang CK, Lin CK, Wang TJ, Wang CY, Hsu PC, Su HY. Pregnancy and childbirth in a patient with multiple sclerosis: A case report of successful management. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018; 57(3): 447-8
41. Portaccio E, Amato MP. Breastfeeding and post-partum relapses in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2019; 1-6
42. Almas S, Vance J, Baker T, Hale T. Management of Multiple Sclerosis in the Breastfeeding Mother. *Mult Scler Int*. 2016; 2016: 1-10
43. Gholamzad M, Ebtekar M, Ardestani MS, Azimi M, Mahmodi Z, Mousavi MJ et al. A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. *Inflamm Res*. 2019; 68(1): 25-38
44. Baird JF, Sandroff BM, Motl RW. Therapies for mobility disability in persons with multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2018; 18 (6): 493-502
45. Miller AE. Switching or Discontinuing Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2016; 22(3): 851-63
46. Miller AE. Multiple sclerosis disease- modifying therapy and pregnancy. *Mult Scler*. 2016; 22 (6): 715-6
47. Geissbüler Y, Vile J, Koren. G, Guennec M, Butzkueven H, Tilson H et al. Evaluation of pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis after fingolimod exposure. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018; 11: 1-9
48. Behrangi N, Fischbach F, Kipp M. Mechanism of Siponimod: Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mode of Action. *Cells*. 2019; 8(1): 1-11
49. Dumitrescu L, Constantinescu CS, Tanasescu R. Siponimod for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20(2): 143-50
50. FDA. FDA approves new oral drug to treat multiple sclerosis. 2019
51. Montes Diaz G, Hupperts R., Fraussen J. Somers V. Dimethyl fumarate treatment in multiple sclerosis: Recent advances in clinical and immunological studies. *Autoimmun Rev*. 2018; 17(12): 1240-50

52. Friend S, Richman S, Bloomgren G, Cristiano LM, Wenten M. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol.* 2016; 16(1):150
53. Delbue S, Comar M, Ferrante P. Natalizumab treatment of multiple sclerosis: new insights. *Immunotherapy.* 2017; 9(2): 157-71
54. Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A, Zaffaroni M, Moiola L, Martinelli V et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I: Fetal risks. *Neurology.* 2018; 90(10): 823-31
55. Alroughani R, Altintas A, Al Jumah M, Sahraian M, Alsharoqi I, AITahan A et al. Pregnancy and the Use of Disease-Modifying Therapies in Patients with Multiple Sclerosis: Benefits versus Risks. *Mult Scler Int.* 2016; 2016: 1-8
56. Ciron J, Hautecoeur P, Mathis S, Neau JP. Natalizumab throughout pregnancy: Risk of low platelet count in the newborn at delivery. *Rev Neurol.* 2016; 172(2): 165-6
57. Devonshire V, Phillips R, Wass H, Da Roza G, Senior P. Monitoring and management of autoimmunity in multiple sclerosis patients treated with alemtuzumab: practical recommendations. *J Neurol.* 2018; 265(11): 2494-505
58. Frau J, Coghe G, Loreface L, Fenu G, Cocco E. New horizons for multiple sclerosis therapeutics: milestones in the development of ocrelizumab. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018; 14: 1093-9
59. Perez-Miralles FC. Daclizumab in multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 2018; 66(8): 271-82
60. Smets I, Van Deun L, Bohyn C, van Pesch V, Vanopdenbosch L, Dive D et al. Corticosteroids in the management of acute multiple sclerosis exacerbations. *Acta Neurol Belg.* 2017; 117(3): 623-33
61. Cox JL, Koepsell SA, Shunkwiler SM. Therapeutic plasma exchange and pregnancy: A case report and guidelines for performing plasma exchange in a pregnant patient. *J Clin Apher.* 2017; 32(3): 191-5
62. Rosa GR, O'Brien AT, Nogueira EAG, Carvalho VM, Paz SC, Fragoso YD. There is no benefit in the use of postnatal intravenous immunoglobulin for the prevention of relapses of multiple sclerosis: findings from a systematic review and meta-analysis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018; 76(6): 361-6

10. ANEXOS

ANEXO 1

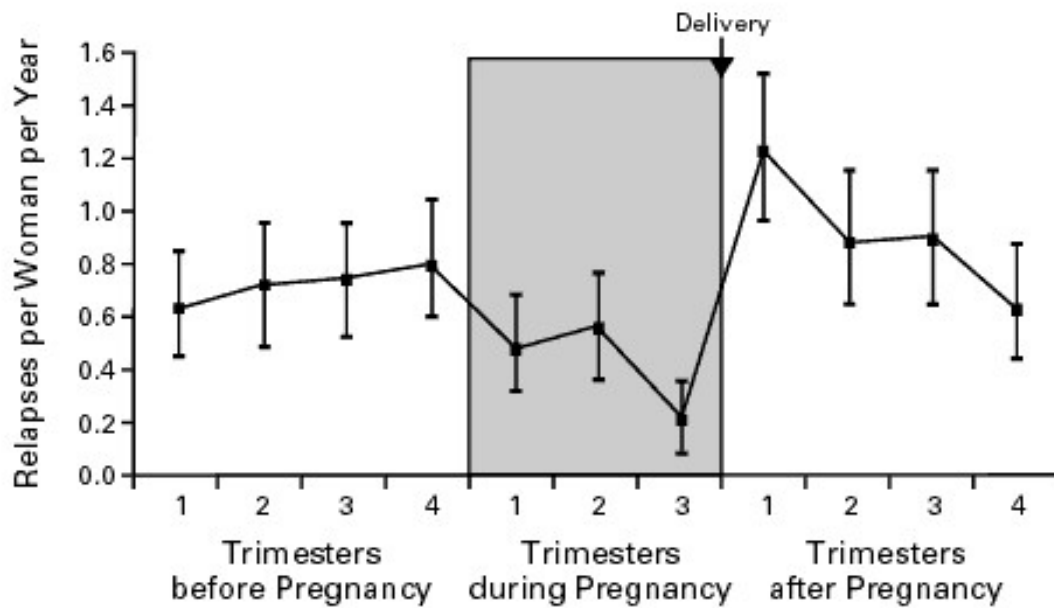


Figure 2. Rate of Relapse per Woman per Year for Each Three-Month Period before, during, and after Pregnancy in 227 Pregnancies Resulting in a Live Birth among Women with Multiple Sclerosis.

The values shown are means and 95 percent confidence intervals.

Fuente: Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinvis-Tourniaire P, Moreau T. N Engl J Med 1998; 339:285-91

ANEXO 2

	No of pregnancies	DMD	Assessment of exclusivity	Effect of breastfeeding	Other predictors of post-partum disease activity	MS-related covariates	Notes
Nelson et al. ²⁸	191	–	No	Neutral		Unadjusted	
Vukusic et al. ²	210	–	No	Neutral		Unadjusted	Milder course in breastfeeding women
Langer-Gould et al. ¹⁰	32	62% (interferons, GA)	Yes, with confirmation	Protective	–	Age; disease duration; relapse before pregnancy; DMD	Higher frequency of DMD in non-exclusive
Airas et al. ¹²	61	Unknown	Yes, without confirmation	Neutral		Unadjusted	Milder course in exclusive breastfeeding women
Portaccio et al. ¹³	302	46.4% (interferons, GA)	Yes, without confirmation	Neutral	Relapse before pregnancy; relapse during pregnancy	Age; age at MS onset; disease duration; EDSS at conception; DMD; relapse before pregnancy; relapse during pregnancy	Milder course in exclusive breastfeeding women
Hellwig et al. ¹¹	201	89% (interferons, GA, natalizumab)	Yes, with confirmation	Protective	Relapse during pregnancy	Age at onset; disease duration; DMD; relapse before pregnancy	Higher frequency of relapse during pregnancy and DMD in non-exclusive

DMD: disease modifying drugs; MS: multiple sclerosis; GA: glatiramer acetate; EDSS: Expanded Disability Status Scale.
^aFull research articles published in international peer-reviewed journals, conducted on larger samples (≥30 subjects).

Table 1. Main studies assessing the influence of breastfeeding on disease activity in multiple sclerosis.

Fuente: Portaccio E, Amato MP. Breastfeeding and post-partum relapses in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2019; 1-6

ANEXO 3

Medication and FDA class	Placental transfer	Fetal and maternal risks	Secretion in breast milk
Immunosuppressant agents			
Cyclosporin A, Class C	Yes	Fetal growth retardation, prematurity; maternal risk of hepatic and renal toxicity	Yes; avoid in lactation
Cyclophosphamide, Class D	Yes	Impaired fetal growth, axial skeleton, limbs, eyes and craniofacial malformations;	Yes; avoid in lactation
Methylprednisolone, Class C	Yes (in metabolized form)	Rare newborn immunosuppression; probably not safe in the first trimester but may be used in second and third trimesters	Yes; avoid in lactation
Dexamethasone, Class C	Yes	Neonatal leukocytosis	Yes; avoid in lactation
Azathioprine, Class D	Yes	Premature birth, respiratory distress, intrauterine growth retardation, low birth weight, neonatal immunoglobulin deficiency (few isolated case reports)	Yes; avoid in lactation
Methotrexate, Class X	Yes	Craniofacial and limb defects, CNS abnormalities (anencephaly, hydrocephalus, meningomyelocele), maternal risk of miscarriage	Yes, avoid in lactation
Mitoxantrone, Class D	Unknown	Animal data only: low birth weight, developmental kidney anomalies; increased premature birth rate	Yes, avoid in lactation
Immunomodulating agents			
Interferon β -1-b and β -1-a, Class C	Unknown	Spontaneous abortions in animals, not confirmed in humans	Minimal, may be safe in lactation
Glatiramer acetate, Class B	Unknown	None reported	Minimal, may be safe in lactation
Intravenous immunoglobulin, Class C	Yes	Probably safe in pregnancy	Unknown; may be compatible with lactation
Fingolimod, Class C	Unknown	Teratogenicity seen in animals and humans. No specific pattern observed.	Yes, avoid in lactation
Dimethyl Fumarate, Class C	Unknown	No	Unknown
Teriflunomide, Class X	Unknown	Teratogenicity seen in animals; precursor leflunomide is a known human teratogen. No malformations in humans observed thus far	Yes, avoid in lactation
Daclizumab, Class C	unknown	Embryo-fetal deaths observed in animals with early exposure. No fetal malformations in humans observed thus far	Yes, avoid in lactation
Natalizumab, Class C	Yes, via active transporter	Yes (at supratherapeutic doses in primates). Transient hematologic abnormalities in late pregnancy exposure in humans	Yes, avoid in lactation
Alemtuzumab, Class C	Yes	No human malformations seen, but thyroid monitoring necessary for mother throughout pregnancy. No evidence for spontaneous abortion or birth defects	Yes, avoid in lactation
Rituximab/Ocrelizumab, Class C	Yes	No human malformations seen; transient B cell depletion in human neonates following pregnancy exposure	Not known

Table 2. Medication safety during pregnancy

Source: Adapted and updated from Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004; 115 (1) 3-9

Fuente: Houtchens MK, Kaplan TB. Reproductive Issues in MS. *Semin Neurol.* 2017; 37:632-42

ANEXO 4

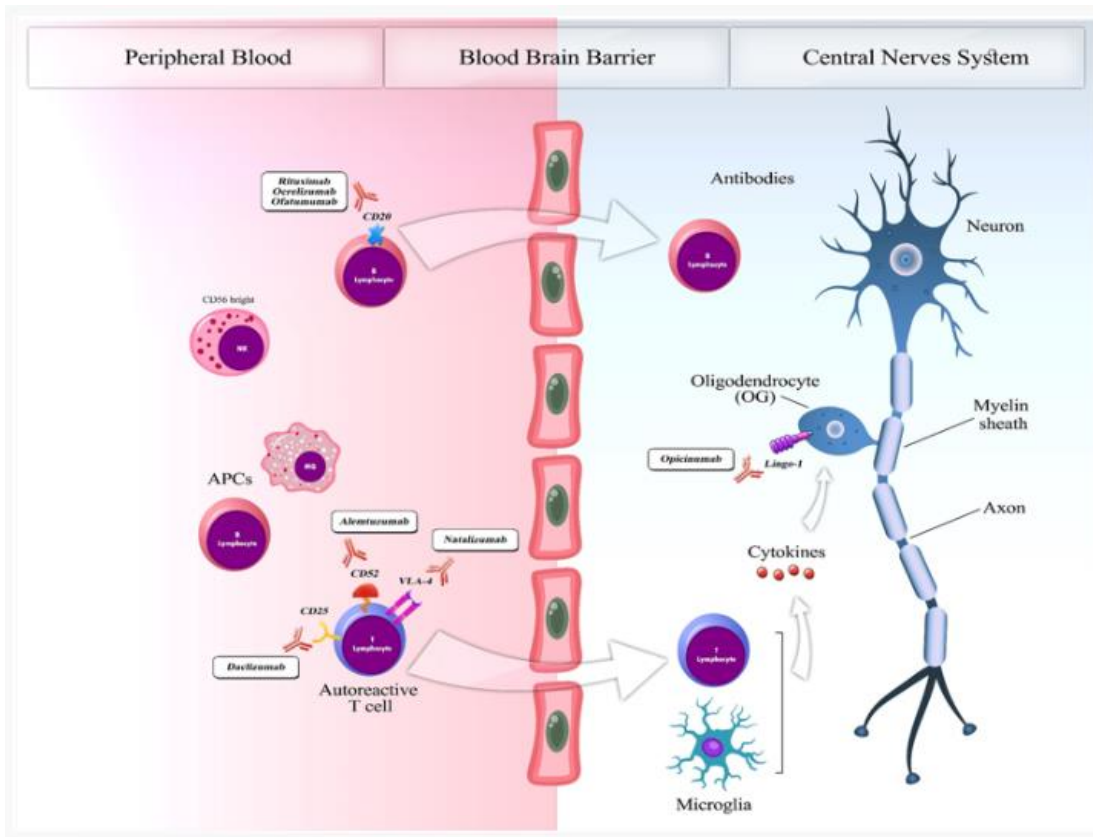


Fig 1. Therapeutic targets of monoclonal antibodies in treatment of MS. The illustration depicts schematic view of an intracranial blood vessel that goes into the CNS.
Fuente: Gholamzad M, Ebtekar M, Ardestani MS, Azimi M, Mahmodi Z, Mousavi MJ et al. A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. *Inflamm Res.* 2019; 68(1): 25-38